

Resultados perinatales adversos en mujeres mexicanas con embarazos gemelares por reproducción asistida vs gemelares espontáneos

Jorge Beltrán Montoya,* Enrique Reyes Muñoz,** Eduardo Cruz Rivera,*** Berenice López Villaseñor,*** Julio Francisco de la Jara Díaz,**** Tomás Herreras Canedo¹

RESUMEN

Antecedentes: los embarazos gemelares tienen mayor riesgo de resultados perinatales adversos que los embarazos únicos. Aún no hay consenso acerca de si los embarazos gemelares logrados por técnicas de reproducción asistida tienen peor pronóstico perinatal que los embarazos gemelares espontáneos.

Objetivo: comparar la incidencia de resultados perinatales adversos (parto pretérmino, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, anemia, peso y destino del recién nacido) en mujeres mexicanas con embarazos gemelares espontáneos *versus* gemelares logrados por técnicas de reproducción asistida.

Material y método: estudio de cohorte histórica con dos grupos; el grupo 1, con embarazos gemelares espontáneos; el grupo 2, con embarazos gemelares logrados con reproducción asistida. Se parearon 1:1 los datos por edad, semanas de gestación, índice de masa corporal y corionicitad al ingreso al control prenatal de los embarazos gemelares logrados por reproducción asistida con los espontáneos. Se compararon los resultados perinatales adversos entre grupos y se calculó la razón de momios con un intervalo de confianza de 95%.

Resultados: había 57 mujeres por grupo. Las características basales fueron similares, excepto en la nuliparidad (38.6% en el grupo 1 vs 82.5% en el grupo 2 ($p<0.0001$)). En el grupo 2 hubo mayor incidencia de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (grupo 1, 19.3%, vs grupo 2, 42.1%; RM: 2.5 (IC 95% 1.07-5.8)). Los recién nacidos del grupo 2 ingresaron a cunero con mayor frecuencia que los recién nacidos del grupo 1 (49.1% vs 35.1%; RM: 1.7 IC 95% 1.04-3.04). No hubo diferencias en otros resultados perinatales adversos.

Conclusiones: las mujeres mexicanas con embarazos gemelares logrados por reproducción asistida tienen mayor riesgo de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo que las que tienen embarazos gemelares espontáneos.

Palabras clave: embarazo gemelar, resultados perinatales, técnicas de reproducción asistida, fertilización *in vitro*.

ABSTRACT

Background: Twin pregnancies (TP) have shown a greater risk of adverse perinatal outcomes than singletons have. However, there is still no consensus about whether the TP achieved by assisted reproduction techniques (ART) have worse perinatal outcomes compared with TP achieved spontaneously.

Objective: Compare the incidence of adverse perinatal outcomes (preterm birth, premature rupture of membranes, gestational diabetes, pregnancy-induced hypertension, anemia, weight and destination of the newborn) in Mexican women with TP achieved spontaneously vs those with TP achieved by ART.

Methods: Historical cohort study with two sample groups: group 1, women with TP achieved spontaneously, and group 2, women with TP achieved by ART. Women with TP achieved by TRA were matched 1:1 with women with EG achieved spontaneously for age, weeks of gestation, chorionicity and body mass index at admission to prenatal care. Adverse perinatal outcomes were compared between the two groups and the odds ratio (OR) had a 95% confidence interval.

Results: There were 57 women per group. Baseline characteristics were similar in both groups except for nulliparity (38.6% in group 1 vs 82.5% in group 2 ($p < 0.0001$)). In group 2 there was a higher incidence of pregnancy-induced hypertension (group 1 (19.3%) vs group 2 (42.1%), OR 2.5 (95% CI 1.07-5.8)). Newborns in group 2 were admitted to nursery more often than those in group 1 (49.1% vs 35.1% OR 1.7 IC 95% 1.04-3.04). There was no difference in other adverse perinatal outcomes.

Conclusions: Mexican women with TP achieved by ART had higher risk of pregnancy-induced hypertension compared to women with TP achieved spontaneously.

Keywords: twin pregnancy, perinatal outcomes, assisted reproduction techniques, *in vitro* fertilization.

RÉSUMÉ

Antécédents: les grossesses gémellaires risquent davantage de résultats périnataux indésirables que les grossesses uniques. Il n'existe pas de consensus sur si les grossesses gémellaires réalisés par des techniques de reproduction assistée ont pire prévision périnatale que les grossesses gémellaires spontanées.

Objectif: comparer l'incidence de résultats périnatales indésirables (accouchement terme, rupture prématurée de membranes, diabète gestationnel, maladie hypertensive induite par la grossesse, anémie, poids et la destination du nouveau-né) chez des femmes mexicaines avec des grossesses gémellaires spontanées versus gémellaires réalisés par des techniques de reproduction assistée.

Matériel et méthode: étude de cohorte historique avec deux groupes; le groupe 1, avec des grossesses gémellaires spontanées; le groupe 2, avec des grossesses gémellaires réalisés avec reproduction assistée. L'un et l'autre 1:1 les données par âge, semaines de la gestation, indice de masse corporelle et corionicidité au revenu au contrôle prénatal des grossesses gémellaires réalisés par reproduction assistée avec les spontanés. Ont été comparés les résultats périnataux indésirables entre groupes et on a calculé la odd ratio avec un intervalle de confiance de 95%.

Résultats: avait 57 femmes par groupe. Les caractéristiques initiales ont été similaires, sauf dans la nullipare (38.6% dans le groupe 1 versus 82.5% dans le groupe 2 ($p<0,0001$]). Dans le groupe 2 il y a eu une incidence plus élevée de maladie hypertensive induite par la grossesse (Groupe 1, 19.3% versus Groupe 2, 42.1%; OR: 2.5 (IC 95% 1.07 ci-dessus-5.8)). Les nouveau-nés du groupe 2 ont pénétré à berceau plus fréquemment que les nouveau-nés du groupe 1 (49.1% versus 35.1%; OR: 1.7 IC à 95% 1.04-3.4). Il n'y a eu différences dans d'autres résultats périnataux indésirables.

Conclusions: les femmes mexicaines avec des grossesses gémellaires réalisées par reproduction assistée sont plus à risque de maladie hypertensive induite par la grossesse que celles qui ont des grossesses gémellaires spontanées.

Mots clés: grossesse jumeaux, résultats périnataux, techniques de reproduction assistée, fécondation in vitro.

RESUMO

Antecedentes: a gravidez gemelar têm um risco aumentado de eventos adversos perinatais que gestações únicas. Ainda não há consenso sobre se a prenhez gemelar alcançados por técnicas reprodução assistida têm um pior prognóstico perinatal espontânea que gravidez gemelares.

Objetivo: comparar a incidência de resultados perinatais adversos (parto prematuro, ruptura prematura de membranas, diabetes gestacional, doença hipertensiva induzida pela gravidez, anemia, peso e o destino dos recém-nascidos) em mulheres mexicanas com gravidez espontânea gemelar versus reprodução assistida.

Material e Método: estudo de coorte histórica com dois grupos; o grupo 1, com prenhez gemelar espontânea; grupo 2, com prenhez gemelar alcançado com reprodução assistida. Foram pareados 1:1 os dados por idade, semanas de gestação, o índice de massa corporal e corionicididade entrar no cuidado pré-natal de prenhez gemelar alcançados por reprodução assistida com a espontânea. Os resultados foram comparados entre os grupos perinatais adversos e odds ratio com intervalo de confiança de 95 %.

Resultados: houve 57 mulheres por cada grupo. As características basais foram semelhantes, exceto no nuliparidade (38,6 % no grupo 1 vs 82,5 % no grupo 2 ($p<0,0001$)). No grupo 2 houve uma maior incidência de doença hipertensiva induzida pela gestação (grupo 1, 19,3 %, vs grupo 2, 42,1 %; RM: 2,5 (IC 95% 1,07 -5,8)). Nascidos no grupo 2 foram internadas há três principais áreas de cuidados: mais frequentemente do que bebês no grupo 1 (49,1 % vs 35,1 %; RM: 1,7 IC 95% 1,04 -3,04). Não houve diferenças em outros desfechos perinatais adversos.

Conclusões: as mulheres mexicanas com prenhez gemelar alcançados por reprodução assistida estão sob maior risco de doença hipertensiva induzida pela gestação espontânea que aqueles com gestações gemelares.

Palavras-chave: gravidez gemelar, resultados perinatais, reprodução assistida, fertilização in vitro.

* Jefe del Departamento de Tococirugía y Urgencias.

** Ginecoobstetra, biólogo de la Reproducción, investigador en Ciencias Médicas.

*** Residente de Biología de la Reproducción Humana.

**** Subdirector de Investigación en Reproducción Humana.

¹ Subdirector de Ginecología y Obstetricia.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. México, DF.

Correspondencia: Dr. Enrique Reyes Muñoz. Instituto Nacional de Perinatología, Coordinación de Endocrinología. Montes Urales 800, colonia Lomas Virreyes. México 11000, DF. Correo electrónico: dr.enriquereyes@gmail.com

Recibido: 9 de enero 2012. Aceptado: 26 de abril 2012.

Este artículo debe citarse como: Beltrán-Montoya J, Reyes-Muñoz E, Cruz-Rivera E, López-Villaseñor B, De la Jara-Díaz JF, Herrerías-Canedo T. Resultados perinatales adversos en mujeres mexicanas con embarazos gemelares por reproducción asistida vs gemelares espontáneos. Ginecol Obstet Mex 2012;80(7):445-453.

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

Desde el primer nacimiento logrado por fertilización *in vitro* en 1978, la demanda de reproducción asistida ha aumentado progresivamente a escala mundial,³ lo que también incrementó el número de embarazos gemelares y múltiples.² Los embarazos gemelares representan mayores riesgos perinatales y neonatales, en particular debido al nacimiento pretérmino y a sus consecuencias neonatales.^{1,4,5} Entre 15 y 30% de los embarazos logrados por reproducción asistida son gemelares; de ellos, sólo 1.5 a 4.5% son monocoriales.^{2,3}

Diversos autores han analizado los resultados perinatales comparando los embarazos gemelares espontáneos con los logrados por alguna técnica de reproducción asistida. Sin embargo, los resultados han sido controvertidos e incluso contradictorios. Algunos autores reportan menor morbilidad y mortalidad maternofetal en las mujeres con embarazos gemelares logrados por reproducción asistida que en los espontáneos, mientras otros autores encuentran una asociación inversa⁴ o no encuentran diferencias entre los dos grupos.^{6,7}

Las diferencias en algunos casos parecen deberse, principalmente, a características generales de las mujeres que recibieron técnicas de reproducción asistida: edad, índice de masa corporal, paridad, causa de infertilidad, tratamientos de infertilidad y corionicidad.⁶⁻⁹ Algunos autores han estudiado si existe alguna influencia perjudicial de la técnica de reproducción asistida en los resultados perinatales; sin embargo, hasta el momento no se han encontrado diferencias debidas a las técnicas.^{7,8}

El objetivo de este estudio es comparar los resultados perinatales adversos en los embarazos gemelares logrados con técnicas de reproducción asistida con los embarazos gemelares espontáneos pareándolos por edad materna, índice de masa corporal, semanas de gestación y corionicidad al ingresar al control prenatal.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio de cohorte histórica; se incluyeron 114 mujeres con embarazo gemelar con vitalidad corroborada por ultrasonido a su ingreso al control prenatal en nuestra institución de enero de 2005 a diciembre de 2009. Se integraron dos grupos: el grupo 1 de embarazos gemelares logrados espontáneamente y el grupo 2 de embarazos gemelares por reproducción asistida (inseminación intrauterina o fertilización *in vitro*). Se estudió el grupo de embarazos gemelares logrados por reproducción asistida y se parearon los resultados aleatoriamente 1 a 1 por edad, índice de masa corporal, semanas de gestación y corionicidad al ingreso al control prenatal, con los de los embarazos gemelares espontáneos.

El control prenatal consistió en consultas cada cuatro semanas hasta las 30 semanas de gestación. Después, cada dos semanas hasta las 36 semanas de gestación y cada semana hasta el término de acuerdo con las normas institucionales. Al ingreso al control prenatal se realiza-

ron los exámenes prenatales básicos: biometría hemática completa, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina y ácido úrico), examen general de orina, grupo sanguíneo y fenotipo Rh, VDRL, citología cervicovaginal y al menos un ultrasonido obstétrico por cada trimestre de embarazo. En cada consulta se registró el peso, la tensión arterial, la vitalidad, la actividad uterina, los datos clínicos de amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, infecciones genitourinarias, rotura prematura de membranas u otras complicaciones perinatales.

La edad de la paciente se consideró como los años cumplidos al ingreso al control prenatal. Las semanas de gestación se calcularon en función de la fecha de la última menstruación referida por la paciente o por medio del ultrasonido de no conocerla. El índice de masa corporal se calculó dividiendo el peso en kilogramos entre la talla en metros de acuerdo con los datos registrados en la primera consulta prenatal.² La corionicidad se determinó mediante ultrasonido en el primer trimestre o por el reporte histopatológico cuando fue posible.

VARIABLES DE DESENLAZ

Se consideró como desenlace primario la proporción de nacimientos pretérmino (nacimiento después de las 20 y antes de las 37 semanas de gestación). Como desenlaces secundarios se analizaron los resultados perinatales adversos: aborto (terminación del embarazo \leq 20 semanas de gestación), rotura prematura de membranas (rotura de membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto), amenaza de parto pretérmino (seis o más contracciones uterinas en una hora con modificaciones cervicales, después de las 20 y antes de las 37 semanas de gestación), diabetes gestacional (definida por dos o más valores alterados en una curva de tolerancia oral a la glucosa de tres horas con carga de 100 g, ayuno: 95 mg/dL, 1 hora: 180 mg/dL, 2 horas: 155 mg/dL y 3 horas: 140 mg/dL), enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo (hipertensión gestacional: embarazo $>$ 20 semanas de gestación con presión arterial \geq 140/90 mmHg sin proteinuria demostrable; preeclampsia: embarazo $>$ 20 semanas de gestación con presión arterial \geq 140/90 mmHg y proteinuria $>$ 300 mg en orina de 24 horas o proteinuria 1+ o más en la tira reactiva o examen general de orina), malformaciones fetales (defectos congénitos demostrables al nacimiento), anemia (hemoglobina \leq 12 g/dL), vía de terminación del embarazo, peso y talla de los recién nacidos, destino de los

recién nacidos y complicaciones puerperales (infección de herida quirúrgica, infección de vías urinarias, hemorragia obstétrica e hysterectomía obstétrica). Todas las variables se definieron de acuerdo con la norma institucional.

Se excluyeron mujeres con enfermedades concomitantes: diabetes mellitus pregestacional, hipertensión arterial sistémica crónica, lupus eritematoso sistémico, insuficiencia renal crónica, hipertiroidismo, epilepsia, síndrome antifosfolípido y oncológicas.

Tamaño de la muestra

Para encontrar una diferencia de 20% en la proporción de nacimientos pretérmino con alfa de 0.05 y beta de 0.20 y un poder estadístico de 80%, se requerían 48 mujeres por grupo, por lo que se decidió estudiar a las mujeres con embarazo gemelar logrado por técnicas de reproducción asistida en un periodo de cinco años.

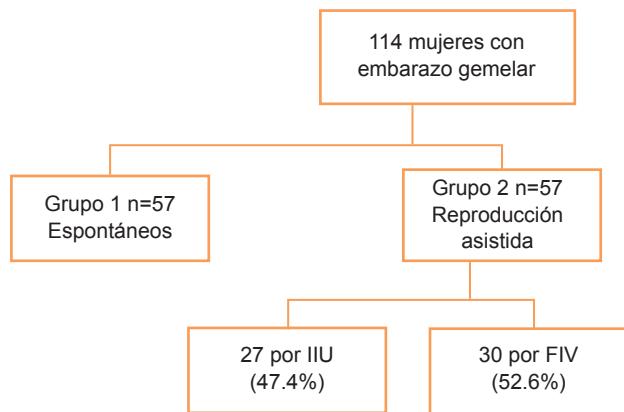
Análisis estadístico

Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas y frecuencias con porcentajes para variables cualitativas. Las variables cuantitativas se compararon con la prueba t de Student o con la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes de acuerdo con la distribución específica. Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de la χ^2 o exacta de Fisher; se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$. Por último, se realizó una regresión logística binaria con cálculo de razón de momios con intervalo de confianza de 95% para los resultados perinatales. El análisis se realizó con el software SPSS versión 15.

RESULTADOS

Se estudiaron 114 mujeres; 57 en cada grupo, la distribución de mujeres con embarazo gemelar se muestra en la Figura 1.

En el Cuadro 1 se muestran las características basales de ambos grupos. Se observa que no hay diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a edad, semanas de gestación, índice de masa corporal y corionicidad al ingreso al control prenatal. Las mujeres en el grupo 2 fueron, en su mayoría, nulíparas (82.5%), pero no en el grupo 1 (38.6%), $p < 0.0001$. De las mujeres con embarazo espontáneo, 29.8% tenían antecedente de dos o más nacimientos; en el otro grupo, sólo 3.5% tenía el mismo antecedente



IIU = inseminación intrauterina FIV= fertilización *in vitro*

Figura 1. Distribución de mujeres con embarazo gemelar por grupo y forma de concepción.

($p < 0.0001$). El número de consultas prenatales fue similar en ambos grupos, con promedio de 6.3 ± 1.4 y 6.3 ± 2.3 en los grupos 1 y 2, respectivamente ($p=0.927$). La ganancia de peso durante el embarazo fue de 12.4 ± 5.6 kg y 11.6 ± 3.5 kg, respectivamente ($p=0.54$).

En el Cuadro 2 se muestran la incidencia y la razón de momios para resultados perinatales adversos en mujeres con embarazo gemelar espontáneo comparados con los de los embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida con terminación después de las 20 semanas de gestación. Se observa una ligera mayor tendencia al parto pretérmino en el grupo 2 (64.2%) que en el grupo 1 (52.6%), pero sin diferencias estadísticamente significativas. La tendencia a la rotura prematura de membranas, la amenaza de parto pretérmino y la diabetes gestacional fueron muy similares en ambos grupos. En el grupo 1 hubo un caso de malformación fetal (1.8%) y en el grupo 2 hubo dos casos (3.5%), lo que no representa una diferencia significativa ($p=0.55$).

Hubo 11 casos (19.3%) de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en el grupo 1 contra (37.5%) en el grupo 2 ($p=0.05$, RM: 2.5, IC 95% 1.07-5.8). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de hipertensión gestacional o preeclampsia al analizarla en forma individual.

En el grupo 1 hubo 113 recién nacidos vivos de 114 esperados (99.1%), en tanto que en el grupo 2 hubo 105 recién nacidos vivos de 112 esperados (93.7%), ($p=$

Cuadro 1. Características basales al ingreso al control prenatal de mujeres con embarazo gemelar espontáneo comparadas con las de embarazo gemelar por reproducción asistida

Característica	Grupo 1 Espontáneos (n=57)	Grupo 2 Reproducción asistida (n=57)	p*
Edad	31.6 ± 4.5	32.5 ± 4.5	0.295
Semanas de gestación	11.3 ± 2.4	10.7 ± 5.0	0.491
Peso al ingreso	64.5 ± 7.5	64.7 ± 9.2	0.927
Talla al ingreso	155.4 ± 5.26	155.0 ± 7.1	0.678
Índice de masa corporal	26.7 ± 3.1	26.9 ± 3.0	0.752
<i>Corionicidad</i>			
Monocorial-biamniótica	2 (3.5%)	2 (3.5%)	1.000
Bicorial-biamniótica	55 (96.5%)	55 (96.5%)	1.000
Paridad			
Nulíparas	22 (38.6%)	47 (82.5%)	< 0.0001
Primíparas	18 (31.6%)	8 (14.0%)	0.532
Dos o más nacimientos previos	17 (29.8%)	2 (3.5%)	< 0.0001

Valores expresados en media ± desviación estándar o frecuencia y porcentaje.

*T de Student o χ^2 .**Cuadro 2.** Incidencia y razón de momios para resultados perinatales adversos en mujeres con embarazo gemelar espontáneo comparados con los de embarazos gemelares por reproducción asistida con terminación mayor de 20 semanas de gestación

Resultado perinatal	Grupo 1 Espontáneos n=57 (%)	Grupo 2 Reproducción asistida n=56 (%)	p*	RM (IC 95%)
Parto pretérmino	30 (52.6)	36 (64.2)	0.28	1.6 (0.7-3.4)
Rotura prematura de membranas	7 (12.3)	9 (16)	0.75	1.3 (0.4 - 3.9)
Amenaza de parto pretérmino	26 (45.6)	20 (35.7)	0.37	0.6 (0.3-1.4)
Diabetes mellitus gestacional	7 (12.3)	7 (12.5)	0.80	1.02 (0.3-3.1)
EHIE ¹	11 (19.3)	21 (37.5)	0.05	2.5 (1.07-5.8)
Hipertensión gestacional	0 (0)	6 (10.7)	0.06	7.9 (0.9-67.1)
Preeclampsia	11 (19.3)	15 (26.7)	0.47	1.5 (0.6-3.7)
Anemia	17 (30.0)	12 (21.4)	0.42	0.6 (0.2-1.5)

Valores expresados en frecuencias, n y porcentajes (%).

¹Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.*Prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher.

0.06). La mayor tendencia de recién nacidos vivos en el grupo 1 no representa una diferencia estadísticamente significativa.

El número de semanas de gestación hasta la terminación del embarazo fue 35.6 ± 2.4 para el grupo 1 y 34.4 ± 4.6 para el grupo 2 ($p=0.61$). Esta información se muestra en el Cuadro 3. Se observa mayor número de embarazo a término en el grupo 1 que en el grupo 2 (47.4% contra 35.1%) sin diferencia significativa.

El peso promedio de los recién nacidos vivos fue de $2,289.5 \pm 484$ g en el grupo 1 contra $2,270.9 \pm 466$ g en el grupo 2, con un valor de $p = 0.773$. En el Cuadro 4 se muestra la distribución según el peso de los recién nacidos vivos.

El Cuadro 5 muestra el destino de los recién nacidos. Hubo mayor tendencia a enviar productos al departamento de Patología en el grupo 2 que en el grupo 1, pero sin diferencia significativa. En el grupo 1 se envió un feto al

Cuadro 3. Semanas de gestación a la terminación del embarazo. Datos de mujeres con embarazo gemelar espontáneo comparados con los de mujeres con embarazo gemelar por reproducción asistida

Semanas de gestación	Grupo 1 espontáneos n=57 (%)	Grupo 2 TRA n=57 (%)	p*
1 a 20 semanas	0 (0)	1 (1.8)	1.000
20.1 a 26 semanas	0 (0)	3 (5.3)	0.598
26.1 a 31.6 semanas	5 (8.7)	3 (5.3)	0.714
32 a 36.6 semanas	25 (43.9)	30 (52.5)	0.453
> 37 semanas	27 (47.4)	20 (35.1)	0.254

Valores expresados en frecuencias n y porcentajes (%).

*Prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher.

departamento de Patología por óbito (0.9%) contra siete fetos en el grupo 2 (6.2%) ($p=0.06$), uno por óbito (0.9%) y seis por inmadurez con muerte intraparto.

Hubo cinco complicaciones puerperales en el grupo 1 y diez en el grupo 2. En el grupo 1 hubo dos casos (3.5%) de hemorragia obstétrica o histerectomía obstétrica, mientras que hubo seis en el grupo 2 (10.5%), sin diferencia significativa ($p=0.271$). El resto de las complicaciones consistieron en infección de vías urinarias y de herida quirúrgica sin diferencia significativa entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

Una de las principales interrogantes es si los resultados perinatales de los embarazos gemelares logrados por reproducción asistida tienen peor pronóstico que los embarazos gemelares espontáneos y si esto se debe a las características basales de las mujeres que reciben

alguna técnica de reproducción asistida o a la técnica realizada *per se*.^{6,7}

Varios autores coinciden en que las mujeres que logran un embarazo gemelar por técnicas de reproducción asistida son de mayor edad e índice de masa corporal, y en su mayoría nulíparas, en comparación con mujeres con un embarazo gemelar espontáneo. Se considera que esto podría tener repercusiones en los resultados perinatales adversos.^{4,7,8} Sin embargo, hay estudios que muestran que no hay diferencia alguna pese a la brecha en edades.⁹ En este estudio, los resultados de las mujeres con un embarazo gemelar por técnicas de reproducción asistida fueron pareados con los de las mujeres con un embarazo gemelar espontáneo en cuanto a edad, semanas de gestación, índice de masa corporal y corionicidad al ingreso al control prenatal. Al parear los resultados de acuerdo con las posibles variables confusoras, disminuyen los posibles sesgos que pudieron presentarse en otros estudios.³

Cuadro 4. Distribución según el peso de los recién nacidos vivos de mujeres con embarazo gemelar espontáneo comparado con el de mujeres con embarazo gemelar por reproducción asistida

Peso de los recién nacidos (g)	Grupo 1 Espontáneos n= 113 (%)	Grupo 2 TRA n=105 (%)	p*
500 – 1499	11 (9.7)	9 (8.5)	0.95
1500 – 2499	56 (49.5)	63 (60.0)	0.158
> 2500	46 (40.7)	33 (31.4)	0.199

Valores expresados en frecuencias n y porcentajes %.

*Prueba de la χ^2 .

Cuadro 5. Destino de los recién nacidos de más de 20 semanas de gestación de mujeres con embarazo gemelar espontáneo comparado con los recién nacidos vivos de mujeres con embarazo gemelar por reproducción asistida

Destino	Grupo 1 espontáneos n=114 (%)	Grupo 2 TRA n=112 (%)	p*	RM (IC 95%)
Alojamiento conjunto	24 (21.0)	15 (13.4)	0.17	1.7 (0.85-3.4)
Cunero	40 (35.1)	55 (49.1)	0.04	1.7 (1.04-3.04)
UCIREN	41 (36.0)	31 (27.7)	0.16	0.6 (0.38-1.19)
UCIN	8 (7)	4 (3.6)	0.39	0.5 (0.14-1.6)
Patología óbito inmaduros	1 (0.9)	7 (6.2)	0.06	7.5 (0.91-62.2)
	1 (0.9)	1 (0.9)	0.48	1.1 (0.06-16.3)
	0 (0)	6 (5.3)	0.06	7.5 (0.91-62.2)

Valores expresados en frecuencias (n) y porcentajes (%).

*Prueba de la χ^2 o prueba exacta de Fisher.

RM= razón de momios.

Los principales resultados de nuestro estudio sugieren que los embarazos gemelares logrados por técnicas de reproducción asistida tienen resultados perinatales adversos similares a los embarazos gemelares espontáneos, excepto por incremento en la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.

Los resultados de este estudio relacionados con la enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo son similares a los reportados por diversos autores.^{4,6,9,10} Probablemente, la mayor frecuencia de este padecimiento en mujeres con un embarazo gemelar por reproducción asistida se deba a que la mayoría eran nulíparas (82.5%) al ingreso al control prenatal, lo que ocurre con el grupo de mujeres con embarazo gemelar espontáneo (38.6%). La nuliparidad es un factor de riesgo conocido para enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo.¹¹ No fue posible parear los datos relacionados en nuestro estudio.

Si bien en nuestro estudio hubo menor frecuencia de recién nacidos vivos en el grupo 2, debido principalmente al mayor número de recién nacidos inmaduros (entre las semanas 21 y 24 de gestación), no hubo diferencias significativas. Esto concuerda con lo publicado por diferentes autores.^{3,6-9} Joy y colaboradores no encontraron diferencias significativas en la mortalidad neonatal entre embarazos gemelares espontáneos y embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida, pero sí incremento de la mortalidad neonatal (RM: 4.20,1.40-12.56, p<0.05) en mujeres con embarazo gemelar logrado con inductores de ovulación, lo que concuerda con el reporte de Morcel y colaboradores.^{7,9} Sin embargo, Daniel y colaboradores, después de analizar

los datos de embarazos gemelares con resolución posterior a las 23 semanas de gestación, no encontraron diferencias en la mortalidad fetal o neonatal en embarazos gemelares naturales comparados con los que utilizaron inductores de ovulación; aunque identificaron mayor frecuencia de mortalidad fetal en los embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida.¹² Hay mucha disparidad entre los diferentes estudios que realizaron en cuanto al tamaño de muestra y el control de las variables de edad, paridad e índice de masa corporal que utilizan. Para comprobar nuestros resultados es necesario realizar estudios con el tamaño de muestra y el control de variables confusoras adecuado y enfocarlos a evaluar la mortalidad fetal o neonatal de los embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida.

En relación con el destino inmediato de los recién nacidos vivos, se observó una ligera tendencia del alojamiento conjunto entre los recién nacidos del grupo 1 y mayor tendencia a enviar a los recién nacidos del grupo 2 a cunero para vigilancia, sin alcanzar diferencias significativas. Esto podría explicarse por la mayor frecuencia de recién nacidos de término y peso mayor a 2,500 g en el grupo 1, aunque no hay tampoco diferencias significativas. Los datos del destino inmediato de los recién nacidos vivos a la unidad de cuidados intermedios y la unidad de cuidados intensivos neonatales fueron similares en ambos grupos.

No se encontraron diferencias en el resto de los resultados perinatales adversos. Se observó mayor tendencia de nacimientos pretérmino en el grupo 2, pero ésta no fue significativa. Se confirmó lo reportado por Kanat-Pektaş y colaboradores, quienes identificaron una tasa de nacimien-

to pretérmino similar en el grupo de embarazos gemelares espontáneos y los logrados por técnicas de reproducción asistida.⁴ Sin embargo, McDonald y colaboradores reportaron que los embarazos gemelares logrados por fertilización *in vitro* tienen mayor riesgo de parto pretérmino que los embarazos gemelares espontáneos (riesgo relativo 1.23, IC 95% 1.09, 1.41) al parear los datos de acuerdo con la edad materna.⁵

Otros autores también reportan resultados perinatales adversos similares entre embarazos gemelares espontáneos y los de reproducción asistida en cuanto a parto pretérmino, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional y edad gestacional al nacimiento.^{4,9,10} Esto concuerda con los resultados de nuestro estudio.

No se encontraron diferencias significativas en el peso de los recién nacidos vivos entre ambos grupos. Otros autores tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto al peso al nacimiento entre embarazos gemelares espontáneos y los logrados por reproducción asistida.^{4,5,7,9}

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones: *a)* el tamaño de la muestra fue calculado para encontrar una diferencia de 20% en la incidencia de parto pretérmino y esto no permitió evaluar todos los desenlaces perinatales con un adecuado poder estadístico; *b)* no fue posible controlar la paridad debido a que la mayoría de las mujeres con embarazo por reproducción asistida tiene antecedentes de infertilidad y, por lo tanto, son nulíparas al ingreso al control prenatal.

Se sugiere realizar estudios prospectivos y multicéntricos que incluyan mujeres con embarazos gemelares espontáneos, embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida de baja complejidad y embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida de alta complejidad; que la muestra sea de tal tamaño que permita controlar las limitaciones mencionadas y obtener conclusiones con sustento científico.

Hay interrogantes acerca del desarrollo a mediano y largo plazo de los recién nacidos de embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida. En nuestra institución sólo se hace el seguimiento de los recién nacidos hasta que dejan el hospital. Nuestra institución no cuenta con un servicio de seguimiento pediátrico posterior al egreso hospitalario en todos los casos. Por lo tanto, no conocemos el curso de los recién nacidos a mediano y largo plazo. Se sugiere realizar estudios prospectivos de seguimiento pediátrico en todos los recién nacidos vivos

por técnicas de reproducción asistida para esclarecer estas cuestiones.

CONCLUSIONES

Las mujeres mexicanas con embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida tienen mayor riesgo de enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en comparación con mujeres con embarazos gemelares espontáneos. Probablemente este resultado perinatal adverso se incrementa debido a que las mujeres con embarazos gemelares por técnicas de reproducción asistida son predominante nulíparas y no a la técnicas de reproducción asistida *per se*. El resto de resultados perinatales adversos son similares en ambos grupos.

REFERENCIAS

1. Choi SH, Park YS, Shim KS, et al. Recent trends in the incidence of multiple births and its consequences on perinatal problems in Korea. *J Korean Med Sci* 2010;25:1191-1196.
2. Kozinszky Z, Zadori J, Orvos H, Katona M, Pal A, et al. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;83:850-856.
3. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW, Tasca RJ. Infertility assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2007;109:967-976.
4. Kanat-Pektaş M, Kunt C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. Perinatal and first year outcomes of spontaneous versus assisted twins: a single center experience. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278:143-147.
5. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, et al. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;148:105-113.
6. Yang H, Choi YS, Nam KH, Kwon JY, Park YW, et al. Obstetric and perinatal outcomes of dichorionic twin pregnancies according to methods of conception: spontaneous versus in-vitro fertilization. *Twin Res Hum Gen* 2011;14:98-103.
7. Joy J, McClure N, Cooke IE. A comparison of spontaneously conceived twins and twins conceived by artificial reproductive technologies. *J Obstet Gynecol* 2008;28:580-585.
8. Hansen M, Colvin L, Pettersson B, Kurinczuk JJ, Klerk N, et al. Twins born following assisted reproductive technology: perinatal outcome and admission to hospital. *Hum Reprod* 2009;24:2321-2331.
9. Morcel K, Lavoué V, Beuchée A, Le Lannou D, Poulain P, et al. Perinatal morbidity and mortality in twin pregnancies with dichorionic placentas following assisted reproductive techniques or ovarian induction alone: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;153:138-142.

10. Barros-Delgadillo JC, Alvarado-Méndez LM, Gorbea-Chávez V, Villalobos-Acosta S, Sánchez-Solis V, et al. 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.
11. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565-572.
12. Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, et al. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000;74:683-689.