



# Complicaciones neonatales asociadas a técnicas de reproducción asistida en el Hospital Español de México

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

<sup>1</sup> Médico Residente de la Especialidad de Neonatología, Facultad Mexicana de Medicina Universidad la Salle; <sup>2</sup> Pediatra-Neonatólogo, Jefe de la División de Pediatría y Neonatología; <sup>3</sup> Pediatra-Neonatólogo, Jefa de Cunero Fisiológico. Pediatra-Neonatólogo; <sup>4</sup> Pediatra-Neonatólogo; <sup>5</sup> Maestra en Salud Pública y Pediatra. Hospital Español de México, Ciudad de México.

## RESUMEN

**Introducción:** La infertilidad afecta entre dos y 25% de la población en edad reproductiva. **Objetivo:** Describir las complicaciones fetales asociadas a técnicas de reproducción asistida (TRA) y determinar las diferencias con respecto a los embarazos espontáneos en el Hospital Español de México. **Material y métodos:** Estudio prospectivo, conformado por dos cohortes, se incluyeron los recién nacidos únicos vivos cuyo nacimiento se dio en un periodo de un año para determinar la asociación entre ser producto de TRA y sus complicaciones neonatales. Se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medias así como la desviación estándar para variables continuas, comparando los grupos utilizando Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y t de Student respectivamente. Además se utilizaron modelos de Poisson multivariados. **Resultados:** Se incluyeron 1,584 recién nacidos, de éstos 1,365 (86.2%) fueron embarazos espontáneos y 219 (13.8%) mediante TRA. En los neonatos obtenidos por TRA

## ABSTRACT

**Background:** Infertility affects 2 to 25% of the reproductive age population. **Objective:** To describe fetal complications associated with assisted reproduction techniques (ART) and determine their differences between spontaneous pregnancies and ART at the Hospital Español de México. **Material and methods:** Prospective cohort study, we included all singleton newborns in a period of one year. Frequencies and percentages were calculated; mean and standard deviation for continuous variables Chi square, Student's t-test and multivariate Poisson models were used for the inferential analysis. **Results:** We included 1,584 newborns, from which 1,365 (86.2%) were conceived spontaneously and 219 (13.8%) with ART. We found that there was an increased risk of neonatal complications such as prematurity (18.9%), neonatal jaundice (10.7%) and admissions to a neonatal intensive care unit (14.3%), as well as higher incidence of complications associated to pregnancy

\* **Correspondencia:** AMH, alejandro\_mlh@hotmail.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no tienen.

**Citar como:** Moguel-Hernández A, Tietzsch-Escalante P, Iglesias-Leboreiro J, Bernárdez-Zapata I, Ramírez-Haua JL, Braverman-Bronstein A. Complicaciones neonatales asociadas a técnicas de reproducción asistida en el Hospital Español de México. Rev Mex Pediatr 2017; 84(5):182-188.

[Neonatal complications associated to assisted reproductive techniques at the Hospital Español of Mexico]

se observó mayor incidencia en las complicaciones neonatales, nacimiento pretérmino (18.9%), ictericia neonatal (10.7%) e ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (14.3%) así como de morbilidad durante el embarazo como enfermedad hipertensiva (12.9%) y la diabetes gestacional (6.9%). **Conclusiones:** Los recién nacidos obtenidos de embarazos por TRA tienen mayor riesgo de complicaciones que los embarazos espontáneos.

**Palabras clave:** Cohorte, recién nacido, complicaciones neonatales, técnicas reproducción asistida.

such as gestational hypertension (12.9%) and gestational diabetes (6.9%) among ART. **Conclusions:** Newborns from ART are at higher risk of complications than spontaneous pregnancies.

**Key words:** Cohort, newborn, neonatal complications, assisted reproductive techniques.

## INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema que se presenta en todos los países del mundo, siendo una condición que afecta entre dos y 25% de las parejas en edad reproductiva.<sup>1,2</sup> A partir del nacimiento de Louise Brown en 1978 y a pesar de que no se contaba con gran información sobre las técnicas de reproducción asistida (TRA) y los posibles efectos adversos tanto maternos como fetales, la fertilización *in vitro* se convirtió en el método más eficaz para el tratamiento de la infertilidad.<sup>2,3</sup> Existen TRA tales como la inseminación artificial, la inducción de la ovulación, la fecundación *in vitro* y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides, estos dos últimos son métodos de manipulación de los gametos en un laboratorio.<sup>4</sup>

Tras el conocimiento de las TRA, los embarazos mediante estas técnicas se han incrementado en los últimos años, alcanzando una prevalencia hasta de 1-4% de todos los nacimientos en países desarrollados; en algunas ciudades europeas esta prevalencia es de 2-3%, mientras que en Estados Unidos de Norteamérica oscila entre 0.7 y 3% de los embarazos.<sup>3,4</sup> En México se ha registrado un aumento de 20 a 30% de embarazos gemelares y de 30 a 40% en embarazos múltiples (tres o más productos) de mujeres que han sido sometidas a algún tipo de TRA.<sup>5</sup>

En general, los productos concebidos con ayuda de TRA suelen tener buen pronóstico; sin embargo, existe mayor riesgo de desarrollar complicaciones, tales como abortos espontáneos, gestaciones múltiples, recién nacidos de peso bajo o extremadamente bajo al nacimiento, partos pretérmino y defectos congénitos.<sup>5</sup>

En nuestro país no se cuenta con información amplia sobre las complicaciones en recién nacidos (RN) únicos asociadas a TRA en poblaciones grandes; en un estudio publicado en el 2013 se describen 654 neonatos gemelares, el cual fue realizado por el Instituto Nacional

de Perinatología (INPER), que es un hospital público.<sup>5</sup> Por lo que el objetivo de este trabajo es determinar las complicaciones neonatales asociadas a TRA en el Hospital Español de México, el cual es un hospital privado.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo que incluyó a todos los RN vivos únicos que nacieron en el Hospital Español de México en el periodo comprendido del 1º de enero al 31 de diciembre de 2016 para determinar la asociación entre ser producto de técnicas de reproducción asistida y las distintas complicaciones neonatales. Este estudio no requirió financiamiento.

Toda la información basal fue obtenida de los expedientes clínicos y se dio seguimiento a los pacientes durante su estancia hospitalaria para registrar la presencia de complicaciones conforme surgían. La variable independiente de interés fue el uso materno de técnicas de reproducción asistida. Por lo tanto, se clasificó a los RN en dos grupos: productos de TRA (inseminación artificial, fecundación *in vitro*, inducción de la ovulación o inyección intracitoplásmica) y productos de embarazos espontáneos, en los cuales los padres o el médico refirieron que se concibió sin la necesidad de TRA.

Las variables dependientes de interés fueron: si el RN fue pretérmino, tuvo bajo peso al nacer, pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) independientemente del diagnóstico, la presencia de malformaciones o cromosomopatías definidas como alteraciones anatómicas o síndromes específicos que se presentan en la vida intrauterina, ictericia neonatal (incremento de la bilirrubina total de acuerdo con edad gestacional y horas de vida extrauterina) y periodo transicional prolongado (más de seis horas para realizar cambios hemodinámicos y ventilatorios). Se analizó el peso al nacimiento graficándose en las curvas de Lubchenco y Battaglia clasificando a los RN

de bajo peso (menor de la percentil 10), peso adecuado (entre la percentil 10 y la 90) y peso elevado (arriba de la percentil 90).<sup>6</sup> Los criterios de ingreso a la UCIN del Hospital Español de México fueron: dificultad respiratoria, peso inferior a 2,000 gramos, pretérmino menor de 35 semanas de gestación, hipoglucemia refractaria a tratamiento, asfisia, entre otros.

Se consideraron algunas covariables maternas: edad materna, antecedentes maternos patológicos (hipotiroidismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial, lupus eritematoso sistémico, miomatosis uterina, endometriosis y síndrome antifosfolípido) y complicaciones o enfermedades asociadas al embarazo como la diabetes gestacional y la enfermedad hipertensiva del embarazo (hipertensión arterial asociada al embarazo, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP) y se incluyó también el sexo del recién nacido.

### Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, y promedio y desviación estándar para las variables continuas. Se comparó a los grupos utilizando la prueba de Chi cuadrada ( $\chi^2$ ), prueba exacta de Fisher y t de Student. Para estimar el riesgo de complicaciones neonatales en los RN por TRA se utilizaron modelos de regresión de Poisson multivariados; se llevó a cabo un modelo para cada una de las complicaciones neonatales estudiadas que mostraron asociaciones significativas en el análisis bivariado (peso bajo al nacimiento, prematuridad, ingreso a UCIN, ictericia neonatal y periodo transicional prolongado) empleando el tipo de embarazo (TRA o espontáneo) como variable independiente. Cada modelo se ajustó por la edad materna, antecedentes patológicos maternos, enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional y el sexo del RN. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico Stata 13 (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

## RESULTADOS

Se incluyó un total de 1,584 RN únicos y sus respectivas madres; este número representa el total de nacimientos únicos, ya que no hubo casos de muerte fetal en nacimientos únicos durante el periodo de estudio. De estos nacimientos 1,365 (86.2%) fueron embarazos concebidos de forma espontánea y 219 (13.8%) recurrieron a TRA. En cuanto a las características maternas el *cuadro 1* indica que la media de edad para

el grupo de embarazos espontáneos fue menor que en el grupo de embarazos por TRA (33.12 versus 37.36;  $p < 0.001$ ). Los antecedentes personales patológicos maternos tuvieron mayor prevalencia en las pacientes con embarazos por TRA comparado con los embarazos espontáneos y las diferencias fueron estadísticamente significativas, para enfermedad hipertensiva del embarazo (espontáneos 5.2% versus con TRA 12.9%);  $p < 0.001$ , diabetes mellitus (espontáneos 2.8% versus TRA 6.9%;  $p = 0.002$ ), RCIU (espontáneos 2.1% versus TRA 6%;  $p = 0.001$ ).

El *cuadro 2* indica las características de los RN de acuerdo con el tipo de concepción. Con respecto a la vía de interrupción del embarazo 78.7% de los RN de embarazos espontáneos fueron obtenidos vía cesárea en comparación con 90.3% de aquéllos por TRA ( $p < 0.001$ ). El sexo no mostró diferencias significativas entre los grupos, se detectó que 51.5% de los nacimientos fueron de sexo masculino y 48.5% de sexo femenino. Con respecto a la edad gestacional al nacimiento, el promedio de semanas de gestación hasta el final del embarazo fue de 38 SDG en el caso de los embarazos espontáneos y de 37 SDG para el grupo TRA ( $p < 0.001$ ); de los embarazos espontáneos 9.5% de los RN fue pretérmino, en contraste con 28.1% de los concebidos por TRA ( $p < 0.001$ ). Se observaron diferencias significativas en cuanto al peso al nacimiento (espontáneos 3,000 g versus TRA 2,800 g;  $p < 0.001$ ); sin embargo, al clasificar el peso de acuerdo con la edad gestacional no hubo diferencias entre los grupos. De los RN de embarazos espontáneos, el 7.3% ingresó a la UCIN en comparación con 14.3% del grupo de embarazos por TRA ( $p < 0.001$ ).

La presencia de ictericia ocurrió en 4.1% de los RN obtenidos por embarazos espontáneos y en 10.7% del otro grupo ( $p < 0.001$ ). Se detectaron anomalías cromosómicas sólo en dos RN de embarazos espontáneos y en un paciente del grupo de TRA; mientras que las malformaciones congénitas se presentaron en 1% y 0.5%, respectivamente. De estas últimas no hubo diferencias significativas entre los grupos.

En el *cuadro 3* se describen los resultados de los modelos de regresión de Poisson para estimar el riesgo de complicaciones al nacimiento en los productos concebidos por TRA. Observamos que los RN productos de TRA tienen más riesgo de ser prematuros en comparación con los concebidos de forma espontánea (RR 1.72; IC 95% (1.16, 2.53;  $p 0.006$ )); de la misma manera tienen mayor riesgo de ingresar a una UCIN (RR 1.82; IC 95% (1.17, 2.83;  $p 0.007$ )) y más riesgo de desarrollar ictericia neonatal (RR 2.45; IC 95% (1.43, 4.2;  $p 0.001$ )) en comparación con los RN concebidos de forma espontánea.

**Cuadro 1. Características de las madres de acuerdo con el tipo de concepción.**

	Total 1,584 (100%)	Esponáneo 1,365 (86.2%)	TRA 219 (13.8%)	Valor p <sup>a</sup>
Edad materna (promedio $\pm$ DE)	33.70 $\pm$ 4.79	33.12 $\pm$ 4.48	37.36 $\pm$ 5.10	< 0.001
Escolaridad				
Preparatoria o menos	119 (7.6)	110 (8.1)	9 (4.1)	0.038
Licenciatura	1,134 (72.0)	982 (72.3)	152 (70.0)	0.469
Postgrado	323 (20.5)	267 (19.6)	56 (25.8)	0.032
Estado civil				
Soltera	69 (4.4)	43 (3.2)	26 (12.0)	< 0.001
Casada	1,332 (84.5)	1,173 (86.3)	159 (73.3)	< 0.001
Divorciada	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0)	1.0
Unión libre	174 (11.0)	142 (10.4)	32 (14.7)	0.045
Antecedentes previos al embarazo				
Obesidad	399 (27.7)	335 (27.1)	64 (31.5)	0.136
Antecedente patológico <sup>b</sup>	210 (13.3)	163 (11.9)	47 (21.5)	< 0.001
Otras enfermedades				
Hipotiroidismo	122 (7.7)	99 (7.3)	23 (10.6)	0.07
Tabaquismo	180 (11.4)	153 (11.3)	27 (12.4)	0.657
Morbilidad durante el embarazo				
Diabetes gestacional	53 (3.4)	38 (2.8)	15 (6.9)	0.002
Enfermedad hipertensiva del embarazo	98 (6.2)	70 (5.2)	28 (12.9)	< 0.001
Infecciones	835 (53.0)	719 (52.9)	116 (53.5)	0.884
Restricción del crecimiento intrauterino	41 (2.6)	28 (2.1)	13 (6.0)	0.001

<sup>a</sup> = Prueba de t de Student, chi cuadrada ( $\chi^2$ ) o prueba exacta de Fisher de dos colas.

<sup>b</sup> = Diabetes mellitus, hipertensión arterial previa al embarazo, endometriosis, lupus, síndrome antifosfolípido.

TRA = Técnicas de reproducción asistida. DE: desviación estándar.

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio reveló un riesgo más alto de complicaciones neonatales tales como el nacimiento pretérmino, ictericia neonatal e ingresos a la UCIN, así como mayor incidencia de enfermedad hipertensiva del embarazo y diabetes gestacional. Cabe destacar que no hubo mortalidad y la baja incidencia de malformaciones congénitas y cromosomopatías.

Al ser el Hospital Español de México una institución privada con gran número de pacientes con antecedentes de infertilidad que son sometidas a alguna técnica de reproducción asistida con el fin de lograr un embarazo, fue posible la realización de este estudio con una cantidad mayor de RN únicos en comparación con otros estudios similares reportados en la literatura con menores tamaños de muestra.<sup>2,4,7</sup>

La evidencia en cuanto a las complicaciones asociadas a TRA aún es controversial.<sup>2,3</sup> Algunos estudios reportan que las TRA incrementan el riesgo de presentar mayor mortalidad perinatal, y complicaciones como parto pretérmino, bajo peso al nacer, productos pequeños para edad gestacional y restricción en el crecimiento intrauterino;<sup>4,5,7,8</sup> en cambio, otros estudios no señalan el incremento del riesgo de complicaciones neonatales asociadas a TRA.<sup>2</sup> En el caso de esta investigación sí se encontró una asociación entre los productos expuestos a TRA y complicaciones neonatales.

Se ha descrito también que la morbilidad materna es más frecuente en TRA; siendo la enfermedad hipertensiva del embarazo la que más se ha documentado; nuestros resultados muestran una prevalencia de 12.9% contra 17.7% reportado por el INPER.<sup>5</sup> Cabe señalar que el INPER es un hospital público de tercer nivel de

**Cuadro 2. Características de los recién nacidos de acuerdo con el tipo de concepción.**

	Total 1,584 (100%)	Espontáneo 1,365 (86.2%)	TRA 219 (13.8%)	Valor p <sup>a</sup>
Método de interrupción del embarazo				< 0.001
Parto	336 (21.3)	315 (23.2)	21 (9.7)	
Cesárea	1,239 (78.7)	1,044 (76.8)	195 (90.3)	
Semanas de gestación (promedio ± DE)	38.0 ± 1.7	38.2 ± 1.5	37.3 ± 2.5	< 0.001
Edad gestacional				< 0.001
Término	1,406 (89.2)	1,230 (90.5)	176 (81.1)	
Pretérmino	170 (10.8)	129 (9.5)	41 (18.9)	
Sexo				0.689
Masculino	811 (51.5)	701 (51.6)	110 (50.7)	
Femenino	764 (48.5)	657 (48.4)	107 (49.3)	
Peso al nacimiento (promedio ± DE)	2.97 ± 0.47	3.00 ± 0.44	2.80 ± 0.63	< 0.001
Peso para la edad				
Bajo	85 (5.4)	69 (5.1)	16 (7.4)	0.171
Normal	1,423 (90.3)	1,228 (90.4)	195 (89.9)	0.810
Alto	67 (4.3)	61 (4.5)	6 (2.8)	0.281
Destino después del nacimiento				
Cuna	1,437 (91.7)	1,251 (92.7)	186 (85.7)	0.001
UCIN	130 (8.3)	99 (7.3)	31 (14.3)	0.001
Malformaciones cromosómicas	3 (0.2)	2 (0.1)	1 (0.5)	0.359
Malformaciones congénitas	14 (0.9)	13 (1)	1 (0.5)	0.359
Ictericia neonatal	77 (5)	54 (4.1)	23 (10.7)	< 0.001
Período transicional prolongado	56 (3.6)	47 (3.5)	9 (4.2)	0.56

<sup>a</sup> = Prueba de t de Student, chi cuadrada ( $\chi^2$ ) o prueba exacta de Fisher de dos colas.

TRA = Técnicas de reproducción asistida. DE: desviación estándar. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

atención, lo cual puede contribuir a la diferencia encontrada entre las prevalencias. Algunos autores atribuyen a las pacientes mayores de 35 años, primigestas y a los embarazos por TRA el aumento de complicaciones como diabetes gestacional y enfermedad hipertensiva del embarazo.<sup>5,7</sup> Como puede apreciarse en este estudio también detectamos un incremento de diabetes gestacional en las pacientes que se sometieron a TRA, la cual condiciona un riesgo más alto de complicaciones en el RN. En este sentido, se debe tener en cuenta que en el presente estudio, de acuerdo con el modelo multivariado utilizado, esta morbilidad durante el embarazo parece no haber contribuido tanto para la presentación de complicaciones neonatales.<sup>2,8,9</sup>

En relación con la vía de resolución del embarazo se observó un incremento en la vía abdominal en las pacientes que se sometieron a algún TRA, es importante men-

cionar que este aumento se reporta en todos los estudios revisados, coincidiendo que en algunas ocasiones no existe indicación médica para la práctica de cesárea; siendo ésta una decisión de los padres y del médico probablemente para evitar someter al producto al estrés que conlleva un trabajo de parto, considerando que es un embarazo de alto riesgo y que el RN es un producto valioso.<sup>3,4,7-9</sup> No obstante, se debe considerar que el nacimiento por vía abdominal incrementa el riesgo de dificultad respiratoria en el producto con complicaciones como la taquipnea transitoria del RN.<sup>2</sup>

En estudios realizados por McElrath<sup>10</sup> y Draper<sup>11</sup> se observa un incremento de RN con muy bajo peso al nacer en mujeres que se sometieron a tratamiento para infertilidad.<sup>3,12,13</sup> Sin embargo, son escasos los estudios que clasifican las complicaciones materno-fetales en relación con la técnica de reproducción asistida uti-



**Cuadro 3. Resultados de análisis multivariado sobre la asociación entre técnicas de reproducción asistida y la incidencia de complicaciones neonatales.**

	RR [IC95%]	Valor p
Pretérmino	1.72 [1.16, 2.53]	0.006
Peso bajo para la edad	1.34 [0.75, 2.42]	0.325
Ingreso a UCIN	1.82 [1.17, 2.83]	0.007
Ictericia	2.45 [1.43, 4.20]	0.001

Todos los modelos fueron ajustados por edad materna, antecedentes patológicos de la madre, enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional y sexo del recién nacido. RR: riesgo relativo. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

lizada, por lo que sería de gran utilidad un estudio con estas características.

El nacimiento pretérmino representa uno de los factores principales de riesgo que incrementan la morbilidad y la mortalidad en el RN; según la literatura revisada alcanza hasta 5.4% de los embarazos por TRA.<sup>12</sup> El mayor riesgo se debe, en parte, por la gran cantidad de gestaciones múltiples que se originan de este tipo de embarazos, aunque también se ha detectado mayor incidencia de partos prematuros en RN únicos por TRA en comparación con los embarazos únicos espontáneos.<sup>2,4,12</sup> Nuestros resultados concuerdan con lo reportado en la literatura con respecto a que las TRA están asociadas a una incidencia más alta de nacimientos pretérmino en embarazos únicos (OR 1.72, IC95% 1.16-2.53)

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las malformaciones congénitas ocurren hasta en 3% de todos los RN vivos;<sup>2,14</sup> hay discrepancia sobre si existe alto riesgo de que se presenten en los productos de madres que se sometieron a alguna TRA contra los embarazos espontáneos.<sup>9,15,16</sup> Asimismo, hay estudios cuyos resultados han arrojado la existencia de una relación causal entre las TRA y ciertas malformaciones congénitas específicas de riesgo hasta 4.7 veces más y algunas entidades muy infrecuentes como el síndrome de Beckwith Wiedemann, Angelman, Prader Willi y tumor de Wilms, entre otros.<sup>2,4,9,12</sup> Sin embargo, es importante tomar en cuenta que la mayoría de las mujeres que se someten a algún tipo de TRA ya cuentan con algunos factores que incrementan el riesgo de malformaciones congénitas como es la edad materna avanzada (mayor de 35 años).<sup>9,12</sup> Nuestros resultados muestran muy pocos casos de malformaciones, y sin

observar diferencia significativa en la incidencia de las mismas entre los grupos.

Existen limitaciones en este estudio que deben mencionarse, la primera es que nuestra población es de un hospital privado, por lo que se atienden mujeres embarazadas de alto y bajo riesgo; esto a su vez condiciona que nuestra población sea distinta a la de otros hospitales en México, por lo que nuestros resultados podrían no ser aplicables a toda la población mexicana. Algunos estudios mencionan la importancia del tipo de TRA utilizado con diferentes riesgos de complicaciones,<sup>3</sup> en este estudio no se contaba con esta información tan específica, por lo que nos referimos a TRA en general; no obstante, consideramos que es necesario realizar estudios más amplios que incluyan las TRA de manera específica.

## CONCLUSIONES

Esta investigación reveló una asociación entre los embarazos por TRA y la prematuridad, el ingreso a la UCIN y la ictericia neonatal. Es importante como médicos tener en cuenta estas complicaciones, puesto que indican que los RN producto de TRA requieren vigilancia y una monitorización más estrecha. Se necesitan estudios que incluyan las técnicas específicas de reproducción asistida para ampliar el conocimiento sobre la incidencia de complicaciones neonatales.

## REFERENCIAS

1. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2003; 54(4): 227-247.
2. Rinesi L, Leiva T, Sdrigoti A, Rodriguez M, Serpa I, Miechi H, y cols. Trabajo libre. Resultados perinatales de embarazos simples mediante ICSI y embarazos espontáneos. 2014; 29: 54-59.
3. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following *in vitro* fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004; 103(3): 551-563.
4. Sanchis CA, Marcos PB, Juan GL, Morales SV, Abeledo GA, Balanzá MR y cols. Características de los recién nacidos tras fecundación *in vitro*. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(4): 333-339.
5. Delgado-Becerra A, Morales-Barquet DA. Epidemiología del embarazo gemelar doble en el Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes". *Perinatol Reprod Hum*. 2013; 27(3): 153-160.
6. Lubchenko LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963; 32(5): 793-800.
7. Delgadillo JC, Méndez LM, Chávez VG, Acosta SV, Solís VS, Gaviño FG. Resultados perinatales de embarazos por fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIVTE): Un estudio de casos y controles. *Ginecol Obstet Mex*. 2006; 74(12): 626-639.
8. Guevara JA. Complicaciones materno-perinatales de embarazos triples en el Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins", de enero 1999 a diciembre 2010. *Horiz Méd*. 2012; 12(1): 19-24.

9. Álvarez DA, Corzo TG, Álvarez TR. Morbilidad y mortalidad del recién nacido concebido por fertilización *in vitro*. *Rev Cuba Obstet y Ginecol*. 2010; 36(2): 51-61.
10. McElrath TF, Wise PH. Fertility therapy and the risk of very low birth weight. *Obstet Gynecol*. 1997; 90(4 Pt 1): 600-605.
11. Draper ES, Kurinczuk JJ, Abrams KR, Clarke M. Assessment of separate contributions to perinatal mortality of infertility history and treatment: a case-control analysis. *Lancet*. 1999; 353: 1746-1749.
12. Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. *In vitro* fertilization and preterm delivery, low birth weight, and admission to the Neonatal Intensive Care Unit: a prospective follow-up study. *Fertil Steril*. 2010; 94(6): 2102-2106.
13. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: Is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril*. 2013; 99(2): 303-310.
14. Congenital anomalies. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>.
15. Vasario E, Borgarello V, Bossotti C, Libanori E, Biolcati M, Arduino S et al. IVF twins have similar obstetric and neonatal outcome as spontaneously conceived twins: A prospective follow-up study. *Reprod Biomed Online*. 2010; 21(3): 422-428.
16. Noriega-Álvarez R, Iglesias-Leboreiro J, Bernardez-Zapata I. Comparación clínica de reproducción asistida y concepción espontánea en gemelos prematuros. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2014; 52(5): 544-549.