



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Resultados perinatales en gestaciones por técnicas de
reproducción asistida en la unidad de reproducción del
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.**

**Perinatal outcomes after assisted reproductive technology in
the assisted reproduction unit of Marqués de Valdecilla
University Hospital.**

Autor: Marta Pelaz Sánchez

Director: Dra. M. Concepción Ceballos Rodríguez

Santander, Junio 2019

INDICE

1.	RESUMEN.....	4
2.	INTRODUCCION	5
	2.1. ESTERILIDAD: CONCEPTO Y ESTADO ACTUAL.....	5
	2.2. TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	8
	2.3. FECUNDACION IN VITRO	9
	2.4. PREOCUPACIÓN ACTUAL.....	10
3.	OBJETIVOS.....	13
	3.1. OBJETIVO GENERAL.....	13
	3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	13
4.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
	4.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO.....	14
	4.2. POBLACION A ESTUDIO	14
	4.3. RECOLECCION DE DATOS	14
	4.4. DISEÑO ESTADISTICO	14
5.	RESULTADOS.....	15
	5.1. CARACTERISTICAS DE LA ESTERILIDAD	16
	5.2. EVOLUCIÓN GESTACIONAL	17
	5.2.1. <i>PATOLOGÍA GESTACIONAL MATERNA.....</i>	<i>17</i>
	5.2.2. <i>ANOMALÍAS DE LA PLACENTA.....</i>	<i>18</i>
	5.2.3. <i>PATOLOGÍA DEL LIQUIDO AMNIÓTICO.....</i>	<i>18</i>
	5.2.4. <i>ANOMALÍAS DEL CRECIMIENTO: BPEG Y RCIU.</i>	<i>18</i>
	5.3. PARTO	19

5.3.1.	<i>MODO DE FINALIZACIÓN DEL PARTO</i>	19
5.3.2.	<i>EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO. INCIDENCIA DEL PARTO PRETÉRMINO</i>	20
5.4.	RESULTADOS PERINATALES	21
5.4.1.	<i>PESO AL NACIMIENTO</i>	21
5.4.2.	<i>TEST DE APGAR</i>	21
5.4.3.	<i>MALFORMACIONES</i>	21
5.4.4.	<i>COMPLICACIONES Y MORTALIDAD PERINATAL</i>	22
6.	DISCUSIÓN	24
7.	CONCLUSIONES	27
8.	BIBLIOGRAFÍA	28

1. RESUMEN

Introducción: Las gestaciones tras FIV-ICSI se han relacionado con peores resultados obstétricos y perinatales en numerosos estudios.

Objetivo: Estimar el efecto de las técnicas FIV-ICSI sobre la morbimortalidad materna y perinatal.

Material y métodos: En este estudio de cohortes retrospectivo, los datos fueron recogidos de pacientes a quienes se les realizó un tratamiento de FIV-ICSI en la unidad de reproducción asistida del HUMV y de gestantes espontáneas entre enero de 2016 y diciembre de 2017.

Resultados: El grupo de gestaciones tras FIV-ICSI mostró mayor riesgo de enfermedad hipertensiva del embarazo (RR 3,24; IC95% 1,66-6,47), diabetes gestacional (RR 2,12; IC95%, 1,04-4,34), CIR (RR 3,57; IC95%, 1,52-8,43), embarazo gemelar, parto pretérmino (RR 2,82; IC95%, 1,61-4,92), bajo peso al nacimiento y malformaciones congénitas (RR 1,85; IC95% 1,11-3,07). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para otras complicaciones.

Conclusiones: Las gestaciones obtenidas tras FIV-ICSI están relacionadas con el aumento de la prevalencia de ciertas complicaciones obstétricas y peores resultados perinatales en comparación con gestaciones espontáneas. Se requieren más estudios para determinar la etiología exacta de estos resultados.

Palabras clave: FIV-ICSI, técnicas de reproducción asistida, resultados perinatales, malformaciones congénitas, resultados obstétricos.

ABSTRACT

Introduction: FIV-ICSI pregnancies have been associated with worse obstetric and perinatal outcomes in multiple studies.

Material and methods: In this retrospective cohort study, data were collected from FIV-ICSI treatments in the assisted reproduction unit of HUMV and spontaneous pregnancies from January 2016 to December 2017.

Results: The FIV-ICSI group showed higher risk of hypertensive stages of pregnancy (RR 3,24; IC95% 1,66-6,47), gestational diabetes (RR 2,12; IC95%, 1,04-4,34), CIR (RR 3,57; IC95%, 1,52-8,43), twin pregnancy (RR 10,33; IC95%, 3,98-26,78), premature birth (RR 2,82; IC95%, 1,61-4,92), low birth weight and congenital malformations (RR 1,85; IC95% 1,11-3,07). No statistically significant differences were found for other complications.

Conclusions: Pregnancies using FIV-ICSI are associated with an increased prevalence of certain obstetric complications and worse perinatal outcomes in comparison with spontaneous pregnancies. More studies are needed to determine the etiology of this results.

Key words: IVF-ICSI, assisted reproductive technology, perinatal outcomes, congenital malformations, obstetric outcomes.

2. INTRODUCCION

2.1. ESTERILIDAD: Concepto y estado actual.

Desde el punto de vista de la medicina de la reproducción por fertilidad nos referimos a la capacidad de una pareja para tener hijos y por tanto, el concepto de infertilidad corresponde a lo opuesto, es decir, la incapacidad de una pareja de tener hijos. La tendencia hasta hace pocos años era diferenciar entre esterilidad (dificultad para conseguir el embarazo) e infertilidad (dificultad para conseguir que los embarazos concluyan en recién nacidos). Actualmente, se consideran sinónimos según el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española.

La Sociedad Española de Fertilidad (SEF), la Asociación Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM) y la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) define la esterilidad como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la no consecución de un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales sin empleo de anticonceptivos. Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el periodo para poder hablar de esterilidad debe ser al menos de 24 meses.

La especie humana tiene una baja eficiencia reproductiva. Está demostrado que las tasas de embarazo tanto naturales como mediante reproducción asistida en otras especies animales son muy superiores que en la especie humana.

La esterilidad es un problema frecuente y de ambos miembros de la pareja. A la hora de establecer la prevalencia de la esterilidad, se encuentra una gran limitación debido principalmente a la imposibilidad de comparar resultados entre distintas poblaciones. También se tiende tanto a hacer una subestimación de la prevalencia si consideramos solo estériles aquellas parejas que solicitan asistencia médica para conseguir descendencia como a hacer una sobreestimación de la misma si consideramos que el número de parejas estériles corresponde con el censo de parejas sin hijos (1).

A pesar de estas dificultades, se estima que hoy en día un 10-15 % de las parejas en edad fértil van a tener alguna dificultad a la hora de concebir, lo que supone un incremento del 25 % respecto a datos publicados hace una década, experimentando una evolución creciente (2). Según estos datos, 600.000 parejas en España sufren de esterilidad, con un incremento anual de 16.000 casos. El problema de esterilidad es muy real e importante en la actualidad, pues con la situación socio-económica actual, la edad de la reproducción se está retrasando. Existe sin lugar a dudas un cambio social que lleva a posponer la fertilidad de la pareja. La figura 1 muestra la creciente relevancia de la fertilidad a edades mayores de 30 años en la Unión Europea. Si bien las tasas de fertilidad de las mujeres menores de 30 años han

disminuido desde 2001, las de las mujeres mayores de 30 años han aumentado. En 2001, la tasa de fertilidad de las mujeres de 25 a 29 años de edad fue la más alta entre todos los grupos de edad. En 2017, la tasa de fertilidad de las mujeres de 30 a 34 años se convirtió en la más alta (3).

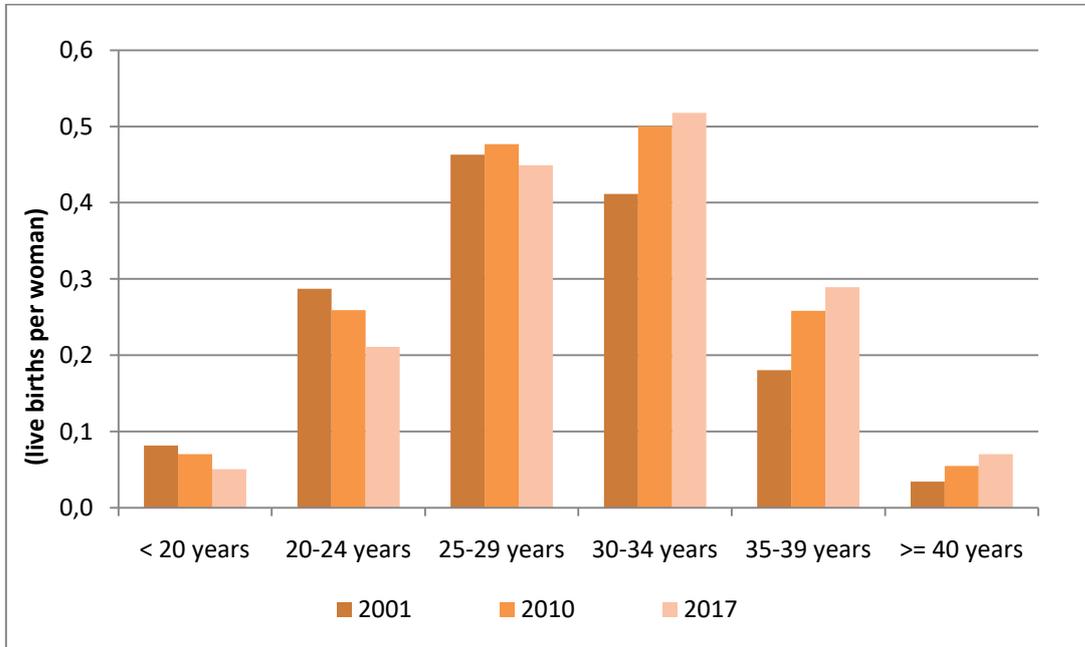


Figura 1. Tasa de fertilidad por grupo de edad de la madre en 2001, 2010 y 2017.

Existen numerosos estudios que demuestran que la fertilidad de la mujer disminuye a media que incrementa su edad. Se ha visto en estudios con distintas poblaciones naturales (sin utilización de métodos anticonceptivos por no ser conocidos o por ser rechazados) analizando el número de hijos según la edad de la mujer y evidenciando que la tasa de embarazo disminuye progresivamente conforme incrementa la edad.

En cuanto a la edad del varón, su influencia no está tan clara aunque estudios demográficos demuestran un descenso progresivo del número de hijos a partir de los 35 años de edad paterna. A pesar de ser una definición puramente demográfica seguramente guarde relación con la disminución de la calidad seminal asociada a la edad descrito por numerosos autores.

Referido anteriormente, existe un mayor número de parejas estériles conocidas que años atrás. Algunos autores hablan de *“epidemia de esterilidad”*. Sabiendo que el factor que mayor relación guarda es el incremento de la edad en que se comienza a buscar el primer hijo, es cierto que hay otros factores ambientales y el propio estilo de

vida como el sobrepeso o consumo de tabaco, alcohol u otros tóxicos que pueden influir en la esterilidad.

Debido al incremento del porcentaje de parejas con problemas de esterilidad, se está produciendo un incremento considerable en la demanda de tratamientos mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). Esta demanda no solo procede de parejas estériles sino también de otros colectivos como mujeres solteras o parejas homosexuales con deseo de gestación.

El primer niño nacido por fecundación in vitro fue Luise Brown en 1978. Se estima que desde entonces han nacido más de cinco millones de niños por TRA. Actualmente entre el 1-4% de los recién nacidos en países desarrollados son concebidos mediante estas técnicas. Desde 1978, la combinación de las mejoras en las tasas de embarazado y el incremento de la demanda de las TRA ha llevado a un aumento considerable del número de los recién nacidos por TRA. El campo de las TRA ha experimentado un rápido cambio con nuevas técnicas o ajustes en el laboratorio que permiten a un grupo más amplio de pacientes subfértiles acceder al tratamiento. Los avances tanto clínicos como de laboratorio, han permitido que la tasa de gestación por ciclo haya mejorado con el tiempo alcanzando cifras de hasta un 40 %.

El primer registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) publicado fue en 2002 (4). En la siguiente tabla se comparan los datos en números de los tratamientos de FIV en 2002 y 2016 en España, lo que muestra un aumento considerable del número de centros especializados en reproducción asistida, el número de ciclos realizados, su tasa de éxito de embarazo y un mayor número de recién nacidos por esta técnica. Queda expuesto y justificado el aumento de las demandas de TRA y la mejoría en el porcentaje de gestaciones alcanzado por transferencia en los últimos años.

Resultados globales de fecundación in vitro		
	2002	2016
Número de Centros	56	240
Ciclos	22.605	138.553
Transferencias	18.738	101.950
Gestaciones (% por transferencia)	6.192 (33%)	40.898 (40,1%)
Recién Nacidos	5.881	32.716

Tabla 1. Resultados globales FIV en España en 2002 y 2016.

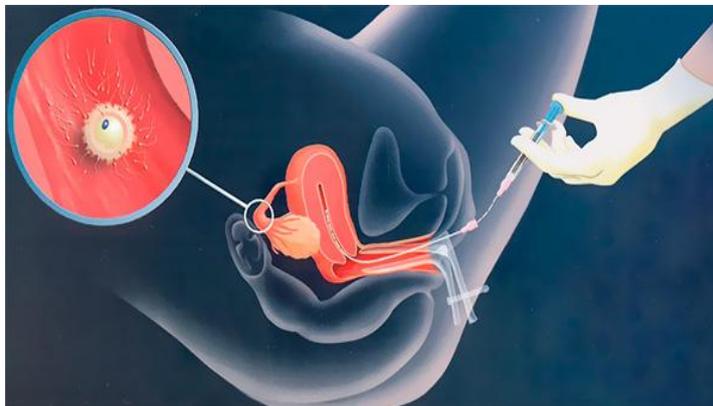
De acuerdo con los últimos datos de la Sociedad Española de Fertilidad, en 2016 se realizaron 138.553 ciclos de fecundación in vitro consiguiendo gestación en 40.898 casos (40,1%) con 32.716 recién nacidos vivos y 36.463 inseminaciones con 4.528 recién nacidos vivos, siendo el país líder de Europa donde más tratamientos de reproducción asistida se realizan (5).

2.2. TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Se define como Técnica de Reproducción Asistida a cualquier procedimiento que incluya la manipulación de ovocitos, espermatozoides y embriones con el propósito de lograr una gestación. Previo a la realización de cualquier tratamiento es preciso realizar un estudio exhaustivo de ambos miembros de la pareja que incluya al menos anamnesis completa, exploración general de la mujer, ecografía transvaginal, perfil hormonal, evaluación tubárica y seminograma del varón para determinar la etiología de la infertilidad y así poder ofrecer el tratamiento más adecuado.

Para simplificar la explicación vamos a dividir los tratamientos en dos grandes grupos:

- **Inseminación artificial conyugal (IAC) o con semen de donante (IAD):**
Depósito instrumental de semen del cónyuge/donante en el aparato genital femenino.



- **Fecundación in vitro (FIV):**

Generación de embriones en el laboratorio. Fecundación del óvulo y espermatozoide fuera del aparato reproductor femenino.



Estas técnicas las vamos a desarrollar más ampliamente en el siguiente apartado.

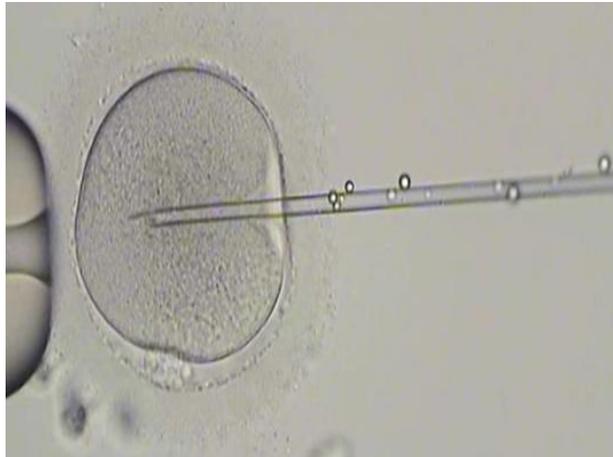
2.3. FECUNDACION IN VITRO

Consiste en la unión del óvulo con el espermatozoide en el laboratorio –in vitro-, con el fin de obtener embriones para transferir posteriormente al útero materno y que evolucionen hasta conseguir un embarazo. Existen dos procedimientos diferentes:

- **FIV convencional:** en la que el óvulo y el espermatozoide se unirán de forma espontánea en el laboratorio.



- **Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI):** en la que la fecundación se realiza microinyectando un espermatozoide en cada óvulo.



Las indicaciones de las técnicas FIV-ICSI son (6):

- **Factor tubárico:** Se incluyen la obstrucción por adherencias pélvicas secundarias a infección, la endometriosis y la cirugía pélvica previa.
- **Factor ovárico:** Anovulación y baja reserva ovárica.
- **Factor masculino:**
 - **Leve-moderado:** Recuperación de al menos 1,5 millones de espermatozoides móviles, se realizara FIV convencional.
 - **Grave:** Está indicado en la mayoría de los casos la FIV-ICSI ofreciendo mejores resultados en estos casos que la FIV convencional.
- **Necesidad de estudios genético embrionario.**
- **Fracaso de inseminación conyugal (IAC)**

2.4. PREOCUPACIÓN ACTUAL

Las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) son empleadas por muchas parejas para cumplir sus deseos reproductivos, siendo su uso cada vez más frecuente. La fecundación in vitro es la técnica más utilizada y conocida dentro de la reproducción asistida.

La FIV fue introducida en la práctica clínica, como una solución para aquellas parejas con dificultades para concebir, sin una evaluación inicial formal de sus posibles efectos en la salud de los recién nacidos concebidos por esta técnica. Desde 1987 diversos autores han puesto de manifiesto cierta preocupación sobre el posible riesgo

de salud de los recién nacidos tras FIV y otras técnicas de reproducción asistida siendo estos problemas atribuidos a diversas causas. Recientes y numerosos estudios han establecido un aumento de las complicaciones obstétricas y perinatales asociadas a estos tratamientos. Las gestaciones tras FIV se han relacionado con peores resultados perinatales incluyendo mayor riesgo de prematuridad, bajo peso al nacimiento, anomalías congénitas y mortalidad perinatal entre otras.

Existe una gran incertidumbre debido a la dificultad en la interpretación de los resultados de los diferentes estudios realizados por factores de confusión (gestaciones múltiples y edad materna avanzada principalmente), tamaño muestral subóptimo, grupos controles no apropiados y diferencias en definiciones de ciertas anomalías congénitas. Debido a esto, la etiología de obtener peores resultados perinatales es aún desconocida. No queda claro si el aumento de riesgo de obtener resultados perinatales desfavorables es debido a la propia técnica de reproducción asistida y todos sus procedimientos que ésta incluye o si existen otros factores que pueden estar relacionados. A parte de la propia técnica de FIV y todo lo que ella implica, la edad materna avanzada, la propia causa de esterilidad, patología médica asociada o las gestaciones dobles también pueden contribuir a incrementar el riesgo de defectos en el nacimiento.

Después de revisar la bibliografía podemos encontrar tres posibles causas para encontrar estos resultados.: El efecto de la estimulación ovárica, el efecto del medio de cultivo embrionario y las contribuciones de los padres estériles (7,8).

- **Efecto de la estimulación ovárica:** influye en la calidad del óvulo y la receptividad del endometrio. Los niveles de estradiol suprafisiológicos tienen un efecto tóxico directo sobre el embrión, perjudicando su potencial de implantación, al disminuir la duración de la ventana de receptividad endometrial para la implantación uterina y deteriorar la expresión génica de genes relacionados con la implantación. Otros estudios han revelado que los recién nacidos de las mujeres sometidas a estimulación ovárica tienen menor peso al nacimiento que las expuestas a ciclos naturales con mínima estimulación.
- **El medio de cultivo** de los embriones in vitro durante una etapa muy sensible en el desarrollo puede interferir en la metilación y transcripción de genes en los ovocitos causantes de la reducción del peso corporal en recién nacidos por FIV. Varios estudios han demostrado que el tipo de medio de cultivo tiene un efecto significativo en el desarrollo embrionario afectando a los resultados perinatales de los FIV. Ha sido demostrado una diferencia de la metilación y la expresión de genes en placentas de fetos concebidos por FIV y naturalmente.

- **Los padres estériles** representan una población diferente a los padres fértiles siendo propensos a más enfermedades y por ello la interpretación de los resultados de muchos estudios realizados puede no ser la adecuada. Es posible que los embarazos conseguidos en una población con una esterilidad de base no sean comparables con los conseguidos de forma espontánea en una población sana, sino con los conseguidos espontáneamente por parejas tras un tiempo de esterilidad ya que la propia esterilidad de base podría contribuir a obtener peores resultados obstétricos y perinatales. Un metanálisis publicada en 2013 con una revisión de más de 45 (9), encontró diferencias estadísticamente significativas comparando recién nacidos por TRA y recién nacidos concebidos naturalmente por parejas subfértiles (tiempo intentando embarazo mayor de un año). Otros dos de los estudios incluidos en el mismo metanálisis que habían comparado resultados perinatales en gestaciones naturales y mediante TRA en los mismos padres demostraron un riesgo mayor en los nacidos por TRA. Por otro lado, comparando recién nacidos concebidos después de más de 12 meses de intentar la concepción y recién nacidos concebidos dentro de los primeros 12 meses de intento en diferentes estudios, han demostrado un mayor riesgo de bajo peso y prematuridad en el primer grupo. Un estudio más reciente realizado en China analizaba las diferencias en los resultados obstétricos entre mujeres que habían recibido tratamiento con FIV, mujeres subfértiles pero no tratadas con FIV y mujeres fértiles demostrando un mayor riesgo de ciertas patologías tanto para el grupo de FIV como para el grupo de mujeres que no habían recibido tratamiento de reproducción asistida (10). Por lo tanto, todos estos estudios mencionados afirman que la propia técnica de TRA no es el único factor que contribuye a obtener peores resultados perinatales, sino que también está relacionado con la propia esterilidad de base de la pareja. Además algunos casos de esterilidad pueden tener un origen genético siendo entonces el tratamiento de reproducción asistida un facilitador de la transmisión intergeneracional de anomalías genéticas y aumentando así el riesgo de peores resultados perinatales. Prevalece un aumento de anomalías cromosómicas estructurales en los hombres y las mujeres estériles (11). Esta preocupación por el riesgo genético en la descendencia crece, sobre todo, cuando la ICSI se introduce en 1992. La prevalencia de anomalías cromosómicas en varones oscila desde 0,96% (normozoospermia), 4,6 % (oligozoospermia) hasta 13,7 % (azoospermia). Tanto la oligozoospermia como la azoospermia están relacionados con la presencia de microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y en un 6 %. Por otro lado, las azoospermias obstructivas con ausencia de los conductos deferentes están asociadas con mutaciones en el gen de la fibrosis quística (12). Estas dos asociaciones nos confirman la existencia de un riesgo aumentado de transmisión de anomalías genéticas a recién nacidos concebidos por FIV-ICSI, siendo esta técnica utilizada en estos casos donde

la principal causa de esterilidad es el factor masculino. Su transmisión vertical puede ser evitada mediante un exhaustivo estudio de la pareja con la realización de un cariotipo en varones con factor masculino moderado-grave.

En resumen, las técnicas de reproducción asistida han sido desde sus comienzos objeto de debate ético, económico, político y social por todo lo que implican. Es por ello importante la realización de estudios y análisis de sus resultados en los diferentes hospitales o centros especializados en reproducción para aportar información correcta de las complicaciones específicas a aquellas parejas que quieran someterse a un ciclo de FIV-ICSI. Los resultados también son de especial importancia para estimar las gestaciones tras FIV-ICSI que podrían considerarse como gestaciones de alto riesgo y así documentar la prevalencia, características e implicaciones de estas gestaciones.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

El principal objetivo de este estudio es estimar el efecto de las técnicas FIV-ICSI sobre la morbimortalidad materna y perinatal en las gestaciones positivas conseguidas en la unidad de reproducción asistida del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) mediante FIV-ICSI en ciclos realizados de Enero de 2016 a Diciembre de 2017.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Describir las características de la esterilidad de la población a estudio.
- 2- Estudiar la asociación de las técnicas FIV-ICSI y las principales complicaciones maternas y fetales en el embarazo.
- 3- Analizar la relación entre el empleo de FIV-ICSI y su posible repercusión sobre la evolución y finalización del parto.
- 4- Investigar sobre la posible relación de FIV-ICSI con mayor riesgo en el recién nacido de malformaciones y complicaciones perinatales.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo.

4.2. POBLACION A ESTUDIO

Se seleccionó como grupo a estudio a aquellas pacientes a quienes se les realizó un tratamiento FIV-ICSI previo en la unidad de reproducción asistida del HUMV entre los meses de enero de 2016 a diciembre de 2017. La muestra del grupo de gestantes espontáneas (grupo control) se recogió de partos realizados durante el mismo periodo y en el mismo hospital.

4.3. RECOLECCION DE DATOS

Se diseñó específicamente para este estudio una base de datos de Excel donde fueron transcritos todos los datos referentes a cada una de las pacientes mediante la revisión de los informes médicos e historias clínicas de la base de datos del HUMV. Se recogieron variables relacionadas con las características de la esterilidad en el grupo FIV-ICSI (edad materna, causa de esterilidad, antecedentes de tratamientos de reproducción previos, calidad del semen) y variables relacionadas con el procedimiento del tratamiento FIV-ICSI (número de embriones transferidos, día de transferencia, tipo de transferencia, calidad del embrión) para realizar un estudio descriptivo de las características de la esterilidad y el método de tratamiento. Las variables recogidas para el estudio de las complicaciones obstétricas tanto fetales como maternas fueron la presencia de diabetes gestacional, enfermedad hipertensiva del embarazo, anomalías de la placenta, patología del líquido amniótico, anomalías del crecimiento (BPEG y RCIU) y tipo de gestación (simple o gemelar). Las variables recogidas relacionadas con el parto fueron edad gestacional de finalización del parto y canal de parto. Las variables almacenadas para el estudio de los resultados perinatales fueron peso del recién nacido, test de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida, malformaciones congénitas, complicaciones y mortalidad perinatal.

4.4. DISEÑO ESTADISTICO

La información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada utilizando la aplicación SPSS Statistics 24 para su análisis estadístico. En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de los datos de las diferentes variables de las características de la esterilidad de la población a estudio y del procedimiento FIV-ICSI cuyos datos fueron presentados como porcentajes y gráficos mostrando la distribución de frecuencias. Se realizó además un análisis comparativo entre los dos grupos (gestaciones por FIV-ICSI y gestaciones espontáneas) que comprendió el test de X^2 y el test de t de Student para el contraste de proporciones y el análisis de medias respectivamente. Un valor de $p < 0,05$ fue asumido para significación estadística. El

riesgo relativo (RR) se utilizó como medida de asociación entre el tratamiento FIV-ICSI y los factores de riesgo para peores resultados obstétricos y perinatales.

5. RESULTADOS

Durante los años 2016-2017 se consiguió embarazo en 153 tratamientos de fecundación in vitro (FIV) en la Unidad de Reproducción Asistida del HUMV. Por diferentes motivos reflejados en el diagrama de flujo que se expone a continuación, tan solo 124 embarazos consiguieron llegar a su fin. La proporción de embarazos simples y múltiples fue de 103 embarazos simples frente a 21 embarazos gemelares. No se recogieron los resultados perinatales de todos ellos debido a algunos partos que se llevaron a cabo fuera del ámbito hospitalario de HUMV y a tres embriones de los embarazos múltiples que no evolucionaron. Por lo tanto, el número total de partos registrados fue de 117 y el número de recién nacidos analizados fue de 132 niños. El grupo de gestantes espontáneas que se utilizó como grupo control fue de 305 embarazos de los cuales 300 fueron embarazos simples y 5 embarazos gemelares con 310 recién nacidos en total.

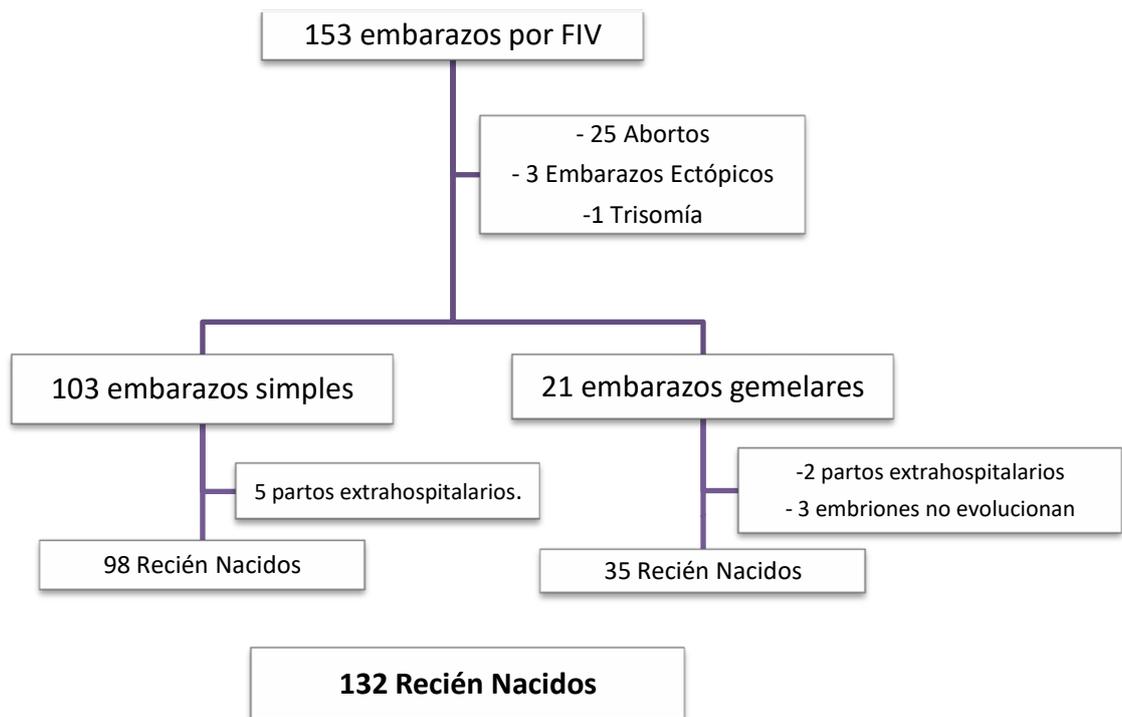


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio.

5.1. CARACTERISTICAS DE LA ESTERILIDAD

5.1.2. EDAD MATERNA

La edad media del grupo de gestantes por FIV fue de 35,26 años mientras que la edad media del grupo de gestantes espontáneas fue de 32,12 años.

5.1.3. CAUSA DE ESTERILIDAD

Las distintas causas de esterilidad de la cohorte expuesta se representan en la siguiente figura:

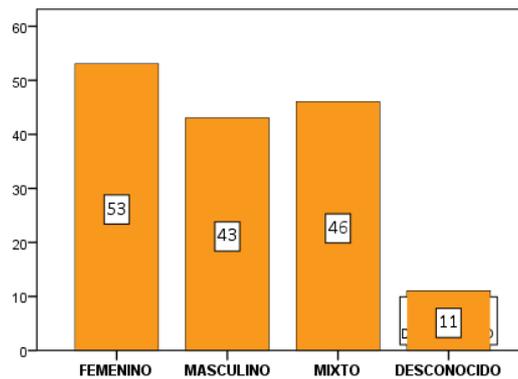


Figura 2. Distribución de causas de esterilidad.

5.1.4. NÚMERO DE INTENTOS DE FIV-ICSI PREVIOS

El número de intento en el que se consiguió el embarazo viene reflejado en la siguiente figura:

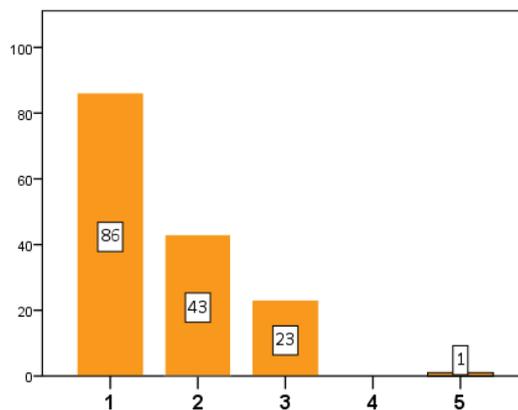


Figura 3. Distribución del número de intentos

5.1.5. CARACTERISTICAS DE LOS EMBRIONES

1. Número de embriones transferidos

El número de casos en los que se transfirieron dos embriones fueron 132 casos (86,3%) frente a 21 casos (13,7%) en los que se transfirió un solo embrión.

2. Día de desarrollo evolutivo

La transferencia embrionaria en día 2/3, o fase de blastómero, se realizó en 146 casos (95,5%) y en día 4/6, o fase de blastocisto, en 7 casos (4,6%).

3. Tipo de transferencia

Los embriones transferidos fueron frescos o criopreservados. Los criopreservados se realizaron en ciclo natural (con trigger con HCG) o preparación endometrial con suplementación hormonal, o ciclo sustituido (Estradiol o progesterona). Su distribución en número de casos queda reflejada en el siguiente gráfico:

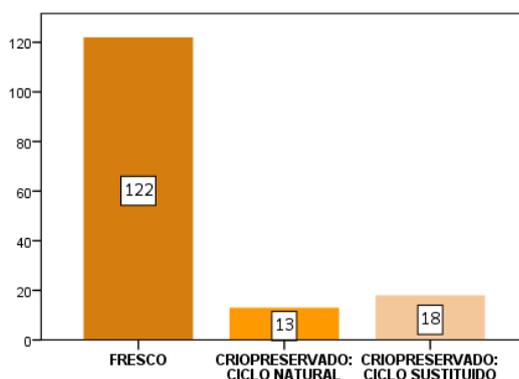


Figura 4. Distribución del tipo de embriones transferidos.

5.2. EVOLUCIÓN GESTACIONAL

5.2.1. PATOLOGÍA GESTACIONAL MATERNA

El diagnóstico de *enfermedad hipertensiva del embarazo* (incluyendo preeclampsia, hipertensión crónica, hipertensión gestacional y eclampsia) se observó en 17 gestantes (13,8%) del grupo FIV-ICSI y en 13 gestantes (4,3%) del grupo control lo que supone un RR 3,24; IC95% 1,66-6,47. Por otro lado, Se diagnosticaron 13 casos (10,4%) de *diabetes gestacional* en las gestantes FIV-ICSI y 15 casos (4,9%) en las gestantes espontáneas observándose también un mayor riesgo de esta patología (RR

2,12; IC95%, 1,04-4,34) en las pacientes sometidas a FIV-ICSI en comparación con el grupo de gestantes espontáneas.

5.2.2. ANOMALÍAS DE LA PLACENTA

Se observaron 5 casos de placenta previa, de los cuales 2 casos fueron en las pacientes sometidas a FIV-ICSI y 3 en el grupo control. La variable desprendimiento de placenta se observó en 4 casos, 2 de ellos en el grupo FIV-ICSI y 2 en el grupo control. Las anomalías de placenta (placenta previa y desprendimiento de placenta) se estudiaron agrupadas como una misma variable encontrando una mayor proporción en el grupo FIV-ICSI pero sin ser estos resultados estadísticamente significativos (RR 2,01; IC95%, 0,55-7,38).

5.2.3. PATOLOGÍA DEL LIQUIDO AMNIÓTICO

Se estudió la incidencia de oligoamnios comparando ambos grupos. En esta patología, la incidencia fue mayor en el grupo de gestaciones espontáneas con 19 casos (6,1%) siendo de solo 4 casos (2,8%) en el grupo de gestantes FIV-ICSI. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos (RR 0,46; IC95% 0,156-1,32).

5.2.4. ANOMALÍAS DEL CRECIMIENTO: BPEG Y RCIU.

Mediante los controles ecográficos durante la gestación se diagnosticaron 4 casos de BPEG y 21 casos de RCIU de los cuales 2 casos de BPEG y 13 casos de RCIU se diagnosticaron en el grupo FIV-ICSI. Al comparar los dos grupos se observó que el grupo FIV-ICSI tuvo mayor riesgo de presentar RCIU (RR 3,57; IC95%, 1,52-8,43) siendo este resultado estadísticamente significativo ($p=0,002$). También se encontró mayor riesgo de BPEG en el grupo FIV-ICSI (RR 2,20; IC95% 0,31-15,45) pero sin ser este último resultado estadísticamente significativo.

5.2.5. TIPO DE GESTACIÓN

El porcentaje de gestaciones gemelares en el grupo FIV-ICSI fue del 16,9% y el del grupo de gestaciones espontáneas fue de 3,6% observándose un mayor riesgo (RR 10,33; IC95%, 3,98-26,78) de embarazos gemelares en las gestaciones FIV-ICSI.

	Gestaciones FIV-ICSI	Gestaciones espontáneas
Complicaciones maternas		
Diabetes gestacional	13 (10,4%)	15 (4,9%)
Enfermedad hipertensiva	17 (13,8%)	13 (4,3%)
Anomalías de la placenta		
Placenta previa	2 (1,62%)	3 (0,98%)
Desprendimiento de placenta	2 (1,62%)	2 (0,65%)
Anomalías del líquido amniótico		
Oligoamnios	4 (2,8%)	19 (6,1%)
Anomalías del crecimiento		
RCIU	13 (9,2%)	8 (2,6%)
BPEG	2 (1,4%)	2 (0,6%)
Tipo de gestación		
Simple	103 (83,1%)	300 (98,4%)
Gemelar	21 (16,9%)	5 (3,6%)
Canal de Parto		
Vaginal	103 (87,3%)	231 (75,7%)
Cesárea	15 (12,7%)	74 (24,3%)

Tabla 2. Resultados obstétricos de las gestaciones FIV-ICSI en comparación con las gestaciones espontáneas del estudio.

5.3. PARTO

5.3.1. MODO DE FINALIZACIÓN DEL PARTO

Las pacientes sometidas a FIV-ICSI de nuestro estudio tuvieron menor porcentaje de cesáreas (12,7%) que las gestantes espontáneas (24,3%) obteniéndose un menor riesgo (RR 0,52; IC95%, 0,31-0,88) y encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p=0,09$).

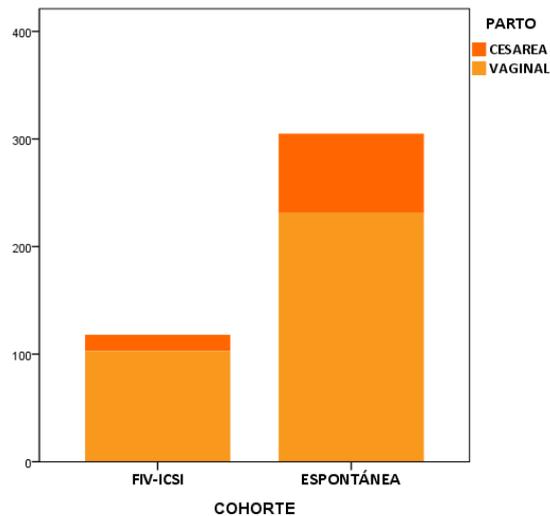


Figura 5. Distribución del grupo de estudio según tipo de parto.

5.3.2. EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO. INCIDENCIA DEL PARTO PRETÉRMINO

La edad gestacional media fue de 39,115. La edad media al parto en el grupo FIV-ICSI fue de $38,267 \pm 2,83$ y en el grupo de gestaciones espontáneas fue de $39,479 \pm 1,77$. En el grupo FIV-ICSI 24 pacientes presentaron un parto prematuro (18,1%) mientras que en el grupo de gestaciones espontáneas la tasa de prematuridad fue del 6,4 % (20 casos). Por lo tanto las pacientes sometidas a FIV-ICSI tuvieron mayor riesgo de parto pretérmino (RR 2,82; IC95%, 1,61-4,92) resultando ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

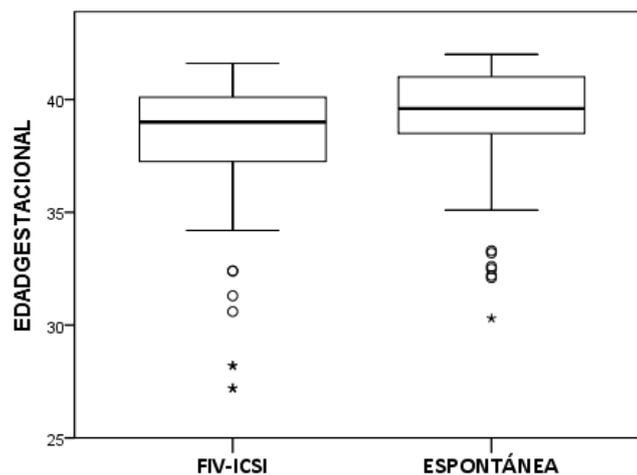


Figura 5. Edad media semana según tipo de cohorte.

5.4. RESULTADOS PERINATALES

5.4.1. PESO AL NACIMIENTO

Por grupos de estudio, la meda de peso en la cohorte expuesta fue $2881,33 \pm 691,120$ gramos y, en la no expuesta $3214,01 \pm 548,917$ gramos ($p=0,01$). La proporción de bajo peso y muy bajo peso al nacimiento fue mayor en la cohorte expuesta que en la cohorte no expuesta (18,9% versus 7,8% y 6,1 % versus 1 %, respectivamente).

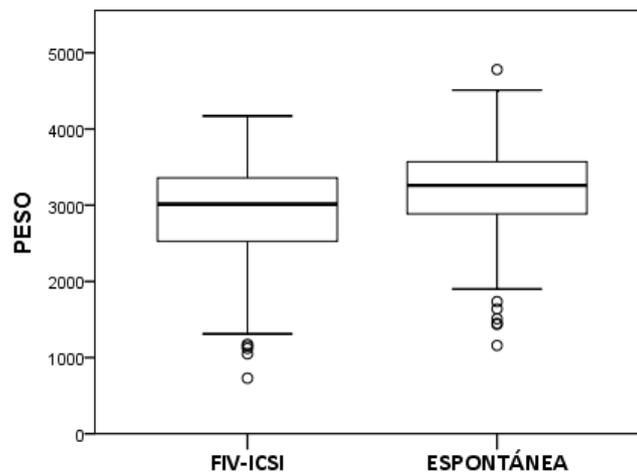


Figura 6. Peso medio del recién nacido según tipo de cohorte.

5.4.2. TEST DE APGAR

Se observaron diferencias entre el porcentaje de recién nacidos con puntuación inferior a 7 en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida entre ambos grupos obteniendo peores resultados en el grupo de gestaciones espontáneas, aunque en ninguno de los dos casos estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p>0,05$).

5.4.3. MALFORMACIONES

Se identificaron malformaciones en 52 de los recién nacidos en el estudio. En las pacientes sometidas a FIV-ICSI se detectaron 23 (17,3 %) malformaciones; mientras que en la cohorte control se observaron 29 (9,3%) malformaciones. Las

malformaciones encontradas en el grupo a estudio fueron diversas. Se agruparon en seis grupos según el aparato o sistema afecto, la frecuencia de cada uno de los grupos queda reflejada en el siguiente gráfico.

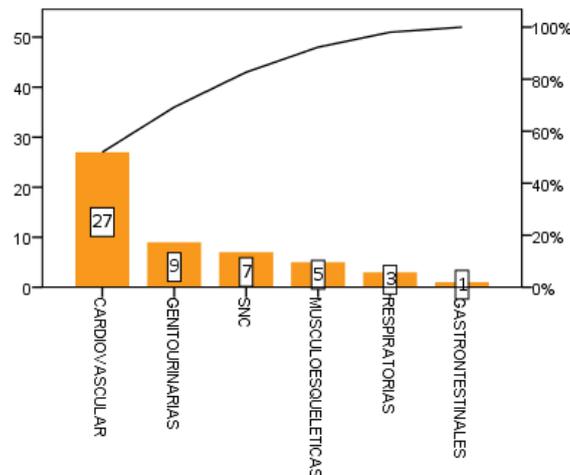


Figura 7. Distribución de las malformaciones según grupos.

Comparando el riesgo total de malformaciones del grupo de estudio FIV-ICSI y del grupo de gestaciones espontáneas, las pacientes cuya gestación se había obtenido mediante FIV-ICSI tuvieron 1,85 más riesgo de presentar un feto con malformaciones. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa con $p = 0,017$ y un IC 95% (1,11- 3,07).

5.4.4. COMPLICACIONES Y MORTALIDAD PERINATAL

Al comparar los dos grupos de estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de complicaciones perinatales (RR 1,37; IC95% 0,89-2,07). Se observaron 32 (18,9%) complicaciones perinatales en el grupo de gestaciones FIV-ICSI y 43 (13,9 %) complicaciones en el grupo de gestaciones espontáneas. No se presentaron casos de muertes perinatales en los recién nacidos por FIV-ICSI. En el caso del grupo de gestaciones espontáneas, se observó un caso de muerte perinatal en un prematuro de 32 semanas. Por lo tanto, no se presentaron diferencias entre los dos grupos. En el siguiente gráfico se muestran las complicaciones perinatales clasificadas en distintos grupos según su frecuencia.

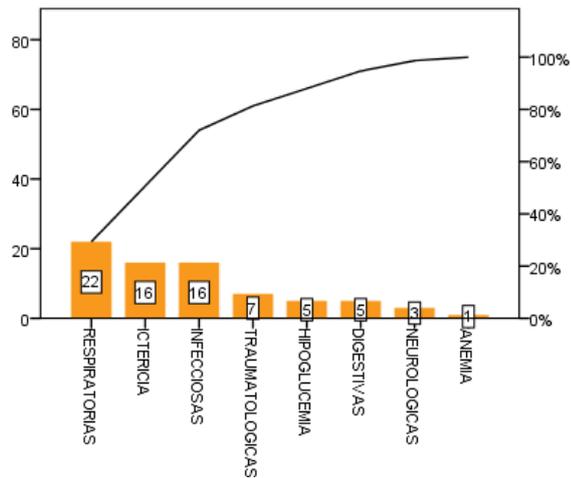


Figura 8. Distribución de las complicaciones perinatales según grupos.

	Gestaciones FIV-ICSI	Gestaciones espontáneas
Peso		
<1500	8 (6,1%)	3 (1%)
1500-2500	25 (18,9 %)	24 (7,8%)
>2500	99 (75%)	282 (91,3%)
Edad gestacional		
<28	2 (1,5%)	0 (0%)
28-32	4 (3%)	1 (0,3%)
32-37	18 (13,6%)	19 (6,1%)
37-41	91 (68,9%)	212 (68,4%)
>41	17 (12,9%)	78 (25,2%)
Sexo		
Mujer	75 (56,8%)	148 (47,7%)
Hombre	57 (43,2%)	162 (52,3%)
Test de Apgar		
Bajo 1 min (0-6)	6 (4,5%)	15 (4,9%)
Bajo 5 min (0-6)	0 (0%)	4 (1,3%)
Malformaciones	23 (17,3%)	29 (9,3%)
Complicaciones	32 (18,9%)	43 (13,9%)

Tabla 3. Resultados perinatales de las gestaciones FIV-ICSI en comparación con las gestaciones espontáneas del estudio.

6. DISCUSIÓN

La mayoría de las gestaciones por TRA no tienen complicaciones y resultan con el nacimiento de un niño sano. Sin embargo, está claro que una proporción importante de las gestaciones por TRA están asociadas a mayores complicaciones obstétricas y perinatales y que los niños concebidos por estas técnicas podrían tener mayor riesgo de malformaciones que los niños que concebidos espontáneamente. En el estudio analizamos las siguientes complicaciones:

- **Aborto y embarazo ectópico.** Su incidencia en la población general no está determinada con exactitud. Es difícil encontrar registros oficiales con estos datos por las diferencias conceptuales y los criterios de inclusión y exclusión empleados. La incidencia de aborto en los embarazos naturales se estima entre el 10-20%. Las pacientes infértiles sometidas a TRA podrían tener ligeramente aumentado el riesgo de aborto. Se han realizado diversos estudios cuyos resultados son contradictorios pero algunos de ellos estiman un 20 % más de riesgo en TRA. En relación a los embarazos ectópicos, el uso de las TRA ha provocado un aumento de la incidencia respecto a la población general debido a factores relacionados con la transferencia embrionaria intrauterina como con la propia patología preexistente de la madre (13). La incidencia en FIV si está documentada en el Registro de la SEF siendo de 21,7 % de abortos y 1,8 % de embarazos ectópicos en el último registro (4). En nuestro estudio, 25 fueron las mujeres tratadas con FIV que abortaron sin llegar a concluir el embarazo lo que supone un 16,3% del total de mujeres tratadas. Así mismo hubo 3 embarazos ectópicos lo que corresponde al 1,96% de los tratamientos. Al no disponer de datos oficiales en la población general, se hace difícil comparar ambas poblaciones para demostrar el aumento de la incidencia en los pacientes sometidos a FIV que se presupone (14).

- **Gestaciones Gemelares.** Desde 1983, con la introducción de las técnicas de reproducción asistida en España, los embarazos gemelares se triplicaron en nuestro país aumentando un 287%. Ha habido un cambio hacia la transferencia de menor número embriones, recomendándose la transferencia de uno o dos embriones como máximo, lo que ha dado lugar a un marcado descenso en la tasa de embarazos múltiples, junto con importantes mejoras en muchos resultados perinatales (15). El número máximo de embriones a transferir permitido actualmente en España es de 3 embriones. En general, se sigue optando de forma mayoritaria por la transferencia de dos embriones debido a las mayores probabilidades de éxito de embarazo, siendo casi el doble, en relación a la transferencia de un solo embrión. En nuestro estudio, la transferencia en el 86,3 % de los casos fue dos embriones con tan solo 21 casos en los que se transfirió un solo embrión. Se realizó un análisis de la posible asociación con embarazos múltiples y se vio que en el 100 % de los casos en los que se transfirió un solo embrión, el embarazo fue simple mientras que los casos en los que se transfirió dos embriones, el 19,3 % fueron gemelares. A pesar de ello, estas diferencias no resultaron ser estadísticamente significativas en nuestro estudio ($p=0,071$).

- **Patología Gestacional Materna.** No sólo el recién nacido puede verse perjudicado por esta técnica y todo lo que ella engloba sino que también pueden aparecer complicaciones obstétricas maternas. En relación a la patología gestacional materna, en 2012 un metaanálisis publicado que englobaba 30 estudios confirmó un mayor riesgo de padecer diabetes gestacional y enfermedad hipertensiva durante el embarazo al comparar las gestaciones tras IFV-ICSI y las gestaciones espontáneas (16). Posteriormente, en 2017, un estudio más reciente realizado en Alemania que englobaba una amplia muestra reafirmó este resultado demostrando diferencias significativas para ambas patologías gestacionales entre los dos grupos (17). Respecto a los estados hipertensivos nuestro estudio mostró una mayor incidencia en las gestaciones tras FIV-ICSI (13,8% vs 4,3%). Se han descrito diferentes mecanismos biológicos que pueden estar relacionados con el aumento de los casos de preeclampsia en FIV-ICSI. Podría ser que la transferencia de embriones o el tratamiento hormonal utilizado alterase el miometrio del útero interfiriendo en un adecuado desarrollo de la interfaz materno-fetal y así provocando anomalías placentarias y de la circulación útero-placentaria (18). El riesgo de padecer preeclampsia o hipertensión gestacional es aún mayor en las gestaciones FIV-ICSI con ovodonación (19). También en los últimos meses The American Heart Association nos alerta de la posible relación entre ciclos criotransferidos con preparación endometrial sustituidos y preeclampsia, buscando la explicación en la ausencia del influjo debido al cuerpo lúteo (20,21). El mayor riesgo de diabetes gestacional también fue corroborado en nuestro estudio (10,4% vs 4,9%). No está demostrado hasta qué punto la causa de las complicaciones obstétricas maternas es influido por la propia técnica de FIV o por la fertilidad de la pareja siendo estas complicaciones también más prevalente en mujeres gestantes subfértiles que consiguieron embarazo naturalmente (10).

- **Las Anomalías de la Placenta** tuvieron muy poca prevalencia en nuestro estudio, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. Sin embargo diversos estudios (16,17) han demostrado que las pacientes sometidas a FIV tenían mayor riesgo de hemorragia en el tercer trimestre del embarazo o de placenta previa. Un estudio que describe exclusivamente la asociación de FIV y placenta previa que fue llevado a cabo previamente con una muestra grande también asociaba un mayor riesgo (seis veces mayor) de placenta previa en gestaciones tras TRA (22). Otros estudios, llevados a cabo con muestras más pequeñas, no demostraron diferencias estadísticamente significativas, probablemente por el escaso número de casos observados (error estadístico tipo II o beta) lo que ha podido ocurrir también en nuestro estudio.

- **Modo de finalización del Parto.** Diversos estudios han mostrado un mayor porcentaje de cesáreas en las gestantes con FIV-ICSI (8,14). En ellos se discute la posibilidad de que este mayor porcentaje pueda ser debido a iatrogenia por el exceso de precaución en los médicos que atienden los partos de pacientes que han conseguido su gestación tras una TRA (23). Es posible que el aumento de la incidencia

de cesáreas en gestaciones por FIV comparado con las gestaciones espontáneas sea también por la mayor proporción de gestaciones gemelares. Sin embargo, estos datos no fueron corroborados en nuestro estudio donde al comparar el grupo de FIV-ICSI con el grupo de gestaciones espontáneas se observó un mayor riesgo de cesáreas en la cohorte control y siendo estos resultados estadísticamente significativos.

- **Anomalías en el Crecimiento Fetal (RCIU y BPEG).** En nuestro estudio la cohorte expuesta mostró un mayor riesgo de RCIU en los controles ecográficos, con un riesgo de 3,57 (IC95%, 1,52-8,43) y un riesgo 2,20 (IC95% 0,31-15,45) de presentar BPEG sin ser esta última estadísticamente significativa. Estos resultados concuerdan con la revisión bibliográfica donde se sugiere que las pacientes que recibieron TRA tenían mayor riesgo de alteraciones del crecimiento fetal (10,25). Un estudio realizado en España en 2012 (7) analizaba la asociación entre los diferentes componentes de las TRA y la infertilidad con las anomalías de crecimiento fetal destacando la influencia del efecto de la estimulación ovárica, el efecto del medio de cultivo embrionario y las contribuciones de los padres infértiles.

- **Malformaciones Fetales.** Existen diversos estudios que relacionan las TRA con el aumento del riesgo de malformaciones fetales. En el año 2002, un estudio publicado en el Reino Unido (24) obtuvo un mayor riesgo de malformaciones congénitas en recién nacidos por TRA. Estos resultados fueron corroborados por otros estudios más recientes (12,26,27) siendo en todos estos estudios más prevalentes las malformaciones cardiovasculares, gastrointestinales, urogenitales y musculoesqueléticas. Sin embargo un estudio reciente en una unidad de Reproducción que maneja un número de ciclos asimilable a nuestro hospital, el hospital de Las Palmas de Gran Canaria (28) que analizaba diferentes técnicas de reproducción asistida y su relación con las malformaciones fetales no objetivó un mayor riesgo de defectos de nacimiento entre los recién nacidos concebidos con técnicas en comparación con los concebidos espontáneamente. En relación a las dos diferentes técnicas de fecundación, la técnica ICSI, ha demostrado un mayor riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas (29). Se ha observado un mayor riesgo de defectos al nacimiento cuando la causa de la infertilidad era por trastornos de la ovulación, entre ellos por síndrome de ovario poliquístico, asociando mayor riesgo con la presencia de obesidad en la madre (27).

En lo que refiere a nuestro estudio; las gestantes del grupo expuesto obtuvieron un mayor riesgo de malformaciones (RR 1,85; IC95% 1,11-3,07). Las malformaciones más observadas en nuestro estudio fueron las cardiovasculares, genitourinarias y del sistema nervioso central. No obstante, la población sometida a FIV no es comparable con la población general porque la infertilidad subyacente, como fue comentado en la introducción de este estudio, puede estar asociada con factores que conducen a una mayor incidencia de malformaciones. Según otros estudios, no debemos ignorar tampoco otros factores como la exposición a fármacos durante la gestación, la

nutrición materna o el efecto tóxico de algunas sustancias químicas ambientales que pueden relacionarse también con malformaciones congénitas humanas (30).

- **Las complicaciones perinatales** fueron asociadas con mayor riesgo en los recién nacidos por TRA en comparación con los recién nacidos concebidos naturalmente en el caso de problemas respiratorios sin llegar a establecer mayor riesgo en otro tipo de complicaciones (31). En este mismo estudio, se encontraron diferencias significativas en otro tipo de complicaciones pero estas fueron asociadas a la mayor incidencia de embarazos múltiples al ajustar los resultados por este factor de confusión. En nuestro estudio se observó un riesgo 1,37 veces mayor de complicaciones en el grupo de recién nacidos concebidos por FIV-ICSI que en el grupo de recién nacidos concebidos espontáneamente. Estos resultados no demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p>0,1$).

Existen ciertas limitaciones del estudio que no podemos dejar de destacar. No se analizan estadísticamente los resultados teniendo en cuenta posibles factores de confusión (edad materna, causa de esterilidad, factores socioeconómicos, técnica) que podrían influir en la interpretación de los resultados. El pequeño tamaño muestral del estudio también nos hace interpretar los resultados con mayor cautela.

El uso de las técnicas de reproducción asistida continúa aumentando siendo necesario realizar más estudios a largo plazo del seguimiento de los recién nacidos más allá del periodo perinatal e ingreso en neonatos, es decir, durante el periodo de infancia y adolescencia. Se necesitan mayores investigaciones para mejorar el conocimiento de FIV y los subyacentes mecanismos y factores que aumentan la morbimortalidad relacionada con esta técnica. La etiología exacta de estos peores resultados no ha sido aclarada. Una mejor comprensión tendrá importantes aspectos clínicos y será útil para informar adecuadamente a los pacientes que quieran someterse a una de las técnicas de reproducción asistida, siendo necesario que conozcan los riesgos.

7. CONCLUSIONES

La incidencia global de complicaciones obstétricas y perinatales en las gestaciones obtenidas mediante FIV-ICSI respecto a las gestaciones espontáneas de nuestro estudio nos permitió alcanzar las siguientes conclusiones:

1. Las gestaciones obtenidas tras FIV-ICSI tienen aumentada la prevalencia de patología obstétrica materna (diabetes gestacional y enfermedad hipertensiva del embarazo). Sin embargo no presentaron mayor riesgo de anomalías placentarias ni del líquido amniótico.

2. El riesgo de RCIU en las gestaciones obtenidas tras FIV-ICSI fue mayor que en las gestaciones espontáneas.
3. Las gestaciones obtenidas tras FIV-ICSI no mostraron mayor riesgo para la realización de una cesárea pero si para la incidencia de parto pretérmino.
4. Los recién nacidos concebidos por FIV-ICSI presentaron mayor riesgo de bajo peso al nacimiento y malformaciones congénitas sin presentar diferencias en la incidencia de complicaciones perinatales.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Weinig RM, Lletget BC, Romeu Sarrió A, Pérez-Millán F. Libro Blanco Sociosanitario. La infertilidad en España. Situación actual y perspectivas. Sociedad Española de Fertilidad; 2011.
2. INE Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Fecundidad. 2018;1–6.
3. Fertility statistics. Eurostat Statistics Explained [Internet]. 2019. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics
4. Nuria Pajuelo. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2002. Informe estadístico final. 2005.
5. Ministerio de sanidad C y BS. Registro Nacional de Actividad 2016- Registro SEF. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2016. 2016.
6. Sociedad Española de Fertilidad. Indicaciones de FIV-ICSI.
7. Kondapalli LA, Perales-Puchalt A. Low birth weight: Is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility? *Fertil Steril*. 2012;99(2):303–310.
8. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, Gardner DK, Palermo GD, O'Neill CL, et al. Forty years of IVF. *Fertility and Sterility*. 2018 Jul;110(2):185–324.e5.
9. Hansen M, Kurinczuk JJ, Milne E, de Klerk N, Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2013 Jul 1;19(4):330–53.
10. Qin J, Sheng X, Wu D, Gao S, You Y, Yang T, et al. Adverse obstetric outcomes associated with in vitro fertilization in singleton pregnancies: A prospective

cohort study. *Reproductive Sciences*. 2017;24(4):595–608.

11. Ricciarelli E, Fernández-Shaw S. Aspectos Perinatales de los TRA. Madrid;
12. Allen VM, Douglas Wilson R, Cheung A, Blight C, Désilets VA, Gagnon A, et al. Pregnancy Outcomes After Assisted Reproductive Technology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(3):220–3.
13. Sociedad Española de Fertilidad. Riesgos y Complicaciones en FIV-ICSI.
14. Esther Santamaría, Manuel Fernández-Sánchez. Guía 31 Embarazo ectópico y tratamientos de reproducción asistida. Sevilla;
15. Sociedad Española de Fertilidad. Factores pronósticos en FIV-ICSI.
16. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2012 Sep 1;18(5):485–503.
17. Sabban H, Zakhari A, Patenaude V, Tulandi T, Abenhaim HA. Obstetrical and perinatal morbidity and mortality among in-vitro fertilization pregnancies: a population-based study. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;296(1):107–13.
18. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014 Dec 13;14(1):69.
19. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016 Mar;214(3):328–39.
20. Von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi Y-Y, Chiu K-H, Liu J, Lingis M, et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension*. 2019 Mar;73(3):640–9.
21. Von Versen-Höynck, Naramsimhan P, Selamet Tierney et al. Absent or Excessive Corpus Luteum Number is Associated with Altered Maternal Vascular Health in Early Pregnancy. *Hypertensión*. 2019, Mar, 73(3). 680-690.
22. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjærven R, Vatten LJ. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Human Reproduction*.

2006 Jun 3;21(9):2353–8.

23. Martínez NP. Resultados obstétricos y perinatales asociados a fecundación in vitro- inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Universidad de Oviedo;
24. Ichèle M, Ansen H, Ennifer J, Urinczuk JK, Arol C, Ower B, et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine*. 2002;346(10).
25. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertility and Sterility*. 2016;105:73–85.e6.
26. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wu Wen S, et al. INFERTILITY Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertility and Sterility*. 2008;92:1557–61.
27. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B, et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA Pediatrics*. 2016 Jun 6;170(6):e154934.
28. Emergui Zrihen Y, García Escribano PA, Escamilla Galindo EP, Armas Roca M, Torres Afonso MA, García Rodríguez R, et al. Malformaciones congénitas en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*. 2017 Oct 1;44(4):152–6.
29. Lacamara C, Ortega C, Villa S, Pommer R, Schwarze JE. Are children born from singleton pregnancies conceived by ICSI at increased risk for congenital malformations when compared to children conceived naturally? A systematic review and meta-analysis. Vol. 21, *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. Sociedade Brasileira de Reproducao Assistida; 2017. p. 251–9.
30. Farhangniya M, Dortaj Rabori E, Mozafari Kermani R, Haghdoost AA, Bahrampour A, Bagheri P, et al. Comparison of Congenital Abnormalities of Infants Conceived by Assisted Reproductive Techniques versus Infants with Natural Conception in Tehran. *International journal of fertility & sterility*. 2013 Oct;7(3):217–24.
31. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Infant outcome after different IVF fertilization methods. *Fertility and Sterility*. 2005;84(3):611–7.