



emantza zabal zazu
MEDIKUNTZA
ETA ERIZAINZTA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE MEDICINA
Y ENFERMERÍA

50
URTE
AÑOS

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

RESULTADOS OBSTÉTRICOS DE LOS EMBARAZOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Autor:
Claudia Adela Corcóstegui Allende
Director:
Juan Carlos Melchor Marcos

© 2018, Claudia Adela Corcóstegui Allende

Leioa, 22 de abril de 2020

RESUMEN

Introducción y Objetivos: Durante los últimos años se ha registrado un creciente aumento de la demanda de técnicas de reproducción asistida (TRA). A pesar de que la mayoría de los embarazos de TRA terminan con el nacimiento de niños sanos, hay evidencias de que existe un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales y efectos a largo plazo. Y aunque sin duda una de las causas es la gemelaridad, todavía no está claro si los orígenes de estas complicaciones son debidos a la manipulación de los gametos, a la patología subyacente de los propios pacientes infértiles, a la edad materna, etc. Es por ello que el objetivo de este trabajo consiste en estudiar la relación entre algunos de los eventos obstétricos adversos de un grupo de gestantes y su relación con las TRA.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional retrospectivo de cohortes con gestantes que habían participado en el programa de cribado de cromosomopatías y habían dado a luz en alguno de los centros de la red de salud de Osakidetza durante el periodo de 2010-2013. Se excluyeron a las gestantes de embarazos múltiples y a las gestaciones que finalizaron antes de las 24 semanas, por lo que el estudio se llevó a cabo finalmente con 50.020 gestantes. De estas, 47.783 fueron gestaciones espontáneas, 944 fueron gestaciones tras inseminación artificial/inducción ovárica (IA/IO), 509 fueron tras fecundación in vitro (FIV), y 784 fueron tras inyección citoplasmática de espermatozoides (ICSI). Para evaluar la asociación entre el tipo de TRA y los eventos obstétricos adversos (hipertensión gestacional, diabetes gestacional, hemorragias del III trimestre, inducción al parto y cesárea), se realiza tanto un análisis univariado como de regresión logística, ajustando los resultados por obesidad, edad, tabaquismo y antecedentes médicos. Para todos los modelos, se presenta el odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95%, considerándose como significativos, valores de $p < 0.05$.

Resultados: Se comparan cada una de las TRA con las gestaciones espontáneas mostrando: 1) en IA/IO vs gestaciones espontáneas un aumento del riesgo de hemorragias del III trimestre (OR: 2,56), inducción al parto (OR: 1,26) y cesárea (OR: 1,56); 2) en FIV vs gestaciones espontáneas un aumento del riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo (OR: 4,43), de diabetes durante el embarazo (OR: 2,17),

hemorragias del III trimestre (OR: 4,15), inducción del parto (OR: 2,26) y cesárea (OR: 2,60); 3) en ICSI vs gestaciones espontáneas un aumento del riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo (OR: 3,14), diabetes durante el embarazo (OR: 1,60), hemorragias del III trimestre (OR: 2,66), inducción del parto (OR: 1,74) y cesárea (OR: 2,07).

Conclusiones: Los embarazos tras TRA presentan una tasa de complicaciones obstétricas mayor que la de los embarazos espontáneos y estas complicaciones están relacionadas con el tipo de técnica, siendo más elevadas tras FIV/ICSI que tras IA/IO. Las complicaciones obstétricas son independientes de los antecedentes médicos y del estilo de vida, lo que parece indicar que es la propia técnica de reproducción asistida la principal causa de las complicaciones obstétricas.

INDICE

Contenido

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
1.1	ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DE LA INFERTILIDAD EN ESPAÑA	1
1.1.1	Definición esterilidad/infertilidad.....	1
1.1.2	Tipos de infertilidad	1
1.1.3	Factores de riesgo y etiología de la infertilidad	2
1.1.4	Epidemia de infertilidad.....	4
1.2	TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA).....	5
1.2.1	Fertilización In Vitro	6
1.2.2	Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)	6
1.2.3	Inseminación artificial (IA)	6
1.2.4	Estado actual de las Técnicas de Reproducción Asistida	7
1.3	RESULTADOS PERINATALES Y OBSTÉTRICOS.....	10
1.3.1	Resultados obstétricos.....	11
1.3.1.1	Trastornos hipertensivos del embarazo	11
1.3.1.2	Diabetes gestacional	13
1.3.1.3	Hemorragias del 3º trimestre	14
1.3.1.4	Inducción del parto	15
1.3.1.5	Parto por cesárea.....	15
1.3.2	Resultados perinatales.....	16
1.3.2.1	Bajo peso y pequeño para edad gestacional	16
1.3.2.2	Anomalías genéticas	17
1.3.2.3	Anomalías congénitas	17
1.3.2.4	Mortalidad perinatal.....	17
1.3.2.5	Efectos a largo plazo	18
2.	OBJETIVOS.....	19
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	20
3.1	ORIGEN, GESTIÓN DE LA PROPIEDAD Y PERMISOS.....	20
3.2	GESTION DE DATOS.....	21
3.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	22
3.4	SELECCIÓN DE CASOS.....	22
3.5	VARIABLES Y COVARIABLES ANALIZADAS	23

3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	25
3.7	APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	25
4.	RESULTADOS	26
4.1	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	26
4.1.1	Factores maternos	26
4.1.2	Resultados obstétricos.....	27
4.1.3	Factores maternos de riesgo y Técnicas de Reproducción Asistida	28
4.1.4	Resultados obstétricos y Técnicas de Reproducción Asistida.....	29
4.2	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	31
4.2.1	Riesgo de trastornos hipertensivos.....	31
4.2.2	Riesgo de diabetes durante la gestación	32
4.2.3	Riesgo de hemorragia durante la gestación	33
4.2.4	Riesgo de inducción al parto	35
4.2.5	Riesgo de parto por cesárea	36
5.	DISCUSIÓN	38
5.1	TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO (THE).....	38
5.2	DIABETES DURANTE LA GESTACIÓN	39
5.3	HEMORRAGIAS EN EL III TRIMESTRE.....	40
5.4	INDUCCIÓN DE PARTO	40
5.5	PARTO POR CESÁREA	41
6.	CONCLUSIONES.....	42
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	43

1. INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la fertilidad son uno de los principales problemas de salud reproductiva, y en especial en los países desarrollados, en los que el retraso voluntario del plan reproductivo conlleva un incremento de la edad de la maternidad, y con ello, un aumento de la incidencia de disfunciones reproductivas asociadas al envejecimiento germinal (Matorras R., 2011).

La investigación biomédica y la medicina clínica han experimentado una verdadera revolución con el advenimiento de la fecundación in vitro a finales de los años 70 del siglo XX. El desarrollo de este conjunto de técnicas, y la rápida incorporación de procedimientos complementarios, permitieron un vertiginoso incremento de la eficacia y seguridad de los tratamientos, que desde hace años se aplican de forma habitual y eficiente (Matorras R., 2011).

En España se estima que casi un 15% de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de esterilidad y existen cerca de un millón de parejas demandantes de asistencia reproductiva. En los últimos años parece que los datos epidemiológicos reflejan un incremento de los problemas de fertilidad en las parejas, posiblemente derivado de múltiples factores; fisiológicos, ambientales y sociodemográficos (Matorras R., 2011).

1.1 ANÁLISIS DE LA SITUACIÓN DE LA INFERTILIDAD EN ESPAÑA

1.1.1 Definición esterilidad/infertilidad

Aunque la infertilidad y la esterilidad son consideradas como situaciones similares, se trata de entidades claramente diferenciadas. Así, infertilidad o subfertilidad hace referencia a la enfermedad que se caracteriza por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección debido a una disminución de la capacidad de una persona para reproducirse, ya sea como individuo o con su pareja; y esterilidad se utiliza para el estado permanente de infertilidad. (Zegers-Hochschild F., 2017).

1.1.2 Tipos de infertilidad

La infertilidad se clasifica como primaria o secundaria. La primaria hará referencia a aquella mujer a la que nunca se le ha diagnosticado un embarazo clínico y cumple los

criterios para ser clasificada como infértil. La secundaria hará referencia a la mujer que no puede establecer un embarazo clínico, pero a la que se le ha diagnosticado previamente un embarazo clínico. Esta última es la forma más común de infertilidad femenina alrededor del mundo. (La misma categorización puede aplicarse al varón en lo que respecta a su participación en la iniciación de un embarazo.) (Vander Borght M., 2018).

1.1.3 Factores de riesgo y etiología de la infertilidad

Los tres principales factores que influyen en la probabilidad de concepción espontánea son: 1) el tiempo de no concepción no deseada, 2) la edad de la pareja femenina y 3) la infertilidad relacionada con la enfermedad. (Vander Borght M., 2018).

- 1) El tiempo de no concepción no deseado determina la gravedad de la subfertilidad (Gnoth C., 2005). La tasa de concepción media en la población fértil oscila alrededor del 20% por ciclo ovulatorio, así, se calcula que entre el 85% y el 90% de las parejas fértiles conciben durante el primer año de relaciones sexuales sin protección y el 90%-95% en dos años. (Jausoro A., 2000). Así, después de 48 meses, el 5% de las parejas son definitivamente infértiles con casi cero posibilidades de quedar embarazada espontáneamente. (Vander Borght M., 2018) **(Figura 1).**

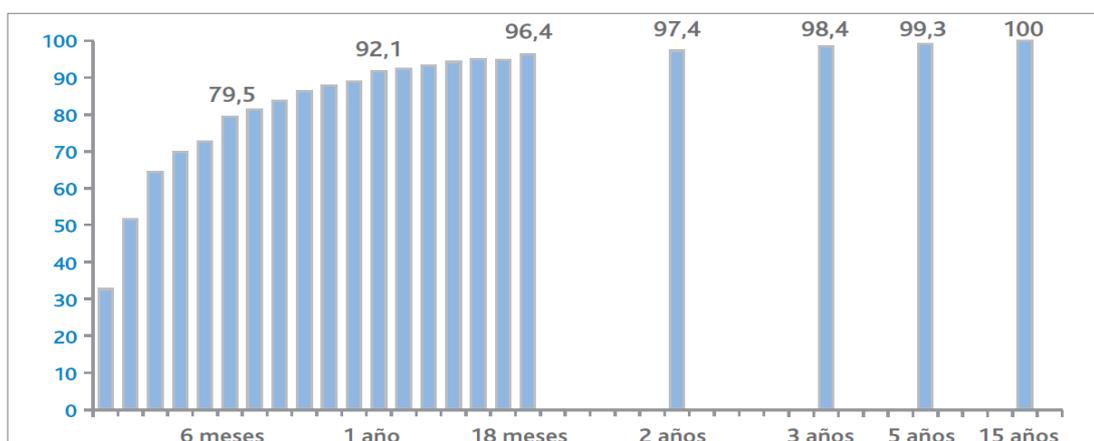


Figura 1. Tasa de embarazo por ciclo de exposición coital sin anticoncepción (Matorras R. et al, 2011)

2) La edad de la mujer es el factor predictivo más poderoso de la fertilidad. Es bien conocido que conforme se incrementa la edad de la mujer, disminuye su fertilidad. Ello se ha visto en diversos estudios analizando el número de hijos según la edad de la mujer, en poblaciones que no empleaban métodos anticonceptivos, bien porque aún no habían sido descubiertos, o bien por ser absolutamente rechazados en ese grupo poblacional. El descenso de la fertilidad en la mujer ya comienza alrededor de los 25-30 años de edad y la edad media del último nacimiento es de 40-41 años en la mayoría de los estudios poblaciones que experimentan una fertilidad natural. (Vander Borgh M., 2018) (**Figura 2**).

Eijkemans y otros analizaron la distribución de la edad de la mujer en el último nacimiento en una población de fecundidad natural y demostraron que la pérdida de la fecundidad relacionada con la edad aumenta lentamente del 4,5% a los 25 años, al 7% a los 30 años, al 12% a los 35 años y al 20% a los 38 años. A partir de entonces, aumenta rápidamente hasta alrededor del 50% a los 41 años, casi el 90% a los 45 años y se acerca al 100% a los 50 años. (Eijkemans M.J., 2014) (Matorras R., 2011) (**Figura 2**)

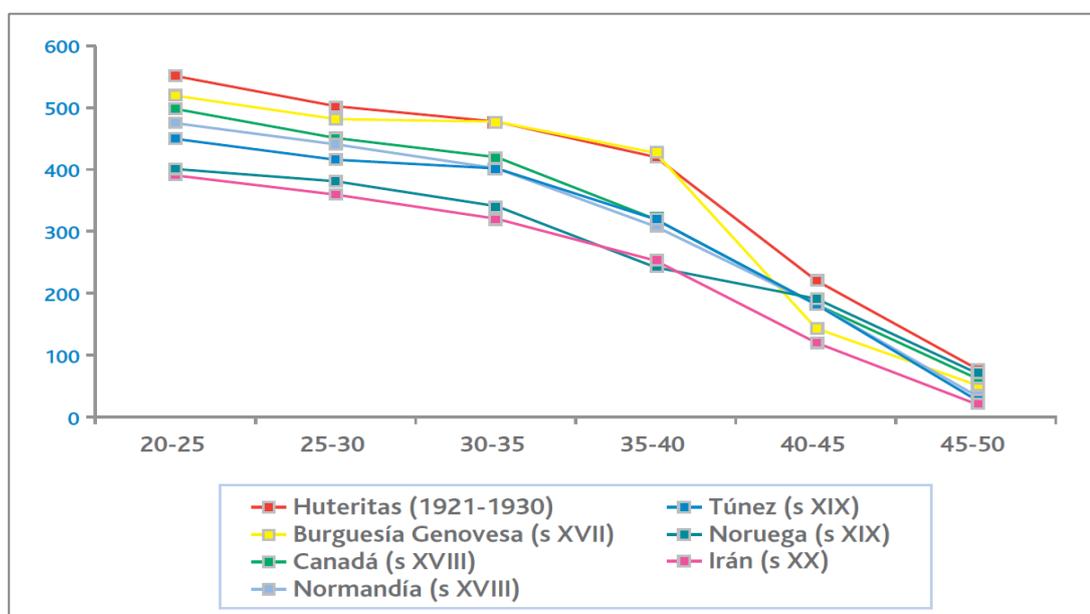


Figura 2. Fertilidad femenina en 7 poblaciones naturales (Matorras R., 2011).

- 3) La infertilidad relacionada con la enfermedad. Puede ser de origen femenino, masculino, mixto e idiopático (Jausoro A., 2000):
- Esterilidad femenina: El 30% de las causas de esterilidad se deben a problemas en el eje hormonal hipotálamo-hipofisario femenino (hipogonadismo hipogonadotropico, hiperprolactinemia). Otras causas serían defectos tubáricos, endometriosis, malformaciones uterinas, insuficiencia ovárica prematura, síndrome del ovario poliquístico, fibromas uterinos, pólipos endometriales. (Jausoro A., 2000).
 - Esterilidad masculina: Cerca del 40% de los casos de esterilidad se deben a causa masculina: defectos en la calidad del semen, problemas psicológicos o físicos que pueden afectar a la libido, a la erección o a la eyaculación. (Jausoro A., 2000).
 - La infertilidad idiopática: aparece entre el 5%-28% de las parejas. De causa desconocida, su diagnóstico se establece por exclusión. (Jausoro A., 2000).

1.1.4 Epidemia de infertilidad

Existe la impresión de que cada vez existe un mayor número de parejas estériles, habiéndose hablado de una "epidemia de esterilidad". Presumiblemente más que ante un aumento de la patología causante de esterilidad nos encontremos en un contexto clínico diferente al de las décadas precedentes. El factor que guarda una relación más importante con el incremento de las consultas por esterilidad es el retraso en la edad de matrimonio y en la edad en que se comienza a buscar el primer hijo. (Matorras R., 2011).

Desde los años sesenta, la maternidad se ha convertido en una cuestión de preferencias personales en lugar de la biología. Las mujeres deciden continuar la escolaridad y adquirir una profesión antes de pensar en tener hijos, con la consiguiente postergación significativa de la maternidad en las sociedades occidentales. Actualmente, la edad media de la madre en el primer parto se acerca a los 30 años en varios países europeos y muchas mujeres dan a luz a su primer hijo a los 35 años o más. (Vander Borgh M., 2018).

El análisis de la evolución de la edad al matrimonio en España, pone de manifiesto cómo ha habido un incremento progresivo en la edad media tanto del varón (de 27,42 en 1975 a 34,51 en 2008), como en la mujer (de 24,55 en 1975 a 31,46 en 2008) (**Figura 3**) (Matorras R., 2011).

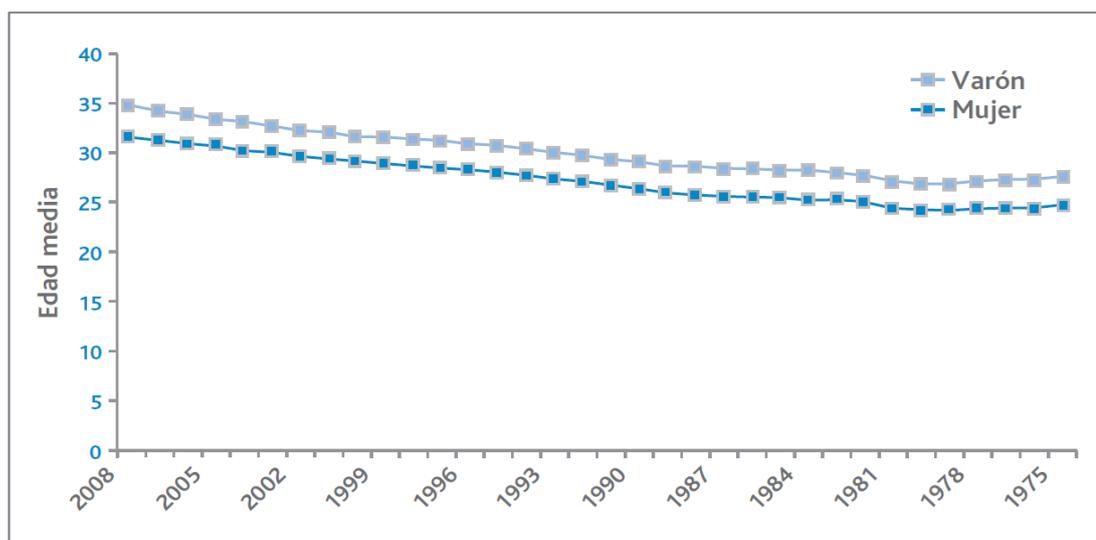


Figura 3. Edad media de matrimonio en la mujer y en el varón en España (años 1975-2008)

1.2 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA (TRA)

Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana surgen con el objetivo principal de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazo viable. (Jausoro A., 2000). Engloba todos los tratamientos o procedimientos que incluyen la manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo. (Zegers-Hochschild F., 2017).

El número de parejas que consultan por esterilidad se estima que es menos de la mitad del número de parejas estériles que realmente existen, y de éstas, la mitad no inician o no continúan el tratamiento. (Jausoro A., 2000).

1.2.1 Fertilización In Vitro

La FIV consiste en la recuperación de oocitos por aspiración guiada por ultrasonidos para su inseminación in vitro con semen de pareja o de donante. El semen puede ser fresco, si procede de la pareja, o congelado, si es de donante. Cuando tiene lugar la fertilización los embriones resultantes son transferidos al útero (FIV-TE) a través del cérvix.

Habitualmente antes de la recuperación de oocitos se suele someter a la mujer a un ciclo de estimulación ovárica para garantizar la maduración del mayor número posible de oocitos. Pueden emplearse múltiples fármacos en la estimulación ovárica, aunque los mejores resultados se obtienen con el uso de FSH y GnRHa.

1.2.2 Inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)

La inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es una variante de la FIV, que se basa en la introducción de un único espermatozoide (con cabeza o núcleo espermático) en el oocito.

Los espermatozoides necesarios para la realización de esta técnica pueden proceder del eyaculado, del epidídimo (MESA: aspiración del semen del epidídimo) o del testículo (TESE: extracción del semen testicular).

1.2.3 Inseminación artificial (IA)

La inseminación artificial (IA) se define como el depósito de espermatozoides de forma no natural en el aparato reproductor femenino, con la finalidad de lograr una gestación.

Debido a su baja complejidad, escaso costo y posibilidades de realizar en la consulta médica del ginecólogo general, representa la Técnica de Reproducción Asistida más utilizada en el mundo.

Dependiendo de la procedencia del semen, se puede clasificar en: 1. Inseminación artificial con semen conyugal, de pareja u homólogo (IAH), y 2. Inseminación artificial con semen de donante o heteróloga (IAD). El tipo de inseminación más frecuente atendiendo al lugar de inseminación es inseminación intracervical, intrauterina (IIU).

Entre sus inconvenientes destaca que se asocia a una alta tasa de embarazos múltiples, si se acompaña de estimulación ovárica.

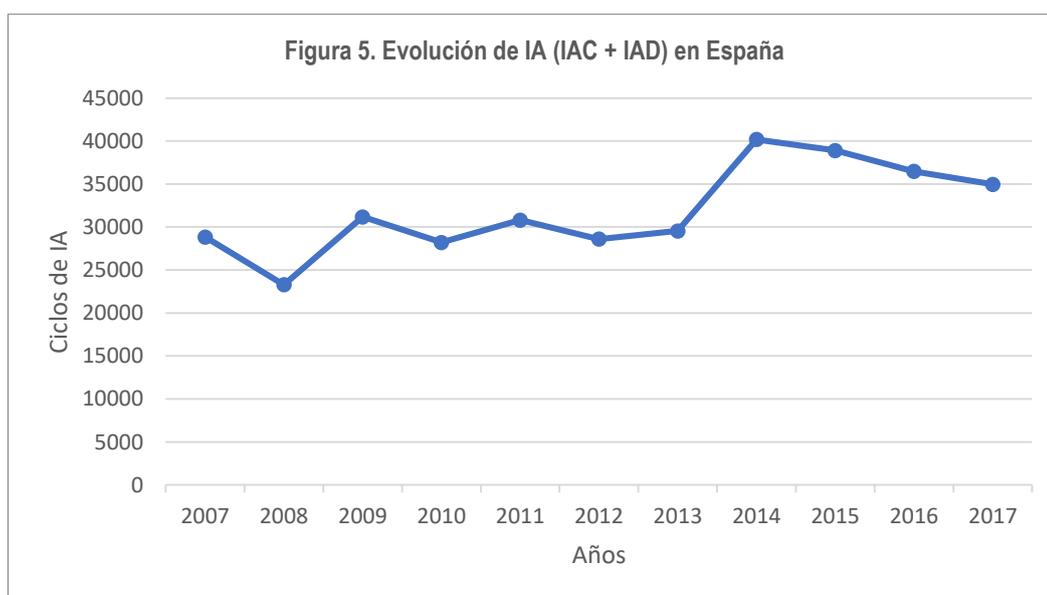
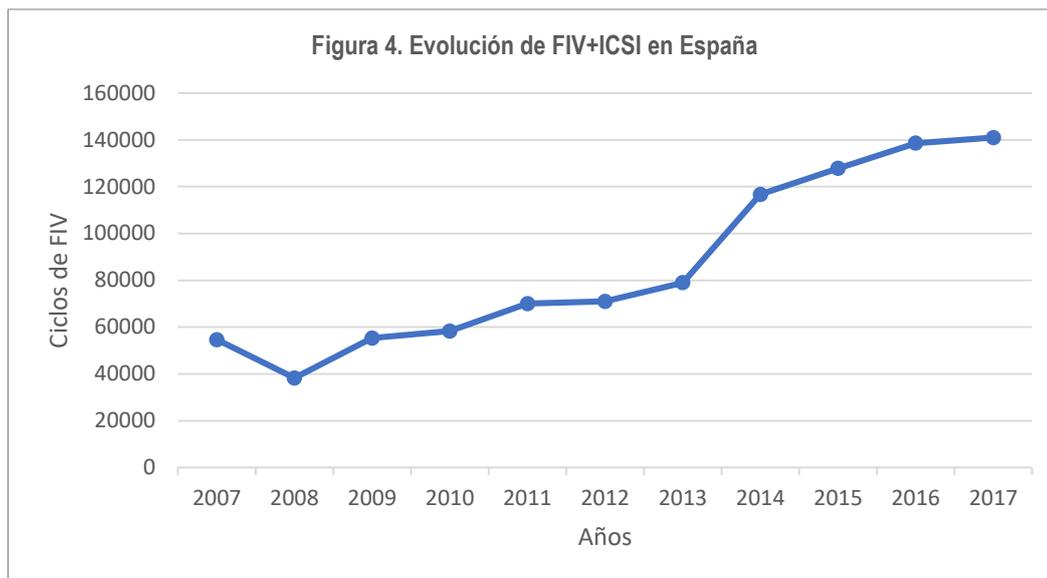
La Inseminación artificial homóloga o con semen de cónyuge está indicada en esterilidad de origen masculino (incapacidad para depositar el semen en vagina o Oligoastenoteratozoospermia), esterilidad femenina de origen cervical, uterino, endometriosis, trastornos ovulatorios u hostilidad del moco cervical y otros tipos de esterilidad.

La Inseminación artificial heteróloga o con semen de donante (IAD) está indicada en parejas heterosexuales con azoospermia en las cuales la recuperación de espermatozoides a partir del testículo o epidídimo resulta imposible, posibilidad de transmisión de trastornos de origen genético o enfermedades contagiosas al utilizar semen conyugal, Isoinmunización Rh, Mujeres sin pareja, fracasos en ICSI.

1.2.4 Estado actual de las Técnicas de Reproducción Asistida

Durante los últimos años se ha registrado un creciente aumento de la demanda de servicios asistenciales en relación con el problema de la infertilidad (**Figura 4**) (**Figura 5**), lo que se debe probablemente a tres factores fundamentales (Sociedad Española de Fertilidad, 2012):

- La población estéril tiende a consultar más frecuentemente, gracias a la mayor accesibilidad de servicios altamente especializados y a una creciente confianza en su eficacia.
- La perspectiva vital de las mujeres de las sociedades desarrolladas se ha transformado profundamente en los últimos años. Este cambio en las aspiraciones de la mujer se ha traducido en su incorporación masiva al mundo laboral, lo que ha generado consecuencias personales de indudable trascendencia reproductiva: retraso en el establecimiento de uniones personales estables, uso de anticonceptivos para retrasar las gestaciones e incremento de la denominada «edad reproductiva social».
- El incremento en la demanda de Técnicas de Reproducción asistida de mujeres sin pareja masculina, sea de parejas homosexuales o bien de mujeres que desean afrontar la maternidad de forma individual.



En la actualidad, España cuenta con 307 centros que desarrollan técnicas de reproducción asistida, bien FIV/ICSI y/o IA. El último registro disponible que llevó a cabo la Sociedad Española de Fertilidad fue en el año 2017, y según este, ese año se llevaron a cabo 140.941 ciclos de fecundación in vitro /ICSI y 34.964 inseminaciones artificiales en España (Registro Nacional de Actividad 2017- Registro SEF).

Fecundación in vitro/ ICSI

El porcentaje de gestación por transferencia es de 41% y el porcentaje de parto es del 29,6% (Registro Nacional de Actividad 2017- Registro SEF).

De todos los procedimientos que conforman la fecundación in vitro, el más frecuente fue el correspondiente a embriones de FIV/ICSI siendo el 35,7% del total de ciclos (50.263). En este procedimiento el porcentaje de gestación por transferencia es del 21,9% y el porcentaje de partos es del 35,5% (Registro Nacional de Actividad 2017- Registro SEF).

A lo largo de los últimos años, el avance y la eficacia de las técnicas han logrado aumentar el número o de transferencias de un solo embrión, reduciendo así el número de transferencias de dos o más embriones (**Figura 6**). Esto ha permitido que se produzca un descenso de los partos múltiples, pasando por ejemplo de un 28,7% de partos dobles y 4% de partos múltiples en el año 2000 a un 15,7% de partos dobles y 0,1% de partos múltiples en el año 2017 en el caso de oocitos frescos propios con transferencia en fresco. En el resto de las técnicas el descenso de los partos múltiples es parecido (**Figura 7**) (Registro Nacional de Actividad 2017- Registro SEF).

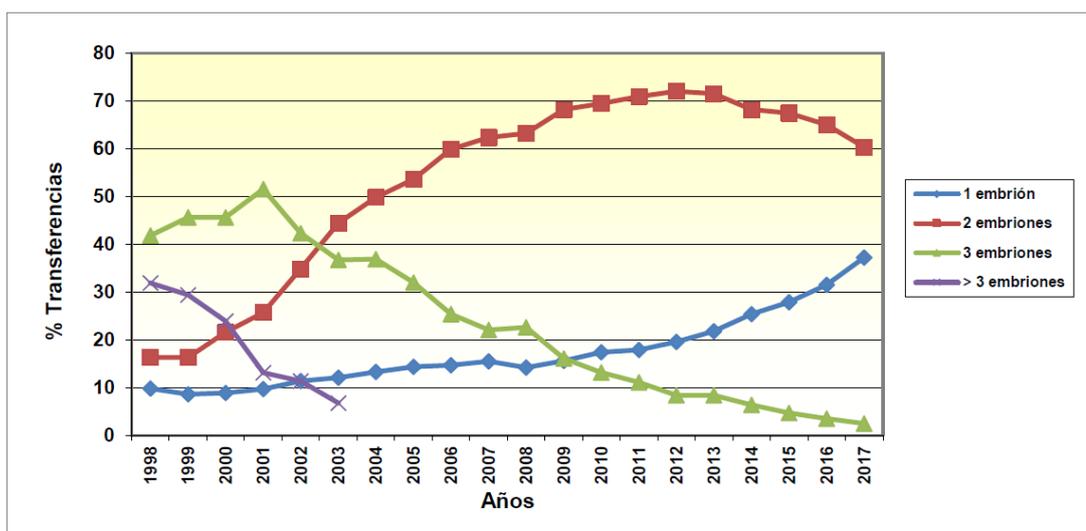


Figura 6. Evolución de la política de transferencia embrionaria.

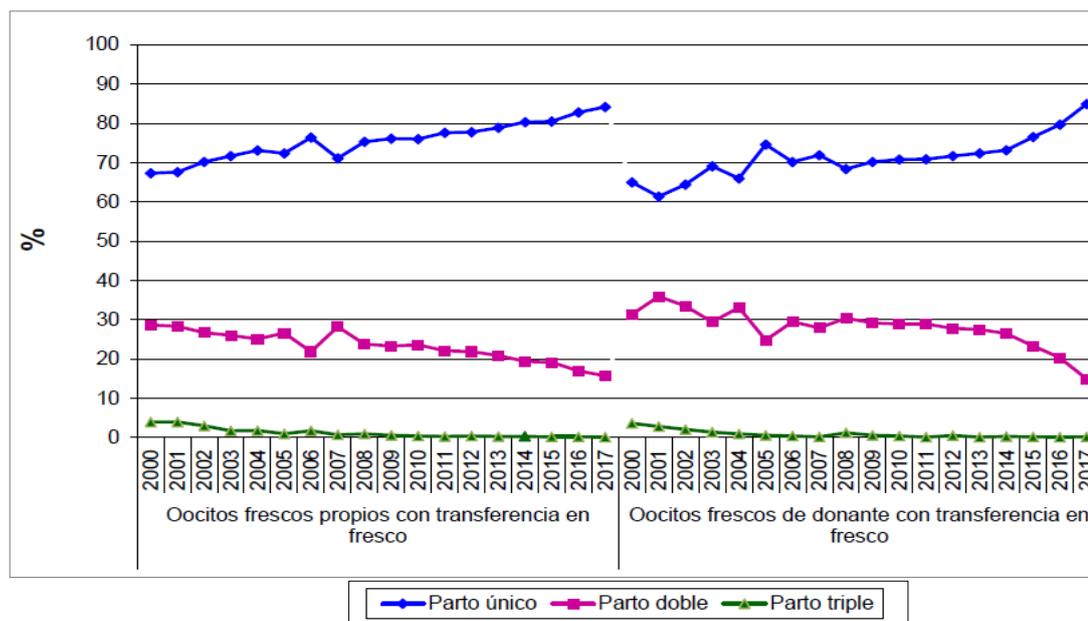


Figura 7. Evolución de la multiparidad en los partos

Inseminación artificial

De las 34.964 inseminaciones artificiales llevadas a cabo en España, 22.199 eran de semen de cónyuge y 12.765 de semen de donante.

En general, el porcentaje de gestaciones por ciclo es de 15,2% y el de partos por ciclo es de 11,5%. Sin embargo, existe una diferencia al comparar el tipo de IA: en el caso de IAC, el porcentaje de gestaciones por ciclo es de 12,6% y el porcentaje de partos por ciclo es de 9,6%, mientras que en el caso de IAD el porcentaje de gestaciones por ciclo es de 19,6% y el porcentaje de partos es de 15% (Registro Nacional de Actividad 2017- Registro SEF).

1.3 RESULTADOS PERINATALES Y OBSTÉTRICOS

Se estima que desde el nacimiento de Louise Brown (primera persona en nacer mediante fecundación in vitro) en 1978, gracias a los tratamientos de reproducción asistida (TRA) han nacido más de cinco millones de niños. En la actualidad entre el 1-4 % de los recién nacidos en países desarrollados son concebidos mediante TRA (Ricciarelli E.)

Aunque la mayoría de los embarazos de TRA terminan con el nacimiento de niños sanos, desde el 1987, algunos autores han puesto de manifiesto una cierta preocupación por el aumento de complicaciones obstétricas y perinatales asociadas a los tratamientos. No cabe duda que una de las causas más importantes de este aumento, es el embarazo múltiple. Sin embargo, en la literatura encontramos también un incremento de las complicaciones en embarazos únicos conseguidos tras TRA. Si los orígenes de estas complicaciones son debidos a la patología subyacente de los propios pacientes infértiles, a la edad materna o a la manipulación de los gametos todavía no está claro (Allen, 2006).

Tras una revisión de las publicaciones sobre los recién nacidos tras TRA lo que más se encuentra en literatura son: 1) Bajo peso al nacimiento, 2) anomalías genéticas, 3) anomalías congénitas, 4) mortalidad perinatal, 5) efectos a largo plazo (Ricciarelli E.). Y en cuanto a las gestantes las complicaciones obstétricas más frecuentes son: 1) trastornos hipertensivos del embarazo, 2) Diabetes gestacional, 3) Hemorragias de 3º trimestre (placenta previa, abrupcio placentae), 4) inducción del parto y 5) parto por cesárea.

1.3.1 Resultados obstétricos

1.3.1.1 Trastornos hipertensivos del embarazo

El metaanálisis de Jackson de 2004 reveló que en el caso de las mujeres de gestación única sometidas a FIV, la prevalencia de preeclampsia fué de 10,3% frente a una prevalencia de 3,8% en las mujeres con concepción espontánea única (OR:1,55; IC 95%: 1,23-1,95)(Jackson 2004).

En el mismo año, el estudio de Katalinic reveló que en el caso de gestaciones de FIV-ICSI, la prevalencia de hipertension de la gestación o de preeclampsia era de 10% frente a un 7,3% de las mujeres con gestaciones espontáneas (OR:1,42; IC 95%: 1,22-1,65). Cuando analizaron las gestaciones únicas con el fin de eliminar el posible factor de confusión provocado por los embarazos múltiples, se observó que los resultados eran prácticamente idénticos: la prevalencia de la HG o de PE fue de un 9,4% frente a un 7,2% de las mujeres con gestaciones espontáneas (OR:1,30; IC 95%: 1,11-1,52) lo que indica que la técnica FIV-ICSI influye en la hipertensión (Katalinic, 2004)

En el año 2012, la revisión sistemática de 15 estudios de Pandey determinó que el riesgo relativo de padecer un trastorno hipertensivo del embarazo fue de 1,49 (IC 95%: 1,39-1,59) en las concepciones únicas de FIV/ICSI cuando se comparó con la concepción espontánea única, con un aumento del riesgo absoluto del 2%. (Pandey, 2012).

A la misma conclusión llegó 4 años más tarde Quin et al en su meta-análisis, donde expuso que los embarazos únicos de TRA comparados con los embarazos únicos espontáneos tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo (RR: 1,30; IC 95%: 1.04-1.62; P=.02) (Quin J., 2016)

En el mismo año, Thomopoulos et al realizaron otro meta-análisis analizando el riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo calculando el riesgo de 3 parámetros: hipertensión gestacional (HG), preeclampsia (PE) y desórdenes hipertensivos del embarazo (DHE), que son la suma de los dos anteriores. Todos los resultados se incrementaron después de cualquier TRA invasiva: GH (+79%; IC 95%: 24%-157%) y PE (+75%; IC 95%: 50%- 103%) en mayor medida, con menores aumentos en DHE (+54%; IC 95%: 39%-70%). Este aumento del riesgo relativo se extendió tanto en los embarazos únicos como en los no únicos (47% y 33%, respectivamente). Al analizar los resultados de gestaciones únicas para eliminar el factor de confusión de embarazos múltiples, el análisis presentó un aumento del riesgo en todos los parámetros al comparar las gestaciones únicas de TRA con las gestaciones únicas espontáneas: HG (RR:2,06; IC 95%: 1,30-3,26), PE (RR:1,65; IC 95%: 1,53-1,77) y DHE (RR:1,47; IC 95%: 1,35-1,61). Además, en los embarazos únicos, todas las TRA invasivas consideradas por separado iban acompañadas de un mayor riesgo de todos los resultados: 1) en la IA el riesgo relativo de PE fue de 1,66 (IC 95%: 1,36-1,99) y no hubo suficientes datos para estimar el riesgo de HG, DHE; 2) En la FIV el riesgo de PE fue de 1,66 (IC 95%: 1,37-1,95) y el riesgo de DHE 1,45 (IC 95%: 1,26-1,68) pero los datos fueron insuficientes para estimar el riesgo de HG; 3) En la ICSI el riesgo de DHE fue de 1,38 (IC 95%: 1,25-1,52), pero el riesgo de HG y PE no se pudo estimar por el reducido número de estudios disponibles. Por el contrario, en los embarazos múltiples, el aumento de las complicaciones de la hipertensión no fue uniforme. Aumentó porque las complicaciones obstétricas adicionales podrían enmascarar el DHE subyacente. (Thomopoulos, 2016).

En el año 2016, Wang Ya et al realizaron un estudio a partir de una base de datos de Australia que analizaba el riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia en mujeres sometidas a TRA y en mujeres de concepción espontánea teniendo en cuenta factores comunes de riesgo, como la edad materna, la paridad, el IMC, el tabaquismo durante la gestación, la diabetes mellitus crónica y la diabetes mellitus gestacional. En este estudio, hubo un 17% de aumento en la probabilidad de que las madres con HG/PE que concibieron después de la TRA, en comparación con las madres sin TRA, después de controlar los factores de riesgo coexistentes. Sin embargo, la disminución del AOR de 1,17 (IC 95%: 1,103-1,24) a 1,05 (IC 95%: 0,98-1,12) para las madres que tuvieron hijos únicos y a 1,10 (IC 95%: 0,94-1,30) para las madres que tuvieron gemelos indica que los embarazos múltiples confunden la asociación entre la TRA y la HG/PE. Casi el 11% de las madres con ART dieron a luz a múltiples, lo que es estadísticamente significativo, más alto que el 1,3% de las madres sin ART (Wang Ya, 2015).

Estos resultados concuerdan con un gran estudio retrospectivo de cohorte en los Estados Unidos y Canadá, en el que Hernández-Díaz et al encontraron que las tasas globales de HG en mujeres con y sin tratamientos de infertilidad eran de 15,8% y 8,9%, respectivamente (RR: 1,6; IC 95%: 1,1-2,1). Al igual que en el estudio anterior, estratificado por pluralidad, no hubo diferencias por la presencia de tratamientos de infertilidad para las gestaciones únicas (RR: 1,3; IC 95%: 0,9-1,9) ni para los gemelos (RR: 1,1; IC 95%: 0,4-3,1) (Hernández-Díaz, 2007).

1.3.1.2 Diabetes gestacional

El meta-análisis llevado a cabo en 2004 por Jackson RA y sus colegas reveló que en el caso de las gestantes únicas sometidas a FIV, la prevalencia de diabetes gestacional era de 6,8%, frente a una prevalencia de 4,3% en las mujeres con concepción espontánea única, lo que supone que el riesgo de sufrir diabetes gestacional era 2 veces superior en las gestantes sometidas a FIV (OR:2; IC 95%:1,36-2,99)

Sin embargo, dos años después, un estudio llevado a cabo por De Neubourf con mujeres atendidas en el hospital de Middelheim determinó que la diabetes se produjo en el 1,2% de los embarazos únicos por TRA, lo que es similar a la incidencia de la diabetes en los embarazos únicos espontáneos (1,3%) (P = 0,88). (De Neubourf, 2006).

En el año 2012, Pandey et al después de analizar 6 estudios concluyeron que el riesgo relativo de padecer diabetes gestacional fue de 1,48 (1,33-1,66) en las concepciones únicas de FIV/ICSI cuando se comparó con la concepción espontánea única, con un aumento del riesgo absoluto del 1% (IC 95%: 1-1%) (Pandey, 2012).

Cuatro años más tarde, en 2016, Quin J, en un meta-análisis de 50 estudios, mostró que los embarazos únicos de ART comparados con los de concepción espontánea tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar diabetes mellitus gestacional (RR 1.31; IC95%: 1.13-1.53; P=.0004) (Quin, 2016).

1.3.1.3 Hemorragias del 3º trimestre

La revisión sistemática llevada a cabo por Allen en el 2006 expuso que: 1) de las gestantes únicas que fueron sometidas a FIV, un 2,4% sufrió placenta previa, frente a un 0,9% de las mujeres que tuvieron gestaciones únicas espontáneas (OR:2,87; IC 95%: 1,54-5,37) (Jackson R.A., 2004), 2) de las gestantes que fueron sometidas a FIV-ICSI, la prevalencia de placenta previa fue de 2 % frente a un 0,4% de las mujeres con gestaciones espontáneas (OR: 5,68; IC 95%: 3,56-9,01) y, la prevalencia de abrupcio placentae fue de 2,3% frente a 1,1% de las concepciones espontáneas (OR: 2,08; IC 95%: 1,50-2,89).

Cuando analizamos las gestaciones únicas con el fin de eliminar el posible factor de confusión provocado por los embarazos múltiples, se observó que, en las gestantes únicas que fueron sometidas a FIV-ICSI, la prevalencia de placenta previa fue de 2,3% frente a un 0,4% de las mujeres únicas con gestaciones espontáneas (OR: 6,42; IC 95%: 4,03-10,22) y, la prevalencia de abrupcio placentae fue de 2% frente a 1,1% respectivamente (OR: 1,81; IC 95%: 1,26-2,60), lo que indica que la técnica FIV-ICSI aumenta el riesgo de metrorragias (Kataline, 2004).

Del mismo modo, en 2012 un meta-análisis de trece estudios determinó que el riesgo relativo de tener hemorragias anteparto en las concepciones únicas de FIV/ICSI en comparación con la concepción espontánea única fue de 2,49 (IC 95%: 2,30-2,69), con un aumento del riesgo absoluto (IC del 95%) del 2% (2-3%). (Pandey, 2012).

Cuatro años más tarde, en 2016, Quin et al revelaron que los embarazos de un solo embrión de TRA comparados con los embarazos únicos de concepción espontánea tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar placenta previa (RR: 3,11; IC 95%: 2,96-3,70; $P < 0,00001$), abrupcio placentae (RR: 1,83; IC 95%: 1,49-2,24; $P < 0,00001$) y hemorragia anteparto (RR: 2,11; IC 95%: 1,86-2,38; $P < 0,00001$) (Quin, 2016).

1.3.1.4 Inducción del parto

Según el meta-análisis de Jackson, en el caso de las gestantes únicas sometidas a FIV, la prevalencia de inducción al parto es de 21,9% frente a una prevalencia de 19,6% en las mujeres con concepción espontánea (OR: 1,16; IC 95%: 1,02-1,31) (Jackson, 2004).

Además, el meta-análisis de Pandey, en el que se analizaron cinco estudios, determinó que el riesgo relativo de la inducción del trabajo de parto fue de 1,18 (IC 95%: 1,10-1,28) en las concepciones únicas de FIV/ICSI cuando se comparó con la concepción espontánea única, con un aumento del riesgo absoluto del 5% (Pandey, 2012).

1.3.1.5 Parto por cesárea

Helmerhost y sus colegas en su revisión sistemática de 25 estudios en el año 2004 determinaron que las tasas de cesárea fueron significativamente más altas después de las técnicas de reproducción asistida tanto en gestaciones únicas (RR: 1,54; IC 95%: 1,44-1,66) como en gestaciones múltiples (RR: 1,21; IC 95%: 1,11-1,32) (Helmerhorst, 2004).

En el mismo año, el meta-análisis de Jackson, reveló que en el caso de las gestantes únicas sometidas a FIV, la prevalencia de cesáreas fue de 26,7% frente a una prevalencia de 19,5% en las mujeres con concepción espontánea única (OR: 2,13; IC 95%: 1,72-2,63) (Jackson, 2004).

En el caso de FIV-ICSI, la prevalencia de cesáreas fue de 42,5% frente a un 14,2% de las mujeres con gestaciones espontáneas ($P < 0,001$). Cuando analizaron las gestaciones únicas con el fin de eliminar el posible factor de confusión provocado por los embarazos múltiples, la prevalencia de cesáreas fue de 33,5% frente a un 13,9% respectivamente ($P < 0,001$), lo que supone que, aunque baje el porcentaje, la técnica FIV-ICSI aumenta el riesgo de cesáreas (Katalinic, 2004).

Sin embargo, dos años después, en 2006, el estudio realizado por De Neubourg en su hospital expuso que el 20% de los embarazos únicos de TRA terminaron en cesárea, que no fue diferente de la tasa de cesáreas en la población de control (17%) ($P = 0,13$) (De Neubourg, 2006)

A pesar de ello, en 2012, Pandey en su revisión sistemática de 17 estudios determinó que el riesgo relativo de tener una cesárea fue de 1,56 (IC 95%: 1,51-1,60) en las concepciones únicas de FIV/ICSI cuando se comparó con la concepción espontánea única, con un aumento del riesgo absoluto del 9% (Pandey, 2012).

Y 4 años después, en 2016, Qin y sus colegas revelaron en su meta-análisis que los embarazos de un solo embrión de ART comparados con los de los embarazos únicos espontáneos tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar cesáreas (RR: 1,58; IC 95%: 1,48-1,70; $P = .001$) (Qin, 2016).

1.3.2 Resultados perinatales

1.3.2.1 Bajo peso y pequeño para edad gestacional

Los recién nacidos derivados de ciclos de FIV, únicos o gemelares, tienen un riesgo mayor de bajo peso (Helmerhorst, 2004; Mc Donald, 2009; Mc Donald, 2010; Pandey, 2012). El riesgo parece disminuir en las transferencias de un único embrión (De Neubourg, 2006; Mc Donald, 2010).

Además de la prematuridad podrían influir otros factores como la causa de la infertilidad en la madre, el padre, el ciclo de tratamiento o el medio de cultivo utilizado (Dumoullin, 2010; Nelson, 2011).

1.3.2.2 Anomalías genéticas

Hay una prevalencia aumentada de anomalías cromosómicas estructurales en los hombres y las mujeres estériles (Clementini, 2005; Foresta, 2005; Allen, 2006; Vulleimoz, 2012).

Existe un aumento significativo del riesgo de anomalías cromosómicas en niños concebidos mediante ICSI (entre 1.4% y 3.55%) comparado con los de la población general (0.3-0.4%) que parece ser debido a la patología subyacente en el varón y no a la técnica en sí (Bonduelle, 2002).

Es posible que la estimulación ovárica y las condiciones de cultivo puedan inducir cambios epigenéticos y de imprinting genómico a largo plazo. Hasta la fecha 3 síndromes han sido vinculados a la FIV: síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Angelman y síndrome de hipometilación maternal (Amor, 2012; Vulleimoz, 2012).

1.3.2.3 Anomalías congénitas

La IA y la FIV se han asociado a un incremento de un 30-40% de las anomalías mayores comparadas con las concepciones naturales, sin que este aumento llegue a ser significativo (Hansen, 2005; Pandey, 2012; Sagot, 2012) y debemos tener en cuenta que el riesgo absoluto es muy pequeño ya que las anomalías son poco frecuentes (Ricciarelli E.). Esto se puede atribuir en parte a la patología subyacente a la infertilidad de la pareja (Zhu, 2006; El-Chaar, 2006).

No se han encontrado diferencias significativas entre FIV e ICSI (Wen, 2012, Ricciarelli. 2013).

El riesgo de anomalías congénitas se vincula tanto a embarazos únicos como gemelares. (Bonduelle, 2002; Zhu, 2006, Ricciarelli, 2013).

1.3.2.4 Mortalidad perinatal

En los embarazos únicos derivados de FIV parece haber un incremento de la mortalidad perinatal comparado con el embarazo espontáneo (Helmerhost, 2004), aunque hay discrepancias en cuanto a que la causa sea el tratamiento de reproducción o la propia esterilidad (Vulleimoz, 2012).

Los resultados para los embarazos gemelares son también inconsistentes (Helmerhost, 2004).

1.3.2.5 Efectos a largo plazo

La mayoría de los estudios no han observado diferencias en el crecimiento en los niños de FIV–ICSI (únicos o gemelares), ni en el desarrollo neuromotor, cognitivo, de lenguaje y de comportamiento comparados con los concebidos espontáneamente (Basatemur, 2010; Middelburg, 2008).

El único riesgo encontrado ha sido el aumento de parálisis cerebral, más frecuente en embarazos múltiples y que se explica parcialmente por el aumento de la prematuridad (Hvidtjorn, 2009).

Para otro tipo de enfermedades metabólicas se necesitan realizar más estudios (Ceelen, 2008); Ricciarelli E.).

2. OBJETIVOS

A pesar de que la mayoría de los embarazos de TRA terminan con el nacimiento de niños sanos, hay evidencias de que existe un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales y efectos a largo plazo. Sin embargo, todavía no está claro si los orígenes de estas complicaciones son debidos a la manipulación de los gametos, a la patología subyacente de los propios pacientes infértiles, a la edad materna, la multiparidad, etc.

Es por ello que el objetivo de este trabajo consiste en estudiar la relación entre algunos de los eventos obstétricos adversos de un grupo de gestantes y su relación con las TRA, analizando solo las gestaciones únicas para poder evitar la influencia de las gestaciones múltiples y teniendo también en cuenta otras características de la gestante, como enfermedades crónicas previas a la gestación, edad avanzada, obesidad y tabaquismo, que muy posiblemente estén influyendo también en estos resultados perinatales y obstétricos.

Para ello se analizarán algunas complicaciones obstétricas en gestantes que hayan dado a luz entre 2010 y 2013 en los Hospitales de la red de Osakidetza comparando los resultados entre las que habían concebido espontáneamente y las sometidas a TRA.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La investigación se dividió en dos fases. La primera fase consistió en realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de poder llevar a cabo una lectura detallada y actualizada de otros artículos, estudios e investigaciones que trataran los temas relacionados con nuestra investigación. Para ello se utilizaron diferentes plataformas de contenido científico como PubMed, Athens, Osakidetza y Sociedad Española de Fertilidad y se emplearon los términos “assisted reproduction”, “assisted reproductive technology”, “infertility”, “sterility”, “in vitro fecundation”, “IVF”, “Intracytoplasmic sperm injection”, “ICSI”, “Artificial Insemination”, “perinatal outcomes”, “obstetric outcomes”..., con múltiples combinaciones. En todos los casos se filtraron los resultados, seleccionando los artículos que se publicaron del 2000 en adelante y los de mayor índice de impacto, tanto en inglés como castellano. Finalmente se seleccionaron aquellos artículos que trataban la materia relacionada con nuestra investigación.

Por otro lado, la segunda fase fue la investigación propiamente dicha. Se trata de un estudio observacional retrospectivo de cohortes del registro poblacional estudiando a las mujeres embarazadas de la Comunidad Autónoma de País Vasco durante el periodo de tiempo de 2010-2013.

3.1 ORIGEN, GESTIÓN DE LA PROPIEDAD Y PERMISOS

Durante la práctica clínica habitual en el Servicio Vasco de Salud/Osakidetza, a las mujeres embarazadas se les ofrece participar en el programa de cribado prenatal de cromosopatías. El programa de cribado de aneuploidías fue puesto en marcha por Osakidetza en el año 2009 e incluye un análisis bioquímico (hacia la semana 10^a de gestación) y un estudio ecográfico (alrededor de la semana 12^a de embarazo), cuyos datos se incluyen en un registro específico diseñado a tal efecto.

Además, el parto se atiende en centros de la Red Hospitalaria, y los datos del historial médico y del registro de partos están disponibles desde el año 1998.

Por tanto, como parte de dicha actividad contamos con datos clínicos en dos bases de datos: Cribado de cromosopatías y Registro de Partos.

Para la realización de este estudio se han obtenido las variables clínicas de ambas bases de datos, disponiendo de la autorización correspondiente, tanto por parte de la coordinación del Programa de Cribado Prenatal de Osakidetza como del Departamento de Salud del Gobierno Vasco.

3.2 GESTION DE DATOS

Se creó una base de datos a partir de las dos bases ya existentes:

- Base de datos del programa de cribado de cromosomopatías (que contiene información sobre el modo de concepción).
- Bases de datos de los registros hospitalarios de partos (que contiene diferentes variables sociodemográficas, médicas, obstétricas y perinatales).

La Base de Datos Unificada General resultante se recodificó (código caso) y de ella:

- se creó una primera base de datos con los datos de identificación de la paciente (fecha de parto, centro de asistencia y CIC) y el código de caso asignado,
- y una segunda base de datos codificada con el código caso que incluía las variables clínicas necesarias para la realización del estudio.

Las bases de datos fueron anonimizadas y todas las bases de datos seguían las Normas de Buena Práctica (NBP) en bases de datos, por lo que estaban localizadas en el volumen de seguridad del sistema informático del Hospital Universitario Cruces y se gestionaron desde equipos informáticos de acceso restringido con claves de acceso personalizado. Este proceso y el correcto seguimiento de las NBP en bases de datos se realizó desde la Unidad de Epidemiología Clínica y Soporte Metodológico del Hospital Universitario Cruces.

Al estar la base de datos anonimizada, los investigadores desconocían cualquier dato personal que permitiera identificar a las gestantes.

Una vez finalizado el estudio, la base de datos unificada y la primera base de datos (con los datos de identificación de la paciente y la asignación del código de caso) fueron eliminadas.

Este estudio se ha realizado garantizando el estricto cumplimiento de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, máxime en lo que concierne al envío y manejo de datos a terceros por lo que no se ha utilizado, ni se ha hecho público ningún dato que pudiera identificar a las gestantes incluidas en el estudio.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión (obligatorios) para entrar a formar parte del estudio fueron que las gestantes:

- Hubieran realizado el cribado prenatal de aneuploidías en algún centro dependiente de Osakidetza y,
- Parto atendido en alguno de los centros públicos de Osakidetza.

Se excluyeron aquellos casos con:

- Casos que no cumplieran los criterios de inclusión.
- Gestaciones que finalizaron antes de las 24 semanas.
- Ausencia de datos que permitan analizar los resultados.
- Embarazos múltiples

3.4 SELECCIÓN DE CASOS

Durante el periodo de estudio, nacieron en el País Vasco 81.990 recién nacidos, aunque únicamente se han analizado los resultados obstétricos de aquellos casos en los que las gestaciones fueron únicas y el historial médico contenía información completa sobre el uso de TRA (n=50.054; 64%) (**Figura 8**).

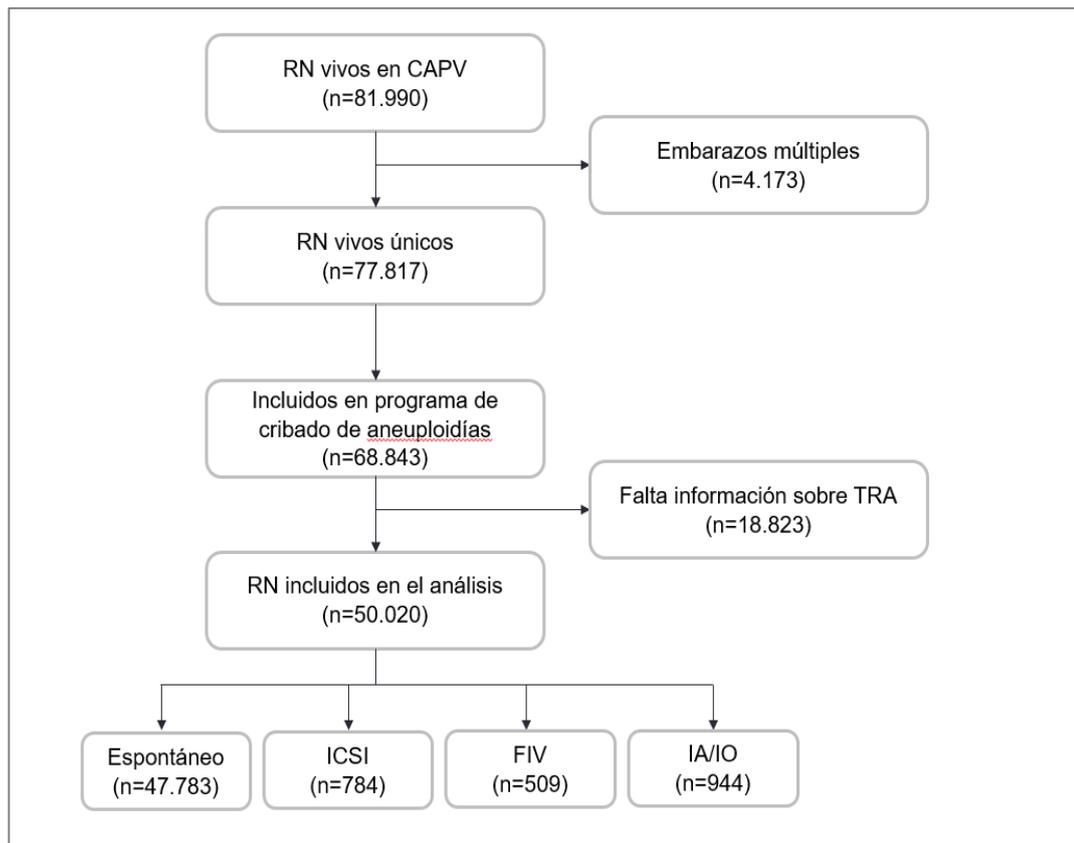


Figura 8. Esquema de selección de casos

3.5 VARIABLES Y COVARIABLES ANALIZADAS

Para evaluar la asociación entre el tipo de TRA y el resultado obstétrico y con la finalidad de controlar los posibles factores de confusión se han listado y clasificado las variables que se analizan de la siguiente manera (**Figura 9**):

Variables de exposición (tipo de TRA)

- Técnica de reproducción asistida:
 - Fertilización in vitro (FIV)
 - Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)
 - Inducción de la ovulación (IO)
 - Inseminación artificial (IA)
- Embarazo espontáneo.

Variables de resultado maternas (dicotómicas):

Trastornos hipertensivos del embarazo (HTA crónica, HTA gestacional, preeclampsia y eclampsia), hemorragias del 3° trimestre (placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta (*abruptio placentae*), inducción del parto y tipo de parto.

Covariables (factores de confusión):

Enfermedades crónicas previas (hipertensión arterial, cardiopatías y nefropatías), edad, tabaquismo y obesidad (peso $\geq 100\text{kg}$)

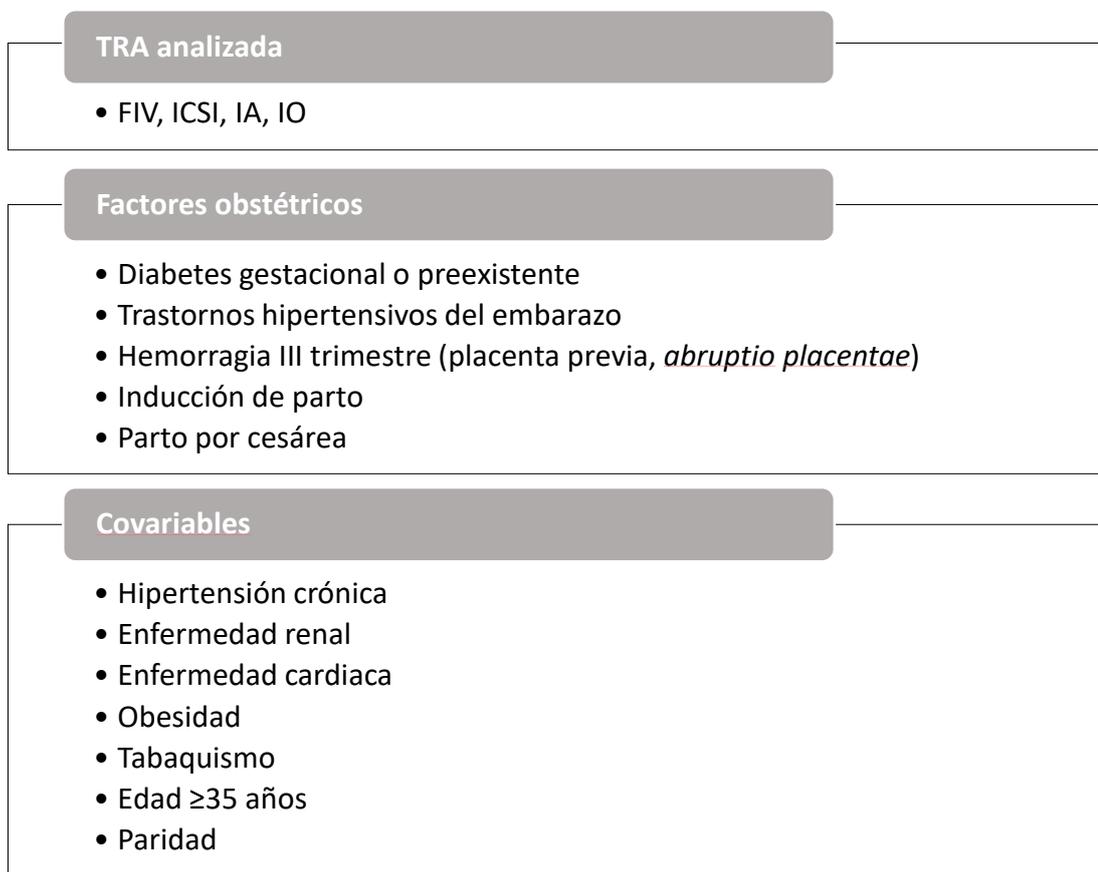


Figura 9. Variables y covariables analizadas

3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las distribuciones y análisis de los datos se muestran por el grupo de exposición y la variable de resultado. Para evaluar la asociación entre el tipo de TRA y el resultado obstétrico y con la finalidad de controlar los posibles factores de confusión (covariables), se ha realizado tanto un análisis univariado como de regresión logística. Se han ajustado los resultados por obesidad, edad, tabaquismo y antecedentes médicos, desarrollando modelos independientes para cada uno de los distintos resultados obstétricos.

Para todos los modelos, se presenta el odds ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), comprobando la bondad del modelo basándonos en la desviación estadística y en su distribución.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa informático SPSS v26.

Se han considerado como significativos, valores de $p < 0.05$.

3.7 APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

El estudio recibió la aprobación del CEIC (Comité Ético de Investigación Científica) bajo el código interno PI2014035.

Como se ha señalado con anterioridad, la base de datos final con la que se realizó el estudio había sido previamente anonimizada.

4. RESULTADOS

4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

4.1.1 Factores maternos

En el estudio, partimos de una muestra de 50.020 mujeres gestantes que se habían realizado el cribado prenatal de aneuploidías en algún centro dependiente de Osakidetza y cuyo parto fue atendido en alguno de los centros públicos de Osakidetza entre 2010-2013. Toda ellas con gestación única, con datos completos de TRA, y con una gestación de más de 24 semanas.

De las 50.020 gestantes de la muestra, 31.597 (63,2%) tenían menos de 35 años en el parto, y 18.423 (36,8%) tenían 35 o más. Respecto a la paridad, 30.251 (60,5%) eran primíparas, mientras que 19.769 (39,5%) eran multíparas, y atendiendo al tabaquismo 40.970 (81,9%) de las gestantes de la muestra no fumaron durante el parto, frente a 9.050 (18,1%) que sí lo hicieron (**Tabla 1**).

Edad en el parto	<35	31.597 (63,2)
	≥35	18.423 (36,8)
Paridad	Primípara	30.251 (60,5)
	Multípara	19.769 (39,5)
Tabaquismo *	No fumadora	40.970 (81,9)
	Fumadora	9.050 (18,1)

*La variante tabaquismo recoge a las gestantes que fumaban en el momento del cribado del primer trimestre. Desconocemos si a lo largo del embarazo han dejado de fumar o no.

4.1.2 Resultados obstétricos

Partiendo de la muestra de 50.020 gestantes, 205 (0,5%) gestantes sufrieron preeclampsia o eclampsia, 361 (0,7%) gestantes tuvieron metrorragias en el III trimestre (ya sea por placenta previa o desprendimiento de placenta) y 1.150 (2,3%) mujeres tuvieron diabetes.

Con respecto al parto, 15.972 (31,9%) gestantes necesitaron inducción del parto y a 5.976 (12,1%) mujeres se les tuvo que realizar una cesárea (**Tabla 2**).

Tabla 2. Resultados obstétricos (n=50.020)		
Trastornos hipertensivos del embarazo (HTA crónica, HTA gestacional, preeclampsia y eclampsia)	No	48.815 (99,6)
	Sí	205 (0,4)
Metrorragia III (placenta previa, <i>abruptio placentae</i>)	No	49.659 (99,3)
	Sí	361 (0,7)
Diabetes *	No	48.870 (97,7)
	Sí	1.150 (2,3)
Inducción de parto	No	34.048 (68,1)
	Sí	15.972 (31,9)
Cesárea	No	43.550 (87,9)
	Sí	5.973 (12,1)

* La variable diabetes hace referencia tanto a la diabetes gestacional como pre-gestacional.

4.1.3 Factores maternos de riesgo y Técnicas de Reproducción Asistida

De las gestaciones espontáneas (47.783) el 35,5% tenía una edad materna en el parto ≥ 35 años, el 59,4% eran primíparas y el 18,4% fumaban durante el embarazo.

De las FIV (509) el 75,4% tenían una edad materna en el parto ≥ 35 años, el 82,7% eran primíparas y el 11,9% fumaban durante el embarazo.

De las ICSI (784) el 70,6% tenían una edad materna en el parto ≥ 35 años, el 85,7% eran primíparas y el 11,2% fumaban durante el embarazo.

Y de las IA/IO (944) el 56,1% tenía una edad materna en el parto ≥ 35 años, el 82,6% eran primíparas y el 13,7% fumaban durante el embarazo (**Figura 10**) (**Figura 11**) (**Figura 12**).

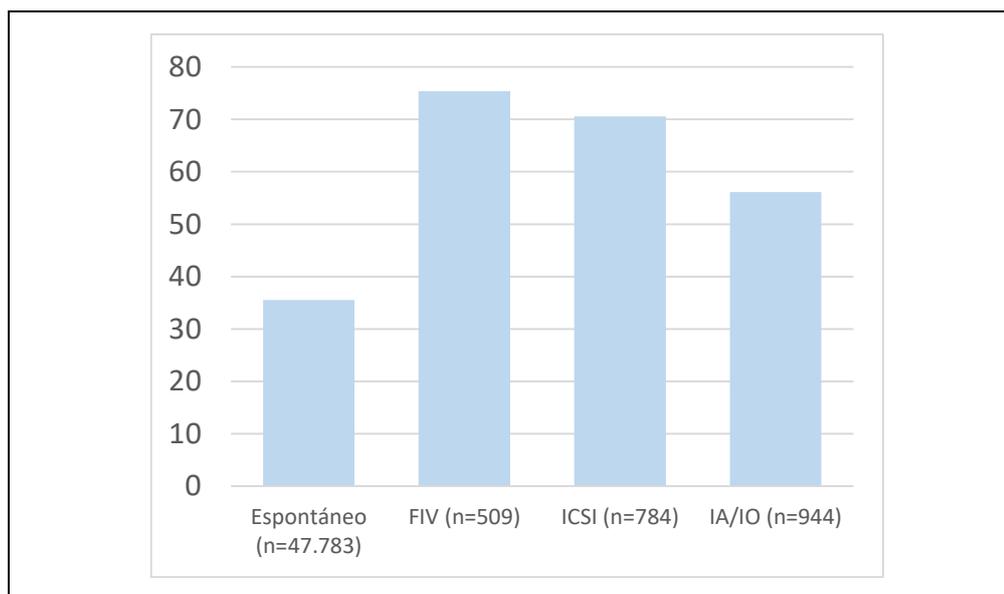


Figura 10. Factores sociodemográficos. Edad materna ≥ 35 años en el parto

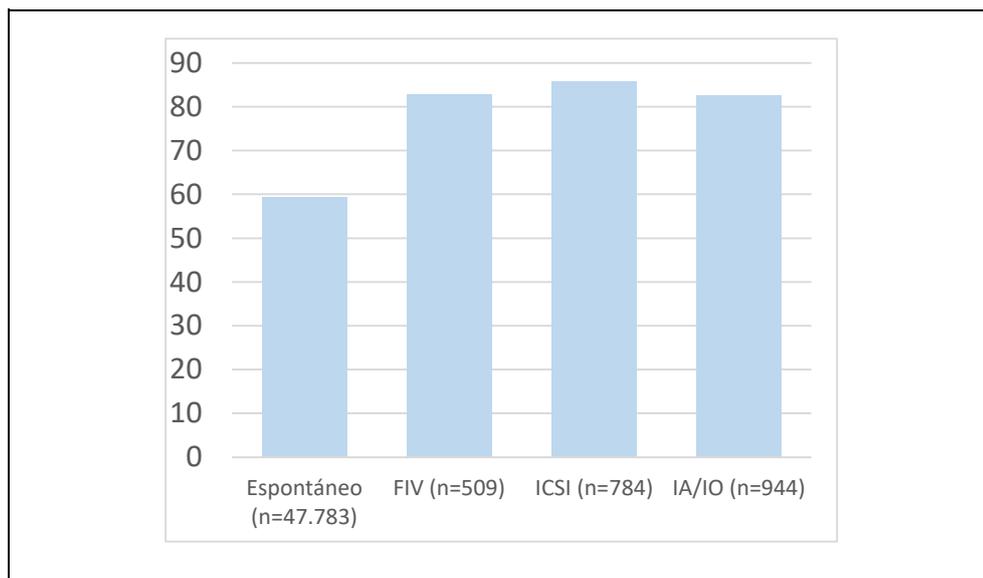


Figura 11. Factores sociodemográficos. Primíparas

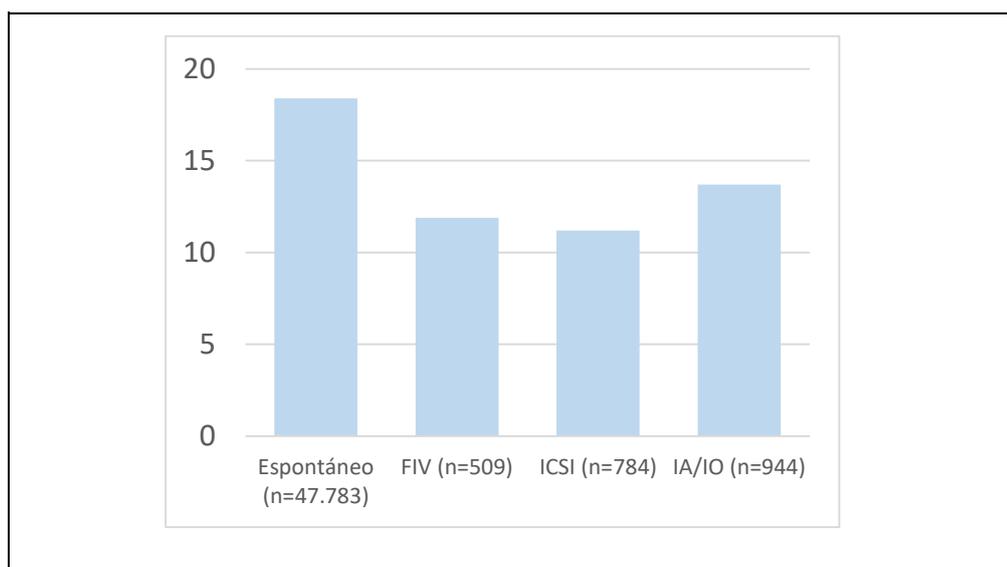


Figura 12. Factores sociodemográficos. Tabaquismo

4.1.4 Resultados obstétricos y Técnicas de Reproducción Asistida

De las gestaciones espontáneas (47.783) el 31,4% tuvo que necesitar una inducción del parto y el 11,7% tuvo que ser sometida a una cesárea.

De las FIV (509) el 51,5% tuvo que necesitar una inducción del parto y el 26% tuvo que ser sometida a una cesárea.

De las ICSI (784) el 45,2% tuvo que necesitar una inducción del parto y el 21,9% tuvo que ser sometida a una cesárea.

Y de las IA/IO (944) el 36,8% tuvo que necesitar una inducción del parto y el 17,2% tuvo que ser sometida a una cesárea. (**Figura 13**) (**Figura 14**)

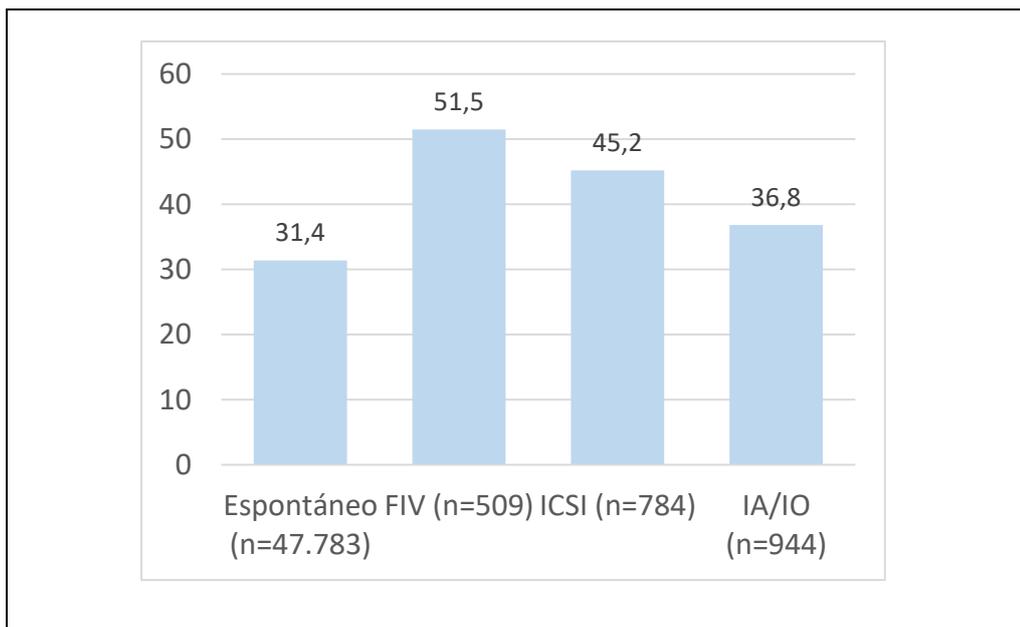


Figura 13. Resultados obstétricos. Inducción del parto

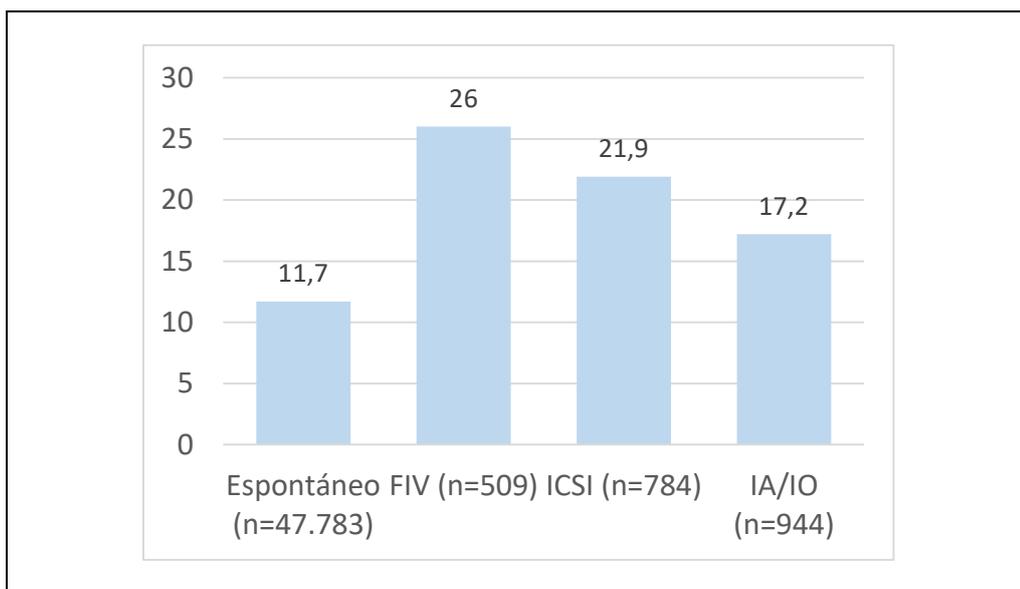


Figura 14. Resultados obstétricos. Tasa de cesáreas

4.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

4.2.1 Riesgo de trastornos hipertensivos

En las gestantes por FIV el riesgo de trastornos hipertensivos es mayor que en las gestantes espontáneas cuando: la gestante tiene enfermedades crónicas previas a la gestación (hipertensión arterial, nefropatía o cardiopatía) (OR:4,43; IC 95%:2,25-8,72), cuando además de historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:4,49; IC 95%:2,26-8,93), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:4,46; IC 95%:2,24-8,86), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:4,73; IC 95%:2,37-9,43).

En las gestantes por ICSI el riesgo de trastornos hipertensivos es mayor que en las gestantes espontáneas en las mismas situaciones que en las gestantes por FIV: cuando la gestante tiene enfermedades crónicas previas (hipertensión arterial, nefropatía o cardiopatía) (OR:3,14; IC 95%:1,63-5,99), cuando además del historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:3,19; IC 95%: 1,66-6,12), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:3,16; IC 95%: 1,65-6,08), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:3,31; IC 95%:1,72-9,43).

En las gestantes por IA/IO, sin embargo, el riesgo de trastornos hipertensivos con respecto a las gestantes espontáneas en los mismos 4 supuestos, no es estadísticamente significativo (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Resultado obstétrico. Análisis multivariante.
Trastornos hipertensivos del embarazo**

	FIV espontáneo	vs.	ICSI espontáneo	vs.	IA/IO espontáneo	vs.
THE ^a + historial ^b	4.43 (2.25 - 8.72)		3.14 (1.63 - 5.99)		1.37 (0.56 - 3.34)	
THE + historial + edad ^c	4.49 (2.26 - 8.93)		3.19 (1.66 - 6.12)		1.37 (0.56 - 3.36)	
THE + historial + edad + tabaquismo ^d	4.46 (2.24 - 8.86)		3.16 (1.65 - 6.08)		1.37 (0.56 - 3.35)	
THE + historial + edad + tabaquismo + obesidad ^e	4.73 (2.37 - 9.43)		3.31 (1.72 - 6.37)		1.36 (0.55 - 3.34)	

^aTHE: Trastorno hipertensivo del embarazo (HTA crónica, HTA gestacional, preeclampsia y eclampsia);
^bHistorial: HTA, cardiopatía o nefropatía; ^cedad: ≥ 35 años; ^dtabaquismo: gestante fumadora durante el cribado de cromosomopatías; ^eobesidad: peso ≥ 100 kg

4.2.2 Riesgo de diabetes durante la gestación

En las gestantes por FIV el riesgo de diabetes durante la gestación es mayor que en las gestantes espontáneas cuando: la gestante tiene enfermedades crónicas previas a la gestación (HTA, cardiopatía o nefropatía) (OR:2.17; IC 95%:1,44-3,26), cuando además de historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:1,73; IC 95%:1,15-2,62), cuando además del historial de médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:1,77; IC 95%:1,17-2,67), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:1,83; IC 95%:1,21-2,76).

En las gestantes por ICSI el riesgo de diabetes durante la gestación es también mayor que en las gestantes espontáneas cuando la gestante tiene enfermedades crónicas previas a la gestación (HTA, cardiopatía o nefropatía) (OR:1,6; IC 95%:1,09-2,33). Sin embargo, en el resto de los casos los resultados no son estadísticamente significativos.

En las gestantes por IA/IO, sin embargo, el riesgo de diabetes durante la gestación no es estadísticamente significativo en ninguna de los 4 supuestos. (Tabla 4).

	FIV espontáneo	vs.	ICSI espontáneo	vs.	IA/IO espontáneo	vs.
Diabetes ^a + historial ^b	2.17 (1.44 - 3.26)		1.60 (1.09 - 2.33)		1.37 (0.94 - 1.99)	
Diabetes + historial + edad ^c	1.73 (1.15 - 2.62)		1.31 (0.89 - 1.91)		1.21 (0.83 - 1.77)	
Diabetes + historial + edad + tabaquismo ^d	1.77 (1.17 - 2.67)		1.34 (0.91 - 1.96)		1.23 (0.84 - 1.79)	
Diabetes + historial + edad + tabaquismo + obesidad ^e	1.83 (1.21 - 2.76)		1.37 (0.94 - 2.01)		1.23 (0.84 - 1.80)	

^aDiabetes: Diabetes durante la gestación; ^bHistorial: HTA, cardiopatía o nefropatía; ^cedad: ≥ 35 años; ^dtabaquismo: gestante fumadora durante el cribado de cromosopatías; ^eobesidad: peso ≥ 100 kg

4.2.3 Riesgo de hemorragia durante la gestación

En las gestantes por FIV el riesgo de hemorragia gestacional es mayor que en las gestantes espontáneas cuando: la gestante tienen enfermedades crónicas previas a la gestación (HTA, cardiopatía o nefropatía) (OR:4,15; IC 95%:2,41-7,14), cuando además de historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:3,55; IC 95%:2,05-6,15), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:3,63; IC 95%:2,09-6,30), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:3,63; IC 95%:2,09-6,30).

En las gestantes por ICSI el riesgo de hemorragia gestacional es también mayor que en las gestantes espontáneas en los mismos 4 supuestos. cuando la gestante tiene historial médico (OR:2,66; IC 95%:1,55-4,57), cuando además del historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:2,31; IC 95%:1,34-3,99), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:2,37; IC 95%:1,37-4,09), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:2,37; IC 95%:1,37-4,09).

Y finalmente, del mismo modo, en las gestantes por IA/IO el riesgo de hemorragia gestacional es también mayor que en las gestantes espontáneas en los mismos 4 supuestos: cuando la gestante tienen historial médico (OR:2,56; IC 95%:1,54-4,25), cuando además de historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:2,37; IC 95%:1,34-3,99), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:2,40; IC 95%:1,44-3,99), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:2,40; IC 95%:1,44-3,99) (**Tabla 5**).

Tabla 5. Resultado obstétrico. Análisis multivariante. Hemorragia gestacional (placenta previa, <i>abruptio placentae</i>)				
	FIV vs. espontáneo	ICSI vs. espontáneo	IA/IO vs. espontáneo	
Metrorragia^a + historial^b	4.15 (2.41 - 7.14)	2.66 (1.55 - 4.57)	2.56 (1.54 - 4.25)	
Metrorragia + historial + edad^c	3.55 (2.05 - 6.15)	2.31 (1.34 - 3.99)	2.37 (1.34 - 3.99)	
Metrorragia + historial + edad + tabaquismo^d	3.63 (2.09 - 6.30)	2.37 (1.37 - 4.09)	2.40 (1.44 - 3.99)	
Metrorragia + historial + edad + tabaquismo + obesidad^e	3.63 (2.09 - 6.30)	2.37 (1.37 - 4.09)	2.40 (1.44 - 3.99)	

^aMetrorragia: Hemorragia gestacional (placenta previa, *abruptio placentae*); ^bHistorial: HTA, cardiopatía o nefropatía; ^cedad: ≥ 35 años; ^dtabaquismo: gestante fumadora durante el cribado de cromosomopatías; ^eobesidad: peso ≥ 100 kg

4.2.4 Riesgo de inducción al parto

En las gestantes por FIV el riesgo de inducción del parto es mayor que en las gestantes espontáneas cuando: la gestante tiene enfermedades crónicas (hipertensión, cardiopatía o nefropatía) previas a la gestación y la edad del parto es ≥ 35 años (OR:2,26; IC 95%:1,89-2,69), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:2,27; IC 95%:1,91-2,72), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:2,30; IC 95%:1,92-2,74).

En las gestantes por ICSI el riesgo de inducción del parto es también mayor que en las gestantes espontáneas en los mismos 3 supuestos: cuando la gestante tiene historial médico y la edad del parto es ≥ 35 años (OR:1,74; IC 95%:1,51-2,01), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:1,75; IC 95%:1,52-2,07), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:1,76; IC 95%:1,52-2,03).

Y del mismo modo, en las gestantes por IA/IO el riesgo de inducción del parto es también mayor que en las gestantes espontáneas cuando: la gestante tiene historial médico y la edad del parto es ≥ 35 años (OR:1,26; IC 95%:1,09-1,44), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:1,26; IC 95%:1,10-1,45), y cuando, además del historial hipertensivo, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:1,26; IC 95%:1,10-1,44) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Resultado obstétrico. Análisis multivariante. Inducción de parto					
	FIV espontáneo	vs.	ICSI espontáneo	vs.	IA/IO espontáneo
Inducción ^a + historial ^b + edad ^c	2.26 (1.89 - 2.69)		1.74 (1.51 - 2.01)		1.26 (1.09 - 1.44)
Inducción + historial + edad + tabaquismo ^d	2.27 (1.91 - 2.72)		1.75 (1.52 - 2.07)		1.26 (1.10 - 1.45)
Inducción + historial + edad + tabaquismo + obesidad ^e	2.30 (1.92 - 2.74)		1.76 (1.52 - 2.03)		1.26 (1.10 - 1.44)

^aInducción: Inducción del parto; ^bHistorial: HTA, cardiopatía o nefropatía; ^cedad: ≥ 35 años; ^dtabaquismo: gestante fumadora durante el cribado de cromosomopatías; ^eobesidad: peso ≥ 100 kg

4.2.5 Riesgo de parto por cesárea

En las gestantes por FIV el riesgo de parto por cesárea es mayor que en las gestantes espontáneas cuando: la gestante tiene enfermedades crónicas previas a la gestación (hipertensión arterial, cardiopatía o nefropatía) (OR:2.6; IC 95%:2,13-3,18), cuando además de historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:2.43; IC 95%:1,98-2,97), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:2,49; IC 95%:2,01-3,01), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:2,50; IC 95%:2,04-3,06).

En las gestantes por ICSI el riesgo de parto por cesárea es mayor que en las gestantes espontáneas en los mismos 4 supuestos: cuando la gestante tiene enfermedades crónicas (HTA, cardiopatía o nefropatía) (OR:2.07; IC 95%:1,74-2,46), cuando además de historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:1,94; IC 95%:1,63-2,31), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:1,97; IC 95%:1,65-2,35), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:2; IC 95%:1,68-2,38).

Y finalmente, del mismo modo, en las gestantes por IA/IO el riesgo de parto por cesárea también es mayor que en las gestantes espontáneas cuando: la gestante tiene enfermedades crónicas (OR:1,56; IC 95%:1,31-1,86), cuando además de historial médico, la edad del parto es ≥ 35 años (OR:1,51; IC 95%:1,27-1,79), cuando además del historial médico y la edad ≥ 35 , la gestante fuma (OR:1,52; IC 95%:1,27-1,81), y cuando, además del historial médico, la edad ≥ 35 y el tabaquismo, la gestante es obesa (OR:1,52; IC 95%:1,27-1,81) (**Tabla 7**).

Tabla 7. Resultado obstétrico. Análisis multivariante. Parto por cesárea						
	FIV espontáneo	vs.	ICSI espontáneo	vs.	IA/IO espontáneo	vs.
Cesárea ^a + historial ^b	2.60 (2.13 - 3.18)		2.07 (1.74 - 2.46)		1.56 (1.31 - 1.86)	
Cesárea + historial + edad ^c	2.43 (1.98 - 2.97)		1.94 (1.63 - 2.31)		1.51 (1.27 - 1.79)	
Cesárea + historial + edad + tabaquismo ^d	2.49 (2.01 - 3.01)		1.97 (1.65 - 2.35)		1.52 (1.27 - 1.81)	
Cesárea + historial + edad + tabaquismo + obesidad ^e	2.50 (2.04 - 3.06)		2.00 (1.68 - 2.38)		1.52 (1.27 - 1.81)	

^aCesárea: Parto por cesárea; ^bHistorial: HTA, cardiopatía o nefropatía; ^cedad: ≥ 35 años; ^dtabaquismo: gestante fumadora durante el cribado de cromosomopatías; ^eobesidad: peso ≥ 100 kg

5. DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio consistía en analizar la relación entre las técnicas de reproducción asistida (TRA) y algunos eventos obstétricos adversos (trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes durante la gestación, hemorragias del III trimestre, inducción del parto y cesárea). Para ello se ha realizado un estudio observacional retrospectivo de cohortes con datos procedentes del sistema público de salud del País Vasco. En este estudio se analizaron solo las gestaciones únicas, para intentar evitar la influencia de las gestaciones múltiples, y los datos se ajustaron también en función de las características de la gestante, como enfermedades crónicas previas a la gestación, edad materna, obesidad y tabaquismo.

Nuestros resultados muestran, en general, un aumento del riesgo de los eventos obstétricos adversos en las mujeres sometidas a TRA en comparación con las gestaciones espontáneas. A la misma conclusión llegan estudios previos (Helmerhost, 2004, Allen, 2006; De Neubourf, 2006; Hernández-Díaz, 2007; Pandey, 2012; Quin, 2016; Thomopoulos, 2016; Wang, 2016)

5.1 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO (THE)

Estudios realizados con anterioridad al nuestro presentan un riesgo de THE algo mayor en mujeres sometidas a TRA en comparación con las gestantes espontáneas, con un RR de entre 1,17 (Wang, 2016) y 2,06 (Thomopoulos, 2016). Esta variación podría deberse, entre otras causas, al hecho de que cada estudio analiza la variable THE de manera distinta. Así, Quin et al y Hernández-Díaz et al analizaban sólo la hipertensión gestacional, Wang et al analizaba HG y PE juntas y Thomopoulos et al la dividía en hipertensión gestacional (HG), preeclampsia (PE) y desórdenes hipertensivos del embarazo (DHE=HG + PE).

La revisión bibliográfica también nos ha permitido recoger información sobre los THE según las diferentes técnicas de reproducción asistida. Concluyendo que el riesgo de THE en IA es de 1,66 (Thomopoulos, 2016), en FIV es de entre 1,45 y 1,66 (Thomopoulos, 2016), y en ICSI es de entre 1,38 (Thomopoulos, 2016) y 1,49 (Pandey, 2012).

En nuestro estudio el riesgo de THE también lo hemos analizado según el tipo de TRA. Así en la IA, los resultados no son estadísticamente significativos, en la FIV el OR es de entre 4,43 y 4,73, y en la ICSI es de entre 3,14 y 3,31. Este aumento del riesgo seguramente no solo se deba a la diferencia del concepto THE, en el que nosotros incluimos HTA crónica, HTA gestacional, preeclampsia y eclampsia, sino que también se deba al hecho de que las mujeres que analizamos en nuestro estudio tienen todos otros factores adversos asociados, como enfermedades crónicas previas, edad ≥ 35 años, tabaquismo y obesidad, que muy probablemente estén aumentando el riesgo de THE.

5.2 DIABETES DURANTE LA GESTACIÓN

El estudio de Neoubourf no encontró diferencias entre la prevalencia de diabetes gestacional entre las mujeres sometidas a TRA (1,2%) y las mujeres que concebían espontáneamente (1,3%) (De Neoubourf, 2006).

Por el contrario, el estudio de Quin en 2016, señalaba que el riesgo de desarrollar diabetes gestacional era superior en las mujeres con gestaciones asistidas (RR:1,31) (Quin, 2016).

Otros estudios analizaron los riesgos según las TRA. En cuanto a la IA no se obtuvieron los datos suficientes para poder estimar el riesgo, sin embargo, sí que se pudieron analizar los riesgos de FIV y ICSI, mostrando un aumento en el riesgo de la diabetes gestacional en las mujeres sometidas a TRA frente a las gestaciones espontáneas, con un RR de 2 (Jackson, 2004) y de 1,48 respectivamente (Pandey 2012).

Nuestro estudio muestra también un aumento del riesgo en mujeres con gestaciones asistidas analizando cada TRA por separado. Así, la IA tiene un OR de 1,26, la FIV entre 2,26 y 2,30, y la ICSI entre 1,74 y 1,76. Este aumento del riesgo con respecto a la revisión bibliográfica puede deberse al hecho de que en nuestro estudio no diferenciamos la diabetes gestacional, de la diabetes mellitus previa al embarazo. Además, al igual que en los THE, nuestro análisis se hace con mujeres que tienen a su vez factores adversos con respecto a su salud y estilo de vida previamente comentados.

5.3 HEMORRAGIAS EN EL III TRIMESTRE

El meta-análisis de Quin en 2016 determinó que el riesgo de hemorragia del III trimestre era superior en las mujeres sometidas a TRA que en las mujeres con concepción espontánea, mostrando un RR de entre 1,83 y 3,11 (Quin, 2016).

También se estudiaron las TRA por separado. Para la IA no hubo datos suficientes para calcular el riesgo, sí en cambio para FIV, con un OR de 2,87 (Jackson, 2004), y también para ICSI con OR de entre 1,82 y 6,42 (Katalinic, 2004).

Nuestro estudio, al igual que los previos, confirmó que el riesgo de hemorragias en el III trimestre fue superior en todas las mujeres sometidas a TRA tanto en IA, con un OR de entre 2,37 y 2,56, como FIV, con un OR de entre 3,55 y 4,15, y en ICSI, con un OR de entre 2,31 y 2,66.

Tanto la variabilidad interestudio, como el aumento del riesgo en nuestro estudio, pueden ser debidos a la diferente definición del concepto “hemorragias del III trimestre”. Ya que Jackson et al sólo analizan la placenta previa (PP), Pandey et al sólo aportan resultados sobre las hemorragias anteparto (HA), Katalinic et al estudian la PP y la HA por separado, Quin et al analizaban la PP, HA y abrupcio placentae (AP) por separado y nosotros estudiamos la PP y el AP juntos. Además, no debemos olvidar que nuestras gestantes tienen asociados otros factores adversos que pueden estar aumentando el riesgo de metrorragias del III trimestre.

5.4 INDUCCIÓN DE PARTO

En cuanto al riesgo de inducción al parto, tanto los estudios revisados en la bibliografía, como el nuestro, determinan un aumento del riesgo en las gestaciones logradas por TRA en comparación con las gestaciones espontáneas. En la bibliografía revisada no hay datos suficientes para determinar el riesgo en IA, pero sí en cambio para FIV y para ICSI. Así Jackson reveló que el riesgo en FIV frente a gestaciones espontáneas es superior, con un OR: 1,16 (Jackson, 2004), y Pandey mostró un aumento del riesgo en ICSI con un RR:1,18 (Pandey, 2012).

Nuestro estudio, que analiza los riesgos según TRA, muestra un aumento del riesgo en IA con un OR: 1,26, en FIV con un OR de entre 2,26 y 2,30 y en ICSI con un OR de entre 1,74 y 1,76.

El aumento del riesgo en nuestro estudio, muy probablemente se deba, al aumento de la patología médica apreciada en este grupo de gestantes (THE, diabetes, hemorragias...).

5.5 PARTO POR CESÁREA

El estudio de De Neubourf no encontró que hubiera diferencias entre la incidencia de cesáreas en las gestantes sometidas a TRA (20%) y la de las gestantes espontáneas (17%).

Por el contrario, la revisión sistemática de Helmerhost y el meta-análisis de Quin, sí evidenciaron un aumento del riesgo de cesáreas en sus gestaciones por TRA, con un RR:1,54 y RR:1,58 respectivamente.

A la hora de calcular el riesgo según TRA, la bibliografía no tenía datos suficientes para determinar el riesgo en IA. Sí los tenía en cambio para las TRA invasivas, con un OR en la FIV de 2,13 (Jackson, 2004) y un RR en las ICSI de 1,56 (Pandey, 2012).

Nuestro estudio confirma el aumento del riesgo de cesáreas en las gestaciones sometidas a TRA en comparación con las gestaciones espontáneas, con un OR en IA de entre 1,51 y 1,56, en FIV de entre 2,43 y 2,60 y en ICSI de entre 1,94 y 2,07.

El aumento del riesgo en nuestro estudio, muy probablemente se deba, al aumento de la patología médica apreciada en este grupo de gestantes (THE, diabetes, hemorragias...).

6. CONCLUSIONES

1. Los embarazos tras la realización de una técnica de reproducción asistida presentan una tasa de complicaciones obstétricas mayor que la de los embarazos espontáneos.
2. Las complicaciones obstétricas son más elevadas tras la realización de una FIV/ICSI, que tras la inseminación artificial y la inducción de la ovulación.
3. Las complicaciones obstétricas son independientes de los antecedentes médicos y del estilo de vida, lo que parece indicar que es la propia técnica de reproducción asistida la principal causa de las complicaciones obstétricas.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Allen VM, Wilson RD, Cheung A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can.* 2006; 28:220-50.
- Amor DJ, Halliday J. A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 2008; 23:2826-34.
- Basatemur E, Shevlin, Sutcliffe A. Growth of children conceived by IVF and ICSI up to 12 years of age. *Reprod BioMed Online* 2010; 20:144-9.
- Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Libaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17:2600-14.
- Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1682-8.
- Clementini E, Palka C, Iezzi I, Stuppia L, Guanciali-Franchi P, Tiboni GM. Prevalence of chromosomal abnormalities in 2078 infertile couples referred for assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2005; 20:437-42.
- De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Steylemans A, Elseviers M. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies. *Hum Reprod* 2006; 21:1041-6.
- Dumoulin, JC, Land JA, Van Montfoort AP, Nelissen EC, Coonen E, Derhaag JG, Schreurs IL, Dunselman GA, Kester AD, Geraedts JP, Evers JL. Effect of in vitro culture of human embryos on birthweight of newborns. *Hum Reprod.* 2010; 25:605-12.

- Eijkemans MJ, van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod.* 2014;29(6):1304–12.
- El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, Walker M. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertil Steril* 2009; 92:1557-61.
- Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettela A, Ferlin A. Genetic abnormalities among severely oligospermic men who are candidates for intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:152-6.
- Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod.* 2005;20(5):1144–7.
- Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Hum Reprod.* 2005; 20:328-38.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004 Jan 31; 328(7434):261.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Gestational hypertension in pregnancies supported by infertility treatments: role of infertility, treatments, and multiple gestations. *Fertil Steril.* 2007;88(2):438–45.
- Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:72-83.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103(3):551–63.

- Jausoro A. Reproducción Humana Asistida: Descripción de las opciones terapéuticas disponibles. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco, 2000. Informe nº: Osteba E-00-05.
- Katalinic A, Rösch C, Ludwig M; German ICSI Follow-Up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2004;81(6):1604–16.
- Matorras R, Coroleu B, Romeu A, Pérez-Millán F. Libro Blanco Sociosanitario. 1º ed. Madrid: Imago Concept & Image Development; 2011.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 146:138-48.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a 9 systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010; 148:105-13.
- Middelburg KJ, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI – a systematic review. *Hum Reprod Update* 2008; 14:219-31.
- Nelson SM, Lawlor DA, Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilization: a prospective study of 144,018 treatment cycles. *PLoS Med* 2011; 8:e1000386.
- 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. *Hum Reprod Update* 2012; 18:485-503.
- 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. *Fertil Steril*. 2016;105(1):73–85.e856.

- Sociedad española de fertilidad [Internet]. Madrid; 2002-2018 [Actualizado 2 de diciembre de 2019; consulta 1 de marzo de 2020]. Registro Nacional de Actividad 2018- Registro SEF. Disponible en: <https://www.registrosef.com/index.aspx?ReturnUrl=%2f#Anteriores>
- Ricciarelli E, Bruna I, Verdú V, Torrelló MJ, Herrer R, Gris JM, Arroyo G, Perez-Millan F, Del Rio F, Fernandez-Sanchez M, Cabello Y, Ardoy M, Fernandez-Shaw S. Impact of assisted reproduction treatments on Spanish newborn: report of 14.119 pregnancies. *J Assist Reprod Genet* 2013;30:897-905.
- Ricciarelli E, Fernandez-Shaw S. Aspectos perinatales de los TRA. En: *Protocolos de la Sociedad Española de Fertilidad*. Madrid. 2014; Cap.25:1-9
- Sagot P, Bechoua S, Ferdynus C, Facy A, Flamm X, Gouyon JB, Jimene C. Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Hum Reprod* 2012; 27:902-9.
- Sociedad Española de Fertilidad. *Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida*. Madrid: 2012.
- Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2017;19(2):173–183.
- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10.
- Vulliemoz NR, McVeigh E, Kurinczuk J. British Fertility Society. *In vitro Fertilisation: Perinatal Risks and Early Childhood Outcomes 2012; Scientific Impact Paper no.8*.
- Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2016;105(4):920–26.e2.
- Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, Liu J, Hu Z. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012; 97:1331-7.

Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1786–801.

Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006;333:679.