



## Resultados obstétricos y neonatales en embarazos logrados por fertilización asistida en una cohorte Argentina

*Obstetric and neonatal outcomes in pregnancies conceived by assisted reproductive technology in an Argentine cohort*

*Resultados obstétricos e neonatais em gestações obtidas por fertilização assistida em uma coorte argentina*



Macarena Diez Brito<sup>1,4</sup>, Gonzalo Sevillano<sup>1,2,5</sup>, Florencia Negri<sup>2,6</sup>, Milagros Mongelos<sup>2,3,7</sup>, Gustavo Izbizky<sup>1,2,8</sup>

### DATOS DE AUTORES

1. Médico. Servicio de Obstetricia, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
2. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.
3. Estudiante avanzada de medicina, Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.
4. Mail de contacto: [macarena.diez@hospitalitaliano.org.ar](mailto:macarena.diez@hospitalitaliano.org.ar)
5. Mail de contacto: [gonzalo.sevillano@hospitalitaliano.org.ar](mailto:gonzalo.sevillano@hospitalitaliano.org.ar)
6. Mail de contacto: [flornegri1999@gmail.com](mailto:flornegri1999@gmail.com)
7. Mail de contacto: [milagros.mongelos@hospitalitaliano.org.ar](mailto:milagros.mongelos@hospitalitaliano.org.ar)
8. Mail de contacto: [gustavo.izbizky@hospitalitaliano.org.ar](mailto:gustavo.izbizky@hospitalitaliano.org.ar)

Recibido: 2024-02-29 Aceptado: 2024-09-09

doi DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n4.44425>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

©Universidad Nacional de Córdoba



## Resultados obstétricos y neonatales en embarazos logrados por fertilización asistida en una cohorte Argentina

### *CONCEPTOS CLAVE.*

*¿Qué se sabe sobre el tema?*

*El desarrollo, expansión y consolidación de las técnicas de reproducción asistida (TRA) permitió resolver un amplio espectro de problemas médicos causantes de infertilidad, y alcanzar de pleno los derechos reproductivos. Sin embargo, las TRA muestran un aumento de resultados maternos, fetales y neonatales adversos.*

*¿Qué aporta este trabajo?*

*Información sobre riesgos asociados a TRA en una cohorte Argentina. identificar, asesorar y planificar los cuidados acordes con datos locales.*

### **Divulgación**

Posponer la maternidad es un tema cada vez más importante para las parejas y para la salud pública. Es útil en el asesoramiento de parejas en busca de la reproducción, tomar conciencia de los riesgos especiales que el embarazo a una edad avanzada puede conllevar. Es importante para los profesionales y la organización del sistema de salud entender que la atención de estos embarazos requiere más apoyo social, económico y emocional que para las parejas jóvenes.



## Resultados obstétricos y neonatales en embarazos logrados por fertilización asistida en una cohorte Argentina

### Resumen

#### Palabras clave:

técnicas reproductivas asistidas; complicaciones del embarazo, resultado del embarazo; atención perinatal

**Introducción:** Desde su introducción en 1981, los embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida (TRA) son una proporción cada vez más grande de todas las gestaciones, presentando desafíos particulares. **Objetivo:** Analizar los resultados maternos-fetales de los embarazos logrados por TRA en un centro único de Argentina. **Material y métodos:** Cohorte retrospectiva de embarazos logrados por TRA que atendieron su parto en un hospital privado universitario mediante revisión de registros. **Resultados:** La incidencia del resultado materno compuesto fue del 40,1% (282/703), siendo la patología de presentación más frecuente la enfermedad hipertensiva del embarazo (21%). En el análisis multivariado, la edad  $\geq 40$  (OR 2,79; IC 95%: 1,82 – 4,26), la hipertensión crónica (OR 10,59; IC 95%: 2,81 - 39,86), el embarazo gemelar (OR 8,94; IC 95%: 5,39 – 14,80) y la ovodonación (OR 1,54; IC 95%: 1,04 – 2,27) se asociaron significativamente con el resultado primario materno. La incidencia del resultado primario feto neonatal compuesto fue del 56,7% (468/824), con una tasa de prematuridad del 34,5% (252/803). En el análisis multivariado del resultado compuesto feto neonatal, el embarazo gemelar (OR 7,08; IC 95%: 3,48 – 14,39) y otras complicaciones relacionadas a la prematuridad se asociaron en forma estadísticamente significativa con el resultado compuesto. **Conclusiones:** Los embarazos logrados por TRA muestran un aumento significativo de resultados adversos tanto maternos, principalmente hipertensión; como fetales y neonatales (prematuridad, malformaciones e ingreso a unidad de cuidados intensivos).



## Obstetric and neonatal outcomes in pregnancies conceived by assisted reproductive technology in an Argentine cohort

### Abstract

#### Keywords:

reproductive techniques, assisted; pregnancy complications, pregnancy outcome; perinatal care

**Introduction:** Since its introduction in clinical practice in 1981, pregnancies conceived by assisted reproductive techniques (ART) are an increasing proportion of all pregnancies, presenting particular challenges. **Objective:** To analyze the maternal-fetal outcomes of pregnancies conceived by ART in a single center in Argentina. **Material and methods:** Retrospective cohort of pregnancies conceived by ART who attended their delivery in a private university hospital through a review of records. **Results:** The incidence of composite primary maternal outcome was 40,1% (282/703), with hypertensive disease of pregnancy (21%) being the most frequent presenting pathology. In the multivariate analysis, age  $\geq 40$  (OR 2,79; 95% CI: 1,82 - 4,26), chronic hypertension (OR 10,59; 95% CI: 2,81 - 39,86), twin pregnancy (OR 8,94; 95% CI: 5,39 - 14,80) and oocyte donation (OR 1,54; 95% CI: 1,04 - 2,27) were significantly associated with the maternal primary outcome. The incidence of the composite neonatal fetal primary outcome was 56,7% (468/824), with a prematurity rate of 34,5% (252/803). In the multivariate analysis of the composite outcome of the neonatal fetus, twin pregnancy (OR 7,08; 95% CI: 3,48 - 14,39) and other complications related to prematurity were statistically significantly associated with the composite outcome. **Conclusions:** Pregnancies conceived by ART show a significant increase in adverse maternal outcomes, mainly hypertension, and fetal and neonatal outcomes (prematurity, malformations, and admission to the intensive care unit).



## Obstetric and neonatal outcomes in pregnancies conceived by assisted reproductive technology in an Argentine cohort.

### Resumo

#### Palavras-chave:

técnicas de  
reprodução assistida;  
complicações na  
gravidez, resultado  
da gravidez;  
assistência perinatal

**Introdução:** Desde a sua introdução em 1981, as gestações alcançadas por técnicas de reprodução assistida (TRA) são uma proporção crescente de todas as gestações, apresentando desafios particulares. **Objetivo:** Analisar os resultados materno-fetais das gestações alcançadas pela TARV em um único centro na Argentina. **Material e métodos:** Coorte retrospectiva de gestações realizadas por TARV que assistiram ao parto em um hospital universitário privado por meio de revisão de prontuários. **Resultados:** A incidência de desfecho materno primário composto foi de 40,1% (282/703), sendo a doença hipertensiva da gestação (21%) a patologia de apresentação mais frequente na análise multivariada, a idade  $\geq 40$  anos (OR 2,79; IC95 %: 1,82 - 4,26), hipertensão arterial crônica (OR 10,59; IC 95%: 2,81 - 39,86), gestação gemelar (OR 8,94; IC 95%: 5,39 - 14,80) e doação de óvulos (OR 1,54; IC 95%: 1,04 - 2,27) associaram-se significativamente com o desfecho primário materno. A incidência do desfecho fetal fetal composto primário neonatal foi de 56,7% (468/824), com taxa de prematuridade de 34,5% (252/803). Na análise multivariada do desfecho composto do feto neonatal, gestação gemelar (OR 7,08; IC 95%: 3,48 - 14,39) e outras complicações relacionadas à prematuridade foram estatisticamente significativas associadas ao desfecho composto. **Conclusões:** As gestações alcançadas pela TARV mostram um aumento significativo nos desfechos maternos adversos, principalmente hipertensão; além de fetais e neonatais (prematuridade, malformações e internação em unidade de terapia intensiva).



## Introducción

La infertilidad es una enfermedad del aparato reproductor masculino o femenino definida por la imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección. Se estima que la prevalencia de infertilidad es del 12,6% (IC 95%: 10,7 – 14,6).<sup>(1)</sup> En un comienzo las técnicas de reproducción asistida (TRA) fueron utilizadas para resolver un amplio espectro de problemas médicos causantes de infertilidad masculina, femenina, o mixta. Una extensión de su aplicación terapéutica, fue la posibilidad de lograr embarazo para personas con enfermedades crónicas que pudieran estar asociadas con algún problema de fertilidad.<sup>(2-4)</sup>

Posteriormente, una amplia diversidad de personas (incluidas parejas heterosexuales, parejas del mismo sexo, personas más allá de la edad reproductiva, personas que no tienen relaciones sexuales, etc.) comenzaron a requerir de este tipo de técnicas<sup>(5,6)</sup> de la mano de la ampliación de los derechos reproductivos, de acuerdo los cuales todas las personas tienen derecho a decidir en forma autónoma y sin discriminación si tener o no tener descendencia.<sup>(7)</sup>

Sin embargo, a pesar de su uso cada vez más amplio, las TRA no estuvieron nunca exentas de controversias. Al igual que todas las intervenciones médicas con efectividad comprobada, existen riesgos y resultados adversos asociados con estos procedimientos.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, de un solo centro, que incluyó pacientes mayores de 18 años, que alcanzaron una edad gestacional de 24.0 semanas, que lograron un embarazo por medio de técnicas de reproducción asistida, y que realizaron el seguimiento y finalización del embarazo en el Hospital Italiano de Buenos Aires entre enero 2014 y diciembre 2019.

Ya a finales de la década de 1980, los registros de niños nacidos por Fecundación in vitro (FIV) proporcionaban una idea razonable, pero no totalmente comprensiva, respecto a las tasas de problemas neonatales y anomalías congénitas tras el uso de TRA.<sup>(8,9)</sup> Otra consecuencia de la aplicación de las TRA fue el aumento de la incidencia de los embarazos múltiples, en los que radica una porción no menor de la morbilidad materno-fetal.<sup>(10,11)</sup>

Adicionalmente a los resultados perinatales adversos, las TRA también se asociaron con un mayor riesgo de morbilidad materna, incluidos trastornos hipertensivos,<sup>(12)</sup> diabetes gestacional,<sup>(13)</sup> desprendimiento de placenta, placenta previa,<sup>(14,15)</sup> y hemorragia ante parto y postparto.<sup>(16)</sup> Aunque existen diferentes registros sobre resultados de embarazos logrados por TRA,<sup>(17)</sup> incluido uno en América Latina,<sup>(18)</sup> no existen reportes en la Argentina sobre resultados maternos y feto neonatales de cohortes de embarazos logrados por TRA, ni siquiera en la red latinoamericana de reproducción asistida (REDLARA).<sup>(18)</sup> El objetivo del presente estudio es analizar los resultados maternos-fetales durante el embarazo y los resultados en los recién nacidos a corto y mediano plazo, estimando su riesgo absoluto, en aquellas pacientes que lograron su embarazo a través de técnicas de reproducción asistida de alta y baja complejidad, en un centro único de Argentina

La cohorte fue ensamblada a partir de la información obtenida de la pesquisa del primer trimestre, los datos maternos y neonatales fueron obtenidos a partir de la historia clínica electrónica. Se consignaron además las características basales de las pacientes incluidas, el tipo de tratamiento de fertilidad realizado (baja o alta complejidad, y si existió donación de gametos).



Se analizó la incidencia de un resultado primario compuesto materno, que consistió en la presencia de una o más de las siguientes complicaciones: enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional, restricción del crecimiento fetal (RCF), muerte fetal, placenta previa, desprendimiento de prematuro de placenta normo inserta (DPPNI) o hemorragia postparto. También se analizó la frecuencia de un resultado compuesto primario neonatal, que consistió en la presencia de una o más de los siguientes resultados: admisión a unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), bajo peso para la edad gestacional (BPEG), parto pretérmino, depresión neonatal, muerte neonatal o malformaciones congénitas.

Los resultados secundarios incluyeron cada uno de los componentes de los resultados primarios maternos y neonatales en forma individual, prevalencia de gestaciones múltiples y vía de finalización del embarazo.

Tomando como referencia una cohorte de pacientes nulíparas añosas en la que la frecuencia del resultado compuesto materno fue del 25%, se estimó necesario al menos 610 mujeres para hallar una frecuencia del 30% del resultado adverso compuesto, con un poder del 80% y un nivel de significación de 0.05.

Se realizó un análisis descriptivo de los datos utilizando medidas de tendencia central y dispersión

según correspondiera. Se utilizaron el estadístico ji cuadrado o test exacto de Fisher para comparar variables categóricas. Para las variables continuas se analizó la distribución con métodos gráficos y la prueba de Shapiro Wilks, y fueron analizadas con pruebas paramétricas o no paramétricas según correspondiera. La asociación se reporta con odds ratios (OR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se realizó un análisis de regresión logística univariada para describir la relación entre la variable dependiente (resultados primario materno y neonatal) y un grupo de variables independientes. Luego, las variables asociadas con el resultado primario ( $p < 0.1$ ) se incluyeron en un modelo de regresión multivariable junto con las variables consideradas importantes, a priori, por razones clínicas. Se realizó seguimiento telefónico de las pacientes para obtener datos sobre la evolución de los niños a los 4 años.

La información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada anónima, y analizada con STATA 14 (StataCorp 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación (CEPI) del Hospital Italiano de Buenos Aires con el número 6001.

## Resultados

Durante el período de estudio, se identificaron un total de 1361 potenciales candidatas, de las cuales 703 embarazadas cumplieron con los criterios de inclusión previamente descritos (Figura 1).

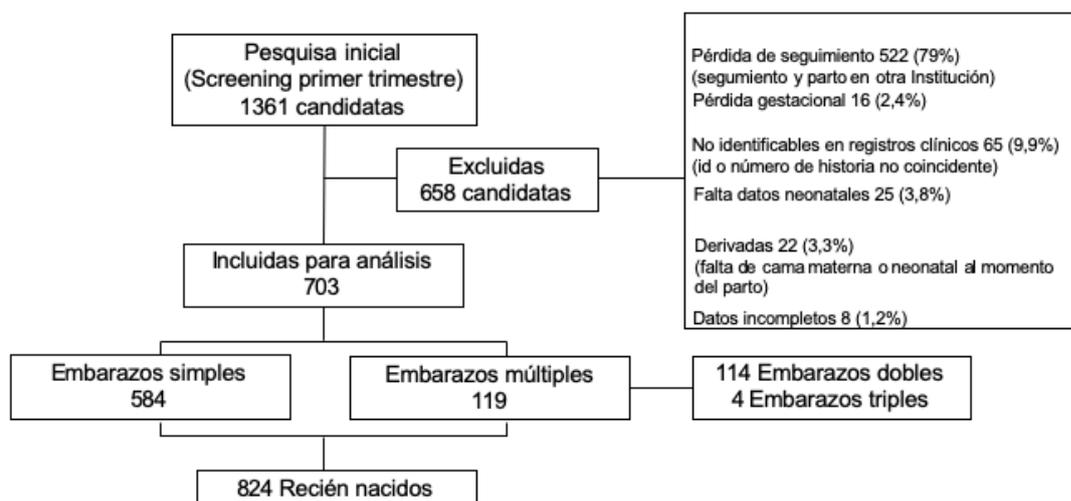


Figura 1. Flujograma del estudio



Las características sociodemográficas de las pacientes y el tipo de tratamiento realizado se resumen en la Tabla 1. Es destacable el número de mujeres de 35 o más años 554 (78,7%), y la prevalencia de enfermedades crónicas (35%) y obesidad (49,3%) en usuarias de TRA.

Tabla 1. Características demográficas de la población de embarazadas (concepción por reproducción asistida)		
Características Sociodemográficas	(n=703)	
	n	%
Edad	Media: 38.9 ± 5.3 años	
<35 años	149	21,3
35-40 años	257	34,6
≥40 años	297	42,3
Índice de masa corporal		
<25	189	26,9
25-29.9	168	23,8
≥30	346	49,3
Enfermedades Crónicas		
No	459	65,2
Si	244	34,8
Tipo de tratamiento de fertilidad realizado*		
Inductores ovulación	86	12,2
IIU**	30	4,3
FIV	323	45,9
ICSI	264	37,5
Ovodonación	270	39,2
Embarazo múltiple		
Si	119	16,6
No	584	83,4
* pueden haber realizado más de una		
** inseminación intra uterina		

La incidencia del resultado primario materno fue del 40,1% (282/703), siendo la patología de presentación más frecuente la enfermedad hipertensiva del embarazo (21%), la frecuencia de cada una de las complicaciones se muestra en la Tabla 2. También se analizó la prevalencia de embarazos múltiples y su corionicidad. Se observaron 119 embarazos múltiples, 110 (91,5%) dobles bicoriales biamnióticos, 5 (4,2%) dobles monocoriales biamnióticos y 4 (4,2%) triples.



La incidencia del resultado primario feto neonatal fue del 56,7% (468/824), con una tasa de prematuridad del 34,5% (252/803) (Tabla 2).

**Tablas 2. Resultados maternos y feto - neonatales de embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida**

<b>Resultados maternos y feto - neonatales de embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida</b>					
<b>Resultados obstétricos</b>			<b>Resultados feto – neonatales</b>		
	(n=703)			(n=824)	
	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
Resultado primario compuestomaterno *	282	40,1	Resultado perinatal compuesto**	468	56,7
EHE/PE	149	21,2	Muerte fetal	8	0,97
DBT g	72	10,2	Muerte neonatal	7	0,98
RCIU	159	19,8	Admisión a UCIN (n - %)	281	34,5
Muerte fetal	9	1,2	Bajo peso para la edad gestacional	66	8,1
Placenta previa	13	1,8	Parto pretérmino (< 37 semanas)	252	30,9
DPNI	10	1,4	Parto pretérmino (< 32 semanas)	36	4,4
Hemorragia postparto	12	1,8	Depresión neonatal severa a los 5 minutos+	3	0,2
Rotura prematura de membranas	30	4,2	Malformaciones congénitas	61	7,4
Parto prematuro espontáneo	102	14,5			

EHE: Enfermedad hipertensiva del embarazo. PE: Preeclampsia. DBT g: Diabetes gestacional. RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino. DPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera.

\*(EHE, PE, RCIU, DBT g, DPNI, hemorragia postparto y evento trombótico)

\*\* (Muerte fetal, admisión a la Unidad de Cuidados Intensivo Neonatales (UCIN), depresión neonatal, parto pretérmino y bajo peso al nacer). +(Apgar ≤ 3)



En el análisis univariado las variables que se asociaron significativamente con el resultado materno fueron: la edad  $\geq 40$  (OR 2,35; IC95%: 1,56-3,50), la hipertensión crónica (OR 6,02; IC95%: 1,71-21,10) y el embarazo gemelar (OR 5,28; IC95%: 3,35 – 8,33) (Tabla 3). En el análisis multivariado estas tres variables permanecieron asociadas en forma estadísticamente significativa con el resultado materno compuesto, como también la ovo donación (OR 1,54; IC95%: 4,3-11,3), los quintiles superiores de edad materna OR 2.7 (IC 95%: 1,04-2,27) (Tabla 5).

**Tabla 3. Resultados del análisis univariado que explora la asociación de distintos factores de riesgo y el resultado compuesto materno**

<b>Resultados del análisis univariado que explora la asociación de distintos factores de riesgo y el resultado compuesto materno</b>			
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>			
< 35 años	1		
35 – 39 años	1,05	0,68 – 1,60	0,230
$\geq 40$ años	2,35	1,56 – 3,50	<0,001
<b>Peso materno</b>			
Normal	1		
Sobrepeso	1,01	0,66 – 1,50	0,947
Obesidad	0,7	0,51 – 1,05	0,099
<b>Tabaquismo</b>			
	2,7	0,89 – 8,20	0,145
<b>Enfermedades crónicas</b>			
Hipertensión crónica	6,02	1,71 – 21,1	0,002
Enfermedad renal	6,01	0,66 – 54,2	0,110
Enfermedad autoinmune	1,12	0,38 – 3,30	0,827
Diabetes	3,0	0,89 – 8,20	0,076
Enfermedad cardíaca	0,50	0,50 – 4,85	0,551
Trombofilia	0,75	0,29 – 1,89	0,545
Otras	1,60	0,77 – 8,20	0,204
<b>Tratamiento de fertilidad</b>			
Ovodonación	2,16	0,77 – 8,20	<0,001
Inductores	1		
Inseminación intra uterina	0,77	0,32 – 1,86	0,576
Alta complejidad FIV	1,30	0,80 – 2,12	0,274
Alta complejidad ICSI	1,34	0,82 – 2,21	0,235
<b>Embarazo gemelar</b>	5,28	3,35 – 8,33	<0,001



En el análisis univariado y multivariado del resultado compuesto feto neonatal, el embarazo gemelar y otras complicaciones relacionadas a la prematuridad se asociaron en forma estadísticamente significativa con el resultado. (Tablas 4 y 5).

En el seguimiento a largo plazo, se evidenció que un 4,7% (38/807) de los recién nacidos presentan en la actualidad un trastorno de lenguaje, con requerimiento de terapias de apoyo para su estímulo.

**Tabla 4. Resultados del análisis univariado que explora la asociación de distintos factores de riesgo y el resultado feto neonatal**

<b>Resultados del análisis univariado que explora la asociación de distintos factores de riesgo y el resultado feto neonatal</b>			
	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>			
< 35 años	1		
35 – 39 años	0,91	0,61 – 1,37	0,674
≥ 40 años	1,49	1,02 – 2,17	0,037
<b>Peso materno*</b>			
Normal	1		
Sobrepeso	1,04	0,68 – 1,58	0,842
Obesidad	1,32	0,94 – 1,86	0,103
<b>Tabaquismo</b>	4,5	1,01 – 20,20	0,050
<b>Enfermedades crónicas</b>			
Hipertensión crónica	1,31	0,49 – 3,50	0,585
Enfermedad renal	1,38	0,22 – 8,34	0,725
Enfermedad autoinmune	0,69	0,23 – 2,02	0,499
Diabetes	0,92	0,29 – 2,80	0,887
Enfermedad cardíaca	2,76	0,28 – 26,7	0,381
Trombofilia	3,91	1,29 – 11,8	0,015
Otras	1,97	0,68 – 3,50	0,183
<b>Tratamiento de fertilidad</b>			
Ovodonación	1,25	0,92 – 1,70	0,140
Inductores	1		
Inseminación intra uterina	0,33	0,13 – 0,80	0,015
Alta complejidad FIV	1,02	0,63 – 1,65	0,914
Alta complejidad ICSI	0,74	0,45 – 1,21	0,24
<b>Embarazo gemelar</b>	8,23	4,67 – 14,48	<0,001
<b>Complicaciones Obstétricas</b>			
Enfermedad hipertensiva del embarazo	4,08	2,70 – 6,15	<0,001
Diabetes gestacional	1,49	0,84 – 2,62	0,165
Placenta previa	10,32	1,23 – 86,59	0,031
Desprendimiento placentario	4,3	0,82 – 22,45	0,084
Rotura prematura pretermino de membranas	39,56	5,28 – 296,0	<0,001
Metrorragia	15,48	1,94 – 123,46	<0,001



Tabla 5. Análisis multivariados para los resultados compuestos materno y feto neonatal

Análisis multivariados para los resultados compuestos materno y feto neonatal		
Resultado compuesto materno	OR	IC 95%
Embarazo gemelar	8,94	5,39 – 14,80
Edad materna $\geq$ 40 años	2,79	1,82 – 4,26
Hipertensión crónica	10,59	2,81 – 39,86
Ovodonación	1,54	1,04 – 2,27
Resultado compuesto feto neonatal	OR	IC 95%
Embarazo gemelar	7,08	3,48 – 14,39
Enfermedad hipertensiva del embarazo	3,49	2,25 – 5,41
Rotura prematura pretermino de membranas	32,6	4,12 – 258,40
Placenta previa	11,1	1,28 – 97,29
Metrorragia	13,6	1,62 – 114,91
Trombofilia	5,78	1,74 – 19,13
Tabaquismo	5,24	1,05 – 25,98
ICSI	0,62	0,43 – 0,91

## Discusión

En el presente estudio de cohortes de embarazos concebidos por medio de técnicas de reproducción asistida, se observó una elevada frecuencia de resultados adversos maternos y neonatales. Desde 1990, existe en la región el Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida, al cual según el último informe disponible de 2020 aportan 22 centros de Argentina,<sup>(18)</sup> sin embargo esta base de datos no aporta datos de seguimiento de embarazo y parto, sólo dispone de la cifra de mortalidad perinatal. A nuestro entender este es el primer estudio que evalúa los resultados maternos y perinatales de una cohorte de embarazos concebidos por TRA en Argentina.

Nuestros datos muestran al embarazo múltiple como el principal factor de riesgo independiente asociado a resultados adversos maternos y neonatales. Por otra parte, la edad materna avanzada y la ovo donación también mostraron ser factores relevantes, que se asocian en forma independiente a mayor frecuencia de eventos adversos materno y neonatales.

Varios metanálisis y grandes estudios de cohortes han comparado los resultados perinatales de embarazos simples de TRA versus hijos únicos de la población general de niños concebidos naturalmente.<sup>(19-22)</sup> En una revisión sistemática y metanálisis que incluyó más de 180.000 embarazos únicos mediante FIV/ICSI de 52 estudios de cohortes de todo el mundo, las distintas publicaciones incluidas son consistentes y muestran que los recién nacidos únicos nacidos después de FIV/ICSI tienen resultados perinatales adversos con mayor frecuencia que los nacidos a partir de embarazos espontáneos. Se reportan tasas significativamente más altas de parto prematuro (RR ajustados (RRa) entre 1,41 y 2,04; bajo peso al nacer (RRa 1,6-1,7); muy bajo peso al nacer (RRa entre 1,8 y 3,0); pequeño para la edad gestacional (RRa 1,5) y mortalidad perinatal (RRa entre 1,7 y 2,0). Este metanálisis muestra que los embarazos únicos gestados por TRA tienen una mayor prevalencia de resultados perinatales adversos, media ponderada de 10,9 % (IC 95 %: 10,0 – 11,8) para parto prematuro, 2,4 % (IC 95 %: 1,9–3,0) para parto muy prematuro, 8,7 % (IC 95 %: 7,4 – 10,2) para bajo peso al nacer, 2,0% (IC 95%: 1,5–2,6) para muy bajo peso al nacer,



7,1% (IC 95%: 5,5 – 9,2) para pequeños para la edad gestacional, 1,1% (IC 95%: 0,9 – 1,3) para mortalidad perinatal, y 5,7% (IC 95%: 4,7 – 6,9) para malformaciones congénitas, aunque con diferencias significativas en diferentes regiones y grupos de ingresos.<sup>(20)</sup>

Con respecto a patologías gestacionales, los embarazos múltiples derivados de las TRA se asociaron con un mayor riesgo de rotura prematura de membranas (RR 1,20; IC 95 %: 1,05 – 1,37); hipertensión inducida por el embarazo (RR 1,11; IC 95%: 1,04 – 1,19); diabetes mellitus gestacional (RR 1,78; IC 95%: 1,25 – 2,55); parto prematuro (RR 1,08; IC 95 %: 1,03 – 1,14); aunque con salvedades debido a la heterogeneidad en ciertos resultados, este estudio sugiere también que los embarazos múltiples logrados por TRA, se asocian con mayores riesgos de complicaciones comparados con los de concepción espontánea.<sup>(11,23,24)</sup>

En resumen, los embarazos concebidos por TRA, en comparación con los concebidos de forma espontánea, sean embarazos únicos o múltiples, aumentan significativamente el riesgo de complicaciones maternas y resultados neonatales adversos.

En nuestra serie, un 3,2% de las pacientes presentaron algún trastorno placentario (DPNI o placenta previa). Esta incidencia es mayor a la esperada en la población general reportada en distintos estudios, entre 0,3 y 1% para DPNI y 4/1000 para placenta previa.<sup>(14)</sup> Estos hallazgos coinciden con la revisión sistemática y metanálisis del 2019 de Vermey et al., donde se encontró una mayor incidencia de DPPNI (OR 1,87; 95% CI: 1,70 – 2,06) y de placenta previa (OR 3,76; IC 95%: 3,09 – 4,59) en embarazo concebidos por TRA en comparación a aquellos por concepción espontánea.<sup>(15)</sup>

En forma similar a lo reportado en la literatura, la ovo donación, también fue un factor de riesgo asociado a mayores resultados adversos. Moreno et al.<sup>(25)</sup> reportaron que las pacientes que realizaron ovo donación presentaron riesgo aumentado de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo (OR 2,63; IC 95%: 2,17–3,18),

preeclampsia (OR 2,64; IC 95%: 2,29 – 3,04), parto pretérmino (OR 1,57; IC 95%: 1,33–1,86), bajo peso al nacer (OR 1,80; IC 95%: 1,51 – 2,15) y diabetes gestacional (OR 1,27; IC 95%: 1,03 – 1,56), en comparación con la concepción con ovocitos autólogos.<sup>(25)</sup> Este subgrupo de pacientes requiere especial atención y seguimiento, sin importar la edad de la receptora.<sup>(25)</sup> Paralelamente hay que tener en cuenta que la ovo donación suele estar asociada con otro factor de riesgo independiente como la edad materna avanzada, que es por sí misma un factor de riesgo independiente.<sup>(26,27)</sup>

Una preocupación permanente, es la prevalencia aumentada de anomalías congénitas, que en nuestra serie fue del 7,4%, el doble de la descrita para la población general.<sup>(28)</sup> Las malformaciones más frecuentemente observadas fueron las cardíacas en un 2,6% seguidas por las urogenitales en un 2,4%. Estos hallazgos coinciden con nuestros datos, distintos estudios y metanálisis y confirman el mayor riesgo de malformaciones congénitas en niños concebidos por TRA en comparación con los niños concebidos en forma espontánea.<sup>(29)</sup>

Como se mencionó al comienzo de esta discusión, la contribución de los embarazos múltiples a los resultados adversos de las TRA es notable. Estudios recientes muestran un mayor riesgo de resultados adversos después de la transferencia doble (gran responsable de los embarazos múltiples), incluso cuando el resultado es un nacimiento único, en comparación con los nacimientos únicos después de la transferencia embrionaria única.<sup>(30)</sup> Es por ello que resulta importante enfatizar la importancia de la transferencia única para aquellos especialistas en fertilidad.

No podemos dejar de mencionar que la reproducción asistida plantea dilemas importantes para las personas, las familias y las comunidades. Es un tema controvertido, con opiniones influenciadas por factores políticos, culturales, religiosos, éticos, científicos, profesionales y legales; a pesar de ello las TRA son una práctica médica estándar utilizada millones de personas en todo el mundo. Pocas técnicas médicas, despiertan controversias tan profundas, ya que se suscita una serie de cuestiones



y disyuntivas que desafían los valores éticos fundamentales de la humanidad.

Sólo a los fines de plantear un panorama de estas disyuntivas enumeramos algunos aspectos como la dificultad para equilibrar las necesidades, preocupaciones e intereses de todas las partes relevantes que pueden incluir a los padres intencionales, donantes de gametos o embriones, selección de sexo, pruebas pre implantatorias, madres sustitutas, la persona que pueda nacer y/o cualquier niño dentro de la unidad familiar que pueda verse afectado por ese nacimiento, creando complejas conexiones biológicas y relaciones sociales que se producen en este contexto. Al mismo tiempo existen intensos desafíos en los procesos que determinan la elegibilidad para acceder a los servicios de TRA que deben ser justos, equitativos, transparentes, respetuosos de la dignidad y los derechos humanos; pero al mismo tiempo, acompañado de políticas con responsabilidad social que comprendan la carga extra de morbilidad que implica el uso masivo de TRA.

Este estudio presenta algunas limitaciones como su carácter retrospectivo que puede estar asociado a sesgo de clasificación; la falta de un grupo control con características similares, pero con embarazos concebidos espontáneamente. Este punto es particularmente complicado en relación con el ajuste por determinadas variables como la edad materna, ya que es poco probable encontrar controles con embarazos espontáneos de edad similar a las parejas usuarias de TRA. El haberse estudiado una población cerrada de un Hospital privado de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina, por lo que las características sociodemográficas y económicas de la población estudiada podrían no corresponderse con las del resto del país. A pesar de esto, no existen motivos para pensar que las características de las mujeres usuarias de TRA difieran significativamente en los diferentes ámbitos de atención de la salud.

Por otro lado, nuestro estudio contribuye con información sobre los resultados maternos y perinatales de una cohorte de usuarias de TRA en Argentina, para un correcto asesoramiento a nivel local. Aunque no es el objetivo de este estudio

ahondar en la causalidad, los resultados deben ser interpretados con cautela, ya que no puede afirmarse que los mismos estén relacionados exclusivamente con las TRA, sino que, como cualquier fenómeno multicausal, probablemente contribuyan a los resultados adversos, los motivos subyacentes de la infertilidad, así como otras características propias de las pacientes que realizan estos tratamientos (edad, comorbilidades, estilo de vida).

Creemos que nuestros datos son un importante aporte en el asesoramiento a nivel local antes de iniciar un tratamiento de fertilidad y pueden permitir el seguimiento individualizado de estos embarazos que conllevan un alto riesgo obstétrico, por profesionales y centros de salud preparados para diagnosticar y afrontar las posibles complicaciones asociadas.

## Conclusión

Los tratamientos de fertilización asistida están siendo utilizados de forma creciente a nivel mundial. incluyen un espectro amplio de técnicas (desde la IIU al ICSI), ovo donación espermodonación, congelación y descongelación, vitrificación, transferencia de embriones y todas sus combinaciones, lo que genera un enorme número de subgrupos poblacionales sobre los cuáles es necesario conocer los riesgos específicos para un correcto asesoramiento.

El objetivo final de los mismos es lograr una madre y un recién nacido sano. Analizando tanto nuestros resultados como los obtenidos de reportes realizados previamente, observamos que el aumento de resultados adversos tanto maternos como fetales es significativo.

Estos datos deben ser tenidos en cuenta para el asesoramiento antes de los procedimientos, y para organizar el cuidado de estos embarazos de alto riesgo.

Si bien los resultados no se pueden atribuir a un único factor, existen algunos de ellos con una contribución relativa importante como el embarazo múltiple, donde se pueden desarrollar estrategias para disminuir su frecuencia e impacto en los malos resultados.



## Bibliografía

1. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990–2021. World Health Organization, 2023. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366700/9789240068315-eng.pdf?sequence=1>
2. Stamm B, Barbhaiya M, Siegel C, Lieber S, Lockshin M, Sammaritano L. Infertility in systemic lupus erythematosus: what rheumatologists need to know in a new age of assisted reproductive technology. *Lupus Sci Med.* 2022 Dec;9(1):e000840. doi: 10.1136/lupus-2022-000840.
3. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Feb;34(2):167-177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8. E
4. Wiles KS, Nelson-Piercy C, Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018 Mar;14(3):165-184. doi: 10.1038/nrneph.2017.187.
5. Stolk THR, Asseler JD, Huirne JAF, van den Boogaard E, van Mello NM. Desire for children and fertility preservation in transgender and gender-diverse people: A systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2023 Mar;87:102312. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102312.
6. ACOG Committee Opinion No. 660: Family Building Through Gestational Surrogacy. *Obstet Gynecol.* 2016 Mar;127(3):e97-e103. doi: 10.1097/AOG.0000000000001352.
7. Onu Mujeres. Declaración y Plataforma de Acción de Beijing. Declaración política y documentos resultados de Beijing+5. New York, EEUU: United Nations 1995. <https://www.acnur.org/fileadmin/Documentos/Publicaciones/2015/9853.pdf>
8. Lancaster PA. Congenital malformations after in-vitro fertilisation. *Lancet.* 1987;2(8572):1392-3. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91277-3.
9. Cohen J, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML. Pregnancy outcomes after in vitro fertilization. A collaborative study on 2342 pregnancies. *Ann N Y Acad Sci.* 1988;541:1-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.1988.tb22236.x.
10. Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, Kroelinger CD, Barfield WD. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018. *MMWR Surveill Summ.* 2022 Feb 18;71(4):1-19. doi: 10.15585/mmwr.ss7104a1.
11. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal–Fetal Medicine. Practice Bulletin No. 169: Multifetal Gestations: Twin, Triplet, and Higher-Order Multifetal Pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2016 Oct;128(4):e131-46. doi: 10.1097/AOG.0000000000001709.
12. Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, Amini P, Navid B, Alizadeh A, Khedmati Morasae E, Maroufizadeh S. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 May 2;19(1):149. doi: 10.1186/s12884-019-2291-x.
13. Bosdou JK, Anagnostis P, Goulis DG, Lainas GT, Tarlatzis BC, Grimbizis GF, Kolibianakis EM. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020 Jun 18;26(4):514-544. doi: 10.1093/humupd/dmaa011.



14. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep;126(3):654-668. doi: 10.1097/AOG.0000000000001005.
15. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, Venetis CA. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2019 Jan;126(2):209-218. doi: 10.1111/1471-0528.15227.
16. Yamamura A, Okuda A, Abe A, Kashihara Y, Kozono Y, Sekiyama K, Yoshioka Y, Higuchi T. The impact of assisted reproductive technology on the risk of postpartum hemorrhage: Difference by the mode of delivery and embryo transfer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2023 Apr;49(4):1167-1172. doi: 10.1111/jog.15572.
17. Zahmatkeshan M, Naghdi M, Farjam M, Mokhtaran M, Yazdani A, Mahmoudvand Z, Safdari R. ART Registries-Characteristics and experiences: A comparative study. *J Family Med Prim Care.* 2019 Feb;8(2):449-454. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_453\_18.
18. Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, Petermann-Rocha F, Souza MDCB, Martinez AG, Azambuja R, Roque A, Estofan G, Croker MV; Latin American Network of Assisted Reproduction. ART in Latin America: the Latin American Registry, 2020. *JBRA Assist Reprod.* 2023 Sep 12;27(3):514-538. doi: 10.5935/1518-0557.20230025.
19. Elias FTS, Weber-Adrian D, Pudwell J, Carter J, Walker M, Gaudet L, Smith G, Velez MP. Neonatal outcomes in singleton pregnancies conceived by fresh or frozen embryo transfer compared to spontaneous conceptions: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Jul;302(1):31-45. doi: 10.1007/s00404-020-05593-4.
20. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, Wang H. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Feb;295(2):285-301. doi: 10.1007/s00404-016-4250-3.
21. 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 Sep-Oct;18(5):485-503. doi: 10.1093/humupd/dms018.
22. Henningsen AA, Gissler M, Skjaerven R, Bergh C, Tiitinen A, Romundstad LB, Wennerholm UB, Lidegaard O, Nyboe Andersen A, Forman JL, Pinborg A. Trends in perinatal health after assisted reproduction: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2015 Mar;30(3):710-6. doi: 10.1093/humrep/deu345.
23. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2015 Jun;103(6):1492-508.e1-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.03.018.
24. Wang Wang Y, Shi H, Chen L, Zheng D, Long X, Zhang Y, Wang H, Shi Y, Zhao Y, Wei Y, Qiao J. Absolute Risk of Adverse Obstetric Outcomes Among Twin Pregnancies After In Vitro Fertilization by



- Maternal Age. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2123634. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.23634.
25. Moreno-Sepulveda J, Checa MA. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Oct;36(10):2017-2037. doi: 10.1007/s10815-019-01552-4. Epub 2019 Aug 22. Erratum in: *J Assist Reprod Genet*. 2020 Jan;37(1):239. doi: 10.1007/s10815-019-01654-z.
26. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017 Oct 17;12(10):e0186287. doi: 10.1371/journal.pone.0186287.
27. Carducci ME, Izbizky G. Edad materna avanzada como factor de riesgo de resultados adversos maternos y perinatales [Advanced maternal age as a risk factor for adverse maternal and perinatal outcomes]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2024 Mar 27;81(1):24-39. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v81.n1.41447.
28. Groisman B, Bidondo MP, Duarte S, Tardivo A, Barbero P, Liascovich R. Epidemiología descriptiva de las anomalías congénitas estructurales mayores en Argentina [Descriptive epidemiology of major structural congenital anomalies in Argentina]. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018;78(4):252-57.
29. Hoorsan H, Mirmiran P, Chaichian S, Moradi Y, Hoorsan R, Jesmi F. Congenital Malformations in Infants of Mothers Undergoing Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *J Prev Med Public Health*. 2017 Nov;50(6):347-360. doi: 10.3961/jpmph.16.122.
30. Rodriguez-Wallberg KA, Palomares AR, Nilsson HP, Oberg AS, Lundberg F. Obstetric and Perinatal Outcomes of Singleton Births Following Single- vs Double-Embryo Transfer in Sweden. *JAMA Pediatr*. 2023 Feb 1;177(2):149-159. doi: 10.1001/jamapediatrics.2022.4787.

**Conflicto de interés:**

Ninguno.

**Limitaciones de responsabilidad**

La responsabilidad de esta publicación es de los autores.

**Fuentes de apoyo**

No posee.

**Originalidad**

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

**Cesión de derechos**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, ceden los derechos de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

**Contribución de los autores**

Quienes participaron en la elaboración de este artículo, han trabajado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.