



Universitat
de les Illes Balears

TRABAJO DE FIN DE GRADO

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN GESTACIONES MÚLTIPLES TRAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES: ESTUDIO TRANSVERSAL

Victoria Ros Guerrero

Grado en Medicina

Facultad de Medicina

Año Académico 2021-22

COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES EN GESTACIONES MÚLTIPLES TRAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES: ESTUDIO TRANSVERSAL

Victoria Ros Guerrero

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Medicina

Universitat de les Illes Balears

Año Académico 2021-22

Palabras clave:

Técnicas de Reproducción Asistida, Embarazo gemelar, Aborto, Cesárea, Preeclampsia, Diabetes Gestacional, Retardo del Crecimiento Fetal, Rotura Prematura de Membranas, Parto Pretérmino, Bajo peso al nacimiento

Key words:

Reproductive Techniques, Assisted; Pregnancy, Multiple; Abortion; Cesarean Section; Pre-Eclampsia; Diabetes, Gestational; Fetal Growth Retardation; Fetal Membranes, Premature Rupture; Premature Birth; Infant, Low Birth Weight

Nombre de la Tutora del Trabajo: Ana Belén Castel Seguí

Nombre de la Cotutora del Trabajo: Elena Jiménez Belío

Se autoriza a la Universidad a incluir este trabajo en el Repositorio Institucional para su consulta en acceso abierto y difusión en línea, con fines exclusivamente académicos y de investigación

Autor/a		Tutor/a	
Sí	No	Sí	No
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

RESUMEN

Introducción: Según varios estudios, la gestación múltiple, sobre todo la monocorial, y las TRA se asocian con un riesgo elevado de morbilidad materna y perinatal.

Objetivos: Los objetivos fueron evaluar si la tasa de complicaciones obstétricas y perinatales son similares entre las gestaciones múltiples y las gestaciones únicas obtenidas por TRA en HUSE entre los años 2012 y 2019. Así como, analizar cada una de dichas complicaciones.

Metodología: Estudio transversal de tipo descriptivo sobre la evolución de las gestaciones obtenidas por TRA en un total de 327 pacientes de la Unidad de Reproducción de HUSE entre los años 2012 y 2019. Las pacientes se clasificaron en dos grupos, uno de gestaciones múltiples y otro de gestaciones únicas. La búsqueda de información se realizó mediante PubMed, el catálogo de la biblioteca de la UIB, la página de la SEGO, las guías clínicas de la ISUOG, los registros de la SEF y las bases de datos de Millennium y de la Unidad de Reproducción de HUSE.

Resultados: El factor de disfunción reproductiva más frecuente fue el femenino (41,0%). La tasa de aborto fue mayor en las gestaciones únicas (29,8%; $p= 0,000$). En gestaciones múltiples fueron mayores las tasas de RCIU (10,8%; $p= 0,097$), DG (9,0%; $p= 0,942$), preeclampsia (9,9%; $p= 0,028$), RPM (18,0%; $p= 0,057$), parto pretérmino (39,6%; $p= 0,000$), cesárea (61,3%; $p= 0,000$) y BPN (59,5%; $p= 0,000$). La tendencia de las gestaciones múltiples fue hacia la bicorionicidad (100%) y la supervivencia de todos los embriones/fetos (66,4%).

Conclusiones: Según los datos registrados y analizados, podemos concluir que las complicaciones obstétricas y perinatales son más frecuentes en las gestaciones múltiples respecto a las gestaciones únicas, con excepción del aborto.

ABSTRACT

Introduction: According to some studies, multiple gestation, especially monochorionic gestation, and ART are associated with a high risk of maternal and perinatal morbimortality.

Objectives: The objectives were to evaluate whether the rate of obstetric and perinatal complications are similar between multiple pregnancies and singleton pregnancies obtained by ART in HUSE between 2012 and 2019. As well as analyze each of these complications.

Methodology: Cross-sectional descriptive study on the evolution of pregnancies obtained by ART in a total of 327 patients from the HUSE Reproduction Unit between 2012 and 2019. The patients were classified into two groups, one of multiple pregnancies and another of singleton pregnancies. The search for information was carried out through PubMed, the UIB library catalogue, the SEGO website, the ISUOG clinical guidelines, the SEF registries, and the databases of Millennium and HUSE Reproduction Unit.

Results: The most frequent infertility factor was female (41.0%). The abortion rate was higher in singleton pregnancies (29.8%; $p= 0.000$). In multiple pregnancies, the rates of IUGR (10.8%; $p= 0.097$), GD (9.0%; $p= 0.942$), preeclampsia (9.9%; $p= 0.028$), PROM (18.0%; $p= 0.057$), preterm delivery (39.6%; $p= 0.000$), cesarean (61.3%; $p= 0.000$) and LBW (59.5%; $p= 0.000$). The trend for multiple pregnancies was toward dichorionicity (100%) and survival of all embryos/fetuses (66.4%).

Conclusions: According to the data registered and analyzed, we can conclude that obstetric and perinatal complications are more frequent in multiple pregnancies compared to singleton pregnancies, except for abortion.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
GENERALIDADES DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES	5
GENERALIDADES DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	6
COMPLICACIONES ASOCIADAS A LAS GESTACIONES MÚLTIPLES.....	8
FACTORES DE RIESGO PERINATAL.....	10
REPERCUSIÓN DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN LAS GESTACIONES MÚLTIPLES	11
TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO SON ESPASES.....	15
<i>Prestaciones en el sistema de IB-Salut</i>	15
<i>Multiplicidad de los partos desde el año 2012 hasta el año 2019</i>	16
OBJETIVOS	17
OBJETIVO PRINCIPAL	17
OBJETIVOS SECUNDARIOS	17
HIPÓTESIS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	18
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	18
<i>Tipo de estudio</i>	18
<i>Muestra</i>	18
<i>Criterios de inclusión</i>	18
<i>Criterios de exclusión</i>	18
<i>Límites del estudio</i>	18
<i>Sesgos del estudio</i>	19
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	19
<i>Fuentes de datos empleadas</i>	19
<i>Variables del estudio</i>	19
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	32

INTRODUCCIÓN

Generalidades de las gestaciones múltiples

La gestación múltiple hace referencia al desarrollo de dos o más fetos de forma simultánea en el útero, lo cual no es frecuente en humanos ¹. Sin embargo, la incidencia de gestaciones múltiples está en aumento, posiblemente debido al incremento de la edad materna y al uso de técnicas de reproducción asistida (TRA) ².

Las gestaciones múltiples se asocian a un riesgo elevado de morbilidad perinatal así como a una mayor incidencia de complicaciones maternas ^{2,3}. Además, suponen el 15-20% de todos los partos pretérmino, de forma que el 60% aproximadamente tienen el parto antes de las 37 semanas de gestación, en ocasiones iatrogénico, suponiendo un riesgo hasta 9 veces mayor de parto pretérmino en embarazos gemelares en comparación con gestaciones únicas ^{2,4}.

Las gestaciones se clasifican en función de su zigosis y corionicidad. Entendiendo por zigosis al tipo de concepción y la identidad genética de los gemelos y por corionicidad al tipo de placentación. De modo que la clasificación quedaría según se expone en la **Tabla 1** y la **Figura 1** ^{1,3}.

Tabla 1. Clasificación gestación múltiple según zigosis y corionicidad

Gestación gemelar bizigótica	2 ovocitos + 2 espermatozoides (genéticamente diferentes)		
	100% bicoriales biamnióticas		
	Mayoría de gestaciones gemelares espontáneas		
Gestación gemelar monozigótica	1 espermatozoide + 1 ovocito con posterior división del cigoto (genéticamente idénticos, la mayoría de las veces)		
	Bicorial biamniótica (30%)	Monocorial (70%)	
	División preimplantacional Estado de blastómero o mórula	División postimplantacional	
		Fase de blastocisto	
		Biamniótica (99%)	
	4-8 días post-fecundación (diferenciación del trofoblasto)		
	Monoamniótica		
	8-13 días post-fecundación (diferenciación de cavidad amniótica y disco embrionario)		
	Siameses		
	>13 días post-fecundación, división incompleta del disco embrionario		

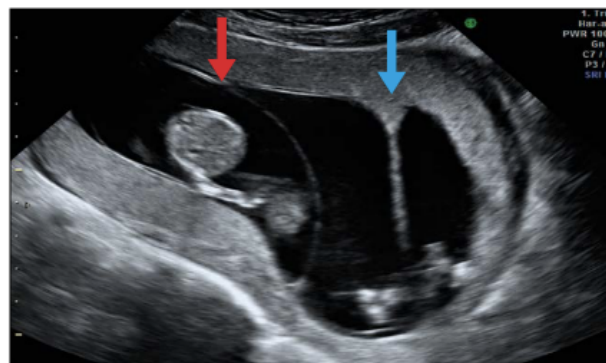
La corionicidad es un factor determinante del resultado perinatal, suponiendo un mayor riesgo que la gestación sea monocorial, y, por tanto, debe determinarse ecográficamente idealmente en el primer trimestre de gestación ^{2,3}. La evaluación ecográfica se emplea para identificar y controlar gestaciones múltiples con riesgo de padecer eventos adversos mediante el estudio de la biometría fetal, la anatomía, la velocimetría Doppler y el volumen de líquido amniótico ².

Figura 1. Clasificación gestación múltiple según zigosis y corionicidad.



La mejor forma de determinar la corionicidad por ecografía a las 11-13 semanas de gestación es examinando la unión entre la membrana interfetal y la placenta. En la **Figura 2**, se observan dos signos ecográficos que permiten diferenciar el componente monocorial del bicorial. Por un lado, en la ecografía separando el par monocorial se identifica una membrana interfetal que se inserta en la placenta formando un ángulo de 90° sin interposición de tejido corial denominada signo 'T', señalada con una flecha roja. Por otro lado, en el componente bicorial se identifica una membrana interfetal que se inserta en la placenta dando lugar al signo 'lambda' resultante de la proyección de corion entre los dos sacos gestacionales, señalada con una flecha azul.⁵

Figura 2. Gestación bicorial triamniótica.



La tasa de nacimientos de gestaciones múltiples en la Unión Europea fue recogida por el programa EURO-PERISTAT y publicadas en el European Perinatal Health Report. Las mayores tasas de gestaciones de tres o más fetos fueron las de España (0,70 ‰), seguidas de las de Alemania (0,62‰). En relación con la tasa de partos múltiples totales, España se situaba en la mitad con valores del 15,92‰.^{6,7}

Generalidades de las técnicas de reproducción asistida

Las TRA se definen como el conjunto de métodos biomédicos empleados para facilitar o sustituir los procesos biológicos naturales que convergen en la fecundación del óvulo y su diferenciación. Las TRA se clasifican según el lugar en el que se produce la fecundación, el origen de los gametos y la metodología empleada, tal y como se expone en la **Tabla 2**.⁸

En 1978, tuvo lugar el nacimiento la primera 'niña probeta', Louise Brown, de la mano del ginecólogo Patrick Steptoe y el fisiólogo Robert Edwards, cuando las TRA se encontraban en fase experimental⁹.

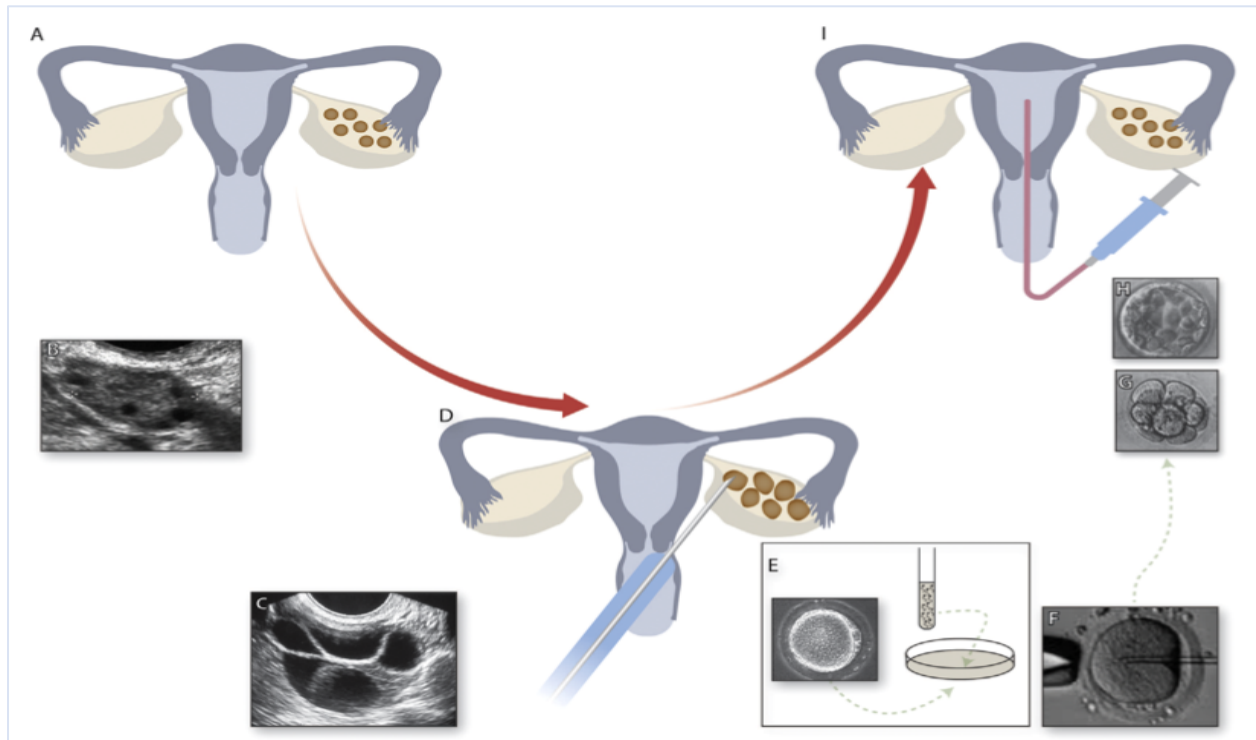
Tabla 2. Clasificación TRA según: lugar de fecundación, origen de gametos y método

Técnicas intracorpóreas de reproducción asistida	Técnicas extracorpóreas de reproducción asistida
Métodos en los que la fecundación del óvulo tiene lugar en el interior del aparato reproductor femenino	Métodos en los que la fecundación se produce en el exterior del aparato reproductor femenino
<p>Según el origen de los gametos se distinguen técnicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homólogas. Ambos gametos proceden de la pareja - Heterólogas. Uno o ambos gametos proceden de donantes ajenos a la pareja 	
<p>Según la metodología seguida se clasifican en:</p> <p>Inseminación artificial (IA) Introducción de espermatozoides mediante un catéter en la vagina de la mujer.</p> <p>Inseminación intrauterina directa (IIUD) Los espermatozoides se depositan directamente en el útero.</p> <p>Inseminación intraperitoneal (IIP) Los espermatozoides se depositan mediante una sonda ecoguiada en la porción ampular de la trompa de Falopio. <i>Técnica en desuso</i></p> <p>Transferencia intratubárica de gametos (GIFT) Transferencia mediante catéter de ambos gametos en porción ampular, previa obtención de ovocitos tras hiperestimulación ovárica y obtención y capacitación de espermatozoides. <i>Técnica en desuso</i></p>	<p>Según la metodología seguida se clasifican en:</p> <p>Fecundación <i>in vitro</i> con transferencia de embriones (FIVET) Consiste en la obtención y maduración de ovocitos. Recogida y capacitación de espermatozoides. Cocultivo de ovocitos y espermatozoides. Verificación de fecundación y segmentación del cigoto. Selección y transferencia intrauterina de los tres embriones óptimos.</p> <p>Inserción subzonal de espermatozoides (SUZI) Los espermatozoides se depositan en el espacio perivitelino del ovocito. <i>Técnica en desuso</i></p> <p>Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) Introducción directa de los espermatozoides en el interior del óvulo mediante inyección intracitoplasmática.</p>

En España, la reproducción humana asistida fue regulada dentro del marco jurídico por primera vez con la ley 35/1988 (B.O.E. núm. 282, de 24 de noviembre de 1988). Actualmente, la aplicación de TRA se rige por la Ley 14/2006, de 26 de mayo. Dentro de la ley se recogen las técnicas de reproducción asistida aceptadas, las cuales son: IA, FIVET, ICSI y GIFT (en desuso). Asimismo, en el caso de la FIVET se autoriza la transferencia de un máximo de 3 embriones por ciclo debido a los riesgos que supone la gestación múltiple, tanto para la mujer como para los futuros hijos.¹⁰

La transferencia embrionaria puede realizarse en estadio de célula (d+3), es decir, cuando los embriones tienen 3 días de desarrollo o bien en estadio de blastocisto (d+5), es decir, cuando los embriones tienen 5 días de desarrollo ¹¹. Es bien sabido, que la tasa de gestación de un embrión único en blastocisto equipara la tasa de gestación de dos embriones en d+3 y a medida que se avanza hacia la transferencia de un solo embrión, la tasa de gestaciones múltiples está disminuyendo considerablemente ^{11,12}. A continuación, en la **Figura 3** se muestra el proceso de fecundación in vitro en la cual se puede observar el embrión en estadio de célula (letra G) y el embrión en estadio de blastocisto (letra H) ¹².

Figura 3. Proceso de fecundación in vitro.



(A) Sistema reproductivo femenino normal. (B) Imagen de ecografía transvaginal de ovario no estimulado que muestra pequeños folículos antrales. (C) Imagen de ecografía transvaginal de un ovario estimulado con múltiples folículos en crecimiento. (D) Extracción ecoguiada de ovocitos una vez los folículos alcanzan un tamaño adecuado. (E) Combinación de ovocitos y espermatozoides en placa de laboratorio (inseminación convencional). (F) Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). (G) Embrión en estadio de célula (cultivo de 3 días). (H) Embrión en estadio de blastocisto (cultivo de 5 días). (I) Transferencia de un embrión seleccionado y criopreservación de los embriones sobrantes de buena calidad.

Complicaciones asociadas a las gestaciones múltiples

Una de las condiciones obstétricas que se relacionan con un aumento del riesgo de morbilidad perinatal es la gestación múltiple, la cual presenta peculiaridades debidas a factores propios de la misma y específicos según características sociodemográficas y clínicas de las gestantes. La gestación múltiple se asocia con una serie de complicaciones obstétricas, pudiendo implicar graves consecuencias perinatales, especialmente sobre el segundo gemelo, y relacionadas con el tipo de corionicidad. ¹³

En las gestaciones monocoriales son frecuentes las complicaciones debidas a la existencia de anastomosis vasculares placentarias, y en caso de ser monoamnióticas se deben añadir anomalías congénitas o accidentes de cordón. En la **Tabla 3** se puede observar la proporción de gestaciones monocoriales en las cuales se desarrolla cada complicación. ¹⁴

Tabla 3. Complicaciones asociadas a las gestaciones monocoriales

Siameses	Sucede en el 1% de las gestaciones monocoriales Es el resultado de la separación incompleta de la masa embrionaria tras el 12º día de fertilización
Muerte de uno de los fetos	Sucede de forma espontánea en el 1% de las gestaciones monocoriales El gemelo superviviente tiene un riesgo de muerte del 15%, un riesgo de lesiones neurológicas severas $\geq 25\%$ y un riesgo del 60-70% de parto prematuro
Monoamnióticos	Sucede en el 5% de las gestaciones monocoriales El riesgo de anomalías estructurales discordantes o que afectan a un solo gemelo es del 20%, mientras que en los gemelos biamnióticos es del 8%
Retraso de crecimiento intrauterino selectivo	Sucede en el 10-15% de los gemelos monocoriales
Secuencia anemia policitemia	Sucede de forma espontánea en el 5% de las gestaciones monocoriales, así como en el 2-10% de las mismas tras realizar ablación con láser de los vasos placentarios
Secuencia de perfusión arterial reversa	Sucede en el 2-3% de las gestaciones monocoriales
Síndrome de transfusión feto-fetal	Sucede en el 10-15% de las gestaciones monocoriales
Anomalías estructurales	Gestaciones bicoriales: prevalencia de defectos en cada feto del 4% respecto a la gestación única (20% ambos fetos afectados y 80% un solo feto afecto) Gestaciones monocoriales: prevalencia de defectos en cada feto del 8% respecto a la gestación única (20% ambos fetos afectados y 80% un solo feto afecto)

La gestante sufre cambios fisiológicos y riesgos asociados a la gestación múltiple tales como aumento del riesgo cardiovascular y del volumen plasmático, riesgo elevado de edema pulmonar y de colestasis intrahepática, mayor número de infecciones del tracto urinario, mayores tasas de hipertensión gestacional y preeclampsia, hemorragias por *abruptio placentae* e inserción marginal de la placenta, inserción velamentosa del cordón y vasa previa entre otras condiciones ¹⁵. Las gestaciones múltiples asocian una morbimortalidad materna de 4 a 10 veces mayor que en las gestaciones simples ¹⁶.

La tasa de mortalidad perinatal puede ser hasta seis veces mayor en las gestaciones múltiples en comparación con las gestaciones únicas debido, entre otros factores, a la mayor incidencia de parto pretérmino y de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) ¹³. La prematuridad está directamente relacionada con el número de fetos, de modo que a mayor número de fetos mayor será la incidencia de parto pretérmino, asociando un mayor riesgo de síndrome de distress respiratorio, parálisis cerebral, ceguera, hemorragia intracraneal, bajo peso al nacer (BPN) y mortalidad perinatal ¹⁷.

La tasa de mortalidad perinatal se define como el número de nacidos muertos más el número de muertes neonatales precoces de recién nacidos con peso al nacer de ≥ 500 gramos por 1.000 nacidos, tanto vivos como muertos, con peso al nacer de ≥ 500 gramos, tal y como se expone en la siguiente fórmula ¹⁸.

$$\text{Tasa de mortalidad perinatal} = \frac{\text{Nacidos muertos} + \text{Muertes neonatales precoces}}{\text{Nacidos vivos} + \text{Nacidos muertos}} \times 1000$$

Factores de riesgo perinatal

El término factor de riesgo se define como la característica o circunstancia determinable, de una persona o un grupo de personas, que está asociada a un elevado riesgo de aparición o evolución de un proceso patológico o de afectación desfavorable. En lo referente al riesgo obstétrico, éste se define como la probabilidad de que suceda una situación dañina inesperada ¹⁹. Se identifican distintos factores de riesgo obstétricos relacionados con la morbilidad perinatal, los cuales se clasifican en cuatro grandes grupos expuestos en la **Tabla 4** ^{20,21}.

Tabla 4. Clasificación de los factores de riesgo perinatal

Factores de riesgo sociodemográficos	<ul style="list-style-type: none"> - Edad materna ≤ 15 o ≥ 35 años - Tabaquismo (≥ 10 cigarrillos/día), alcoholismo y drogadicción - Nivel socioeconómico bajo - Estado civil - Intervalo intergenésico (< 18 meses o > 5 años) - Índice de masa corporal: > 29 kg/m² o < 20 kg/m² - Actividad laboral/turnos nocturnos - Nutrición materna - Asistencia médica prenatal
Antecedentes médicos y quirúrgicos maternos	<ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión arterial y cardiopatías - Enfermedad renal - Diabetes mellitus y endocrinopatías - Enfermedad respiratoria crónica - Coagulopatías - Enfermedad neurológica. Epilepsia. - Enfermedad psiquiátrica - Enfermedad infecciosa - Enfermedad hepática con insuficiencia - Enfermedad autoinmune con afectación sistémica - Otras patologías médico-quirúrgicas graves

<p>Antecedentes reproductivos maternos</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Esterilidad ≥ 2 años - Infertilidad - Parto pretérmino - Antecedente de RCIU - Antecedente de muerte perinatal - Nacido con lesión neurológica o malformación - Cesárea anterior o cirugía uterina previa con apertura de cavidad endometrial - Malformación uterina - Incompetencia cervical
<p>Factores obstétricos y perinatales</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Gestación múltiple - Diabetes gestacional - Preeclampsia - Alteraciones de la inserción placentaria - Anomalías del cordón umbilical - RCIU - Isoinmunización Rh. Enfermedad hemolítica perinatal - Hidramnios y oligoamnios - Rotura prematura de membrana - Patología fetal - Malformaciones congénitas y cromosomopatías - Situación anormal del feto ≥ 36 sg - Amenaza de parto pretérmino - Embarazo postérmino - Sexo fetal - BPN

Repercusión de las técnicas de reproducción asistida en las gestaciones múltiples

Las mujeres que optan por someterse a una TRA forman parte de un grupo de población con características propias tales como mayor edad, mayor nivel socioeconómico y mejor estado nutricional. Además, es preciso tener en cuenta que los resultados obstétricos y perinatales dependerán de los criterios de inclusión aplicados, el tiempo de esterilidad, el desarrollo de embarazos previos y las características del semen. ¹

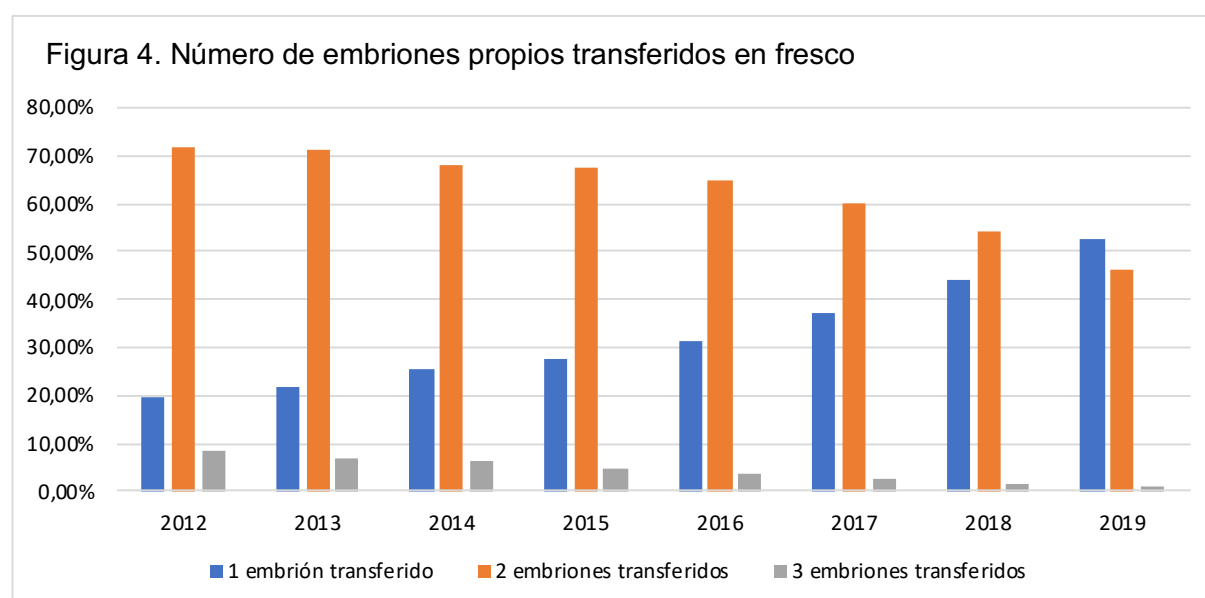
Para poder analizar de forma global los éxitos de las TRA existen registros nacionales en los que se recogen las tasas de gestación anuales, en España estos datos quedan reflejados en los registros de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF).

En la **Tabla 5** y la **Tabla 6** se recogen los resultados publicados por la SEF referentes al número de embriones transferidos y la multiplicidad de los partos, respectivamente, obtenidos mediante TRA entre los años 2012 y 2019 ²²⁻²⁹.

Tabla 5. Transferencias de embriones entre los años 2012 y 2019. SEF.

		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Embriones propios en fresco	1	19,6%	21,8%	25,4%	27,9%	31,5%	37,2%	44,0%	52,8%
	2	72,0%	71,5%	68,2%	67,4%	65,0%	60,3%	54,4%	46,2%
	3	8,4%	6,8%	6,4%	4,7%	3,5%	2,5%	1,6%	1,0%
Embriones de donante en fresco	1	15,9%	21,7%	23,7%	32,7%	41,9%	55,8%	64,7%	72,4%
	2	81,1%	75,8%	73,2%	64,6%	56,4%	43,2%	34,6%	27,2%
	3	2,9%	2,6%	3,2%	2,7%	1,7%	1,1%	0,7%	0,4%
Embriones criopreservados	1	33,2%	35,6%	38,0%	44,2%	50,9%	56,3%	66,3%	72,6%
	2	59,8%	59,0%	56,8%	52,0%	46,4%	41,8%	32,7%	26,6%
	3	7,0%	5,4%	5,2%	3,9%	2,6%	1,9%	1,0%	0,7%

Según los datos recogidos en la **Tabla 5** y las **Figuras 4, 5 y 6** se observa que cada vez se opta más por transferir un único embrión, al mismo tiempo que disminuyen las transferencias de dos y tres embriones, probablemente con el objetivo de conseguir un solo recién nacido a término sano mediante las TRA.



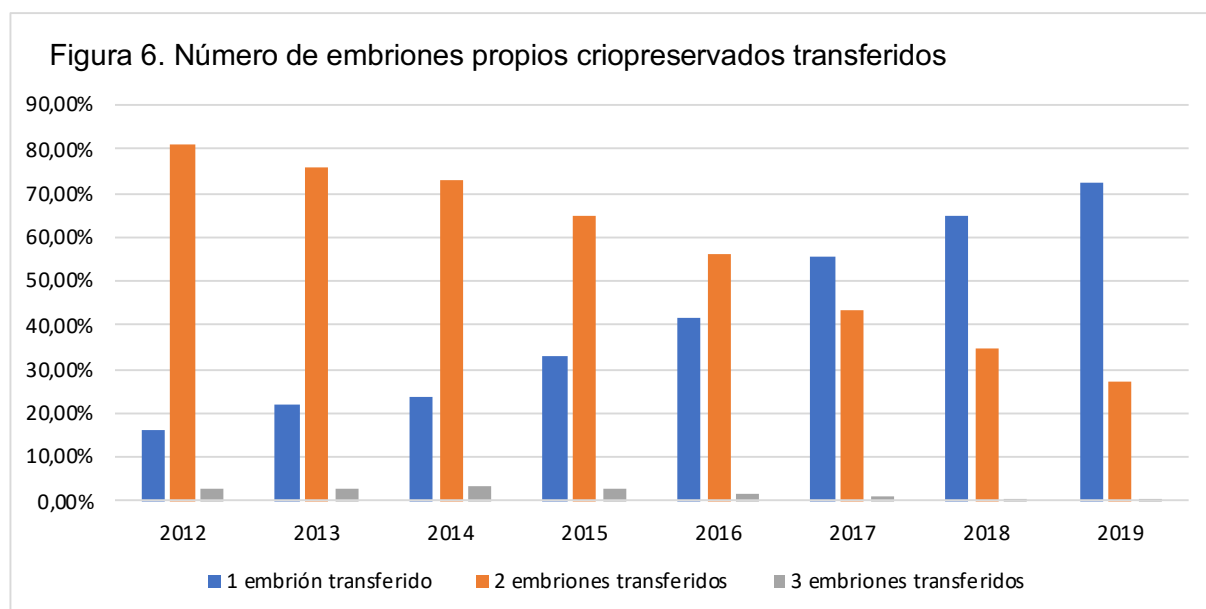
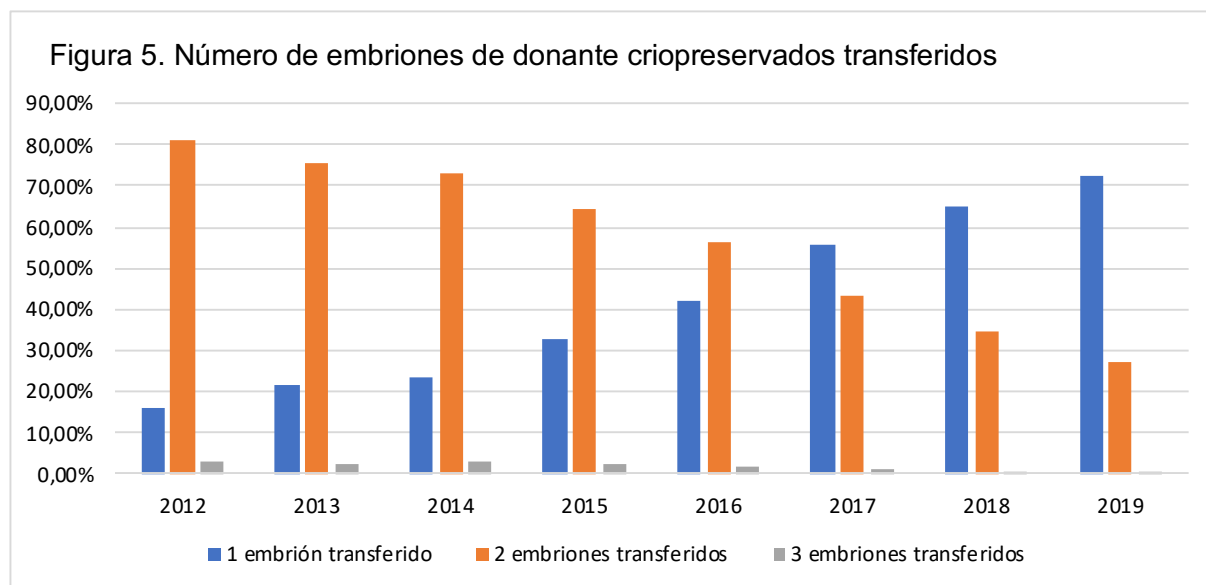
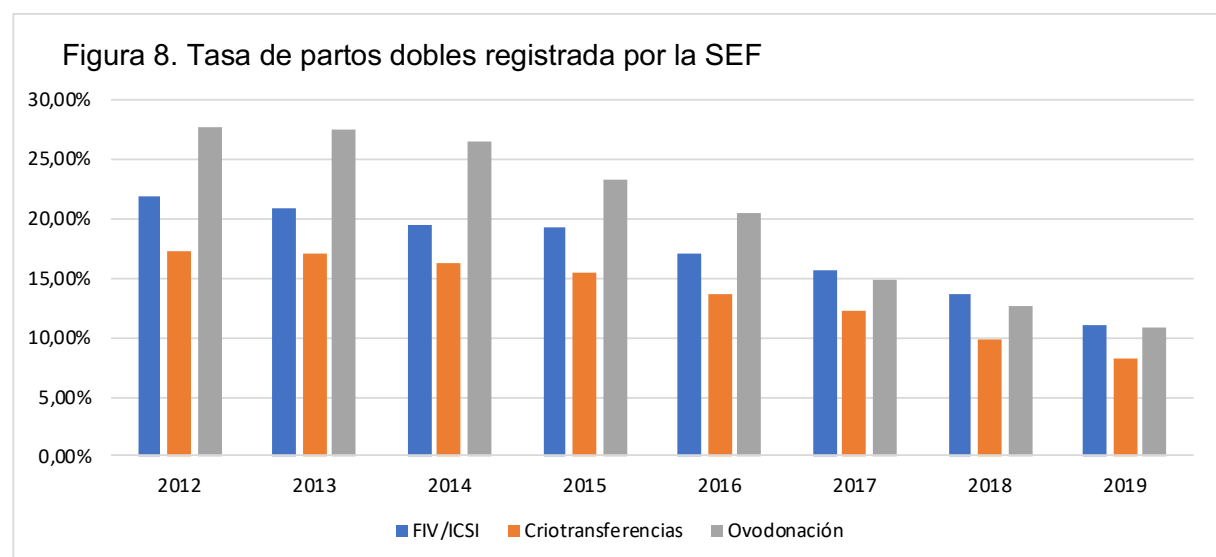
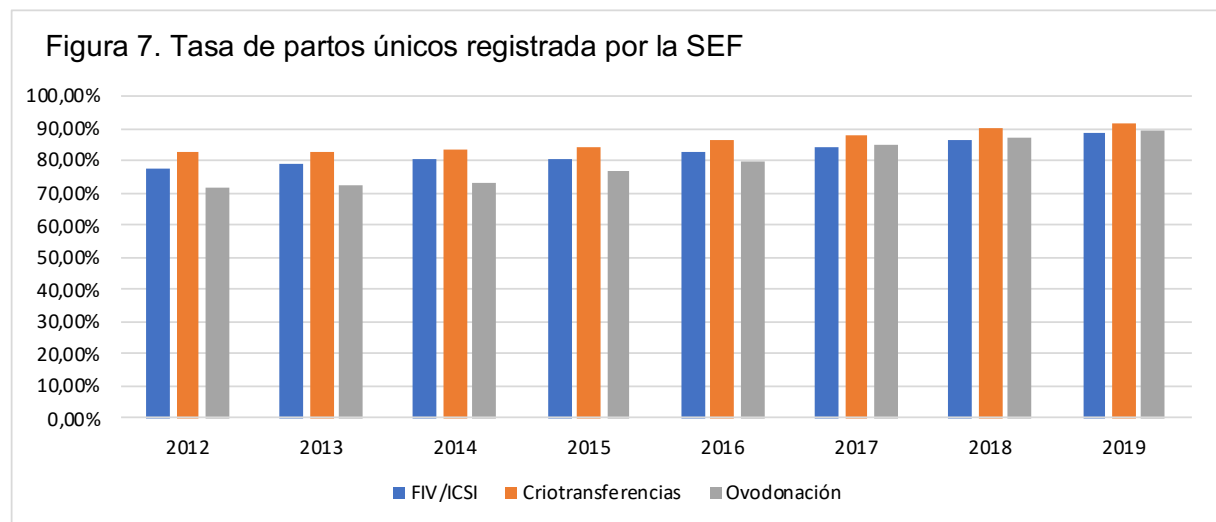


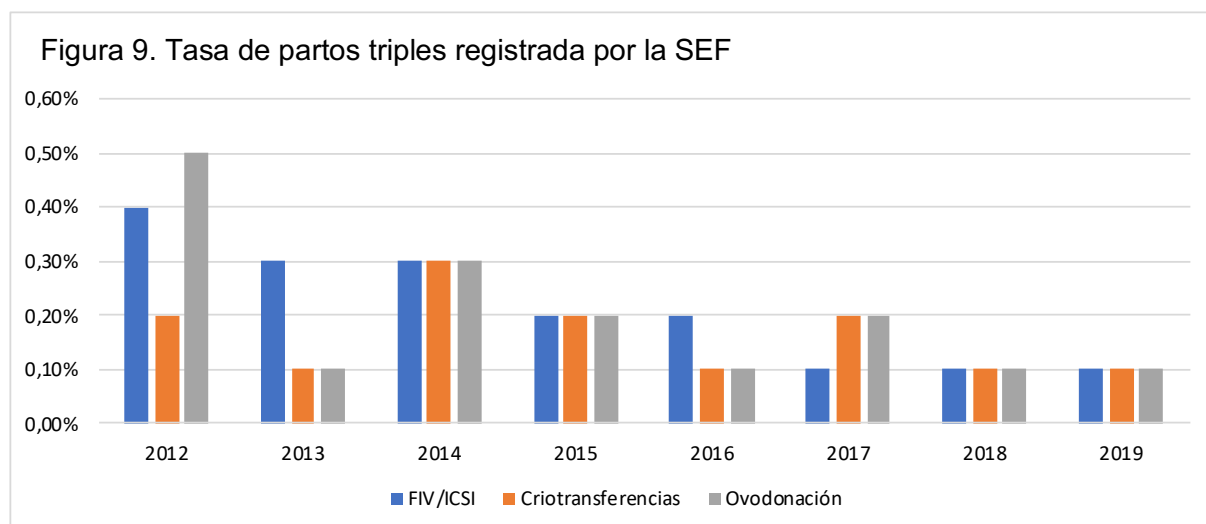
Tabla 6. Multiplicidad de los partos desde el año 2012 hasta el año 2019. SEF.

		2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Parto único	FIV/ICSI	77,8%	78,9%	80,3%	80,5%	82,8%	84,2%	86,3%	88,9%
	Criotransferencias	82,6%	82,8%	83,5%	84,5%	86,4%	87,6%	90,0%	91,7%
	Ovodonación	71,7%	72,4%	73,2%	76,5%	79,7%	84,9%	87,2%	89,2%
Parto doble	FIV/ICSI	21,9%	20,9%	19,4%	19,2%	17,0%	15,7%	13,6%	11,0%
	Criotransferencias	17,2%	17,1%	16,2%	15,4%	13,6%	12,2%	9,8%	8,2%
	Ovodonación	27,8%	27,5%	26,5%	23,3%	20,4%	14,9%	12,7%	10,8%

Parto triple	FIV/ICSI	0,4%	0,3%	0,3%	0,2%	0,2%	0,1%	0,1%	0,1%
	Criotransferencias	0,2%	0,1%	0,3%	0,2%	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
	Ovodonación	0,5%	0,1%	0,3%	0,2%	0,1%	0,2%	0,1%	0,1%
Total partos múltiples	FIV/ICSI	22,3%	21,2%	19,7%	19,4%	17,2%	15,8%	13,7%	11,1%
	Criotransferencias	17,4%	17,2%	16,5%	15,6%	13,7%	12,4%	9,9%	8,3%
	Ovodonación	28,3%	27,6%	26,8%	23,5%	20,5%	15,1%	12,8%	10,9%

Asimismo, según los datos recogidos en la **Tabla 6** y las **Figuras 7, 8 y 9** desde 2012 se observa que cada vez es mayor el número de partos únicos obtenidos mediante TRA, respecto al número de partos múltiples, los cuales se encuentran en descenso en consonancia con la tendencia cada vez mayor de transferir un solo embrión, generalmente en estadio de blastocisto.





Por otro lado, hay que tener en cuenta que las TRA no están exentas de riesgo y sus principales complicaciones se asocian directamente con el aumento de la incidencia de gestación múltiple. Asimismo, varios estudios demuestran que estas técnicas se relacionan con gestaciones en las que se obtienen peores resultados obstétricos y perinatales, entre los que se encuentra una mayor tasa de trastornos del neurodesarrollo y malformaciones congénitas, tanto mayores como menores, tales como las que se indican en la **Tabla 7**³⁰, así como preeclampsia, placenta previa, parto pretérmino, inducciones, partos por cesárea, BPN, RCIU y aumento de la mortalidad perinatal^{12,31-33}. Sin embargo, existen posibles factores de confusión asociados que interfieren con el establecimiento de una relación causal directa, como gestación múltiple, parto prematuro, edad materna, exposición al tabaco durante la gestación y antecedentes de preeclampsia, entre otros³⁰.

Tabla 7. Malformaciones congénitas asociadas a gestaciones obtenidas por TRA

Malformaciones cardíacas	Malformaciones del sistema nervioso central
<ul style="list-style-type: none"> - Estenosis válvula pulmonar - Válvula aórtica bicúspide - Insuficiencia mitral - Comunicación interauricular - Comunicación interventricular 	<ul style="list-style-type: none"> - Hidrocefalia - Agenesia cuerpo calloso
	Malformaciones genitourinarias
	<ul style="list-style-type: none"> - Hidronefrosis - Hipospadias o criptorquidia
Lesiones pigmentarias	Anomalías vasculares
<ul style="list-style-type: none"> - Manchas café con leche - Hiperpigmentación difusa - Máculas hipopigmentadas 	<ul style="list-style-type: none"> - Malformación capilar - Hemangioma infantil - Malformaciones venosas

Técnicas de reproducción asistida en el Hospital Universitario Son Espases

Prestaciones en el sistema de IB-Salut

Para acceder a un tratamiento de reproducción asistida en el Servicio de Salud de las Islas Baleares, es necesario que la pareja, o la mujer en caso de madres solteras, cumpla los siguientes requisitos:

- La mujer debe ser mayor de 18 años y menor de 40 años en el momento de iniciar el estudio de esterilidad.
- La pareja no debe tener ningún hijo previo en común, a no ser que éste padezca alguna enfermedad crónica grave.
- No haberse realizado una esterilización voluntaria previa, como la vasectomía o la ligadura de trompas.

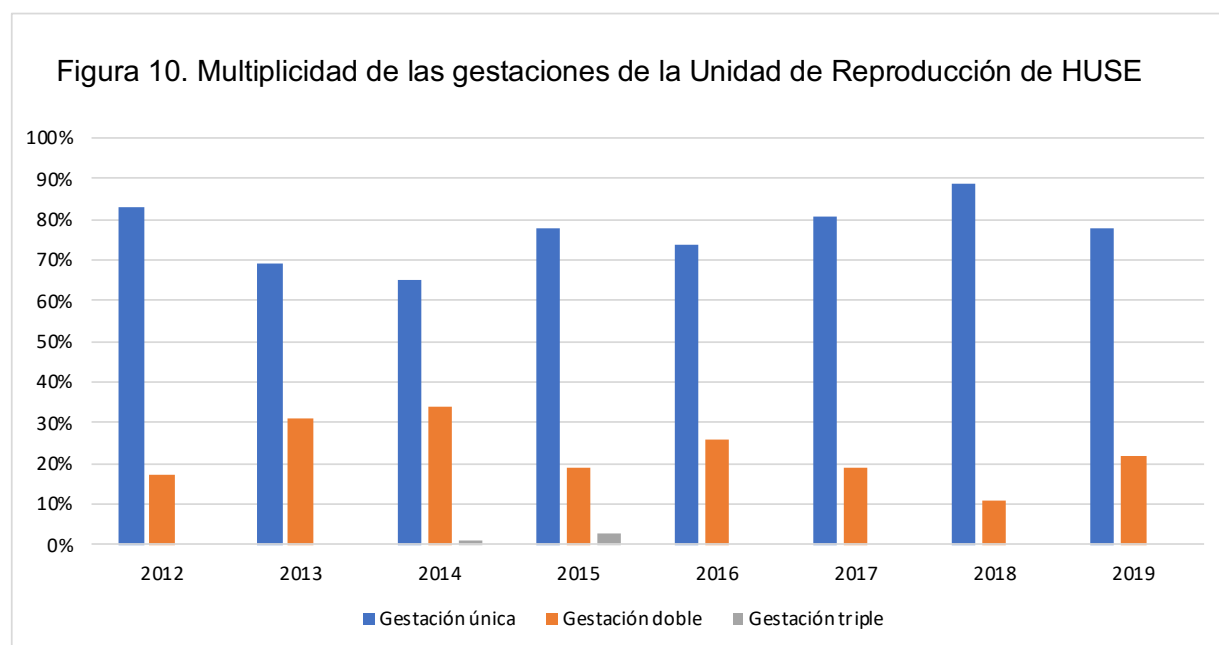
Además, las pacientes que vayan a realizar un tratamiento con semen de donante deben adquirir la muestra en un banco de semen autorizado.

Multiplicidad de los partos desde el año 2012 hasta el año 2019

En la Unidad de Reproducción del Hospital Universitario Son Espases (HUSE), entre los años 2012 y 2019, de un total de 2.561 pacientes tratadas con TRA se han obtenido un total de 543 gestaciones, con la distribución de multiplicidad anual que se muestra en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Multiplicidad de las gestaciones desde el año 2012 hasta el año 2019. Registro Unidad de Reproducción de HUSE.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Gestación única	83%	69%	65%	78%	74%	81%	89%	78%
Gestación doble	17%	31%	34%	19%	26%	19%	11%	22%
Gestación triple	0%	0%	1%	3%	0%	0%	0%	0%
Gestaciones totales	21%	28%	27%	24%	14%	30%	18%	15%
Nº total pacientes	422	356	346	300	327	105	340	365



Según los datos recogidos en la **Tabla 8** la mejor tasa de gestaciones totales obtenidas mediante TRA se obtuvo en el año 2017, a pesar de que el número total de pacientes tratadas fue menor. En relación con la multiplicidad de las gestaciones, en la **Figura 10**, se puede observar que la tendencia general de las gestaciones únicas es ascendente, respecto a las gestaciones múltiples. Asimismo, la tasa de gestaciones triples es prácticamente nula.

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Evaluar si las complicaciones obstétricas y perinatales son similares entre las gestaciones múltiples y las gestaciones únicas obtenidas por TRA en la Unidad de Reproducción de HUSE entre los años 2012 y 2019.

Objetivos secundarios

- Analizar el factor de disfunción reproductiva de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la corionicidad de las gestaciones múltiples obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de aborto de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de muerte de uno de los embriones/fetos de las gestaciones múltiples obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de RCIU de los fetos de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de diabetes gestacional (DG) de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de preeclampsia de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de rotura prematura de membranas (RPM) de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de parto pretérmino de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la vía de parto, vaginal o cesárea, de las gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Analizar la incidencia de BPN de los recién nacidos de gestaciones, tanto únicas como múltiples, obtenidas por TRA.
- Evaluar si las complicaciones obstétricas y perinatales de las gestaciones obtenidas por TRA en la Unidad de Reproducción de HUSE entre los años 2012 y 2019 son similares respecto a las documentadas en registros nacionales y otros estudios.

HIPÓTESIS

Como **hipótesis general** se establece que será posible documentar la incidencia de patología obstétrica y los resultados perinatales de gestaciones obtenidas con TRA en la Unidad de Reproducción de HUSE entre los años 2012 y 2019.

Como **hipótesis nula (H_0)** se establece que las gestaciones múltiples en comparación con las únicas obtenidas mediante TRA en una muestra poblacional homogénea tienen peor pronóstico en cuanto a complicaciones obstétricas y perinatales.

Como **hipótesis alternativa (H_1)** se establece que las gestaciones únicas en comparación con las múltiples obtenidas mediante TRA en una muestra poblacional homogénea tienen un pronóstico similar en cuanto a complicaciones obstétricas y perinatales.

Cabe destacar que las hipótesis planteadas son excluyentes entre sí, por tanto, sólo existe una de las siguientes opciones, bien rechazar la H_0 y aceptar la H_1 , o bien, no rechazar H_0 y rehusar la H_1 .

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de la investigación

Tipo de estudio

Estudio transversal de tipo descriptivo de la evolución de las gestaciones múltiples, respecto a las gestaciones simples, obtenidas mediante TRA entre los años 2012 y 2019 en la Unidad de Reproducción de HUSE.

Muestra

La muestra se extrae de la base de datos anual de la Unidad de Reproducción de HUSE desde el año 2012 y hasta el 2019. Dicha base de datos consta de un total de 2.561 pacientes registradas.

El estudio constará de un total de 327 pacientes con las mismas características demográficas y extraías de las poblaciones de los sectores sanitarios de Llevant, Tramuntana, Ponent y Menorca. Las pacientes son repartidas entre dos grupos, un grupo en el que se incluyen 122 pacientes sometidas a TRA con resultado de gestación múltiple y otro grupo en el que se incluyen 205 pacientes sometidas a TRA con resultado de gestación única.

Criterios de inclusión

- Mujeres mayores de 18 años y menores de 40 años en el momento de entrar en lista de espera de FIV (lista de espera aproximada de un año)
- Mujeres gestantes por FIV entre los años 2012 y 2019
- Mujeres sin patología que contraindique gestación
- Parejas, heterosexuales y homosexuales, sin hijos previos sanos en común
- Mujeres sin pareja sin hijos previos sanos

Criterios de exclusión

- Mujeres menores de 18 años y mayores de 40 años en el momento de entrar en lista de espera de FIV
- Mujeres con patología que contraindique gestación
- Mujeres tratadas en las que no se consigue gestación
- Mujeres sometidas a ciclos de ovodonación
- Parejas, heterosexuales y homosexuales, con hijos sanos en común
- Parejas que se hayan realizado técnicas de esterilización voluntaria irreversibles como vasectomía y ligadura de trompas

Límites del estudio

- No se han podido incluir todas las pacientes que obtuvieron gestación mediante TRA en la Unidad de Reproducción debido a la existencia de pérdida de seguimiento por la Unidad de Ginecología y Obstetricia de HUSE
- alguna de las variables estudiadas presenta una baja prevalencia en población general, motivo por el cual puede que los resultados no sean estadísticamente significativos

- Se desconoce si es posible extrapolar los datos obtenidos en nuestra muestra a la población general que consigue gestación, tanto única como múltiple, de forma espontánea
- Se desconoce si es posible extrapolar los datos a otros centros de reproducción asistida, debido a la alta variabilidad de resultados en función de características intrínsecas de cada laboratorio de embriología
- Al no tratarse de un estudio multicéntrico desconocemos si los resultados son reproducibles en pacientes sometidas a TRA en otras poblaciones y ámbitos sanitarios

Sesgos del estudio

Este estudio podría tener un sesgo de inclusión durante el muestreo de grupos, ya que únicamente se seleccionan aquellas pacientes con un seguimiento completo por parte de la Unidad de Ginecología y Obstetricia de HUSE.

Metodología de la investigación

Fuentes de datos empleadas

Se consultó la base de datos de la Unidad de Reproducción de HUSE, en la cual se recogen las distintas pacientes tratadas en dicha unidad y las principales características del tratamiento aplicado y sus resultados, para seleccionar la muestra necesaria para el estudio, incluyendo el grupo de gestaciones únicas y el grupo de gestaciones múltiples, y así poder realizar el análisis estadístico de las variables principales.

Se realizó una revisión minuciosa de las historias clínicas de las pacientes seleccionadas, desde la herramienta de gestión de pacientes e historias clínicas 'Millennium' de HUSE, con el fin de recopilar todos los datos pertinentes a las complicaciones obstétricas y perinatales que no se encontrasen en la base de datos de la Unidad de Reproducción, previamente consultada.

Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica desde PubMed, el catálogo de la biblioteca de la Universidad de las Islas Baleares (UIB), la página de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), las guías clínicas de la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología (ISUOG) y los registros de la SEF. Los datos obtenidos en esta búsqueda bibliográfica fueron empleados para la redacción de la introducción y la discusión de este estudio.

Todos los artículos de investigación, tesis doctorales, guías clínicas y el resto de los recursos empleados para la realización de este estudio, a excepción de las bases de datos que contenían información personal de las pacientes incluidas en el estudio, se han ido almacenando en una cuenta privada de la aplicación de escritorio Mendeley.

Variables del estudio

- **Variables principales:** factor de disfunción reproductiva, corionicidad y muerte de un solo embrión/feto en gestaciones múltiples, aborto, RCIU, DG, preeclampsia, RPM, parto pretérmino, cesárea y BPN
- **Variables secundarias:** edad materna, índice de masa corporal antes de la gestación y al final de la gestación, antecedentes personales maternos, hábitos tóxicos maternos, fórmula obstétrica, ingreso materno durante la gestación, baja laboral durante la gestación, test de Apgar, pH perinatal, ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), lactancia durante el ingreso y los primeros 6 meses

Este estudio se centra en el análisis de las variables principales, dejando abierta la posibilidad de analizar las variables secundarias en futuros estudios.

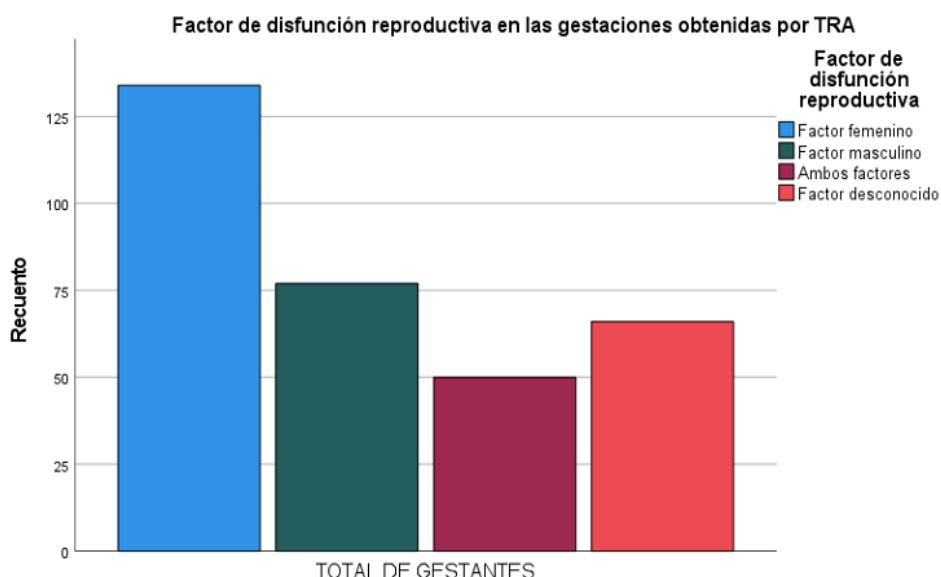
RESULTADOS

El factor de disfunción reproductiva más frecuente entre las pacientes que consiguen gestación en la Unidad de Reproducción del HUSE mediante TRA es el femenino, tal y como se refleja en la **Tabla 9** y en la **Figura 11**.

Tabla 9. Análisis del factor de disfunción reproductiva

N total	Factor femenino	Factor masculino	Ambos factores	Factor desconocido
327	134 (41,0%)	77 (23,5%)	50 (15,3%)	66 (20,2%)

Figura 11. Factor de disfunción reproductiva en las gestaciones obtenidas por TRA en la Unidad de Reproducción de HUSE entre 2012 y 2019



Tal y como se observa en la **Tabla 10**, el 100% de las gestaciones múltiples obtenidas por TRA fueron bicoriales.

Tabla 10. Corionicidad de las gestaciones múltiples obtenidas por TRA en la Unidad de Reproducción del HUSE entre los años 2012 y 2019.

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Bicorial	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Monocorial	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Según los resultados de la prueba Chi-cuadrado de Pearson (X^2) para las distintas complicaciones obstétricas y perinatales, expresados en la **Tabla 11** y en la **Figura 12**, y estableciendo como nivel de significación habitual $\alpha = 0,05$, se constata que:

- Con $\chi^2= 19,160$ y $p = 0,000$ la tasa de aborto es mayor para las gestaciones únicas con una diferencia estadísticamente significativa.
- Con $\chi^2= 2,757$ y $p = 0,097$ la tasa de RCIU es mayor para las gestaciones múltiples, pero la diferencia no es estadísticamente significativa.
- Con $\chi^2= 0,005$ y $p = 0,942$ la tasa de DG es mayor para las gestaciones múltiples, pero la diferencia no es estadísticamente significativa.
- Con $\chi^2= 4,858$ y $p = 0,028$ la tasa de preeclampsia sea mayor para las gestaciones múltiples con una diferencia estadísticamente significativa.
- Con $\chi^2=3,612$ y $p = 0,057$ la tasa de RPM es mayor para las gestaciones múltiples, pero la diferencia no es estadísticamente significativa.
- Con $\chi^2=40,378$ y $p = 0,000$ la tasa de parto pretérmino es mayor para las gestaciones múltiples con una diferencia estadísticamente significativa.
- Con $\chi^2=25,814$ y $p = 0,000$ la tasa de cesárea es mayor para las gestaciones múltiples con una diferencia estadísticamente significativa.
- Con $\chi^2=73,468$ y $p = 0,000$ la tasa de BPN es mayor para las gestaciones múltiples con una diferencia estadísticamente significativa.

Por último, tal y como se observa en la **Tabla 12** y la **Figura 13**, la tendencia general en las gestaciones múltiples es hacia la supervivencia de todos los embriones/fetos.

Tabla 12. Muerte de uno de los embriones/fetos en las gestaciones múltiples obtenidas entre los años 2012 y 2019 en la Unidad de Reproducción del HUSE.

N total	Supervivencia de todos los embriones/fetos	Muerte de uno de los embriones/fetos
110	73 (66,4%)	37 (33,6%)

Figura 13. Muerte de uno de los embriones/fetos en las gestaciones múltiples obtenidas por TRA en la Unidad de Reproducción de HUSE entre 2012 y 2019

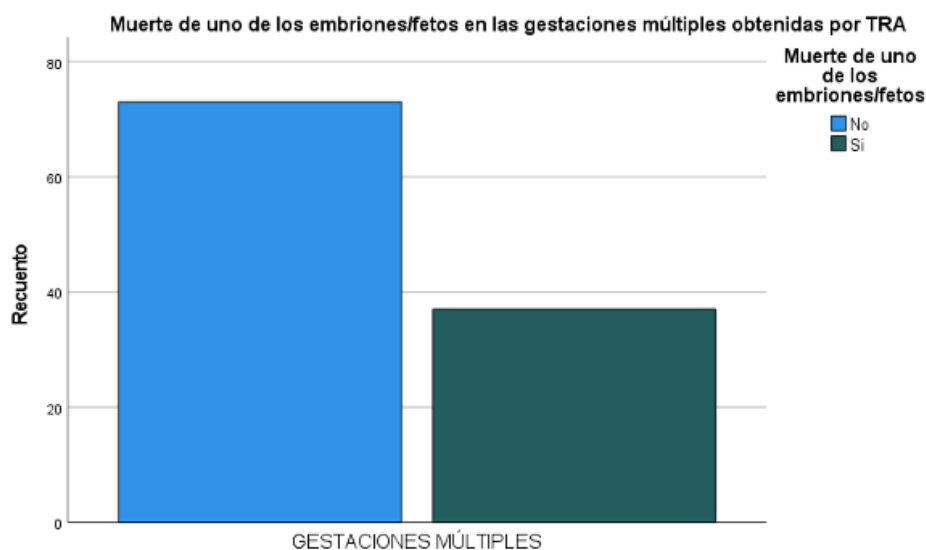
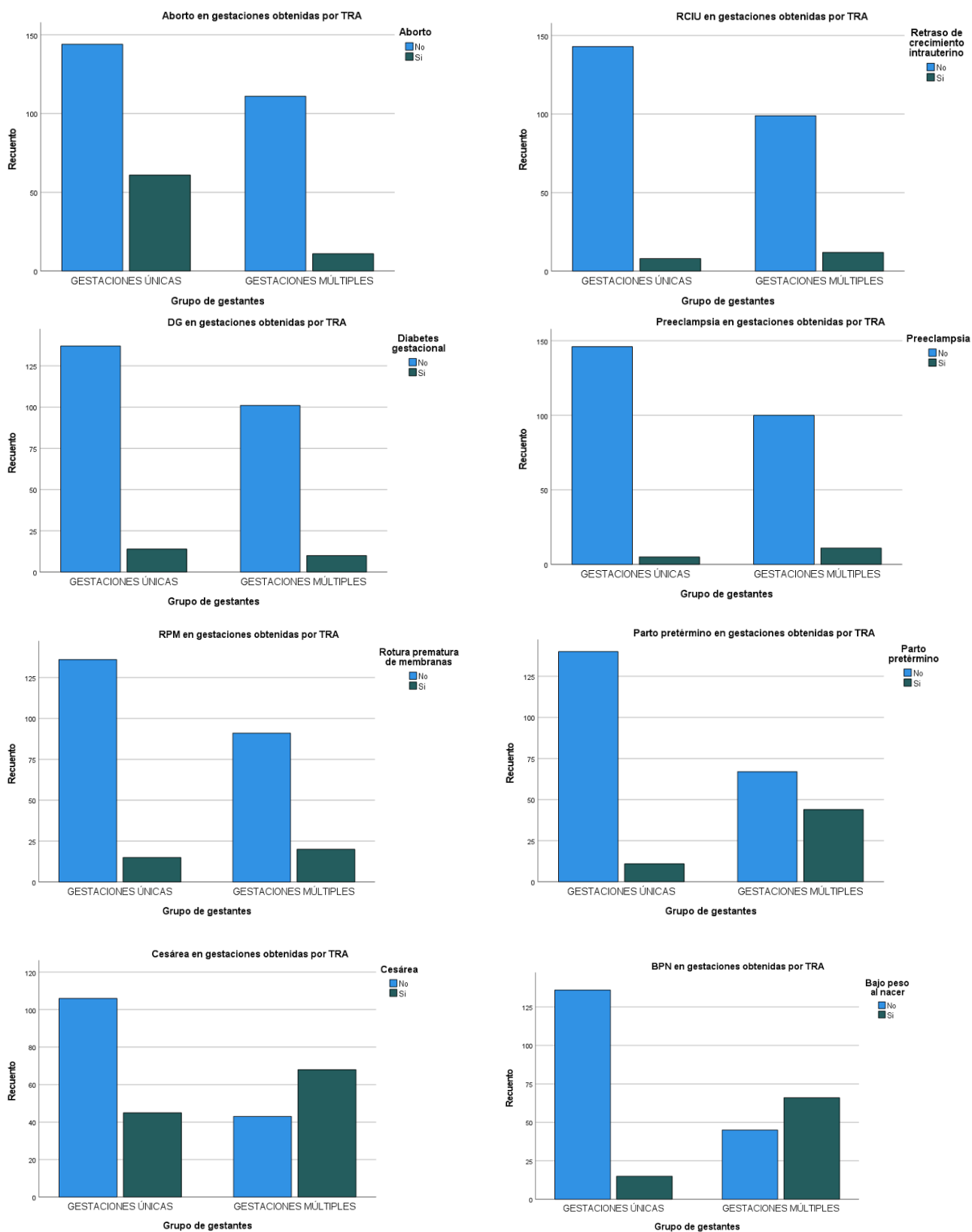


Tabla 11. Complicaciones obstétricas y perinatales de las gestaciones obtenidas por TRA en HUSE entre los años 2012 y 2019

	Casos válidos totales	Gestación única			Gestación múltiple			X ²	p	Riesgo (IC 95%)
		Casos	% dentro de gestación única	% dentro de variable	Casos	% dentro de gestación múltiple	% dentro de variable			
Aborto	327	61	29,8%	84,7%	11	9,0%	15,3%	19,160	0,000	0,234 (0,118-0,466)
RCIU	262	8	5,3%	40,0%	12	10,8%	60,0%	2,757	0,097	2,167 (0,854-5,495)
DG	262	14	9,3%	58,3%	10	9,0%	41,7%	0,005	0,942	0,969 (0,414-2,270)
Preeclampsia	262	5	3,3%	31,3%	11	9,9%	68,8%	4,858	0,028	3,212 (1,083-9,528)
RPM	262	15	9,9%	42,9%	20	18,0%	57,1%	3,612	0,057	1,993 (0,970-4,094)
Parto pretérmino	262	11	7,3%	20,0%	44	39,6%	80,0%	40,378	0,000	8,358 (4,060-17,206)
Cesárea	262	45	29,8%	39,8%	68	61,3%	60,2%	25,814	0,000	3,725 (2,221-6,248)
BPN	262	15	9,9%	18,5%	66	59,5%	81,5%	73,468	0,000	13,298 (6,913-25,578)

Figura 12. Factor de disfunción reproductiva y complicaciones obstétricas y perinatales de las gestaciones obtenidas por TRA en la Unidad de Reproducción de HUSE entre los años 2012 y 2019.



DISCUSIÓN

- El estudio del factor de disfunción reproductiva es imprescindible, ya que es bien sabido que el factor que provoca la disfunción reproductiva nos marca el pronóstico reproductivo de la pareja/mujer, de tal manera que factores con buen pronóstico conllevan una mayor tasa de gestación y, en estos casos, si se ha realizado la transferencia de dos embriones, la posibilidad de conseguir gestación gemelar es muy alta.

Las causas más frecuentes registradas en los países industrializados son ³⁴:

- Factor masculino. Conjunto de alteraciones seminales.
- Factor femenino. Engloba causas de distinta etiología:
 - Factor tubárico. Engloba alteraciones en la estructura y función de las trompas de Falopio.
 - Endometriosis. Puede actuar alterando la función ovárica y tubárica, así como la calidad ovocitaria.
 - Factor ovulatorio. Alteración de la ovulación de causa funcional y orgánica.
- Esterilidad de origen desconocido o sin causa aparente. Afecta a parejas en las cuales no se encuentra ninguna etiología aparente tras el estudio de fertilidad.
- Esterilidad de causa mixta o combinada. Se identifican alteraciones de factor masculino y femenino.

En nuestro estudio vemos que el porcentaje de las diferentes causas de disfunción reproductiva se asemejan a la proporción presentada en la SEF y en la Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana, tal y como se describe en la **Tabla 13** ^{34,35}.

Tabla 13. Prevalencia de las causas de disfunción reproductiva registradas por la SEF³⁴, en la Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana³⁵ y en nuestro estudio.

		SEF	Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana	Nuestro estudio
Factor femenino	Tubárico y peritoneal	17-20%	40%	41,0%
	Endometriosis	5-15%		
	Ovulatorio	25%		
Factor masculino		25-35%	20%	23,5%
Causas mixtas		20-60% ^a	21%	15,3%
Esterilidad de origen desconocido		20%	13%	20,2%

^a Esta prevalencia es muy dispar debido a los métodos diagnósticos empleados en el estudio reproductivo de la pareja

- Respecto a la corionicidad de las gestaciones gemelares obtenidas por TRA, se registró un 100% de gestaciones bicoriales, y no se obtuvo ninguna gestación monocorial. Si bien es cierto de las gestaciones monocoriales son escasas, en torno al 1,3% de las gestaciones gemelares obtenidas por FIV, en nuestro caso, en los años estudiados no se

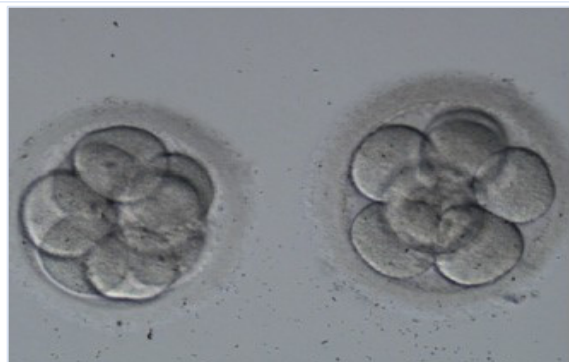
objetivó ninguna monocorior, lo cual puede explicarse porque en esos años el número de transferencias de embriones en blastocisto (D+5) eran muy escasas, mientras que casi todas las transferencias realizadas consistían en dos embriones en estadio de célula (D+2 o D+3) ^{36,37}.

Cuando realizar la transferencia depende de cada laboratorio de reproducción, la transferencia embrionaria se puede realizar, desde el D+2 hasta el D+6 de desarrollo embrionario, aunque actualmente cada vez es más frecuente realizar la transferencia de un embrión único en blastocisto para evitar los embarazos múltiples. El día que se fecundan los ovocitos se considera el día 0 (D+0), al día siguiente se objetiva si el ovocito ha fecundado (D+1), sabemos que existe fecundación por la aparición de dos pronúcleos. La transferencia en D+2 ha sido la práctica más habitual desde los inicios de la fecundación in vitro. ³⁷

Figura 14. Distintos momentos del desarrollo embrionario hasta el estado de blastocisto



Embriones tipo A según clasificación ASEBIR 44-47 horas de cultivo post inseminación (D+2)



Embriones tipo A según clasificación ASEBIR 67-71 horas de cultivo post inseminación (D+3)



Mórula compactada D+4. 94-98 horas post inseminación



Blastocisto expandido tipo A según clasificación ASEBIR 112-120 horas post inseminación (D+5)

Un embrión en D+2 se considera de óptima calidad con la formación de 4 blastómeras o células iguales, tiene menos del 10% de fragmentación y no presenta multinucleación en ninguna de sus blastómeras ³⁷. Al día siguiente, con el embrión en D+3, se produce la tercera división celular, consiguiendo 8 blastómeras ³⁷. Para que un embrión D+3 se considere óptimo, según la clasificación de ASEBIR, debe presentar entre 7 y 8 blastómeras y tener menos de un 10% de fragmentación ³⁸. En D+4 el embrión se conoce

como mórula compactada y, por tanto, las transferencias no suelen realizarse en este momento, si no en estadios previos o en estadio de blastocisto ³⁷. En D+5 el embrión se considera un blastocisto dentro del cual se puede distinguir la masa celular interna y las células del trofoectodermo. (**Figura 14**) ³⁷

- Si comparamos la tasa de aborto documentada en nuestro estudio con los datos obtenidos a nivel estatal vemos que se correlacionan con las cifras de aborto reportadas en el Registro Nacional de Actividad de la SEF ^{22,23,25-29,39} tal y como se refleja en la **Tabla 14**.

Tabla 14. Tasas totales de aborto documentadas en el Registro Nacional de Actividad de la SEF y en nuestro estudio entre los años 2012 y 2019

Registro SEF	Nuestro estudio
19,6%	22,0%

- Respecto a la tasa de cesárea, en nuestro estudio se documentó que el 43,1% de los partos fueron por cesárea, representando cifras superiores a la media de la población general que es en torno al 17,5% en nuestro ámbito. (**Tabla 15**)

Tabla 15. Tasa de cesárea en las Islas Baleares en el año 2019

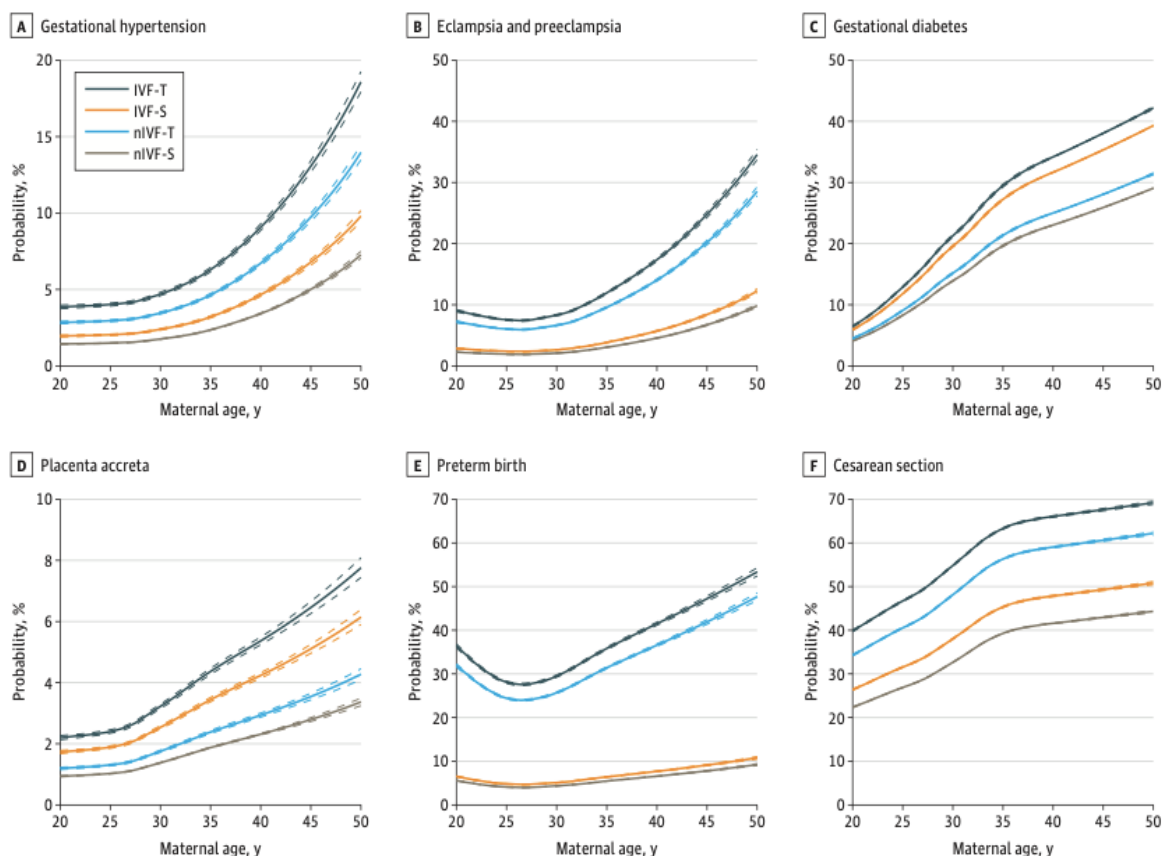
Centro hospitalario	Número de partos	Tasa de cesárea
Hospital Universitario Son Espases	1.736	24,4%
Hospital Universitario Son Llätzer	1.933	13,8%
Hospital Comarcal de Manacor	914	15,9%
Hospital Comarcal de Inca	848	16,7%
Hospital Can Mises	1.167	14,2%
Hospital Mateu Orfila	506	20,0%

La tasa de cesárea en embarazos múltiples obtenidos por TRA en nuestro estudio fue del 61,3%. Este aumento respecto a las cesáreas en las gestaciones múltiples obtenidas por TRA es corroborado por varios autores, tal y como sucede en un artículo reciente en el que Pariente *et al* reportan una tasa de cesáreas de un 71,1% en las gestaciones múltiples obtenidas por TRA y de un 50,8% en las gestaciones múltiples obtenidas de forma espontánea. ⁴⁰

- Si comparamos los resultados perinatales obtenidos en nuestro estudio respecto a la literatura actual, podemos comprobar una correlación de resultados. Por ejemplo, en una revisión sistemática y metaanálisis reciente se comparó la tasa de complicaciones en pacientes de FIV a las que se les transfirió un solo embrión o aquellas a las que se transfirieron dos embriones, y se observó una menor tasa de embarazo múltiple y de complicaciones en aquellas pacientes en las que se había transferido un solo embrión. ⁴¹

En un interesante artículo de Wang *et al* 2021 en el que estudiaron 16.879.728 embarazadas, de las cuales el 32,1% eran gestaciones múltiples obtenidos por TRA, se analizaron distintas variables relacionadas con resultados obstétricos y neonatales, donde concluyen que existe un mayor riesgo obstétrico en los embarazos gemelares concebidos mediante FIV respecto a aquellos concebidos de forma espontánea y a los embarazos únicos (**Figura 15**).²⁰

Figura 15. Riesgos absolutos estimados de resultados obstétricos según edad materna y tipo de gestación



IVF-T (gestación gemelar obtenida por FIV); IVF-S (gestación única obtenida por FIV); nIVF-T (gestación gemelar obtenida de forma espontánea); nIVF-S (gestación espontánea obtenida de forma espontánea)

En la **Tabla 16** se comparan los resultados de estudio Wang *et al*^a con los resultados de nuestro estudio, pudiendo observarse la correlación entre algunas de las variables. Las diferencias apreciables en los resultados pueden estar relacionadas con los diferentes tamaños muestrales de ambos estudios.

Tabla 16. Comparativa de los resultados obstétricos y neonatales para gestaciones múltiples obtenidas por reproducción asistida

	Estudio Wang <i>et al</i> ^a	Nuestro estudio ^b
Tasa de DG	20,5%	9,0%
Tasa de preeclampsia	17,5%	9,9%
Tasa de RCIU	5,3%	10,8%
Tasa de parto pretérmino	39,6%	39,6%
Tasa de cesáreas	88,8%	61,3%
Tasa de BPN	43,8%	59,5%

^a El estudio de Wang *et al* incluye a 16.879.728 gestantes, de las cuales 5.418.392 consiguen gestación múltiple

^b Nuestro estudio incluye a 122 pacientes que consiguen gestación múltiple (datos extraídos de la **Tabla 11**)

CONCLUSIONES

El estudio de la patología obstétrica y los resultados perinatales relacionados con las TRA está en auge en los últimos años, tal y como se puede observar en el número de publicaciones en plataformas científicas como PubMed (**Figura 16**).

El factor de esterilidad más frecuente en las gestaciones obtenidas por TRA entre los años 2012 y 2019 en la Unidad de Reproducción de HUSE es el femenino con una tasa global de 41,0%.

Respecto a la corionicidad de las gestaciones múltiples obtenidas por TRA entre los años 2012 y 2019 en la Unidad de Reproducción de HUSE, se obtuvieron un 100% de gestaciones bicoriales, y ninguna gestación monocorial. Esto puede explicarse porque en esos años el número de transferencias de embriones en blastocisto (D+5) eran muy escasas, sin embargo, casi todas las transferencias realizadas consistían en dos embriones en estadio de célula (D+2 o D+3).

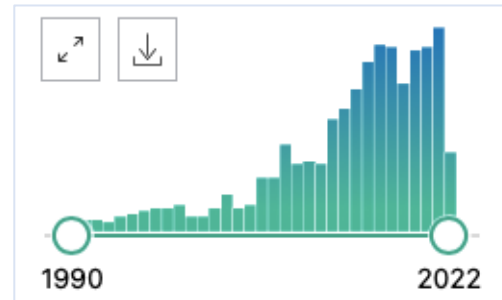
En lo referente a las gestaciones únicas obtenidas por TRA registradas entre los años 2012 y 2019 en la Unidad de Reproducción de HUSE, se evidenció que presentaban mayores tasas de aborto (29,8%; $p=0,000$). Respecto al total de abortos registrados, el 84,7% suceden en gestaciones únicas y el 15,3% en gestaciones múltiples.

Por otro lado, las gestaciones múltiples obtenidas por TRA entre los años 2012 y 2019 en la Unidad de Reproducción de HUSE, se evidenció que presentaban mayores tasas de RCIU (10,8%; $p=0,097$), DG (9,0%; $p=0,942$), preeclampsia (9,9%; $p=0,028$), RPM (18,0%; $p=0,057$), parto pretérmino (39,6%; $p=0,000$), cesárea (61,3%; $p=0,000$) y BPN (59,5%; $p=0,000$). Asimismo, la tendencia general en las gestaciones múltiples fue hacia la supervivencia de todos los embriones/fetos con una tasa del 66,4%.

Por tanto, según los datos registrados y el análisis realizado, podemos concluir que las complicaciones obstétricas y perinatales son más frecuentes en las gestaciones múltiples respecto a las gestaciones únicas obtenidas por TRA en la Unidad de Reproducción de HUSE, a excepción del aborto.

Tras los resultados de nuestro estudio, planteamos la siguiente cuestión de cara a investigaciones futuras: ¿deberíamos considerar cambiar la política en las transferencias embrionarias, incentivando la transferencia de un solo embrión en blastocisto?

Figura 16. Resultados por años obtenidos en PubMed con la búsqueda: *Perinatal results in assisted reproduction techniques*



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orós A, Pilar M. Evolución obstétrica y perinatal de las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida comparadas con las gestaciones gemelares espontáneas. 2010;
2. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, Hecher K, et al. ISUOG Practice Guidelines: Role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(2):247–63.
3. SEGO. Protocolos asistenciales en obstetricia: embarazo gemelar bicorial. *Sego.* 2015;1–27.
4. Obstetricia sociedad española de ginecología y. *Guía de asistencia práctica, parto pretermino.* 2020;283–321.
5. Bennasar M, Maiz N, Molina F. Gestación monocorial. *Guía de Asistencia Práctica elaborada en septiembre de 2019.* 2019;1–35.
6. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, Lapinski RH, Gaddipati S. Is Discordant Growth in Twins an Independent Risk Factor for Adverse Neonatal Outcome? *Obstet Gynecol* [Internet]. 2004 Jan;103(1):71–6. Available from: <http://journals.lww.com/00006250-200401000-00013>
7. Peristat, SCPE, EUROCAT E. *European perinatal health report.* 2008; Available from: <http://www.europeristat.com>
8. Santamaría L. Aspectos bioéticos de las técnicas de reproducción asistida. *Cuad bioética.* 2000;11(41):37–47.
9. Dra. Blanca Paraíso (ginecóloga), Dra. Júlia Roig Navarro (ginecóloga), Dra. María Eugenia Ballesteros Moffa (ginecóloga), María José Gil Gimeno (embrióloga), Dr. Miguel Dolz Arroyo (ginecólogo), Sara Salgado (embrióloga) SAG (embrióloga) y ZS (embrióloga). *La reproducción asistida: tipos, precio y Seguridad Social. Reprod Asistida ORG* [Internet]. Available from: <https://www.reproduccionasistida.org/reproduccion-asistida/>
10. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre las técnicas de reproducción humana asistida. *Boletín Oficial del Estado* 2015 p. 21.
11. Agüera MR, Ruiz LP, Doncos OC, Bueno FDR, Macazzaga AB, Mario MBM. Advantages and disadvantages of embryo transfer in day 3 and blastocyst stage. *Rev Iberoam Fertil y Reprod Humana.* 2013;30(3):3–22.
12. Sullivan-Pyke CS, Senapati S, Mainigi MA, Barnhart KT. In Vitro fertilization and adverse obstetric and perinatal outcomes. *Semin Perinatol* [Internet]. 2017;41(6):345–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.07.001>
13. Santana DS, Silveira C, Costa ML, Souza RT, Surita FG, Souza JP, et al. Perinatal outcomes in twin pregnancies complicated by maternal morbidity: Evidence from the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018;18(1):1–11.
14. The Fetal Medicine Foundation. *Anomalías fetales* [Internet]. Available from: <https://fetalmedicine.org/education/fetal-abnormalities>
15. *Practice Bulletin. Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy.* ACOG. 2004;Number 56(104(4)):869–83.
16. *Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group. Hum Reprod* [Internet]. 2000 Aug;15(8):1856–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10920117>
17. American Society for Reproductive Medicine. *Complicaciones de la Gestación*

- Múltiple. 2002;(205). Available from: https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets/complicaciones.pdf
18. Fabre E, González de Agüero R PP. Concepto de división de la patología perinatal. Causas de mortalidad perinatal. In: Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 848–54.
 19. Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. *Annu Rev Public Health* [Internet]. 2000;21:121–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884949>
 20. Wang Y, Shi H, Chen L, Zheng D, Long X, Zhang Y, et al. Absolute Risk of Adverse Obstetric Outcomes among Twin Pregnancies after in Vitro Fertilization by Maternal Age. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):1–13.
 21. Santana DS, Surita FG, Cecatti JG. Multiple pregnancy: Epidemiology and association with maternal and perinatal morbidity. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2018;40(9):554–62.
 22. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2012. *Regist Nac Act y Result*. 2012;1–42.
 23. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2013. *Regist Nac Act y Result*. 2013;1–47.
 24. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2014. *Regist Nac Act y Result*. 2014;1–48.
 25. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2015. *Regist Nac Act y Result*. 2015;1–28.
 26. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2016. *Regist Nac Act y Result*. 2016;1–50.
 27. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2017. *Regist Nac Act y Result*. 2017;3–50.
 28. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2018. *Regist Nac Act y Result*. 2018;1–62.
 29. Sociedad Española de Fertilidad. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2019. *Regist Nac Act y Result*. 2019;1–62.
 30. Sánchez Soler MJ, López-González V, Ballesta-Martínez MJ, Gálvez-Pradillo J, Nicolás-Arno M, Gómez-Sánchez E, et al. Risk of mayor and minor birth defects in children conceived by assisted reproductive technology (IVF/ICSI): A prospective controlled cohort study. *An Pediatría (English Ed)*. 2021;95(6):448–58.
 31. Kozinsky Z, Zádori J, Orvos H, Katona M, Pál A, Kovács L. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: A matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82(9):850–6.
 32. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and Very Low Birth Weight in Infants Conceived with Use of Assisted Reproductive

- Technology. *N Engl J Med*. 2002;346(10):731–7.
33. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: A systematic review of controlled studies. *Br Med J*. 2004;328(7434):261–4.
 34. Sociedad Española de Fertilidad. Saber más sobre: FERTILIDAD Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA. 2012. 2011;1–82.
 35. Bernardo VC, Rodríguez GB, Arana MDL, Moyano MJ. Revisión sobre la situación actual de la fecundación clásica en el laboratorio de reproducción asistida . Review of the current situation of classic fertilisation in the assisted reproductive technologies laboratory. *Rev Iberoam Fertil y Reprod Humana*. 38:3–11.
 36. Wu D, Huang SY, Wu HM, Chen CK, Soong YK, Huang HY. Monozygotic twinning after invitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment is not related to advanced maternal age, intracytoplasmic sperm injection, assisted hatching, or blastocyst transfer. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014;53(3):324–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2014.07.001>
 37. María J, Torelló Y. Cultivo hasta blastocisto y “Screening” genético preimplantacional: herramientas para aumentar la tasa de implantación embrionaria Culture until blastocyst and preimplantation genetic screening: tools to increase embryo implantation rate. 2011;28:35–43.
 38. Hurtado de Mendoza MV, Ten J. Evaluación morfológica de cada estadio de D+0 a D+3. Cuad Embriol clínica criterios ASEBIR valoración morfológica oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. 2015;9–20.
 39. Cabellos Vives Y. Embarazo múltiple y técnicas de reproducción asistida. 2014;4–5.
 40. Pariante G, Wainstock T, Sheiner E. Perinatal outcomes of in-vitro fertilization (IVF) twins; a population- based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;226(1):S342. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.11.573>
 41. Ma S, Peng Y, Hu L, Wang X, Xiong Y, Tang Y, et al. Comparisons of benefits and risks of single embryo transfer versus double embryo transfer: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2022;20(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12958-022-00899-1>

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

BPN (en inglés LBW): bajo peso al nacer

DG (en inglés GD): diabetes gestacional

FIVET: fecundación in vitro con transferencia de embriones

GIFT: transferencia intratubárica de gametos

HUSE: Hospital Universitario Son Espases

IA: inseminación artificial

ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IIP: inseminación intraperitoneal

IIUD: inseminación intrauterina directa

ISUOG: Sociedad Internacional de Ultrasonido en Obstetricia y Ginecología

RCIU (en inglés IUGR): retraso de crecimiento intrauterino

RPM (en inglés PROM): rotura prematura de membranas

SEF: Sociedad Español de Fertilidad

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SUZI: inserción subzonal de espermatozoides

TRA (en inglés ART): técnicas de reproducción asistida

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

UIB: Universidad de las Islas Baleares