

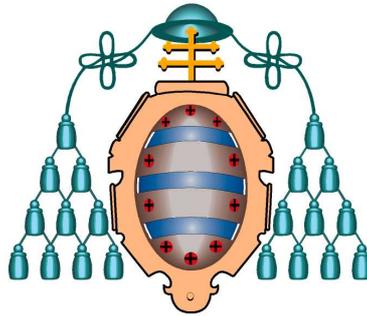
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Investigación en Cirugía y Especialidades
Médico-Quirúrgicas

**RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y
PERINATALES ASOCIADOS A
FECUNDACIÓN IN VITRO - INYECCIÓN
INTRACITOPLASMÁTICA DE
ESPERMATOZOIDES**

Autor

Noelia Pérez Martínez



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Investigación en Cirugía y Especialidades
Médico-Quirúrgicas

**RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y
PERINATALES ASOCIADOS A
FECUNDACIÓN IN VITRO - INYECCIÓN
INTRACITOPLASMÁTICA DE
ESPERMATOZOIDES**

Autor

Noelia Pérez Martínez



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Resultados obstétricos y perinatales asociados a Fecundación in vitro – Inyección intracitoplasmática de espermatozoides	Inglés: Maternal and perinatal outcomes associated with in vitro fertilization – intracytoplasmic sperm injection
2.- Autor	
Nombre: Noelia Pérez Martínez	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Investigación en Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas	
Órgano responsable: Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas	

RESUMEN (en español)

Las preocupaciones en relación con la salud y el bienestar de los niños concebidos por TRA son razonables y comprensibles. Se ha visto que estos niños pueden tener un mayor riesgo de defectos congénitos, bajo peso al nacer, retraso del desarrollo neurológico y anomalías genéticas y epigenéticas.

Por otro lado se ha observado que las gestaciones tras FIV tienen más incidencia de hemorragias anteparto, parto prétermo, diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, etc.

En el presente trabajo de investigación se pretende testar la hipótesis de que los embarazos con feto único conseguidos mediante técnicas de FIV-ICSI se asocian con una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y peores resultados perinatales que las gestaciones espontáneas con feto único.

El objetivo general o principal es estimar el efecto de las técnicas FIV-ICSI sobre la morbilidad materna y perinatal.

Como objetivos específicos se plantean los siguientes:

- 1- Estudiar la asociación de las técnicas FIV-ICSI y las principales complicaciones obstétricas.
- 2- Analizar la relación entre el empleo de FIV-ICSI y su posible repercusión sobre la evolución y la finalización del parto.
- 3- Investigar la probable asociación de FIV-ICSI con mayor riesgo en el neonato de malformaciones tanto mayores como menores, hemorragia intraventricular e ingresos en UCI neonatal.
- 4- Evaluar si existe una mayor incidencia de resultados obstétricos desfavorables cuando se transfieren embriones frescos respecto a los embriones criopreservados

Se trata de un estudio observacional de cohortes concurrentes prospectivo. El periodo de seguimiento fue entre enero del 2012 y enero del 2014. Se han seleccionado 240 pacientes, de las cuáles 140 pertenecen a la cohorte de riesgo (gestante con feto único concebido tras FIV-ICSI) y las otras 140 corresponden a la cohorte control (gestante con feto único concebido de forma espontánea).



Como criterios de exclusión se han incluido las gestaciones múltiples, múltiparas, control irregular del embarazo por incumplimiento del número de visitas protocolizado, finalización de la gestación antes de la semana 22 de embarazo, finalización del embarazo en otro centro hospitalario y gestantes con patología crónica que pudieran influir en la evolución del embarazo. Entre la enfermedades crónicas se incluirán: diabetes pregestacional (tipo I y II), hipertensión crónica, epilepsia, enfermedades inflamatorias, problemas cardiacos y alteraciones de la función tiroidea.

Se han analizado múltiples variables como la edad materna, IMC, hábitos tóxicos, clase social, complicaciones del embarazo (hemorragias anteparto, diabetes gestacional, estados hipertensivos del embarazo, rotura prematura de membranas, parto prematuro, crecimiento intrauterino restringido), finalización del parto (inducciones, tasa de cesáreas) y morbimortalidad perinatal (apgar al 1' y a los 5', malformaciones congénitas, ingreso en UCI neonatal, etc).

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el paquete integrado de análisis estadístico STATA 13.0. Se ha realizado análisis bivalente y un análisis multivariante en aquellas variables que pudieron actuar como factores de confusión debido a su relación con la variable exposición. Tras analizar los resultados se plantean en este Trabajo de Investigación las siguientes conclusiones:

- ✦ La incidencia global de complicaciones obstétricas y perinatales está incrementada en las gestaciones únicas obtenidas mediante FIV-ICSI respecto a las gestaciones únicas espontáneas. Las muestras de ambos grupos comparados no difieren en cuanto a la edad materna, paridad y antecedentes médicos de interés.
- ✦ Las gestaciones obtenidas tras FIV-ICSI tienen aumentada la prevalencia de diabetes gestacional, estados hipertensivos del embarazo, CIR y BPEG.
- ✦ Las gestaciones únicas obtenidas tras técnicas de reproducción asistida tienen mayor riesgo de parto prematuro, inducción de parto y un riesgo significativo de 1.96 veces superior, que las gestaciones espontáneas para la realización de una cesárea (independientemente si éstas fueran electivas o urgentes).
- ✦ Las gestaciones concebidas tras FIV-ICSI tienen mayor riesgo de malformaciones (RR 2,8; IC95% 1,04-7,56).
- ✦ Los embriones frescos tienen mayor riesgo de RPM y peores resultados en la puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos. Por otro lado los embriones congelados presentan casi tres veces más riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo.

RESUMEN (en Inglés)

The fears related to health and wellbeing of children born using ART are reasonable and well understood. It is known that those children can have higher risk of congenital defects, low weight in birth, neurologic development retard and genetic and epigenetic abnormalities. Furthermore, it is observed the pregnancy after IVF has got more probability of bleeding before giving birth, premature birth, gestational diabetes, hypertensive disorders in pregnancy, etc.



The current research tries to check the hypothesis of pregnancies with one foetus using IVF-ICSI techniques are related with a higher incidence of obstetric complications and worse perinatal results than sporadic pregnancies with one foetus.

The aim is to estimate the effect of IVF-ICSI techniques on maternal and perinatal morbimortality.

Possible specific goals are presented as follows:

1. Studying the association between IVF-ICSI techniques and the principal obstetric complications.
2. Analysing the relation between using IVF-ICSI and its likely side effects on the development and last stage of the labour.
3. Researching how IVF-ICSI is related to the higher risk of major and minor malformations, intraventricular haemorrhages and neonatal UCI check-in of neonates.
4. Assessing whether there is a higher incidence of undesired obstetric results when fresh embryos are transferred against cryogenic embryos.

It is a concurrent or prospective cohort study (observational study). The period defined is between January 2012-January 2014. 240 patients were chosen within 140 are the group exposed (pregnancy with one foetus using IVF-ICSI) and 140 are the control group (pregnancy with one foetus not using ART).

As exclusion criteria are included multiple pregnancies, multiparas, irregular control of pregnancy by non-compliance of protocol visits, last stage of pregnancy before week 22, last stage of pregnancy at different Hospital Centre and pregnancy women with a chronic pathology which can affect the normal development of the foetus. In-between the chronic diseases are: pregestational diabetes (types I and II), chronic hypertension, epilepsy, inflammatory diseases, cardiac issues and alterations in thyroid function.

Multiple variables are analysed as age of the mother, IMC, toxic habits, social class, pregnancy complications (haemorrhages before birth, gestational diabetes, hypertensive stages of the pregnancy, premature rupture of membranes, premature birth, intrauterine growth restriction), last stage of pregnancy (inductions, level of caesarean birth) and perinatal morbimortality (apgar of 1 and 5, congenital malformations, neonate ICU admissions, etc).

All the statistical procedures were done with the integrate package of statistic analyse STATA 13.0.

Bivariate and multivariate analyse were done on those variables that might behave as confusion factors due to their relation with the exposed variable.

After analysing the results during the Research, the conclusions are as follow:

- ✦ The global incidence of the obstetric and perinatal complications is increased on the pregnancies with one foetus using IVF-ICSI against the sporadic pregnancies with one foetus. Difference is not noticed between both samples of groups regarding mother's age, gravidity and medical history of interest.
- ✦ Pregnancies using IVF-ICSI presents higher prevalence of gestational diabetes, hypertensive stages of pregnancy, CIR and BPEG.
- ✦ Pregnancies with one foetus after ART are presenting higher risk of premature birth, induction of labour and a significant risk of 1.96 times more, than sporadic pregnancies, in finishing as caesarean birth (independently whether they are chosen or a matter of urgency).
- ✦ Pregnancies after IVF-ICSI are presenting a higher risk of malformations (RR 2.8; IC95% 1,04-7,56).
- ✦ Fresh embryos present higher risk of PROM and worse results on Apgar test within 5 minutes. On the other hand, cryogenic embryos present almost 3 times more risk of developing hypertensive disorders of the pregnancy.

TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN.....	3
1.1	ESTERILIDAD. CONCEPTO Y ESTADO ACTUAL DELTEMA	3
1.2	ESTUDIO BÁSICO DE LA DISFUNCIÓN REPRODUCTIVA.....	7
1.2.1	CAUSAS DE ESTERILIDAD EN LA MUJER.....	8
1.2.2	CAUSAS DE ESTERILIDAD EN EL VARÓN	17
1.2.3	TIPOS DE TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA ..	20
1.2.4	DEFINICIONES.....	22
1.2.5	MÉTODOS NO INVASIVOS DE VALORACIÓN EMBRIONARIA. MORFOCINÉTICA.....	22
1.2.6	INDICACIONES DE FIV CONVENCIONAL.....	27
1.2.7	INDICACIONES DE FIV-ICSI	28
1.2.8	NÚMERO DE CICLOS	29
1.3	EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN ÚNICA	29
1.3.1	ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y MALFORMACIONES FETALES.....	31
1.3.2	TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO.....	36
1.3.3	CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO.....	41
1.3.4	DIABETES GESTACIONAL.....	44
1.3.5	PARTO PREMATURO	50
1.3.6	HEMORRAGIAS ANTEPARTO.....	52
1.4	PARÁMETROS NEONATALES.....	57
1.4.1	TEST DE APGAR.....	57

1.4.2	PESO AL NACER.....	59
1.4.3	MORTALIDAD PERINATAL	60
2	JUSTIFICACIÓN.....	62
2.1	JUSTIFICACIÓN	62
3	HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	64
3.1	HIPÓTESIS GENERAL.....	64
3.2	OBJETIVOS	64
3.2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	64
3.2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	64
4	MATERIAL Y MÉTODOS	65
4.1	DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO.....	65
4.2	DESCRIPCIÓN DE MUESTRAS SELECCIONADAS	65
4.2.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN COHORTE DE RIESGO	65
4.2.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN COHORTE DE RIESGO	66
4.2.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN COHORTE CONTROL	66
4.2.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN COHORTE CONTROL	67
4.3	PROTOCOLOS DE CONTROL Y SEGUIMIENTO	67
4.4	METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN	69
4.4.1	FUENTES DE DATOS UTILIZADAS	69
4.4.2	ALMACÉN Y SOPORTE DE INFORMACIÓN	69
4.4.3	VARIABLES ANALIZADAS	69
4.4.4	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	73
4.4.5	ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	73

5	RESULTADOS	76
5.1	FACTORES DE RIESGO PERINATAL	76
5.1.1	FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRÁFICOS	76
5.2	CARACTERÍSTICAS DE LA ESTERILIDAD	77
5.3	EVOLUCIÓN GESTACIONAL.....	81
5.3.1	CONTROL ECOGRÁFICO DE LA GESTACIÓN.....	81
5.3.2	PATOLOGIA GESTACIONAL MATERNA	84
5.4	VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO.....	86
5.5	RESULTADOS PERINATALES	89
5.6	ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EMBRIONES FRESCOS Y CONGELADOS.....	90
5.7	ANÁLISIS MULTIVARIANTE	91
6	DISCUSIÓN.....	96
7	CONCLUSIONES	107
8	ANEXOS.....	108
8.1	BIBLIOGRAFIA	108
8.2	ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	129
8.3	FIGURAS Y TABLAS	132
8.4	NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN	134

1 INTRODUCCIÓN

1.1 ESTERILIDAD. CONCEPTO Y ESTADO ACTUAL DELTEMA

La esterilidad se define como la incapacidad de uno o ambos miembros de la pareja para la concepción natural en un plazo razonable. Mientras la American Society for Reproductive Medicine (ASMR), la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) consideran estéril a aquella pareja que no consigue un embarazo después de un año de coitos normales sin protección anticonceptiva, otras sociedades científicas como la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la Sociedad Europea de Embriología y Reproducción Humana (ESHRE) o la Organización Mundial de la Salud (OMS), consideran que tienen que haber transcurrido al menos 24 meses de relaciones sexuales regulares con finalidad procreadora. En general, se puede afirmar que la imposibilidad de concebir tras un año de relaciones sexuales sin protección debe ser motivo para iniciar un estudio. No obstante, dado que la edad de la mujer es un determinante de su capacidad genésica, en mujeres mayores de 35 años el estudio estará indicado si no han logrado la gestación al cabo de seis meses (Recomendación BPC). Otras circunstancias individuales pueden hacernos adelantar el estudio; tal sería el caso de mujeres con ciclos irregulares y/o períodos de amenorrea secundaria, antecedentes de cirugía pélvica previa (sospecha de patología uterina, patología tubárica o endometriosis) o de varones con riesgo de subfertilidad (Recomendación BPC) (1).

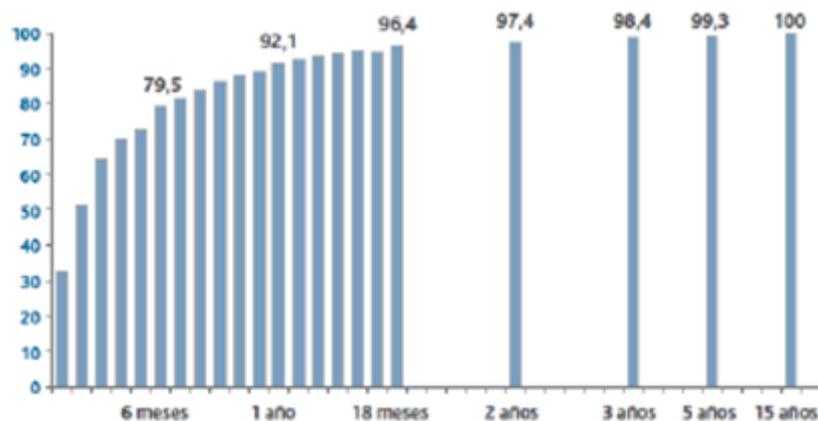


Figura 1 Tasa de embarazo por ciclo de exposición coital sin anticoncepción

Más parejas que nunca tienen problemas para tener un hijo hoy en día. Se estima que un 10 a un 15% de las parejas en edad fértil van a tener alguna dificultad a la hora de concebir. Esto se traduce en unas 600 o 700.000 parejas en España, un millón en Inglaterra o Francia, más de 6 millones en EEUU o 60-80 millones en el mundo, lo que supone un incremento del 25% respecto a datos publicados hace una década (3). A pesar del incremento en el número de parejas que consultan por infertilidad, lo que apenas se ha modificado es la tasa de infertilidad. En realidad, lo que ha sufrido un intenso cambio ha sido la demografía de las parejas en edad reproductiva. En los años 70, el 90% de las mujeres eran menores de 30 años cuando tenían su primer hijo, mientras que en 1990 este porcentaje bajó al 75%. Existe sin lugar a dudas un cambio social que lleva a posponer la fertilidad en la pareja.

El proceso reproductivo en la especie humana es altamente ineficaz comparado con otras especies animales. El momento de máxima fecundidad suele ser los primeros meses que una pareja busca la gestación (20-25% de embarazo por ciclo), de modo que al cabo de 3-6 meses, dos terceras partes de las parejas han logrado el embarazo. Dicha fecundidad se reduce paulatinamente en ciclos sucesivos. Y esto es así en diferentes poblaciones estudiadas pese a no tener una fácil explicación. Posiblemente, esta mayor tasa global de fecundidad observada en los primeros meses esté justificada por una mayor fecundidad de determinadas parejas. Gran parte de los datos que disponemos hoy en día sobre la fertilidad de la especie humana proviene de:

- los censos de población o encuestas comunitarias, lo que no está exento de sesgos de selección, ya que no todo el mundo busca gestación cuando está en edad fértil ni todas las parejas estériles manifiestan su deseo de ser padres.
- datos de parejas que suspenden su método anticonceptivo con la idea de buscar embarazo, lo que tampoco es una población ideal por las posibles secuelas que puede haber dejado el método –un DIU puede haber producido alguna sinequia intrauterina o en los ostium tubáricos, después de la toma de anovulatorios durante un mes o dos puede haber ciclos anovulatorios...-

- datos históricos en comunidades cerradas que por motivos religiosos no emplean anticoncepción, como los huteritas. Los huteritas o “Hutterites” practican una religión que les prohíbe estrictamente el empleo de cualquier método anticonceptivo. Viven en las Dakotas, Montana y en las zonas adyacentes de Canadá. El hecho de vivir en comuna hace que no haya ningún motivo económico que limite el número de hijos a tener. En el estudio clásico (4) de 209 mujeres huteritas que estaban casadas a los 25 años y seguían casadas a los 50 años demostró dos puntos muy importantes (Fig. 2):

1. su tasa de infertilidad era de un 7% en mujeres menores de 30 años, algo inferior a lo que se observa en la población general.
2. un descenso gradual en la fertilidad natural con el avance de la edad materna.

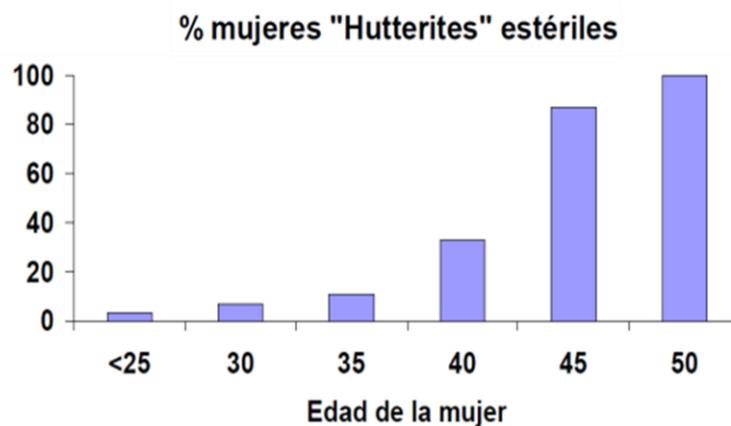


Figura 2 Estudio de mujeres huteritas

Evidentemente, estos estudios en poblaciones naturales tampoco son perfectos, ya que tienden a sobreestimar el efecto de la edad sobre la reproducción. Esto se debe a que con la edad aumentan algunas patologías que pueden repercutir en la fertilidad, como la enfermedad pélvica inflamatoria, obstrucciones tubáricas, miomas uterinos o endometriosis. A estos factores hay que añadir una posible reducción en la frecuencia de las relaciones sexuales en las parejas de edad más avanzada. Una forma de evitar el sesgo de la infertilidad masculina o de la frecuencia coital es analizar la tasa de embarazo

acumulada tras 12 ciclos de inseminación con semen de banco en parejas cuyo varón es azoospermico.

Mientras que en mujeres de menos de 30 años apenas se observaron diferencias, una drástica reducción en las tasas de gestación se apreció en aquellas mujeres mayores de 35 años. Esto demostraba claramente que podemos atribuir con claridad un descenso del potencial reproductivo a la edad avanzada de la mujer, especialmente a partir de los 35 años.

Pero quizás el motivo más importante de la variabilidad en las tasas de esterilidad publicadas se deba a la falta de uniformidad para definir a una pareja como estéril. La ESHRE realiza las siguientes recomendaciones en cuanto a terminología (5):

- **Fertilidad:** capacidad para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito.
- **Esterilidad:** incapacidad de la pareja para conseguir un embarazo tras un año de exposición regular al coito.
- **Subfertilidad:** capacidad para conseguir embarazo sin ayuda médica pero en un periodo superior a un año.
- **Fecundabilidad:** probabilidad de conseguir un embarazo durante un ciclo menstrual.
- **Fecundidad:** capacidad para conseguir un feto vivo y viable en un ciclo menstrual con exposición al coito.
- **Esterilidad primaria:** nunca se ha conseguido un embarazo sin tratamiento.
- **Esterilidad secundaria:** si tras una gestación conseguida sin tratamiento transcurren más de 12 meses sin conseguir un nuevo embarazo.

En el año 2004, Habbema et al. publican simultáneamente en unas de las revistas de mayor factor impacto en Reproducción (Human Reproduction y

Fertility and Sterility) una llamada a todos los profesionales de este campo con el objetivo de unificar terminologías y evitar confusiones (6, 7, 8).

1.2 ESTUDIO BÁSICO DE LA DISFUNCIÓN REPRODUCTIVA

Se calcula que unas 600.000 parejas españolas sufren problemas de fertilidad y una de cada 1.000 deberá recurrir a algún método de reproducción asistida para poder concebir un hijo (9). Desde el punto de vista médico, la dificultad para conseguir gestación debe considerarse como un proceso patológico, pues supone una pérdida en el bienestar psíquico de la pareja, componente fundamental de la salud (10). Si podemos conseguir embarazos, mediante distintas intervenciones, ante una pareja estéril ¿Cuál es la primera opción que deberíamos ofrecer? Actitud expectante, cirugía, tratamiento médico, coito dirigido, inseminación intrauterina conyugal (IAC), fecundación in vitro (FIV)... Esto va a depender de las características de la pareja (11), (12). Por ello, el primer paso fundamental en este proceso, es el diagnóstico de la pareja estéril. Las causas de la esterilidad pueden ser múltiples, y con cierta frecuencia son mixtas (masculinas y femeninas) (13).

Debe de investigarse simultáneamente a los dos miembros de la pareja (Recomendación Grado C). No es infrecuente que durante el estudio se descubran otras patologías de las que la esterilidad es sólo una de sus manifestaciones clínicas (p.ej.: endocrinopatías, tumores, endometriosis, alteraciones cromosómicas, etc...). Por tanto, aunque la posibilidad de conseguir un embarazo es el principal objetivo del estudio, no es el único beneficio que de él se puede obtener.

Este estudio básico engloba:

- Anamnesis en ambos miembros de la pareja
- Exploración general a la mujer
- Ecografía transvaginal
- Perfil hormonal :
 - Día 2^o-4^o del ciclo: FSH, LH, 17-B-Estradiol, TSH, PRL

- Día 21^o-22^o del ciclo: Progesterona
- Evaluación tubárica
- Seminograma al varón

En la entrevista inicial con anamnesis y exploración física debería responderse a las siguientes cuestiones: ¿Existe algún factor que contraindique el embarazo? ¿Hay algún factor que pueda ser corregido para favorecer la consecución de embarazo y su adecuado desarrollo? ¿Las relaciones sexuales son normales? ¿Hay alguna anomalía genital femenina o masculina? ¿Qué impacto tiene en la relación de pareja la esterilidad por la que consultan? ¿Hay algún factor sospechoso de ser causante de la esterilidad? En la anamnesis debe hacerse hincapié en el ciclo menstrual, tiempo de esterilidad, antecedentes médicos y quirúrgicos, alergias, medicamentos, ocupación laboral, tabaco, alcohol, drogas, hábitos sexuales y antecedentes familiares. La exploración física debe incluir el índice de masa corporal (IMC), toma de presión arterial, signos de hiperandrogenismo, exploración mamaria, abdominal y pélvica que incluya citología cervical y cultivo endocervical para Chlamydiae. Finalmente se solicitará analítica general con serologías para investigar inmunización frente a rubéola, toxoplasma, hepatitis B y C y VIH.

1.2.1 CAUSAS DE ESTERILIDAD EN LA MUJER

DISFUNCIÓN OVULATORIA

Los trastornos de la ovulación representan entre el 15-20% de la totalidad de los problemas identificados en las parejas estériles. Conceptualmente, una mujer en edad fértil con ciclos regulares tiene una alta probabilidad de ovular (Evidencia Nivel IIb), si bien la única seguridad de que la ovulación se ha producido es la confirmación posterior de un embarazo.

- Determinación de progesterona plasmática en mitad de la fase lútea: Aunque no existe un método de certeza para la valoración de la ovulación, es, sin duda, el que presenta una relación coste-eficacia superior (Evidencia Nivel IIb; Recomendación Grado B) (14, 15).

Ciclos regulares (28-30 días): un único valor superior a 30nmol/l o 10ng/ml en el día 21º o 22º del ciclo es muy sugestivo de ovulación.

Ciclos irregulares (>30 días): Al menos dos extracciones los días 21º y 26º del ciclo o cada 7 días hasta que se presente una nueva menstruación. Incrementos de 16nmol/l o de 6,5ng/ml, con un intervalo de 5 días, pueden sugerir ovulación.

Es conveniente que cada laboratorio verifique sus propios puntos de corte (1), ya que pueden existir variaciones en los valores plasmáticos en función de si la determinación se realiza por métodos cuantitativos (RIA o Electro quimioluminiscencia-ECLIA) o semi-cuantitativos (ELISA). En ningún caso la curva de progesterona es predictiva del estado funcional del endometrio.

- Curva de Temperatura basal: fundamentada en un pequeño incremento de temperatura por el efecto de la progesterona sobre el centro hipotalámico termorregulador (> 0,2 - 0,5°C entre las 48 horas previas y las 24 posteriores a la ovulación, persistiendo 11 días). Aunque es el método más barato, resulta engorroso, poco fiable e incómodo para las pacientes, además de presentar un bajo nivel de evidencia. Está sometido a variaciones de la temperatura que obedecen de causas distintas a la ovulación (infecciones, alteraciones en el ritmo de vida...).por lo que se ofrece como un método simple pero obsoleto (Recomendación Grado B).
- Pico de LH urinario: Se deben introducir los kits comerciales en una muestra de orina, desde el día 13º del ciclo y cada 24 horas hasta la positivización. Detecta niveles de LH >10mUI/ml (24-36 horas antes de la ovulación). Aunque es un método sencillo y no excesivamente costoso, el valor de estos test aún no está claramente establecido en la literatura, por lo que se necesitan más estudios prospectivos para poder establecer su nivel de evidencia. Pueden tener una cierta utilidad para programar coitos dirigidos o determinar un pico prematuro de LH en los ciclos de inseminación artificial.

RESERVA OVÁRICA

En mujeres de más de 35 años deberá investigarse la reserva ovárica y realizar un asesoramiento al respecto (16). Existen números test que nos pueden predecir la reserva ovárica. Entre ellos se citan:

- Edad, acortamiento del ciclo menstrual
- Marcadores endocrinos:
 - Basales
 - FSH basal
 - Estradiol basal
 - Inhibina B
 - Hormona Anti-Mülleriana (AMH)
 - Tests dinámicos
 - Test de Clomifeno
 - EFFORT
 - GAST
 - Test HMG
- Marcadores ecográficos:
 - Recuento de Folículos Antrales (RFA)
 - Volumen ovárico
 - Flujo vascular ovárico
- Biopsia ovárica
- Modelos multivariables: el mejor modelo Edad+RFA+AMH (17)
- Marcadores genéticos de reserva ovárica

La Hormona Anti-Mulleriana (AMH) es una glicoproteína, miembro de la superfamilia del TGF (Transforming Growth Factor) producida por las células de

la granulosa de los folículos preantrales y antrales pequeños, que juega un importante rol en la regulación del crecimiento del folículo ovárico. Tiene la ventaja de ser muy estable a lo largo del ciclo. Su escasa variabilidad plasmática permite poder mensurarla en cualquier momento del ciclo. Existe un número creciente de estudios que señalan que los niveles séricos de AMH se correlacionan significativamente con el número de folículos antrales y el número de ovocitos obtenidos en FIV. La AMH podría convertirse en el principal marcador de envejecimiento ovárico.

Dentro de los test dinámicos, el más contrastado en la literatura es el test de Clomifeno, aunque todos ellos presentan un valor predictivo limitado y controvertido. En reproducción asistida, la realización de un primer ciclo de FIV permanece como el test más informativo, en términos de conocer la respuesta de una mujer a la estimulación ovárica.

El recuento de folículos antrales mediante ecografía transvaginal es un método simple y barato, que presenta una sensibilidad comparable a la de los test dinámicos para el diagnóstico de la reserva folicular.

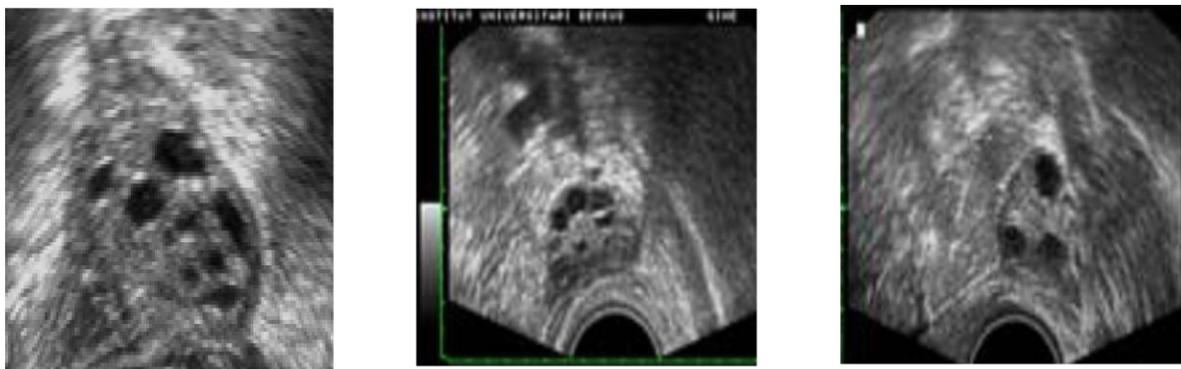


Figura 3 Folículos antrales

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

Las infecciones son la causa más frecuente de patología tubárica ocasionando obstrucciones, estenosis y adherencias tubáricas. La incidencia de esterilidad tubárica es de un 13% tras una EPI, 35% después de dos y de 75% después de tres episodios o más (18). La etiología más aceptada de EPI es la infección polimicrobiana ascendente del endosalpinx consecutiva a una infección primaria por gonococo o Chlamydia. La existencia de promiscuidad sexual,

inserción de dispositivos intrauterinos, cirugía pélvica complicada e historia de dolor abdominal crónico con episodios febriles, incrementan el riesgo de una enfermedad inflamatoria pélvica crónica. La exploración con frecuencia es normal, aunque en ocasiones se observan masas anexiales o cervicitis clínica evidente. En todos estos casos, deberíamos sospechar la posibilidad de un factor tuboperitoneal que dificulte la posibilidad de un embarazo.



Figura 4 EPI

ENDOMETRIOSIS

La endometriosis es una enfermedad benigna definida por la presencia de glándulas y estroma endometriales ectópicos (fuera del útero) que cursa con dolor pélvico, dispareunia profunda y spotting intermenstrual. Han pasado más de 70 años desde que Sampson (19) describiera la teoría más aceptada hoy en día sobre la patogénesis de la endometriosis, y aún hoy estamos intentando comprender cómo esta enfermedad se relaciona con la infertilidad. La endometriosis es una de las enfermedades ginecológicas más investigadas, con más de 8.000 trabajos publicados sobre el tema. Hasta hace bien poco, la mayoría de los trabajos sobre endometriosis adolecían de un buen diseño, la mayoría eran descriptivos o retrospectivos, sin un adecuado apoyo de los mecanismos propuestos, y con grupos control mal seleccionados. Además, la clasificación de la endometriosis propuesta por la Sociedad Americana de Fertilidad (20) está basada en una puntuación arbitraria que se diseñó con el objetivo de conseguir uniformidad en la información recogida. Cuando se

evaluó la utilidad de esta clasificación se demostró que no tiene ninguna utilidad clínica con respecto al pronóstico de la fertilidad tras el tratamiento (21).

En conclusión, el crecimiento ovocitario y su maduración están alterados en las mujeres que tienen endometriosis, y esto produce embriones de peor calidad (22, 23) que tienen una menor capacidad de implantar en un endometrio ya parcialmente alterado (24). Las investigaciones básicas que ahonden en el conocimiento de qué factores están implicados en las etapas iniciales, sean quimoquinas (25, 26), factores de crecimiento (27), moduladores de la apoptosis (28, 29), inhibidores de la angiogénesis (30), inhibidores de la aromatasa (31) o bien nuevas alternativas, nos pueden abrir nuevos caminos terapéuticos que faciliten a estas mujeres ver cumplido su deseo reproductivo.



Figura 5 Quiste endometriósico

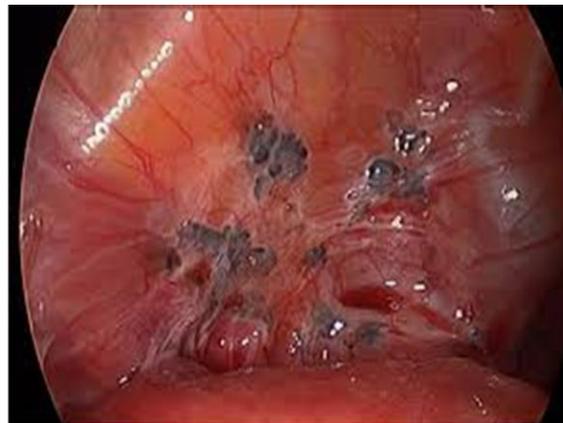


Figura 6 Implantes endometriósicos

Para un correcto diagnóstico de las patologías mencionadas debemos estudiar los siguientes factores:

Factor tuboperitoneal: Las obstrucciones parciales o totales de las trompas de Falopio o las adherencias periováricas son, de forma aislada o en combinación con otros problemas de fertilidad, responsables de aproximadamente el 30%-40% de las causas de esterilidad (32). Su estudio se realiza tradicionalmente mediante histerosalpingografía (HSG) utilizando contrastes radiológicos, cromoscopia con colorantes como el azul de evans o el índigo de carmín en el curso de una laparoscopia, y recientemente mediante histerosonosalpingografía mediante la valoración de flujos a

través de trompas o líquido libre en cavidad, o bien utilizando contrastes ecográficos. Enfermedades de transmisión sexual, cirugía pélvica o abdominal, peritonitis o endometriosis son las principales causas de factores tuboperitoneales causantes de esterilidad. En los casos en que por alguna razón se decida iniciar tratamiento de la esterilidad con técnicas de fecundación in vitro, el factor tubárico puede quedar sin ser valorado. La HSG está considerada como la forma menos invasiva y con mejor coste-efectividad para evaluar el estado tubárico. Igualmente permite la evaluación de la cavidad uterina, así como la sospecha de adherencias peritoneales cuando la difusión de contraste a este nivel está retrasada o cuando se realiza de forma desigual. El momento adecuado de realizarla es la primera fase del ciclo menstrual antes de la ovulación para evitar una irradiación inadvertida en un embarazo incipiente, y previamente, deberíamos haber investigado la posibilidad de una infección asintomática frente a Chlamydias (33). En caso de no haberse realizado un despistaje de dicha infección, debería administrarse antibioterapia profiláctica.

Los falsos positivos de la HSG para la obstrucción tubárica proximal son del 15%. Su sensibilidad es del 65% y su especificidad del 83% aproximadamente, siendo poco precisa para detectar adherencias peritubáricas y endometriosis peritoneal sin obstrucción de trompas (34).



Figura 7 Útero didelfo con trompas permeables

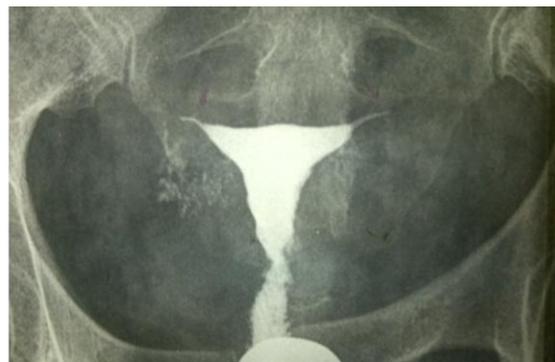


Figura 8 Útero normal con trompas no permeables

La histerosonografía y la histerosonosalingografía combinan el estudio de la cavidad uterina con la valoración de la permeabilidad tubárica tras utilizar suero fisiológico estéril o medios salinos. El estudio de la cavidad uterina es

más preciso que con la HSG y se evita la irradiación gonadal, por lo que son técnicas de gran proyección en el futuro. Su sensibilidad y especificidad son concordantes con la HSG (85,8% y 90,4% respectivamente) presentando un valor predictivo positivo del 91,2% y un valor predictivo negativo del 68,2% (32).

Sólamamente en los casos en que existe la sospecha de un factor peritoneal o tubárico, la laparoscopia con cromopertubación o en combinación con procedimientos quirúrgicos endoscópicos, se convierte en una técnica de indudable utilidad (Grado de evidencia B).

Factor uterino: Su incidencia como factor determinante de esterilidad se encuentra en un 5%-10%. Las causas más frecuentes de infertilidad por factor uterino lo constituyen: anomalías del desarrollo, procesos infecciosos, tumoraciones (miomas, pólipos, adenomiosis), sinequias y/o adherencias, entre otros (35, 36). La ecografía transvaginal permite realizar una adecuada valoración morfológica del útero en cualquier momento del ciclo, aunque ante la sospecha de alguna patología podría ser preferible un determinado momento del ciclo para realizarla. La HSG y la histerosonografía permiten descartar anomalías congénitas y estructurales (adherencias intrauterinas, pólipos endometriales, miomas submucosos). La histeroscopia y la laparoscopia quedarán reservadas para casos individualizados. No debería realizarse histeroscopia como investigación inicial en las pacientes estériles (grado de evidencia B). Hay que recordar que la resonancia magnética o la ecografía vaginal consiguen un adecuado estudio del útero con menor riesgo y a menor coste (32). Cuando los miomas afectan a la función tubárica, deforman la cavidad uterina o pudieran ser problemáticos para un posible embarazo, deberían ser extirpados mediante laparoscopia, histeroscopia o mediante cirugía convencional.



Figura 9 Pólipo endometrial observado por histeroscopia

Factor endometrial: Aunque se han propuesto distintas formas de abordar el estudio del endometrio (grosor y aspecto por ecografía vaginal, Doppler, biopsia endometrial, estudio de integrinas, microscopía electrónica con visualización de pinópodos, análisis de líquido endometrial), ninguno de los métodos actuales para su valoración son predictivos ni efectivos a la hora de utilizarlos como indicadores de implantación embrionaria, debido a que la receptividad y normalidad endometrial no dependen de un parámetro aislado, sino que son la suma del correcto funcionamiento de todos los factores que son conocidos (vasculares, hormonales, morfológicos, funcionales) y otros que están aún por investigar.

Factor cervical: El factor cervical es una de las inusuales causas de esterilidad en la mujer cuando existen alteraciones anatómicas y/o funcionales del cuello del útero que interfieren con la correcta migración de los espermatozoides hacia el útero y las trompas de Falopio en su intento por aproximarse al óvulo. El test postcoital carece de validez ya que no es predictor de pronóstico ni es indicador de ningún tipo de terapia. Los distintos test in vivo e in vitro para el estudio de la esterilidad de causa cervical, no tienen ninguna relevancia ya que el tratamiento para la esterilidad sin causa aparente sobrepasa la barrera cervical en su primer escalón terapéutico con la inseminación intrauterina. Traumatismos cervicales (conización), vaginitis o cervicitis y cualquier situación que modifique al cérvix puede tener un impacto negativo en el volumen o calidad del moco cervical, y con ello la posibilidad de concepción. La presencia de anticuerpos antiespermatozoides en el moco cervical no es habitual y su diagnóstico utilizando distintas pruebas es controvertido (37, 38) .

1.2.2 CAUSAS DE ESTERILIDAD EN EL VARÓN

Se considera que el factor masculino es el único factor responsable de la esterilidad en el 20% de las parejas infértiles y que se presenta asociado a un factor femenino en otro 30-40% (39). El factor masculino se diagnostica habitualmente por los resultados anormales del espermograma. Sin embargo, el factor masculino puede estar presente a pesar de que el espermograma sea normal (como por ejemplo en algunos pacientes con disfunción eréctil, infertilidad inmunológica o con anomalías genéticas).

El estudio básico, inicial, del varón en una pareja estéril consiste en la realización de una historia clínica reproductiva, una exploración física y, al menos, dos espermogramas (39).

Aunque el espermograma no es una prueba directa de fertilidad, constituye la piedra angular del estudio de laboratorio del varón estéril. Todos los pacientes deben ser informados de mantener abstinencia sexual durante los 3-5 días previos. La muestra se puede obtener en casa o en el propio laboratorio, habitualmente por masturbación. También puede ser recogida durante el coito, pero para ello se requiere el uso de preservativos especialmente diseñados para este fin, que no contengan espermicidas ni material de látex. La muestra debe ser mantenida a temperatura ambiente y examinada como máximo una hora después de su recogida. Dada la variabilidad fisiológica de los parámetros analizados en el espermograma, es necesario realizar al menos dos espermogramas en un intervalo de al menos 1 mes, aunque lo ideal sería repetir el espermograma a los 3 meses para cubrir un ciclo completo de espermatogénesis. Los valores de referencia del espermograma son meramente orientativos: pacientes con parámetros seminales con valores inferiores a los de referencia pueden ser fértiles y, al contrario, pacientes con valores dentro del rango normal pueden seguir siendo infértiles. En la edición del manual de la OMS publicada en 2010 (40), se establecen unos nuevos valores de referencia.

Tabla I: Valores de referencia del seminograma

Volumen 1,5 ml	< 1,5 ml: Hipospermia 0 ml: aspermia
pH > 7,2	
Concentración > 15 mill esp./ml	< 15 mill esp/ml: Oligozoospermia 0 mill esp/ml: azoospermia
Recuento total > 39 mill esp.	< 39 mill esp: Oligozoospermia
Movilidad total > 40% esp.	< 40% esp. móviles: Astenozoospermia
Mov. progresiva > 32% esp.	< 32% esp. mov. prog: Astenozoospermia
Morfología > 4% formas normales	< 4% normales: Teratozoospermia

Existen, además del análisis del seminograma, otras pruebas para evaluar la calidad seminal:

Pruebas funcionales: HOST test. El estudio de la membrana plasmática del espermatozoide mediante choque hipoosmótico ha sido usado como test funcional para valorar su potencial fertilizante; aunque existen también suficientes trabajos que no han demostrado tal correlación (41).

Su utilidad se reduce a la de seleccionar espermatozoides viables para Microinyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) en casos de astenozoospermia severa.

Estudios hormonales plasmáticos: A pesar de que los niveles plasmáticos de FSH guardan estrecha correlación con el número de espermatogonias (un número bajo de éstas se asocia con niveles elevados de FSH), su determinación no nos aporta información útil sobre la normalidad de la espermatogénesis, ya que niveles normales de FSH podrían coexistir con bloqueos completos en los estadios de espermatozocito o de espermátide (42).

Estudios genéticos: En función de los factores de riesgo detectados o diagnosticados antes, durante o después de la realización de una TRA, es importante informar y debatir adecuadamente con la pareja las implicaciones del tratamiento. El consejo genético es obligado en parejas con anomalías genéticas detectadas y en pacientes que posean potencial de heredar esta anomalía, y debe ofrecerse en los casos de factor masculino severo que precisen ICSI. Ninguna ICSI por factor masculino severo debe llevarse a cabo sin conocer el cariotipo masculino (44).

Cuando un hombre tiene anomalías estructurales en los conductos deferentes es importante estudiar las posibles mutaciones de los genes de la fibrosis quística, y si se detectan en el varón se deben estudiar también en la mujer.

Las microdelecciones del cromosoma Y son la segunda causa genética más frecuente de fallo en la espermatogénesis, después del síndrome de Klinefelter (45). Existe evidencia de que ciertos genes localizados en la región eucromática del brazo largo del cromosoma Y juegan un papel esencial en la espermatogénesis, y de que microdelecciones en estas regiones (conocidas como AZFa, AFFb, AZFc) pueden estar relacionadas con azoospermias y oligozoospermias severas (46). En la actualidad no existen criterios absolutos para indicar qué pacientes son candidatos al análisis molecular, pues tanto estos hombres como sus hijos varones, probablemente no tengan ninguna anomalía fenotípica (salvo este defecto en la espermatogénesis) y ya que el coste y las limitaciones de la técnica son evidentes, se debe valorar la conveniencia de este estudio en cada pareja.

Estudio de fragmentación del DNA: El índice de fragmentación del DNA espermático es considerado como buen predictor de fertilidad, habiéndose comprobado relación directa entre el incremento en la fragmentación de DNA y el empobrecimiento de la calidad seminal (47). Evaluar este índice antes de comenzar una TRA podría ser de una enorme importancia ya que no sólo evitaría gastos, sino también

conflictos emocionales consecuentes a intentos fallidos. Aunque todavía se desconoce la medida en que la fragmentación afectaría al índice de fertilización o desarrollo embrionario, los conocimientos actuales parecen otorgarle un papel etiológico importante en los abortos de repetición (48).

Biopsia testicular: Es el mejor procedimiento para conocer el diagnóstico histológico y para encontrar espermatozoides en situaciones límites (alrededor del 60% en pacientes con azoospemia obstructiva) (49). Debe realizarse siempre en condiciones que permitan criopreservar los espermatozoides que pudieran obtenerse, para la realización posterior de un ciclo de ICSI.

Estudios citogenéticos en células germinales: Los estudios citogenéticos meióticos empleados para detectar anomalías exclusivas de la línea germinal, han permitido constatarlas entre el 6-17,5% de los pacientes con seminogramas patológicos y cariotipo somático normal (50). Como estos pacientes son candidatos a ICSI, esta tecnología permitiría detectar a aquellos que poseen alto riesgo cromosómico y ofrecerles consejo genético o diagnóstico preimplantacional (DGP) (51).

La aplicación de técnicas de hibridación in situ con sondas DNA fluorescente (FISH) específicas en cabezas espermáticas descondensadas, tiene el inconveniente de que sólo permiten analizar un escaso número de cromosomas en un determinado espermatozoide y que en casos de oligoastenozoospemia severa su realización es difícil por la baja concentración espermática.

1.2.3 TIPOS DE TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El CDC (The Centres for Diseases Control and Prevention) define técnica de reproducción asistida como “cualquier procedimiento que incluya la manipulación de ovocitos, esperma y embriones con el propósito de lograr una gestación” (52).

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL HOMÓLOGA O CONYUGAL (IAH o IAC) (53)

Depósito instrumental de semen del cónyuge/compañero en el aparato genital femenino.

INSEMINACIÓN ARTIFICIAL CON SEMEN DE DONANTE (IAD)

Depósito instrumental de semen de donante en el aparato genital femenino.

Ambos tipos de inseminación artificial los podemos dividir según dónde se deposite el semen capacitado: intracervical, intrauterina, intraperitoneal e intrafolicular. La inseminación intrauterina es la más utilizada. Numerosos trabajos apoyan su utilización frente a la intracervical. El resto de los tipos de inseminación se utilizan sólo en los que es imposible la canalización del cérvix.

FECUNDACIÓN IN VITRO (FIV)

Técnica que persigue la generación de un embrión humano (incluso hasta fase de blastocisto) mediante la fecundación de un ovocito (preferiblemente en metafase II) por un espermatozoide maduro, en medios de cultivo.

MICROINYECCIÓN INTRACITOPLÁSMICA DE ESPERMATOZOIDES (ICSI)

Técnica en la que sólo un espermatozoide es inyectado directamente en el ooplasma, atravesando la zona pelúcida y el oolema.

TRANSFERENCIA DE GAMETOS INTRATUBÁRICA (GIFT)

Depósito en la porción distal de la trompa (el sitio natural de fertilización), de óvulos y espermatozoides capacitados. En la actualidad está reservada únicamente para los grupos que por motivos éticos y religiosos no pueden acceder a la FIV.

TRANSFERENCIA DE ZIGOTOS INTRATUBÁRICA (ZIFT)

Depósito en la porción distal de la trompa intrauterina de cigotos fecundados en medios de cultivo.

TRANSFERENCIA INTRATUBÁRICA DE EMBRIONES

Técnica mediante la que se introducen los embriones de 2 a las 48 horas de la capacitación en la porción distal de la trompa.

1.2.4 DEFINICIONES

ECLOSIÓN ASISTIDA Ó ASSISTED HATCHING (54)

Rotura artificial de la zona pelúcida en embriones que puede ser realizada de forma química, mecánica o con láser con el propósito de mejorar la implantación y la tasa de gestación.

TIPOS DE EMBRIONES (55)

- **Embrión óptimo o de buena calidad:** Embrión con desarrollo correcto que no presenta ninguna característica de mal pronóstico. Estos embriones serán transferidos o criopreservados.
- **Embrión subóptimo:** Presenta características asociadas a una menor viabilidad aunque no son descartables. Son transferidos si no se cuenta con ninguno de mejor morfología.
- **Embrión no viable:** Embrión que será completamente descartado. Comprende los embriones cuyas características están relacionadas con falta de potencial implantacional como los que están bloqueados.

1.2.5 MÉTODOS NO INVASIVOS DE VALORACIÓN EMBRIONARIA. MORFOCINÉTICA.

Valora la calidad embrionaria en función de los parámetros morfológicos en los estadios de desarrollo D+1/D+2/D+3/D+4/D+5. Los parámetros evaluados son: el número de células, fragmentación, tamaño de los blastómeros, ritmo de división, presencia de núcleo, multinucleación, aspecto del citoplasma, presencia de vacuolas y la compactación temprana (55).

- **VALORACIÓN DE LA FRAGMENTACIÓN EMBRIONARIA:**

Grado I: Las células o blastómeras del embrión son de igual tamaño y no poseen fragmentos o se observan <5%. Textura lisa, color claro. No existen blastómeras multinucleadas.



Figura 10 Grado I de fragmentación embrionaria

Grado II: Existe fragmentación aunque es escasa (<15%) o bien, las células son poco simétricas.



Figura 11 Grado II de fragmentación embrionaria

Grado III: La fragmentación ocupa hasta el 40% del embrión. Blastómeras asimétricas y/o el embrión tiene aspecto rugoso.



Figura 12 Grado III de fragmentación embrionaria

Grado IV: La fragmentación es superior al 40%. El embrión tiene color oscuro y aspecto rugoso.



Figura 13 Grado IV de fragmentación embrionaria

Grado V: El embrión está completamente fragmentado y su color es oscuro.



Figura 14 Grado V de fragmentación embrionaria

Los embriones de grado I y II son de buena calidad. Los embriones de grado V no se transfieren al útero materno. Se dejan en cultivo y se observa su evolución. Prácticamente la totalidad de los embriones de grado V detiene su desarrollo.

- **DESARROLLO EMBRIONARIO-NÚMERO DE CÉLULAS Y VELOCIDAD DE DIVISIÓN**

Se puede generalizar del siguiente modo: a mayor número de células, mayor probabilidad de implantación en el útero materno; respetando el máximo de 4 células dos días después de la fecundación y 7 u 8 células en embriones de tres días.

Los embriones con división más rápida de lo normal no tienen un buen pronóstico, suelen tener un mayor riesgo de poseer una anomalía genética, generalmente una aneuploidía. Un embrión que tras 24 horas no incrementa el número de blastómeras se considera bloqueado y, por tanto, anormal. El bloqueo embrionario se puede deber a anomalías cromosómicas, del centrosoma o a las condiciones subóptimas del laboratorio.

- **VALORACIÓN DE LA ZONA PELÚCIDA**

El grosor de la zona pelúcida se ha descrito como un factor pronóstico de su capacidad para eclosionar y, por tanto, de su viabilidad. El grosor disminuye durante el cultivo in vitro. Una zona más delgada se relaciona con una mayor

capacidad implantacional. En los casos de anomalías de la zona se puede realizar una técnica de eclosión asistida.



Figura 15 Zona pélucida no circular



Figura 16 Zona pélucida circular

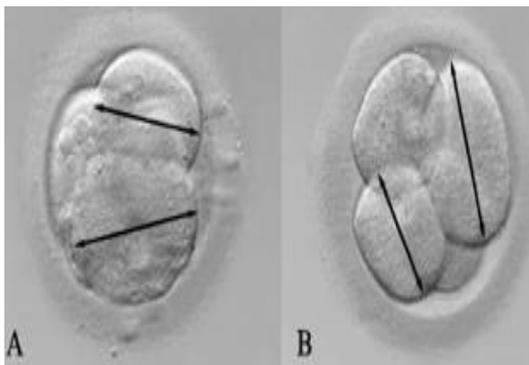


Figura 17 Tamaño de los blastómeros



Figura 18 Presencia de núcleos

Analizando todas las características de los embriones se dividen en:

- **Embrión de óptima calidad:**

Día 2: 4 células simétricas, < 10% de fragmentación, no multinucleado.

Día 3: 7-8 células simétricas, <10% de fragmentación.

- **Embrión subóptimo:**

Día 2: 2,3, ó 5 células.

Día 3: <6 ó >9 células.

Ligera desorganización o asimetría.

Zona pelúcida anormal.

Fragmentación 10-30%.

Pequeñas vacuolas.

- **Embrión anormal:**

Acumulación de características de embrión subóptimo.

Bloqueados o D2 con más de 6 células o D3 con más de 12 células.

Fragmentación de tipo IV o más del 35%.

>30% del embrión vacuolado.

Multinucleación de en D2.

Blastómeras degeneradas o con citoplasma contraído.

Célula dominante (> 50% del embrión).

1.2.6 INDICACIONES DE FIV CONVENCIONAL

- **Factor tubárico:** se estima que los factores tubáricos representan el 14% de las causas de subfertilidad en las mujeres. Dentro de la enfermedad tubárica se incluyen: la obstrucción por adherencias pélvicas secundarias a infección, la endometriosis y la cirugía pélvica previa. En la actualidad uno de los factores más claros de esterilidad tubárica es la presencia de hidrosálpinx. A la mujeres con diagnóstico de hidrosálpinx se les debe recomendar salpinguectomía preferentemente por vía laparoscópica, previa a un ciclo de FIV.
- **Endometriosis:** el impacto de los endometriomas en TRA es controvertido. La endometriosis en estadios avanzados podría alterar la anatomía fisiológica, dando lugar a problemas de fertilidad. La presencia de endometriomas puede alterar la calidad ovocitaria en el ovario ipsilateral, al igual que la tasa de fertilización e implantación. No

obstante, el mecanismo preciso por el cual la endometriosis puede afectar la fertilidad es desconocido. El tratamiento quirúrgico de la endometriosis en mujeres infértiles asintomáticas es controvertido, ya que la cirugía provoca un daño ovárico con descenso de la reserva folicular, comprometiéndose, la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas.

1.2.7 INDICACIONES DE FIV-ICSI

- **Fracaso IAC:** ocurre en un 30-40% de las parejas que han sido sometidas a dicha técnica. El uso de FIV es aconsejable no sólo por razones terapéuticas, sino también para filiar la probable causa de esterilidad es estas parejas. En los casos de fracasos de IAC, en ausencia de patología tubárica u ovulatoria se recomienda la realización de ICSI.
- **Baja respuesta:** en un metaanálisis publicado por la Biblioteca Cochrane (56) no se observan diferencias significativas entre las tasas de gestación cuando se utiliza FIV o ICSI para esterilidades que no incluyan el factor masculino.
- **Factor masculino leve-moderado:** en los casos de factor masculino leve o moderado, la valoración de la morfología es determinante como factor pronóstico de fecundación con FIV. En caso de teratozoospermia moderada la tasa de embarazo disminuye con la FIV, por lo que debe realizarse ICSI (57).
- **Diagnóstico genético preimplantacional:** la mayoría de los centros prefieren utilizar ICSI para asegurar la fecundación, ya que algunos trabajos predicen los resultados de gestación de acuerdo al número de embriones obtenidos. Otro motivo para realizar ICSI es que disminuye el riesgo de realizar un diagnóstico erróneo por contaminación de la blastómera en el momento de la biopsia.
- **Fallo de fecundación:** en las parejas con fallo de fecundación en un ciclo previo de FIV debe realizarse ICSI. Los pobres resultados de ICSI en el

fallo de fecundación quizá están relacionados con una peor calidad de los ovocitos (58).

- **Factor masculino grave:** el problema de la FIV convencional en el factor masculino es que sus resultados están influidos por la calidad del semen, y las probabilidades de éxito son prácticamente nulas en el caso de factor masculino grave. Con la incorporación de la ICSI, permite que estos pacientes tengan descendencia incluso en situaciones extremas como oligozoospermias, astenozoospermias y teratozoospermias muy graves, e incluso en criptozoospermias y azoospermias (59,60).

1.2.8 NÚMERO DE CICLOS

Uno de los factores a tener en cuenta a la hora de aconsejar y tratar a las parejas con fallos en los ciclos previos de reproducción asistida, así como de valorar la efectividad de los próximos tratamientos con técnicas *in vitro*, es el número de ciclos que se han realizado previamente.

Así, las tasas de embarazo y de recién nacido vivo disminuyen conforme aumenta el número de ciclos realizados (61). En definitiva, del 4º ciclo en adelante, las tasas de embarazo disminuyen de forma más marcada, por lo que este cuarto ciclo debe individualizarse y ofrecerse a las parejas en función de otros factores existentes, sobre todo la edad (62).

1.3 EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO DE LA GESTACIÓN ÚNICA

La asistencia sanitaria preconcepcional tiene como finalidad la identificación de condiciones sociales y médicas, tanto maternas como paternas, que puedan ser optimizadas antes de la concepción, con el fin de incrementar las posibilidades de un resultado perinatal favorable (63,64)

La consulta previa al embarazo debe realizarse dentro del año que precede al comienzo del embarazo. Las acciones que se desarrollen en el periodo preconcepcional evitan su repetición en la primera consulta prenatal.

El control prenatal debe ser precoz, periódico, completo y de calidad, de amplia cobertura, siendo ofrecido a la mayor población posible y garantizándole su fácil accesibilidad.

La asistencia al embarazo comienza en la consulta prenatal, a la que la mujer debe acudir tan pronto como sospeche el embarazo. La primera consulta prenatal debe realizarse en el curso de las primeras 12 semanas de gestación, idealmente antes de la 10ª semana, lo cual posibilita una captación precoz de la gestante y una adecuada planificación de las acciones a realizar durante todo el periodo gestacional (65).

Los objetivos que se persiguen mediante el control prenatal de la gestación son los siguientes:

- Disminuir la morbi-mortalidad materna y perinatal.
- Prevenir los riesgos potenciales para la gestación.
- Detectar y tratar de forma precoz los trastornos acontecidos en el curso del embarazo.
- Identificar aquellos embarazos que presenten factores riesgo para facilitarles la asistencia obstétrica adecuada.

En la primera visita debe realizarse una anamnesis completa, exploración física, tramitar las pruebas complementarias correspondientes y debe proporcionarse asesoramiento médico e información a la mujer sobre: alimentación y medidas de higiene; riesgos asociados con el consumo del alcohol, tabaco, drogas y fármacos; actividad física, laboral y sexual y síntomas y signos de alarma que deben ser comunicados a su médico. En España se recomienda la suplementación con yodo y folatos desde el inicio de la gestación e incluso antes si se planea el embarazo. Los suplementos con hierro también se aconsejan a partir de la 20ª semana.

Existe un acuerdo generalizado en que la realización entre 7 y 10 consultas prenatales durante el embarazo normal se acompaña de mejores resultados perinatales. El número ideal de consultas es difícil de establecer, pero suele aceptarse que con menos de 5-6 visitas, es difícil considerar que un embarazo

esté bien controlado (63). Deben realizarse un mínimo de tres ecografías (65). A continuación profundizaremos en algunos aspectos del seguimiento de la gestación, por ser objeto del presente trabajo analizar variables que informan sobre patologías prevalentes y relevantes clínicamente. Dichos aspectos son:

- Anomalías cromosómicas y malformaciones fetales
- Estados hipertensivos del embarazo (EHE)
- Crecimiento intrauterino restringido (CIR)
- Diabetes gestacional
- Prematuridad
- Hemorragias anteparto

1.3.1 ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y MALFORMACIONES FETALES

El término "diagnóstico prenatal" agrupa todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir durante el embarazo un "defecto congénito", entendiéndose por tal " toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple " (Comités de Trabajo de la OMS, 1970, 1975, 1982).

Las anomalías cromosómicas son una de las causas más importantes de mortalidad perinatal y de discapacidad infantil. Su diagnóstico, en particular el de la trisomía 21 es en la actualidad una verdadera demanda social y una necesidad sanitaria. En las últimas décadas el esmerado cuidado de estos niños ha hecho que aumente su supervivencia y su integración social. Las parejas son conscientes de las posibilidades de diagnóstico prenatal y demandan de los especialistas pruebas desde etapas tempranas de la gestación que les asegure la normalidad del feto.

MARCADORES ECOGRÁFICOS

El mejor marcador ecográfico de las aneuploidías fetales más comunes y, en especial, del síndrome de Down es, sin duda, la translucencia nucal (TN), o

grosor de la zona econegativa de la nuca del feto (66). El incremento del grosor de la TN, medida entre las semanas 11 y 14, se correlaciona con la presencia de aneuploidías y fundamentalmente con la trisomía 21 (67). Es el marcador ecográfico que presenta mayor efectividad para tal fin y, por tanto, la ecografía del primer trimestre juega un papel muy importante en el cribado prenatal de las aneuploidías. La valoración de la TN debe ser realizada por un ecografista suficientemente entrenado o adecuadamente supervisado. El ecógrafo utilizado deberá ser de gama medio-alta y deberá disponer de “cine-loop” para poder recuperar imágenes previas y poder tomar las medidas con precisión. El tiempo de exploración asignado en la programación deberá ser de alrededor de 15 minutos.

La TN debe ser medida utilizando los criterios de la Fetal Medicine Foundation (www.fetalmedicine.com). Para ello debe realizarse un corte sagital y medio embrionario y preferentemente el embrión debe hallarse en posición horizontal en referencia a la pantalla del ecógrafo. La ampliación de la imagen debe ser suficiente para que en la pantalla se visualice la cabeza y el tórax del embrión. La medición de la TN sólo puede realizarse estando el embrión en posición neutra (ni en hiperflexión, ni en hiperextensión). Debe medirse toda la zona econegativa, distinguiendo la piel de las membranas amnióticas. Los cálipers serán colocados midiendo sólo la zona econegativa de máximo grosor (68).

Los fetos afectados de trisomía 13 (síndrome de Patau) y trisomía 18 (síndrome de Edwards) también suelen presentar un incremento de la TN y por lo tanto ésta también se utiliza como marcador para estas cromosopatías (69,70).

El hueso nasal no es visible mediante ecografía entre las 10+6–13+6 semanas en el 60–70% de los fetos con trisomía 21 y en alrededor del 2% de los fetos cromosómicamente normales.

Anomalías en la onda de velocidad de flujo del ductus venoso se observan en alrededor del 80% de los fetos con trisomía 21 y en el 5% de los fetos con cariotipo normal.

De forma similar, la prevalencia de otros marcadores ecográficos, como el onfalocele, la megavejiga, y la arteria umbilical única, es mayor en ciertas anomalías cromosómicas que en fetos cromosómicamente normales.

Cada uno de estos marcadores ecográficos está asociado a un cociente de probabilidad, que puede multiplicarse por el riesgo a priori para calcular el nuevo riesgo (71).

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Los marcadores bioquímicos son proteínas detectadas en la sangre materna y cuyo aumento o disminución, según el marcador, se correlaciona con la presencia de trisomía 21, motivo por el que son muy útiles en el establecimiento de un índice de riesgo de síndrome de Down. Según la edad gestacional en la que presentan su mejor tasa de detección, se distinguen dos tipos de marcadores bioquímicos: del primer y del segundo trimestre.

Son marcadores bioquímicos del I trimestre:

- fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($f\beta$ -HCG), que está elevada en la trisomía 21 (72).
- proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), que está disminuida en la trisomía 21 (73).

Son marcadores bioquímicos del II trimestre:

- alfa feto-proteína (AFP), disminuida en la trisomía 21.
- fracción β libre de la gonadotropina coriónica ($f\beta$ -HCG), aumentada en la trisomía 21.
- estriol no conjugado (uE3), disminuido en la trisomía 21.
- inhibina A, aumentada en la trisomía 21.

La estimación del riesgo de que una gestante sea portadora de un feto con trisomía 21 se lleva a cabo una vez se han determinado los marcadores bioquímicos mediante un programa (software) específico, al que se añaden los marcadores ecográficos cuando se realiza en el I trimestre. El cálculo del riesgo

se basa en la modificación del riesgo “a priori” de una determinada trisomía definido por la edad materna, así como los ratios de verosimilitud (likelihood ratios) derivados de los valores de los marcadores empleados, obteniéndose un riesgo “a posteriori”.

Este cociente (likelihood ratio), nos informará sobre la probabilidad de que se trate de una gestación afecta, más que de una no afecta. Su cálculo se realiza mediante unas fórmulas matemáticas que combinan los valores de los distintos marcadores. Los factores que afectan al valor atribuido al riesgo “a priori” son: la edad materna, la edad gestacional, la gestación previa afecta y la edad de la donante de ovocitos en las técnicas de reproducción asistida (74-76). En los casos de gestaciones conseguidas mediante la donación de ovocitos el cálculo tendrá en cuenta la edad de la donante y no la edad materna. El software utilizado por el laboratorio debe introducir factores de corrección para distintas variables que afectan los niveles de los marcadores (peso materno, grupo racial o étnico, consumo de tabaco, diabetes insulino-dependiente, gestación gemelar, etc...) por lo que tales datos deben figurar en la solicitud de análisis bioquímico (77-79). Algunos programas permiten además el cálculo del riesgo con un algoritmo específico para otro tipo de cromosomopatías (80-84), fundamentalmente para trisomía 18 y en ocasiones también para la trisomía 13. Cabe destacar que este riesgo debe ser el de la gestación a término, dada la tasa elevada de pérdidas fetales intrauterinas de las gestaciones cuyo feto presenta un síndrome de Edwards (85,86).

DIAGNÓSTICO INVASIVO

BIOPSIA CORIAL: Consiste en la extracción de una muestra de trofoblasto por vía transcervical o transabdominal. Permite estudios citogenéticos, moleculares y bioquímicos (87,88). La transición que ha experimentado en los últimos años el cribado prenatal de las aneuploidías desde el II al I trimestre de la gestación ha generado un incremento en la práctica de la BC, exigiendo más personal entrenado para su realización y más laboratorios preparados para el estudio citogenético en vellosidades coriales. En la actualidad se considera que es la técnica de elección

cuando es necesario estudiar el cariotipo fetal antes de la semana 15 de gestación (89).

Existe una asociación entre la biopsia de vellosidades coriales antes de la semana 10 y anomalías de las extremidades fetales, micrognatia y microglosia. Resulta por tanto obligatorio que la biopsia de vellosidades coriales sea realizada únicamente después de la semana 11 y por profesionales adecuadamente formados.

AMNIOCENTESIS: Se distinguen dos tipos: la precoz o del I trimestre, que se realiza entre las semanas 11 y 14+6 y la clásica o del II trimestre, que se realiza de la semana 15+0 en adelante.

Consiste en la punción de la cavidad amniótica a través de las paredes abdominales para obtener líquido. En 1960 se realizó el primer cariotipo fetal por amniocentesis. Sólo existe un ensayo clínico aleatorio que haya comparado los riesgos de la amniocentesis con los controles. En ese estudio, 4.606 mujeres sanas, de bajo riesgo, de entre 25–34 años, entre las 14–20 semanas de gestación, fueron asignadas de forma aleatoria a una amniocentesis o a una ecografía (90). El índice total de pérdidas fetales en las pacientes a las que se practicó la amniocentesis fue un 1% mayor que en el grupo control. El estudio también describió que la amniocentesis estaba asociada a un incremento en el riesgo de síndrome de distrés respiratorio y neumonía.

Estudios randomizados han demostrado que tras la amniocentesis precoz (antes de la semana 14-15) el índice de pérdidas fetales es alrededor de un 2% mayor, y la incidencia de pie equinovaro es un 1,6 % mayor que tras la biopsia de vellosidades coriales del primer trimestre o la amniocentesis del segundo trimestre (88).

CORDOCENTESIS: Descrita en 1983 por Daffos, consiste en la punción a través de la pared abdominal de la madre de los vasos del cordón umbilical bajo control ecográfico. Debe pincharse el cordón en las cercanías de su inserción placentaria, donde su movilidad es menor. Es necesario un buen entrenamiento, pues no se trata de una técnica fácil. Su principal indicación es la obtención de un cariotipo rápido del feto en

épocas avanzadas de la gestación cuando la necesidad se plantee más allá de la semana 18 (89).

DIAGNÓSTICO NO INVASIVO

Durante los últimos treinta años, investigaciones exhaustivas han pretendido desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y estudio de las células fetales que se encuentran en la circulación materna. Aproximadamente 1 de cada 100 células nucleadas de la sangre materna son fetales.

La sensibilidad de este método es comparable al cribado bioquímico en suero materno. En base a la tecnología disponible actualmente, el estudio de células fetales en la sangre periférica materna es más probable que encuentre una aplicación como método de estimación de riesgo, que como método de diagnóstico prenatal no invasivo de anomalías cromosómicas.

1.3.2 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

CONCEPTO E IMPORTANCIA CLÍNICA

Los Estados Hipertensivos del Embarazo (EHE) son una de las complicaciones con mayor repercusión en la salud materna. Continúan siendo una de las cuatro primeras causas de mortalidad de la mujer embarazada, tanto en países desarrollados como en desarrollo y son causa, también, de morbilidad potencialmente grave, generalmente transitoria pero con riesgo de secuelas permanentes, en algunos casos: alteraciones neurológicas, hepáticas, hematológicas o renales.

No sólo existen repercusiones maternas sino también fetales, ya que la alteración placentaria asociada puede producir restricción del crecimiento intrauterino (CIR), con potencial riesgo de muerte fetal, y obligar a finalizar la gestación antes de término. Los EHE constituyen una de las primeras causas de prematuridad electiva tanto en interés materno como fetal.

Con la denominación de estados hipertensivos del embarazo (EHE) se engloban cuadros muy diferentes desde el punto de vista etiopatogénico y

pronóstico. La SEGO (91) recomienda seguir la clasificación del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG):

- Hipertensión crónica: hipertensión arterial (HTA) que está presente antes del embarazo o que se diagnostica antes de la semana 20 de gestación.
- Hipertensión inducida por la gestación: HTA que aparece después de las 20 semanas de gestación. Se subdivide en:
 - Hipertensión gestacional: proteinuria negativa y estudio doppler uterino normal. Este grupo se reclasifica transcurridas las 12 primeras semanas postparto en hipertensión transitoria, si se normaliza la tensión arterial o en hipertensión crónica cuando ésta no se normaliza.
 - Preeclampsia: proteinuria positiva y/o estudio doppler uterino patológico.
- Preeclampsia sobreañadida: empeoramiento brusco de la HTA y/o aparición o empeoramiento de proteinuria y/o aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con HTA crónica y/o proteinuria previa.
- Eclampsia: aparición de convulsiones tipo gran mal o coma no atribuibles a otras causas.
- Síndrome de HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels and a low platelet count) variante de la preeclampsia grave que se diagnostica si aparece:
 - Hemólisis: LDH > 600 UI/L + presencia de esquistocitos y/o haptoglobina < 0.3 g/L.
 - GOT y/o GPT > 62 UI/L.
 - Plaquetas < 100.000/μL.

El síndrome se considerará incompleto cuando falte alguno de los tres criterios.

La prevalencia de los EHE es muy variable según los distintos países y razas, esta variabilidad se debe tanto a las distintas terminologías y clasificaciones utilizadas, como a los distintos factores externos (alimentación, nivel económico, etc.) e internos (genética) de cada país. En Europa está por debajo del 5%, mientras que en los países en vías de desarrollo puede afectar hasta al 17% de las embarazadas. Es de destacar la baja incidencia observada en España en relación con los países del área anglosajona. Se estima que la preeclampsia constituye solamente el 20% de los estados hipertensivos (92).

FISIOPATOLOGÍA

La etiología de la preeclampsia sigue siendo un enigma, rodeado de múltiples hipótesis que nos llevan a la conclusión de que la preeclampsia no está causada por un solo factor, sino que tiene una etiología multifactorial. Estos factores etiológicos se podrían dividir en dos grupos principales: factores placentarios y factores maternos.

Tabla II: Etiopatogenia de la preeclampsia

Factores placentarios	Factores maternos
Nuliparidad	Raza
Aumento de la masa trofoblástica	Edad >40 años
Gestación gemelar	Historia familiar de preeclampsia
Embarazo de compañeros distintos	Hipertensión crónica
Uso previo de un método anticonceptivo de barrera	Enfermedad renal crónica
TRA (Ovodonación, IAD)	Síndrome antifosfolípido
	Diabetes mellitus

A la preeclampsia se la ha denominado la enfermedad de las teorías, y todavía en estos momentos se sigue ignorando su verdadera etiopatogenia. No obstante, cada vez se conocen más cambios fisiológicos o fisiopatológicos del embarazo que están íntimamente relacionados con la preeclampsia. La etiopatogenia puede resumirse en cuatro etapas encadenadas de forma sucesiva (92):

- Implantación placentaria inadecuada (factor placentario)
- Producción de factores citotóxicos (factor plasmático)
- Disfunción endotelial y alteración plaquetaria (factor endotelial)
- Vasoespasmo generalizado (factor vascular)

MANEJO CLÍNICO Y TRATAMIENTO

Por el momento, el único tratamiento realmente eficaz de la preeclampsia es la finalización de la gestación. La vía de parto preferible es la vaginal y la anestesia regional es la técnica de elección siempre que no existan contraindicaciones. En nuestro servicio se sigue el protocolo de la SEGO en cuanto al manejo, fármacos y dosis para el tratamiento de los distintos EHE.

PREDICCIÓN Y PROFILAXIS

Se han descrito un gran número de test o pruebas encaminadas a detectar el riesgo de PE, lo que evidencia que no hay ninguna adecuada para poder ser aplicada como método de cribado.

En 2004 Conde-Agudelo (93), publicó una revisión. Se recogen en dicha revisión los resultados obtenidos con las distintas pruebas de rastreo en un gran número de pacientes (211.369 gestantes). Los test estudiados incluyen determinaciones hormonales o de péptidos fetoplacentarios, pruebas de valoración de la función renal, pruebas que valoraban el estrés oxidativo o la disfunción endotelial, la exploración del flujo de las arterias uterinas con Doppler y la monitorización ambulatoria de la presión arterial.

La principal conclusión de esta revisión es que en el momento actual no existe ningún test de screening universal para la preeclampsia (Nivel de evidencia III), ya que estos test aplicados a poblaciones de bajo riesgo tan solo producen cambios mínimos o moderados en la probabilidad pre-test de las pacientes.

El Doppler de uterinas aplicado entre las 11-14 semanas identifica una proporción importante de PE y/o CIR severos. Globalmente, el Doppler de las uterinas en primer trimestre tiene una peor sensibilidad que en segundo trimestre.

Las pacientes con Doppler uterino patológico desde el primer trimestre son las que tienen un mayor riesgo de complicaciones (diez veces más que las pacientes con Doppler normal desde el principio de la gestación) pero las pacientes que en algún momento han tenido un Doppler uterino patológico (aunque normalicen el Doppler tardíamente o aunque éste fuera normal inicialmente) también tienen un riesgo moderado o intermedio: tienen 5 veces más riesgo que las pacientes con Doppler normal desde el inicio de la gestación.

Existe un estudio muy reciente del grupo de Nicolaides (Plasencia et al, 2007) (94) en el que estudian 6015 gestantes entre las 11-14 semanas. Combinan el Doppler uterinas con distintos factores epidemiológicos de riesgo y consiguen identificar al 82 % de las PE de <34 semanas y al 62 % de las PE globalmente con una tasas de falsos positivos del 10 %. Estos resultados confirman la idea de que el screening debe ser combinado.

Por último actualmente hay en marcha otros test de screening que se centran en hallar marcadores del desequilibrio entre los factores vasculares antiangiogénicos y proangiogénicos a favor de los primeros (95).

Actualmente los procedimientos preventivos utilizados son los cambios dietéticos y suplementos y la administración de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas siempre en pacientes de alto riesgo y en grupos de investigación (92).

En la última revisión sobre “Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados”, realizada por Hofmeyr y col. en la revisión Cochrane en 2007 (96) que incluye 12 ensayos con 15 206 mujeres, se concluyó que el suplemento de calcio a dosis de 1-2 gr/día reduce el riesgo de hipertensión y de preeclampsia en las gestantes de alto riesgo y muy especialmente en aquellas con bajo aporte de calcio en la dieta.

En la última revisión sobre los “Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones”, realizada por Duley en 2007 (97) que incluye 51 ensayos con 36.500 mujeres se recomienda en las pacientes de

alto riesgo la administración de aspirina a baja dosis ya que disminuye de forma significativa el riesgo de preeclampsia.

Se recomienda realizar un estudio Doppler uterino y un seguimiento prenatal más estricto de aquellas pacientes con riesgo epidemiológico elevado: antecedente de preeclampsia, HTA crónica, enfermedad renal, diabetes tipo I y diabetes gestacional, obesidad, trombofilia, síndrome antifosfolípido, enfermedad autoinmune y embarazo múltiple (98).

1.3.3 CRECIMIENTO INTRAUTERINO RESTRINGIDO

CONCEPTO

Los fetos identificados como pequeños para la edad gestacional (PEG) constituyen un grupo heterogéneo desde el punto de vista de la etiología, conducta y pronóstico (99-102). Se definen como PEG, los fetos con un peso fetal inferior al percentil 10.

Según la etiología podemos clasificar los fetos PEG en varios grupos (103-105):

- PEG constitucional (80-85%). Sin alteraciones estructurales, líquido amniótico normal, Doppler de la arteria umbilical normal y velocidad de crecimiento normal.
- PEG anómalo (5-10%). Con anomalías genéticas, estructurales o secundarias a infección. Corresponden a los tradicionalmente llamados CIR simétricos (106,107).
- Crecimiento intrauterino restringido (CIR) (10-15%). Son aquellos que presentan una función placentaria alterada, identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o reducción de la velocidad de crecimiento (108,109).

IMPORTANCIA CLÍNICA

El tercer grupo, el de fetos con CIR, a pesar de que sólo representa un 10-15% del total de fetos PEG ha recibido una considerable atención en los últimos

años, pues esta condición es uno de los grandes contribuyentes a los resultados perinatales adversos. Condiciona un aumento del riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto y de acidosis metabólica, dos situaciones asociadas con el posterior desarrollo de encefalopatía hipóxica, parálisis cerebral y desarrollo psicomotor anormal (110).

El CIR es, además, uno de los principales factores asociados a la morbilidad neonatal significativa, como la enterocolitis necrotizante o el síndrome de distrés respiratorio, y se ha descrito como el responsable de la mortalidad en el 50% de los fetos pretérmino y en el 20% de los fetos a término (111). Finalmente, es destacable que los cambios en el metabolismo lipídico y en los factores hemostáticos que ocurren en los fetos con crecimiento restringido son factores de riesgo en la vida adulta para hipertensión arterial crónica, diabetes mellitus tipo II, accidente vascular cerebral y muerte por enfermedad coronaria (112).

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del CIR más aceptada en la actualidad es la vasoconstricción crónica de los stem villi terciarios debida a la invasión trofoblástica inadecuada de las arterias espirales maternas. En las fases iniciales de esta situación patológica, el feto se adapta disminuyendo su velocidad de crecimiento, modificando sus patrones de conducta y capturando de manera más eficiente el oxígeno entre otros mecanismos mediante la policitemia. No obstante, si la situación se mantiene, el feto entra en una fase de hipoxemia que se puede prolongar durante semanas. Por debajo de cierto umbral de saturación de oxígeno se activan una serie de quimiorreceptores que ponen en marcha todo un conjunto de cambios hemodinámicos que tienen como principal función preservar el aporte de oxígeno a los órganos nobles, es la llamada centralización (113).

CRIBADO

Debido a que la base fisiopatológica placentaria de la preeclampsia y del CIR es una deficiente invasión trofoblástica de las arterias espirales, el estudio Doppler de las arterias uterinas en el segundo trimestre se ha constituido en el

método de cribado más utilizado. En conjunto, la sensibilidad para CIR es baja, alrededor del 15%. No obstante, si consideramos sólo aquellos CIR que requieren un parto prematuro, la sensibilidad es cercana al 90% para CIR asociado a preeclampsia y 60% para el CIR sin preeclampsia (114). En los últimos años ha recibido considerable atención la combinación de factores de riesgo, estudio Doppler de las arterias uterinas y marcadores bioquímicos para la predicción de CIR-preeclampsia. Aunque estudios preliminares sugieren una mejora de la sensibilidad, faltan series prospectivas para establecer su validez.

DIAGNÓSTICO Y MANEJO

El diagnóstico es clínico (debe medirse la altura uterina en cada visita de rutina de la gestación: paciente en decúbito supino, medición en centímetros desde fundus a pubis; si altura uterina por debajo del percentil 10 para edad gestacional, se solicitará ecografía) pero también y sobre todo es ecográfico. Para la correcta estimación del peso fetal por ecografía se debe comprobar que la datación de la gestación es correcta en base a la primera ecografía realizada y calcular el peso fetal estimado según los parámetros de Hadlock, que incluyen: diámetro biparietal, perímetro craneal, perímetro abdominal y longitud del fémur.

Se estimará el percentil según la edad gestacional por las tablas de la población española.

La anamnesis debe ir dirigida a descartar los factores de riesgo antenatal que se han asociado con las alteraciones del crecimiento y son las siguientes:

- Historia previa de alteración de crecimiento o muerte perinatal
- Factores ambientales: alcohol, tabaco y otras drogas
- Infecciones
- Enfermedades maternas: trombofilias, enfermedades renales y vasculares, obesidad, diabetes e hipertensión arterial

El estudio ecográfico detallado debe incluir:

- Morfología fetal, placenta y valoración del líquido amniótico.

- Marcadores de cromosomopatía.
- Ecocardiografía si el CIR se manifiesta antes de la semana 28.
- Estudio hemodinámico Doppler: IP de la arteria umbilical (AU), IP de la arteria cerebral media (ACM), Índice cerebro-placentario (ICP= IPACM/IPAU), IP medio del IP de cada arteria uterina (IPmUt), IP del Ductus venoso (DV), pulsatilidad de la vena umbilical.

En caso de CIR severo (<28 semanas) habrá que valorar la realización de amniocentesis para determinar serologías maternas y descartar infección por Toxoplasma, Rubéola, Citomegalovirus y Herpes (TORCH).

Como pruebas complementarias y de seguimiento deberían realizarse: cariotipo, monitorización no estresante a partir de la semana 28, analítica completa, control de TA y proteinuria y determinación de anticuerpos antifosfolípido (115).

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Aunque la mayoría de metaanálisis concluyen que el tratamiento con ácido acetilsalicílico en gestantes de riesgo disminuye el riesgo de presentar preeclampsia, no se ha demostrado que disminuya la incidencia de bajo peso al nacer ni de CIR (116). Se han ensayado múltiples tratamientos para el CIR. Entre ellos: reposo absoluto, hiperoxigenación materna, β -miméticos, heparina y anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, donantes de óxido nítrico, suplementos nutricionales y expansores del plasma. Ninguno de ellos ha demostrado un efecto beneficioso por lo no que están recomendados (117).

1.3.4 DIABETES GESTACIONAL

DEFINICIÓN

Disminución de la tolerancia a los Hidratos de Carbono (HC) que se diagnostica por primera vez durante la gestación, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, grado del trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizado el embarazo.

Este diagnóstico obliga a una reclasificación de la alteración metabólica en el post-parto.

FISIOPATOLOGÍA

En la embarazada normal, en el 2º trimestre se va desarrollando:

- Aumento de la resistencia periférica a la insulina, a nivel de post-receptor, mediada por los altos niveles plasmáticos de hormonas diabéticas (prolactina, lactógeno placentario, progesterona y cortisol). Este aumento se da en la segunda mitad del embarazo y alcanza su acmé en la semana 32.
- Aumento de las demandas energéticas y de insulina necesarias para producir el aumento corporal.
- Secundariamente a la insulín-resistencia aparece una disminución de la tolerancia a la glucosa.

IMPORTANCIA CLÍNICA

La incidencia observada en nuestra población es muy elevada 6-10% (118).

Aunque de más fácil control que la DM pregestacional, la DG presenta también riesgos incrementados en relación con el trastorno metabólico. No existirán, en general, complicaciones maternas agudas puesto que existe una buena reserva insular pancreática, así como tampoco embriopatía diabética, por presentarse la hiperglucemia con posterioridad al periodo de la organogénesis. Sin embargo, puede aparecer una fetopatía diabética con hiperinsulinismo fetal, macrosomía, hipoxia y acidosis fetal y metabolopatía neonatal de igual manera que en la DM pregestacional.

DIAGNÓSTICO

- **Cribado:** Se realiza mediante el Test de O 'Sullivan: determinación de la glucemia en plasma venoso una hora después de la administración por vía oral de 50 g de glucosa. No se requiere ayuno previo. Se considerará como resultado patológico una glucemia de ≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/l). Este screening se realizará:

- 1º trimestre: en gestantes de alto riesgo (119):
 - edad > 35 años
 - obesidad (IMC>30)
 - antecedentes personales de DG u otras alteraciones del metabolismo de la glucosa
 - resultados obstétricos previos que hagan sospechar una DG no diagnosticada (macrosomía, hidramnios)
 - historia de DM en familiares de primer grado
- 2º trimestre: cribaje universal. Entre la semana 24 y 28.
 - a todas las gestantes no diagnosticadas previamente.
- 3º trimestre:
 - a las gestantes que no han sido estudiadas en el 2º trimestre y a aquellas en las que el estudio fue negativo pero que posteriormente desarrollan complicaciones que característicamente se asocian a la DG (macrosomía, polihidramnios...); en estos casos se obviará la prueba de despistaje, y se realizará directamente una sobrecarga oral de glucosa (SOG), así mismo, en los casos test de O ‘Sullivan patológico con SOG normal en el primer trimestre, a las 24-28 semanas se realizará directamente la SOG.
- **SOG:** Cuando el test de O ‘Sullivan resulte positivo se procederá a la confirmación diagnóstica mediante la práctica de una SOG.

Determinación en plasma venoso de la glucemia en ayunas (8-14 horas) y después de la administración de 100 g de glucosa, a los 60, 120 y 180 minutos, la mujer debe estar sentada y sin fumar. Precisa dieta preparatoria 3 días previos que no sea restrictiva en HC o por lo menos con un aporte diario de HC > a 150g.

Dos glucemias basales >126 mg/dl, en días diferentes, o al azar > 200mg/dl, ratifican el diagnóstico de DG y excluyen la necesidad de

realizar una SOG. Se utilizan los criterios diagnósticos de la NDDG (120) y el 3º Workshop-Conference on Gestacional Diabetes Mellitus (127) tras desestimar en nuestra población (121,122) la conveniencia de cambiar a los criterios de Carpenter y Constan (123) propuestos por el 4º Workshop-Conference on Gestacional Diabetes Mellitus (125) y la ADA (125). Se considerará diagnóstico de DG el hallazgo de dos o más puntos > a los siguientes valores

Basal	105 mg/dl	5,8mmol/l
1 hora	190 mg/dl	10,6mmol/l
2 horas	165 mg/dl	9,6mmol/l
3 horas	145 mg/dl	8,1 mmol/l

En caso de un único valor alterado (Intolerancia a la glucosa) se repetirá la SOG transcurridas 4 semanas.

CONTROL METABÓLICO DURANTE EL EMBARAZO

Una vez efectuado el diagnóstico de DG la paciente debe iniciar tratamiento lo antes posible, por lo que debe ser remitida a la Unidad de Diabetes y embarazo para ser atendidas por la enfermera de la unidad y cuyos propósitos son:

- Explicar de manera comprensible en que consiste la DG y la repercusión que puede tener sobre su salud y la del feto.
- Facilitar la dieta óptima para cada gestante, calculada según el IMC, y explicar con ayuda de material pedagógico como incorporar esta dieta a sus necesidades familiares y horario laboral.
- Facilitar y enseñar el uso del reflectómetro para el autocontrol de la glucemia capilar. Este reflectómetro se entrega en calidad de préstamo y debe ser devuelto a la unidad una vez finalizada la gestación. Habitualmente se realizaran 4 controles diarios: En ayunas y una hora después de desayuno, comida y cena. Es aconsejable un día a la semana realizar un perfil completo (6 determinaciones).

- El principal objetivo del control metabólico consiste en mantener la EUGLUCEMIA para evitar complicaciones obstétricas y perinatales sin provocar perjuicios para la salud materna. Los valores óptimos de las glucemias capilares deben ser inferiores a:

Basal	95 mg/dl	5,3 mmol/l
Postprandial 1 h.	140 mg/dl	7,8mmol/l
Postprandial 2 h	120 mg/dl	6,7mmol/l

Para lograrlo deberemos seguir las siguientes **pautas**:

- **Dieta:** Las recomendaciones dietéticas son similares a las establecidas para las diabéticas pregestacionales. La dieta será: normocalórica, no restrictiva, adaptada a las necesidades nutricionales y al estilo de vida de cada mujer; con una proporción de 15-20 % proteínas, 30 % de grasas (monoinsaturadas), 50-55% de carbohidratos de absorción lenta y 6 tomas diarias para evitar hipoglucemias en ayunas e hiperglucemias postprandiales.
- **Ejercicio físico:** Aumenta el consumo de glucosa y mejora la sensibilidad a la insulina. En general se aconseja ejercicio aeróbico moderado con asiduidad (paseo de una hora diaria). Si hay una contraindicación pueden realizarse ejercicios con las extremidades superiores.
- **Tratamiento adicional:** Si no se han conseguido los objetivos del control metabólico, a pesar de la dieta y el ejercicio. También debe valorarse en caso de aparecer complicaciones sugestivas de DG: macrosomía e hidramnios. Aunque hay estudios que describen resultados satisfactorios en gestantes con DG tratadas con glibenclamida (126), la insulina es el fármaco de elección. Se iniciará tratamiento con insulina cuando existan dos o más glicemias capilares alteradas a la semana. La dosis de insulina inicial será: 0.2 u / kg / día. Tipo de insulina: inicialmente se utilizarán insulinas humanas (Regular

y/o NPH). Pudiéndose utilizar los análogos de acción rápida: Lispro y Aspart, y en caso necesario también es posible utilizar análogos de acción lenta: Glargina. Se administraran insulinas rápidas cuando se objetiven hiperglicemias postpandriales e insulina lenta (NPH o Glargina) cuando se observen hiperglicemias en ayunas o prepandriales.

- **Control obstétrico:** El seguimiento y control obstétrico será similar al efectuado en la gestante normal, con las siguientes matizaciones:

- A los estudios ecográficos habituales de la gestación normal, se recomienda añadir uno entre la 28^a-32^a semanas para detectar la presencia de macrosomía.
- La finalización y la asistencia al parto de estas pacientes no debe diferir de las gestantes normales. Sin embargo, deben mantenerse los mismos objetivos de control metabólico intraparto que en la DPG, por lo que se precisará la oportuna monitorización glucémica, junto con el establecimiento ocasional de tratamiento insulínico preferiblemente mediante utilización de perfusiones intravenosas.

Los cuidados del recién nacido difieren de los establecidos en la gestante normal, en la necesidad de prevenir, detectar y tratar la hipoglucemia neonatal.

Tras el parto se suspenderá el tratamiento y se realizarán controles glucémicos iniciales para confirmar la situación metabólica en el postparto inmediato.

- **Seguimiento postparto:**

- Se realizarán los controles puerperales habituales.
- Se recomendarán hábitos de vida saludables (dieta, ejercicio, abstención de tabaco)
- Se procederá a la reclasificación metabólica de la diabetes gestacional. Para ello, a partir de las 6-8 semanas tras el parto y/o

una vez finalizada la lactancia, se llevará a cabo una sobrecarga oral de glucosa (75 g.). Los resultados se valorarán de acuerdo a los criterios del Comité de Expertos de la ADA (127).

- Se recomienda revisión metabólica anual en los casos de glucemia basal alterada (GBA) o de intolerancia a la glucosa (IG) y cada tres años en las situaciones de tolerancia normal. Las revisiones de las mujeres con antecedentes de DG deben valorar además una somatometría completa (índice de masa corporal y cintura), tensión arterial y perfil lipídico, dada la frecuente asociación de la DG con otros componentes del síndrome metabólico.

1.3.5 PARTO PREMATURO

La prematuridad es una de las principales causas de morbilidad neonatal y es responsable de un alto porcentaje de secuelas infantiles, sobre todo en edades de gestación muy precoces (128). En España, la tasa de prematuridad es del 9,5% del total de nacimientos (129). El parto pretérmino se define como aquel que ocurre antes de la semana 37 de gestación. Su etiología es compleja y multifactorial, en la que pueden intervenir de forma simultánea factores inflamatorios, isquémicos, inmunológicos, mecánicos y hormonales (130).

La mayor parte de la morbilidad afecta a los recién nacidos “muy pretérminos”, cuya edad gestacional es inferior a 32 semanas y especialmente a los “pretérminos extremos” que son los nacidos antes de la semana 28 (131).

La gestación múltiple espontánea o inducida, aumenta las tasas de prematuridad y representan aproximadamente una cuarta parte de los pretérminos. La incidencia de gemelos y gestaciones triples se multiplicó en los primeros años de desarrollo de las **técnicas de reproducción asistida**. Más del 50% de los gemelos y la práctica totalidad de los triples y múltiples, son recién nacidos pretérminos (132,133)

Las complicaciones maternas y fetales son la causa del 15 y el 25% de los pretérminos; el mayor porcentaje viene representado por la hipertensión materna (133).

PATOLOGIA PREVALENTE DEL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO

La patología prevalente es la derivada del binomio inmadurez-hipoxia, por el acortamiento gestacional y la ineficacia de la adaptación respiratoria postnatal tras la supresión de la oxigenación trasplacentaria; con frecuencia la puntuación obtenida en el test de Apgar es baja y necesita reanimación neonatal.

- **Respiratoria:** La patología respiratoria es la primera causa de morbi-mortalidad del pretérmino y viene representada por el distrés respiratorio por déficit de surfactante o enfermedad de membrana hialina, seguida de las apneas del pretérmino y la displasia broncopulmonar.
- **Neurológica:** La susceptibilidad a la hipoxia, a los cambios de la osmolaridad y tensionales, hacen que el sangrado a nivel subependimario sea frecuente con la producción de la hemorragia intraventricular y su forma más grave de infarto hemorrágico. La leucomalacia periventricular representa el daño hipóxico de la sustancia blanca y su incidencia es del 1-3 % en los pretérminos de muy bajo peso. La sintomatología neurológica es a menudo sutil y generalizada, con escasos signos focales. El estudio del sistema nervioso central con técnicas ecográficas simples y Doppler, constituye una rutina asistencial sistemática en estos pacientes.
- **Oftalmológica:** la detención de la vascularización de la retina que produce el nacimiento pretérmino y el posterior crecimiento desordenado de los neovasos, es el origen de retinopatía del pretérmino. Son una población de riesgo oftalmológico por el potencial daño de las áreas visuales centrales y por la prevalencia de alteraciones de la refracción, por lo que deben de ser revisados periódicamente.
- **Cardiovasculares:** la hipotensión arterial precoz es más frecuente cuanto menor es el peso. La persistencia del ductus arterioso es una patología prevalente debido por una parte a la insensibilidad al aumento de la

oxigenación y por otra parte a la caída anticipada de la presión pulmonar que hace que el shunt izquierda-derecha se establezca precozmente.

- Gastrointestinal: La maduración de succión y de su coordinación con la deglución se completa entre las 32-34 semanas; existen trastornos de tolerancia con escasa capacidad gástrica, reflujo gastroesofágico y evacuación lenta. La prematuridad es el factor de riesgo individual más importante para la presentación de enterocolitis necrotizante, en cuya patogenia se mezclan factores madurativos, vasculares, hipoxémicos e infecciosos.
- Otras: inmadurez del sistema inmunológico con propensión a las infecciones, alteraciones del metabolismo con tendencia a la hipotermia, alteraciones de los parámetros hematológicos... (134).

1.3.6 HEMORRAGIAS ANTEPARTO

1.3.6.1 DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA

CONCEPTO

El desprendimiento prematuro de la placenta normoinserta (DPPNI), es la separación parcial o total de una placenta no previa de la decidua uterina, antes de la expulsión fetal (135-138).

FISIOPATOLOGÍA E IMPORTANCIA CLÍNICA

La incidencia de DPPNI oscila entre el 0.4% y el 1% y parece estar en aumento en los últimos años. Es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Aumenta la tasa de mortalidad materna siete veces y es la causante del 10-20% de muertes perinatales (139).

Los principales factores de riesgo son (140,141):

- De etiología aguda: traumatismo/accidente, cocaína y otras drogas de abuso e hidramnios
- Obstétricos y médicos: hipertensión crónica, trastornos hipertensivos del embarazo, RPM, corioamnionitis, gestación múltiple e isquemia

placentaria en embarazo previo (preeclampsia, CIR, antecedente de DPPNI)

- Sociodemográficos: edad materna de ≥ 35 años, multiparidad (≥ 3), tabaquismo y sexo fetal masculino.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico (139,142) es fundamentalmente **clínico**, ecográfico y anatomopatológico.

La presentación clásica consiste en un sangrado vaginal asociado a dolor abdominal e hipertonía, aunque el cuadro clínico puede ser muy variable, desde formas asintomáticas hasta casos con morbilidad materna severa y éxitus fetal. La hemorragia vaginal es el signo de presentación más frecuente (78% de los casos). La repercusión materna es variable, desde una hipotensión hasta un cuadro de shock (143).

Dependiendo del grado de desprendimiento, pueden asociarse signos agudos de pérdida de bienestar fetal, en forma de alteraciones en el registro. Los desprendimientos de placenta superiores al 50% de la superficie placentaria se asocian generalmente a muerte fetal y a coagulación intravascular diseminada (144).

La sensibilidad de la ecografía (145) para el diagnóstico del DPPNI es baja, oscilando entre el 25-50%. Entre los criterios ecográficos para el diagnóstico se encuentran la colección retroplacentaria, el hematoma subcorial, el hematoma intramniótico....etc.

En el análisis macroscópico el hallazgo principal es el hematoma retroplacentario.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe hacer fundamentalmente con la placenta previa.

MANEJO (146)

El objetivo es prevenir la hipovolemia, la anemia y la CID, procurando mantener el nivel de HB por encima de 10g/dl y el hematocrito superior al 30%. La diuresis debe ser de, al menos, 30ml/h. Ante el diagnóstico de sospecha se debe realizar: ingreso hospitalario, control hematológico, reservar sangre con pruebas cruzadas, control de diuresis, venoclisis, evaluación del estado fetal y placentario mediante cardiotocografía y ecografía y evaluación de las condiciones obstétricas. Ante el diagnóstico de certeza el enfoque depende de la edad gestacional y del estado materno y fetal:

- Cuando hay muerte fetal, el objetivo es reducir al mínimo la morbilidad para la madre.
- Cuando hay evidencia de compromiso fetal y/o materno, generalmente está indicado el parto por cesárea.
- En el caso de un feto vivo de edad gestacional mayor de 34 semanas, está indicado la terminación de la gestación.
- En gestaciones de 34 semanas o menos, el tratamiento conservador puede intentarse si la madre y el feto permanecen estables.
- Administración de gammaglobulina anti-D en mujeres Rh negativas.

1.3.6.2 PLACENTA PREVIA**CONCEPTO E IMPORTANCIA CLÍNICA**

Se define la placenta previa como la inserción total o parcial de la placenta en el segmento inferior del útero. La incidencia ha aumentado en los últimos años y se estima que actualmente acontece en 1/200 gestaciones (147). Representa el 20% de las hemorragias del tercer trimestre, conlleva una elevada morbimortalidad materno-fetal y actualmente se considera que son la tercera causa de transfusión durante la gestación, parto y puerperio y la segunda causa de histerectomía obstétrica (148).

CLASIFICACIÓN

- Oclusiva: no permite el parto vaginal. Incluye la placenta oclusiva parcial y la placenta oclusiva total.
- No oclusiva: puede permitir el intento de parto vaginal. Incluye la placenta de inserción baja (el borde placentario se encuentra a menos de 2 cm del orificio cervical interno (OCI) y la placenta marginal (la placenta llega justo al borde del OCI, pero no lo sobrepasa).

FISIOPATOLOGÍA

Se desconoce la causa de la placenta previa, pero se han invocado factores etiológicos ovulares y maternos. Dentro de los factores maternos se incluyen:

- Incisiones uterinas previas. Según un metaanálisis de Ananth y cols, el riesgo de placenta previa se incrementa de forma exponencial a medida que aumenta el número de cesáreas (149)
- Legrados previos (149)
- Edad materna
- Multiparidad (147)
- Tabaquismo
- Raza: la incidencia de placenta previa es mayor en mujeres de raza negra y asiática que en mujeres de raza blanca (147)

MORBIMORTALIDAD

La placenta previa conlleva una importante morbilidad materna (necesidad de transfusiones, cesáreas, histerectomías postparto así como complicaciones infecciosas y tromboembólicas) y morbilidad fetal secundaria sobre todo a la prematuridad.

CLÍNICA

El síntoma característico de la placenta previa es la hemorragia indolora de sangre roja brillante (60%) y de intensidad variable. Los episodios de sangrado pueden repetirse e ir aumentando en intensidad según avanza la gestación.

El inicio de la hemorragia parece deberse a la formación del segmento uterino inferior, cuya constitución por deslizamiento de sus capas no puede ser seguida por la placenta insertada a ese nivel, que se desprende en parte, ocasionando roturas vasculares responsables de la hemorragia (150). Las mayores complicaciones son las derivadas del shock hipovolémico y de la hipotensión prolongada.

Ante un sangrado vaginal por encima de la 20ª semana de gestación, siempre debe sospecharse la posibilidad de la existencia de una placenta previa. (Grado de recomendación C).

DIAGNÓSTICO

La ecografía abdominal presenta una tasa de falsos positivos superior al 25%, de manera que en la actualidad se considera a la ecografía transvaginal como el método ideal para el diagnóstico de placenta previa (151). La RMN sería útil para confirmar el diagnóstico de la placenta previa cuando la ecografía no es concluyente.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se ha de realizar con el desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, rotura de vasos previos, rotura uterina...etc.

MANEJO

En la actualidad se tiende a realizar un manejo conservador expectante de la placenta previa sintomática antes del término y con buen estado hemodinámico (152).

En gestantes asintomáticas con placenta previa no se recomienda la realización de una cesárea electiva antes de la 38ª semana de gestación o antes de la 36ª-37ª semana en caso de sospecha de placenta ácreta (Grado de recomendación C).

Todas las mujeres con placenta previa que cubra la cicatriz de una cesárea anterior, deben ser controladas con técnicas de imagen en el tercer trimestre

de la gestación para diagnosticar la posible existencia de una placenta ácreta (Grado de recomendación C).

En el caso de que la placenta esté a menos de 2 cm del orificio cervical interno, el RCOG recomienda finalizar el embarazo mediante cesárea, aunque reconoce que la evidencia de esta recomendación es muy débil y que requiere más estudios (Nivel de evidencia: III-B) (152).

1.4 PARÁMETROS NEONATALES

1.4.1 TEST DE APGAR

En 1952 la doctora Virginia Apgar, médico anestesista, propuso evaluar la vitalidad de los recién nacidos en el momento inmediato al nacer, a través de cinco signos clínicos objetivos y fáciles de describir y, relacionar el resultado con algunas prácticas anestésicas y obstétricas (153).

En la actualidad, es utilizado a nivel mundial para evaluar la adaptación del recién nacido al ambiente. Utiliza las puntuaciones de 0, 1, o 2 para cada categoría, con 10 como la mejor valoración total posible. Las categorías y puntuaciones son:

- Ritmo cardíaco: considerado el más importante en términos de diagnóstico y pronóstico.
 - Ausencia de ritmo cardíaco = 0
 - Ritmo cardíaco lento (menos de 100 latidos por minuto) = 1
 - Ritmo cardíaco adecuado (más de 100 latidos por minuto) = 2
- Respiración:
 - No respira = 0
 - Llanto débil, respiración irregular = 1
 - Llanto fuerte = 2
- Tono muscular:

- Flojo, flácido = 0
- Algo de flexibilidad o doblez = 1
- Movimiento activo = 2
- Respuesta ante estímulos (también llamada irritabilidad refleja): El método usual era observar la respuesta al aspirar la región bucofaríngea o narinas con una sonda de goma
 - Ninguna respuesta = 0
 - Mueca = 1
 - Llanto o retraimiento vigoroso = 2
- Color:
 - Pálido o azul = 0
 - Color del cuerpo normal, pero extremidades azules = 1
 - Color normal = 2

La sedación materna o la analgesia pueden disminuir el tono muscular e intervenir en el esfuerzo respiratorio, es el caso del diazepam o del sulfato de magnesio usado en las madres con preeclamsia, lo mismo ocurre con el uso de anestésicos generales. Condiciones neurológicas como malformaciones del sistema nervioso central son responsables de escaso esfuerzo respiratorio y/o apnea, las enfermedades neuromusculares pueden determinar un tono muscular disminuido y respiración ineficaz. Las infecciones pueden interferir con el tono muscular, el color y la respuesta a los esfuerzos de reanimación.

Los primeros minutos de vida de un recién nacido pueden ser críticos, es el momento en que el niño está realizando la transición de la vida intrauterina a la extrauterina y del modo cómo se trate puede depender la calidad de vida de él y de su familia.

Cada recién nacido tiene derecho de ser atendido en el nivel más alto de competencia y en forma eficaz y oportuna, su asistencia debe ser inmediata. La reanimación de un recién nacido deprimido no puede esperar, el retraso puede

derivar en secuelas y daño irreparables. El Apgar a los 5 minutos puede ser buen indicador de la efectividad de las maniobras de reanimación.

No debe ser usado como evidencia de que el daño neurológico ha sido por hipoxia o un inadecuado manejo en el trabajo de parto. Para hablar de asfixia perinatal deben concurrir las siguientes condiciones:

- Apgar bajo entre 0 a 3 durante más de 5 minutos.
- Una acidosis metabólica profunda (pH arteria umbilical de menos de 7,0).
- Manifestaciones neurológicas como: hipotonía, convulsiones o coma.
- Evidencias de disfunción multiorgánica.

Un Apgar bajo por tiempo prolongado puede ser significativo en pronóstico neurológico y no es sorprendente que las características vitales tales como frecuencia cardíaca, esfuerzo respiratorio y función neuromuscular reflejen el pronóstico en términos de supervivencia de los neonatos incluso en los prematuros extremos (155).

1.4.2 PESO AL NACER

Tanto la edad gestacional como el peso neonatal, constituyen de forma independiente importantes factores predictivos de la supervivencia perinatal. El peso al nacer es un indicador fundamental para evaluar la salud de los niños. Es el reflejo de la nutrición que tuvo intraútero, predice la supervivencia inmediata y, siendo el primer dato, es indispensable para evaluar el crecimiento subsiguiente. No obstante, sobre este indicador influyen diversos factores maternos y fetales que lo afectan, como el estado nutricional de la madre antes y durante el embarazo, su estatura, su paridad, así como el tamaño y funcionalidad de la unidad feto-placentaria. Sobre el peso al nacer también influyen la edad de gestación, el sexo, la condición nutricia intrauterina del feto y si fue una gestación única o múltiple (156).

A semejantes edades de gestación hay diferencias de los pesos de recién nacidos de países pobres o desarrollados. Aún, en un mismo país, existen

diferencias entre las poblaciones con diferente grado de bienestar: los niños que nacen en las áreas con mejores condiciones socioeconómicas pesan más que los niños que nacen en áreas pobres.

El grupo de trabajo de Segovia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia publica en 1998 las “Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional”, resultado de un estudio multicéntrico en el que participaron 37 centros hospitalarios (156). La muestra estudiada fue de 67.474 neonatos; en el análisis de la misma se utilizaron todos los recién nacidos y al realizar el estudio diferenciado por sexo sólo se procesaron varones y hembras, eliminando los etiquetados como de sexo indeterminado. En 2008 se publica por Figueras et al. Un estudio en el que analizan las distintas variables que afectan el peso al nacimiento y en base a esos resultados realizan las tablas de referencia para población española, las más recientes vigentes en la actualidad en España (157).

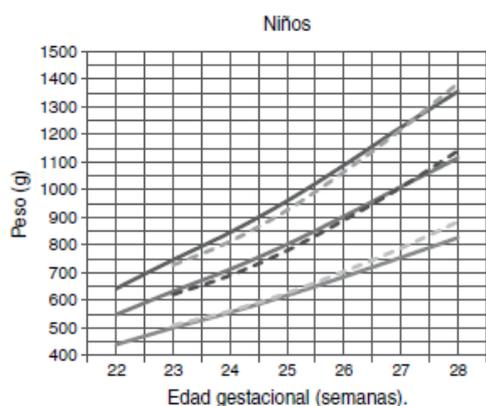


Figura 19 Tablas de peso fetal en varones

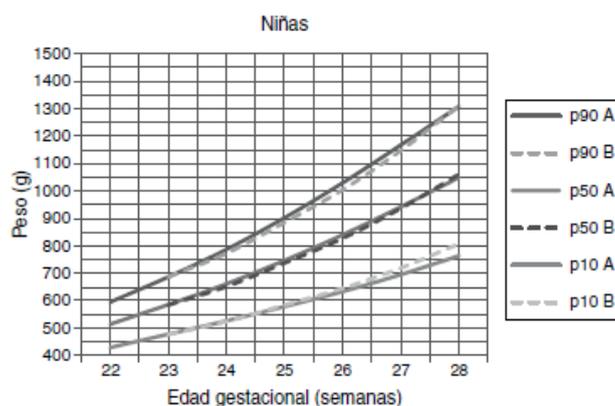


Figura 20 Tablas de peso fetal en hembras

1.4.3 MORTALIDAD PERINATAL

CONCEPTOS

El período perinatal es el comprendido entre la semana 22 de gestación (peso fetal al nacer mayor o igual a 500 gramos) y el séptimo día completo después del nacimiento.

La tasa de mortalidad perinatal (TMP) es el número de nacidos muertos más el número de muertes neonatales precoces de recién nacidos con peso al nacer de 500 gramos o más por mil nacidos (vivos o muertos) con peso al nacer de 500 gramos o más.

La tasa de mortalidad perinatal es un indicador de impacto de salud durante el período perinatal que puede ser usado a nivel nacional, internacional o incluso local si la muestra es lo suficientemente grande. Refleja directamente la atención prenatal, intraparto y neonatal y por lo tanto sirve como marcador de calidad del servicio de salud materno-infantil. Según la OMS, cada año mueren más de 7,6 millones de niños en el mundo durante el período perinatal. En Europa, la tasa de mortalidad perinatal ha experimentado un notable descenso en las últimas décadas. En España, según la base de datos perinatales nacionales de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, la tasa de mortalidad perinatal continúa con la trayectoria descendente de los países desarrollados, mientras que en el año 1995 era del 10,2‰; en el año 2012 para la comunidad del Principado de Asturias fue de 6,17‰.

2 JUSTIFICACIÓN

2.1 JUSTIFICACIÓN

En el transcurso de los últimos años las normas sociales y culturales han cambiado; siendo un hecho frecuente hoy en día, que los adultos jóvenes hayan pospuesto su decisión de tener hijos prejuzgando que su fertilidad se encuentra garantizada. Cuando todo el resto de medidas fracasan, la utilización de las TRA se presenta como un último recurso para estas parejas. La dificultad para tener hijos junto al proceso de una TRA configuran un marco contextual a menudo muy estresante y pueden conducir a consecuencias psicológicas significativamente negativas (pérdida de la autoestima, desconfianza, problemas de salud, dificultad en las relaciones íntimas, inseguridad y desesperanza) (158).

Las técnicas de reproducción asistida han sido desde sus comienzos objeto de debate ético, económico, político y social. Las gestaciones simples tras FIV-ICSI se han relacionado con peores resultados perinatales, incluyendo aumento de las inducciones del parto y de las cesáreas (159). También se ha observado un aumento pequeño, pero significativo, en las anomalías congénitas estructurales y cromosómicas y varios casos han sugerido su asociación con alteraciones del imprinting genómico (160).

Los puntos principales para la justificación de la Tesis Doctoral son:

- Las TRA son empleadas por muchas parejas para cumplir sus deseos reproductivos y su uso es cada vez más frecuente. La efectividad de algunas de estas técnicas (FIV-ICSI) no es muy alta (16,1%) según los últimos datos de la Sociedad Española de Fertilidad. Numerosas revisiones sistemáticas han encontrado un aumento de las complicaciones obstétricas y perinatales en estos embarazos.
- Actualmente, en el Hospital de Cabueñes no existe un registro informático detallado de las complicaciones obstétricas ni de los factores de riesgo de la población gestante con FIV-ICSI.

Por tanto, los resultados obtenidos en este Trabajo de Investigación serán de aplicabilidad al aportar datos precisos que ayudarán a la toma de decisiones de:

- Las parejas que, al someterse a un ciclo de FIV-ICSI, se les podrá informar correctamente de las complicaciones específicas.
- Los facultativos del Hospital de Cabueñes y obstetras en general que poseerán datos de referencia propios y podrían optar o no por considerar a las gestaciones tras FIV-ICSI como gestaciones de alto riesgo que deberían ser seguidas en unidades especializadas.
- La sociedad científica que aplique la práctica de la “medicina basada en la evidencia” al documentarse la prevalencia, características e implicaciones de estas gestaciones de alto riesgo.

3 HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS GENERAL

En el presente trabajo de investigación se pretende testar la hipótesis de que los embarazos con feto único conseguidos mediante técnicas de FIV-ICSI se asocian con una mayor incidencia de complicaciones obstétricas y peores resultados perinatales que las gestaciones espontáneas con feto único.

3.2 OBJETIVOS

3.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo general o principal es estimar el efecto de las técnicas FIV-ICSI sobre la morbilidad materna y perinatal.

3.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1- Estudiar la asociación de las técnicas FIV-ICSI y las principales complicaciones del embarazo.
- 2- Analizar la relación entre el empleo de FIV-ICSI y su posible repercusión sobre la evolución y la finalización del parto.
- 3- Investigar la probable asociación de FIV-ICSI con mayor riesgo en el neonato de malformaciones tanto mayores como menores, hemorragia intraventricular e ingresos en UCI neonatal.
- 4- Evaluar si existe una mayor incidencia de resultados obstétricos desfavorables cuando se transfieren embriones frescos respecto a los embriones criopreservados.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de cohortes concurrentes prospectivo.

4.2 DESCRIPCIÓN DE MUESTRAS SELECCIONADAS

La recogida de la muestra y el período de seguimiento del estudio se llevó a cabo entre enero de 2012 y enero del 2014.

COHORTE DE RIESGO

Las gestaciones obtenidas mediante la utilización de FIV-ICSI fueron **140** casos. La estimulación ovárica farmacológica se realizó con gonadotropinas recombinantes y urinarias mediante protocolos con agonistas y antagonistas de la GnRH, desencadenándose la ovulación con hCG recombinante y realizando un soporte de la fase lútea con progesterona micronizada.

Las pacientes fueron remitidas a los centros de salud y seguidamente a las consultas de tocología desde el Servicio de Reproducción Asistida Humana del HUCA o desde diversas Clínicas Privadas de Reproducción Asistida de nuestro país. Tras la obtención de un test de embarazo positivo, a los 15 días de la transferencia, las gestantes se programaron para una ecografía de confirmación del embarazo a las 4 semanas de la transferencia. Con esta ecografía se logró una datación precisa de la gestación y se descartaron las gestaciones ectópicas, abortos o gestaciones múltiples

COHORTE CONTROL

Las gestaciones únicas espontáneas formaron el grupo control. Este grupo lo constituyeron **140** embarazos únicos

4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN COHORTE DE RIESGO

- Gestación única obtenida tras la aplicación de una técnica FIV - ICSI.
- Control gestacional regular en una consulta de tocología del Hospital de Cabueñes.

- Finalización del embarazo en el Hospital de Cabueñes.

4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN COHORTE DE RIESGO

- Gestación única conseguida tras estimulación ovárica farmacológica con coito dirigido o inseminación.
- Gestaciones múltiples.
- Control irregular del embarazo, con incumplimiento del número de visitas protocolizado.
- Finalización de la gestación de modo prematuro, antes de la semana 22 de embarazo.
- Finalización del embarazo en otro centro hospitalario.
- Gestantes con patología crónica que pudiera influir en la evolución del embarazo. Se consideran como tales: las diabetes tipo I y II, la hipertensión crónica, epilepsia, las enfermedades inflamatorias (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), problemas cardíacos y alteraciones de la función tiroidea.

4.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN COHORTE CONTROL

Las pacientes que fueron incluidas en la cohorte de referencia (no expuestas) tuvieron que cumplir los criterios nombrados a continuación:

- Gestación única espontánea.
- Igual edad materna durante la gestación que cada una de las pacientes de la cohorte de riesgo.
- Igual paridad que los casos (primípara, secundípara o más) y con la misma vía de parto (vaginal o cesárea) en la gestación previa. El antecedente de aborto en el primer trimestre no es tenido en cuenta.
- Control gestacional regular en una consulta de tocología del Hospital de Cabueñes.

- Finalización del embarazo en el Hospital de Cabueñes.

4.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN COHORTE CONTROL

- Gestaciones múltiples.
- Control irregular del embarazo, por incumplimiento del número de visitas protocolizado.
- Finalización de la gestación, antes de la semana 22 de embarazo.
- Finalización del embarazo en otro centro hospitalario.
- Gestantes con patología crónica que pudieran influir en la evolución del embarazo. Entre la enfermedades crónicas se incluirán: diabetes pregestacional (tipo I y II), hipertensión crónica, epilepsia, enfermedades inflamatorias, problemas cardiacos y alteraciones de la función tiroidea.

4.3 PROTOCOLOS DE CONTROL Y SEGUIMIENTO

Se efectuó un seguimiento de todas las gestantes incluidas en el estudio, con la finalidad de descubrir la presencia de factores de riesgo obstétrico, así como de estudiar el curso, la finalización del embarazo y los resultados perinatales, valorando si existían diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En todas las gestantes se aplicó el protocolo obstétrico asistencial existente en el Hospital de Cabueñes, siendo éste concordante con los protocolos y los documentos de consenso emitidos por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. En cada visita se contemplaba la exploración física general u obstétrica de la paciente (si era necesario), medición de peso y tensión arterial, análisis de orina y pruebas de laboratorio correspondientes a cada trimestre de gestación. En cuanto al diagnóstico prenatal se les ofertó a todas las gestantes la realización del cribado combinado del primer trimestre. La amniocentesis se ofrecía (previa consulta con la paciente en la unidad de diagnóstico prenatal y tras recibir información y firmar el consentimiento informado sobre la técnica) en caso de hallarse marcadores ecográficos de cromosomopatías, tener 38

años o más, o en el caso de un cribado combinado de alto riesgo. En caso de ocurrir alguna incidencia que provocara que la paciente precisara atención en el Servicio de Urgencias la copia del informe de su asistencia quedaba incluido en la historia. En caso de ser ingresada el motivo del ingreso y su evolución se indicaron en la misma historia obstétrica así, en un documento, fueron recogidas la evolución gestacional y sus incidencias. En caso de ser dadas de alta se realizó un informe en el que se indicó la causa y la evolución de su ingreso así como los tratamientos que se habían precisado durante el mismo y los indicados, si procedía, para continuar en su domicilio. Una copia era remitida a la paciente y otra era adjuntada a su historia clínica.

Tras el parto, fuera éste vaginal o mediante cesárea, se añadieron a la historia los siguientes documentos:

- **Partograma:** se recogió la progresión del parto en la dilatación y la medicación administrada. Se indicaron las alteraciones de la frecuencia cardiaca del feto y si fueron precisas técnicas que favorezcan el bienestar fetal. También se cumplimentó en caso de realizarse una cesárea la indicación de la misma.
- **Test prenatal:** recogió la información sobre los antecedentes médicos y reproductivos maternos, la existencia de factores de riesgo gestacionales o de marcadores de riesgo intraparto.
- **Epicrisis del parto:** Se indicó el modo de comienzo del parto y su indicación, en caso de ser una inducción, duración de la dilatación y del período expulsivo, presentación fetal, horas de bolsa rota, finalización del parto e indicación en caso de finalizar como parto instrumental o como cesárea, tipo de anestesia, tipo de alumbramiento, morfología de la placenta, inserción del cordón umbilical, datos de peso y edad gestacional del recién nacido, test de Apgar y tipo de reanimación neonatal empleada.
- **Asistencia al recién nacido:** figuraban el sexo del neonato, la puntuación del test de Apgar, el tipo de reanimación neonatal, el peso, la edad gestacional y la exploración física completa al nacimiento.

Salvo en aquellas pacientes que padecieron alguna complicación durante el puerperio, la estancia media en el Hospital de Cabueñes fue de 48 horas en el caso de parto vaginal y 3-4 días si la finalización del parto fue mediante cesárea. Al alta se le entregaba a la paciente el correspondiente informe sobre el parto y el puerperio. Para la revisión puerperal se remitía a las pacientes a nuestras consultas aproximadamente a las seis u ocho semanas tras la finalización del embarazo.

4.4 METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

4.4.1 FUENTES DE DATOS UTILIZADAS

Las pacientes fueron captadas por las matronas desde los centros de salud y los listados de trabajo de las ecografías de primer trimestre.

4.4.2 ALMACÉN Y SOPORTE DE INFORMACIÓN

Se diseñó específicamente para esta investigación una hoja de recogida de datos de Excel donde eran transcritos todos los informes referentes a cada una de las pacientes. La información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada utilizando la aplicación STATA 13.0 para su análisis estadístico.

4.4.3 VARIABLES ANALIZADAS

CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS GENERALES:

Inicialmente se realizó un estudio descriptivo, de las características epidemiológicas de la población incluida en cada cohorte, para comprobar la homogeneidad de ambas muestras y evitar la posible existencia de factores de confusión. Las principales variables analizadas fueron:

- **Edad materna:** expresada en años cumplidos, en el momento de apertura de la historia clínica (variable cuantitativa discreta).
- **Edad paterna:** expresada en años cumplidos (variable cuantitativa discreta).
- **Nivel de estudios y ocupaciones materna y paterna**

- **Tabaquismo y alcoholismo** (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Índice de masa corporal** (variable cuantitativa ordinal).
- **Número de gestación actual, número de partos previos y número de abortos previos** (variables cuantitativas discretas).

CARACTERÍSTICAS DE LA ESTERILIDAD:

- **Tipo de gestación:** gestación espontánea, obtenida mediante técnicas de FIV o ICSI conyugal o semen de donante u ovodonación (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Tiempo de esterilidad:** variable cuantitativa discreta, expresada en meses.
- **Causa:** variable cualitativa nominal, no dicotómica. Una vez completado el diagnóstico, se ha clasificado la etiología del siguiente modo:
 - **Factor masculino:** cuando sólo se detectaron alteraciones en el varón o la mujer no tenía pareja y, estando todas sus pruebas dentro de los parámetros normales, solicitaba FIV-ICSI con semen de donante.
 - **Factor femenino:** cuando sólo existían alteraciones en la mujer. A su vez se han clasificado:
 - Factor anatómico: definido como presencia de miomas o pólipos intracavitarios, que hayan precisado o no corrección quirúrgica.
 - Factor tubárico: presencia de una sola trompa permeable.
 - Endometriosis: entendida como la endometriosis grado I-II, sin distorsión anatómica.
 - Factor ovulatorio: incluyendo dentro de éste; anovulación-SOP, causa central y la baja reserva ovárica.
 - Factor mixto: si existen alteraciones en ambos miembros de la pareja.

- Esterilidad de origen desconocido (EOD): si tras realizar todo el protocolo diagnóstico no se encuentra causa de esterilidad (incluiría factores cervicales, inmunológicos...) dado que no se realizan este tipo de estudios diagnósticos al no haber demostrado un cambio de actitud terapéutico ante estas causas.
- **Clínica de transferencia: pública o privada**
- **Tipo de embriones transferidos: frescos o criopreservados**
- **Número de embriones**
- **Número de intentos**

ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS, FETALES Y MATERNAS:

Las principales complicaciones materno-fetales fueron analizadas como variables cualitativas dicotómicas (Sí/No). Se utilizaron las definiciones propuestas por el grupo de Trabajo sobre Asistencia a la Patología Obstétrica de la Sección de Medicina Perinatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (161):

- **Diabetes gestacional:** aquella detectada durante el embarazo por una prueba positiva de sobrecarga oral de glucosa, precedida o no por un test de O 'Sullivan patológico.
- **RCIU:** situación que provoca un peso al nacimiento por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.
- **RPM:** rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del parto.
- **EHE:** incluye el aumento de tensión arterial (tensión arterial mayor o igual a 140/90), la preeclampsia (aumento de la tensión arterial que se acompañó de proteinuria y/o edemas, después de la semana 20 de gestación); y la eclampsia (cuando se asoció a convulsiones, no atribuibles a otra causa).

- **Anomalías de la placentación:** incluye alteraciones en la inserción placentaria como la placenta previa (inserción total o parcial de la placenta en el segmento uterino); acretismo placentario (inserción anormal de las vellosidades coriales directamente en el miometrio, en ausencia de la decidua basal y de la banda fibrinoide de Nitabuch).
- **Desprendimiento prematuro de placenta**
- **Malformación fetal:** defecto estructural de un órgano, parte de un órgano o de una región del organismo, que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal.

RESULTADOS PERINATALES

Las variables recogidas para el estudio de los resultados perinatales fueron:

- **Edad gestacional en la que se finaliza el parto** (variable cuantitativa discreta).
- **Modo de inicio del parto** (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Vía de parto** (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Peso y talla del RN** (variables cuantitativas continuas). Se expresa en gramos y en centímetros respectivamente.
- **Test de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida del recién nacido** (variable cuantitativa discreta). Se señalan los casos de Apgar al minuto y a los cinco minutos de vida menor o igual de 7 (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Ingreso en neo y hemorragia intraventricular:** (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Muerte perinatal:** número de muertes fetales de 28 semanas o más de gestación (o igual o más de 1000 g de peso, o longitud cráneo-talón de 35 cm. o más), más el número de muertes neonatales precoces y el número de defunciones fetales de 28 semanas o más de gestación (variable cualitativa nominal dicotómica).

4.4.4 ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo (porcentajes y medidas de tendencia central y de dispersión) de los datos de las diferentes variables sociodemográficas tanto de la muestra total como dividido en función de los grupos a estudio. Los datos obtenidos se presentaron, para ayudar al análisis de la información obtenida, en tablas y gráficos mostrando la distribución de frecuencias, clasificando a los sujetos según la categoría a la que pertenecían y presentando el recuento en forma de proporciones o porcentajes (162, 163).

4.4.5 ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el paquete integrado de análisis estadístico STATA 13.0. Las técnicas estadísticas que se utilizaron se eligieron en virtud del número de variables a comparar de la escala de medida de las variables. La hipótesis nula (H_0) de independencia o de no asociación estadísticamente significativa se aceptó con un error de Tipo 1 del 5%.

En el periodo de seguimiento se produjeron en el Hospital de Cabueñes un total de 4102 partos y de éstos el 10,5% correspondieron a gestantes que habían sido sometidas a una técnica de FIV-ICSI. Para calcular el tamaño muestral se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{k^2 N p q}{e^2 (N - 1) + k^2 p q}$$

N: es el tamaño de la población o universo (número total de posibles encuestados).

k: es una constante que depende del nivel de confianza que asignemos, en este caso tuvo un valor de 1,96 ya que hemos utilizado un nivel de confianza del 95%.

e: es el error muestral deseado, en tanto por uno, en este caso hemos utilizado el 5%.

p: proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio, en este caso correspondió a un valor del 10,5%.

q: proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir, es $1-p$.

Para nuestro estudio en concreto el número de pacientes a reclutar en la cohorte de riesgo sería 138.

MODELOS BIVARIANTES (164,165)

Se realizaron y analizaron tablas de contingencia, cruzando las variables sociodemográficas, variables de morbilidad en el curso gestacional y de morbimortalidad fetal. Para contrastar las diferencias entre las distribuciones de los sujetos entre variables categóricas se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson con la corrección de Yates en tablas 2x2, y la prueba exacta de Fischer cuando alguna de las frecuencias esperadas fue inferior a 5.

Se comprobó, mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov, que ninguna de las variables cuantitativas cumplían las condiciones de distribución normal, por lo que para el análisis de las variables cuantitativas en relación a las variables categoriales se utilizaron, como estadísticos de contraste, pruebas no paramétricas como la prueba de Kruskal-Wallis (para variables categóricas con más de dos categorías) y la U de Mann-Whitney (para las variables categóricas en las que se comparaban las diferentes categorías 2 a 2). Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0,05$.

El riesgo relativo (RR) se utilizó como una medida de asociación existente entre la exposición primaria y los factores de riesgo para malos resultados obstétricos y perinatales. El riesgo relativo se definió como la tasa de incidencia acumulada de un determinado evento en la cohorte expuesta dividido por la tasa de incidencia acumulada de dicho evento en la cohorte no expuesta.

MODELOS MULTIVARIANTES (165)

Cuando la variable dependiente era dicotómica y existía más de una variable independiente, que podía ser tanto cuantitativa como categórica se procedió a la construcción de un modelo de regresión logística. Las variables

independientes se seleccionaron en base a los análisis previos y a la evidencia en la bibliografía. Para su construcción se siguieron los siguientes pasos:

- a. Selección de los posibles factores de confusión, por su relación con la variable exposición, según los resultados obtenidos en el análisis bivariante.
- b. Se analizó la relación con las variables resultado. Se estudió la existencia de relación entre las variables seleccionadas en el anterior análisis y cada una de las variables resultado (complicaciones obstétricas y perinatales).
- c. Se observaron en que las relaciones se debía tener en cuenta la posible existencia de un sesgo de confusión en virtud del valor p y de los cambios producidos en los coeficientes de las variables más importantes del modelo.
- d. Se introdujeron los términos de interacción de primer orden que resultaron estadísticamente significativos tras realizar una prueba de significación global sobre cada una de las interacciones.
- e. Se añadieron de una en una las variables independientes con lo que observamos si se produjeron cambios en la OR de la variable de exposición principal.
- f. Se obtuvo un riesgo ajustado para aquellas variables independientes que resultaron ser factores de confusión.

5 RESULTADOS

5.1 FACTORES DE RIESGO PERINATAL

5.1.1 FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRÁFICOS

Los factores de riesgo sociodemográficos observados tanto en la cohorte de riesgo, como en la de control, se muestran en la siguiente tabla:

Tabla III: Características sociodemográficas según el tipo de cohortes

Característica	Cohorte expuesta (FIV-ICSI)	Cohorte no expuesta	p-Valor
Edad materna (años)	37,86	37,66	0,572
IMC (kg/m2)	24,35 ±3,85	24,19 ±3,73	0,741
Nivel de estudios (n)			
• Estudios mínimos (EGB)	7 (5%)	19 (13,6%)	0,007
• Estudios medios (FP, Bachillerato)	47 (33,5%)	63 (45%)	
• Estudios superiores (Diplomatura, Licenciatura)	86 (61,5%)	86 (61,5%)	
Clase social (n)			
• Superior (I y II)	41 (30,88%)	30 (23,33%)	0,04
• Media (IIIa, IIIb, IIIc y IVa)	74 (55,23%)	61 (47,65%)	
• Inferior (IVb y V)	24 (17,91%)	32 (25%)	
Hábitos tóxicos (n)			
• Tabaquismo	11 (7,9%)	20 (14,3%)	0,127
• Alcoholismo y drogadicción	0 (0%)	4 (2,86%)	0,628
Paridad (primíparas) (n)	136 (97,14)	134 (95,71%)	0,617

La clase social ha sido tabulada de la siguiente manera (166):

I: Directivos de la administración pública y de empresas de 10 o más asalariados, profesiones asociadas a titulaciones de 2º y 3º ciclo universitario.

II: Directivos de empresas con menos de 10 asalariados, profesiones asociadas a una titulación de 1º ciclo universitario. Técnicos y profesionales de apoyo. Artistas y deportistas.

IIIa: Empleados de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y financiera. Trabajadores de los servicios personales y de seguridad.

IIIb: Trabajadores por cuenta propia.

IIIc: Supervisores de trabajadores manuales.

IVa: Trabajadores manuales cualificados.

IVb: Trabajadores manuales semicualificados.

V: Trabajadores no cualificados.

5.2 CARACTERÍSTICAS DE LA ESTERILIDAD

TIEMPO DE ESTERILIDAD EN LA COHORTE EXPUESTA

Las pacientes referían haber intentado gestación durante un tiempo que osciló entre 6 y 120 meses con una mediana de 36 meses, representándose en la siguiente figura su distribución.

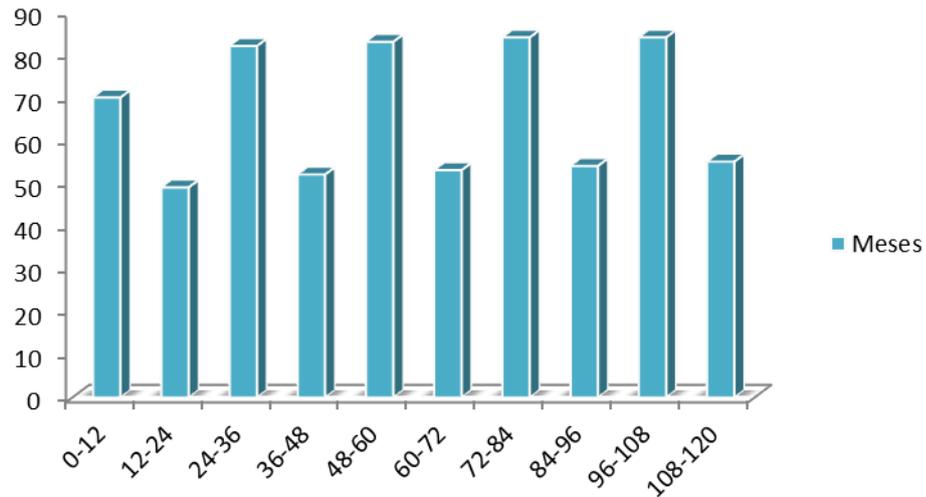


Figura 21 Distribución del tiempo de esterilidad en la cohorte expuesta

CAUSA DE ESTERILIDAD

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

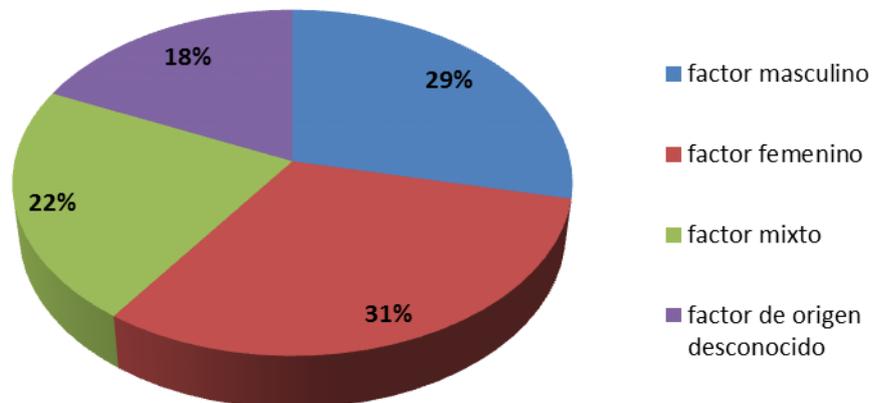


Figura 22 Distribución de causas de esterilidad en la cohorte expuesta

TIPO DE CLÍNICA EN DONDE SE REALIZÓ LA FIV-ICSI

La distribución de las pacientes según el tipo de clínica utilizada se muestra en la siguiente figura:

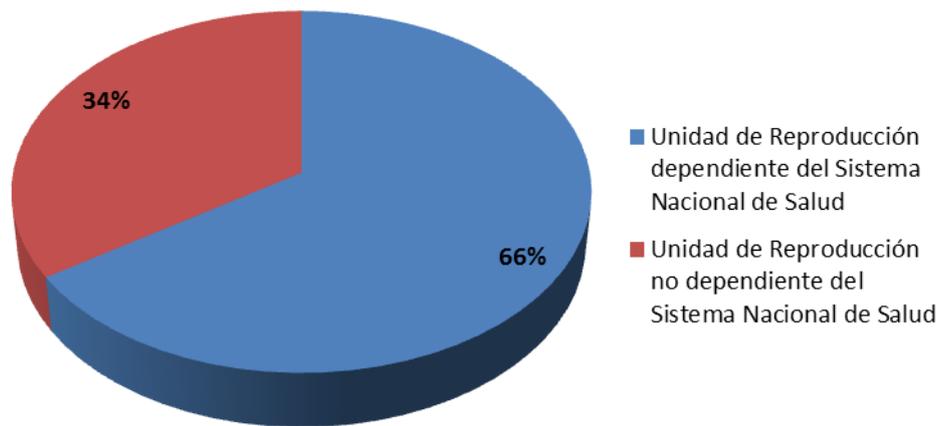


Figura 23. Distribución del tipo de clínica donde se realizó la técnica de reproducción

TIPO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS

Los embriones transferidos fueron frescos o congelados y su distribución en porcentajes queda reflejada en la siguiente gráfica:

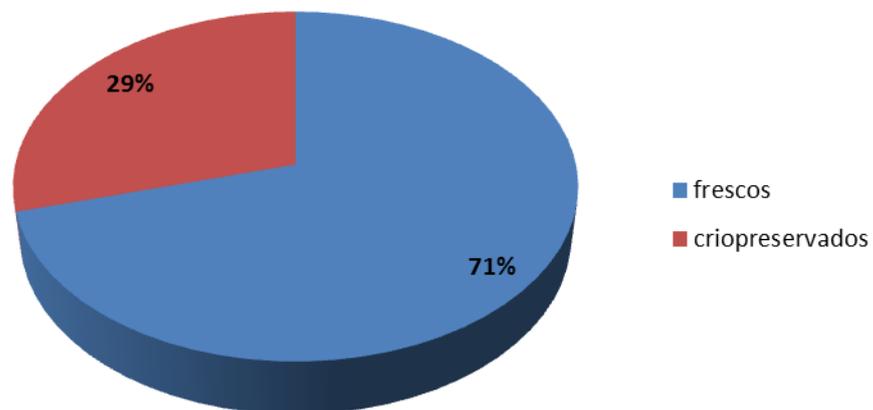


Figura 24 Distribución del tipo de embriones transferidos.

NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS

El número de embriones transferidos (tanto frescos como congelados) osciló entre 1 y 3, mostrándose en la siguiente figura su distribución en porcentajes.

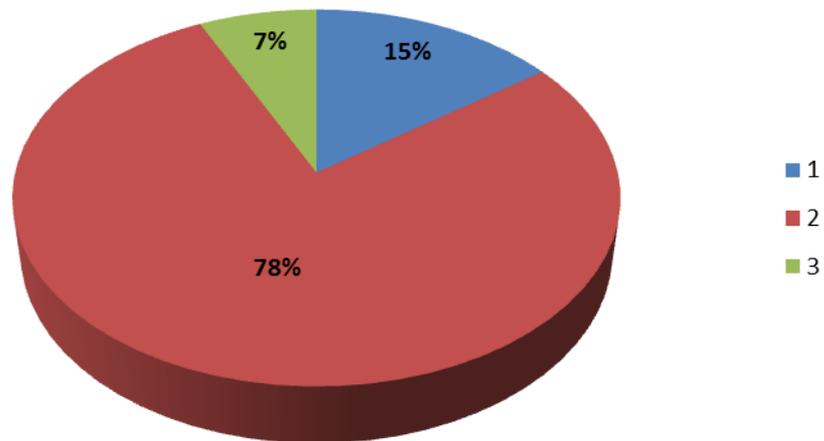


Figura 25 Distribución del número de embriones transferidos

NÚMERO DE INTENTOS DE FIV-ICSI PREVIOS

El número del ciclo FIV-ICSI en el que se consiguió el embarazo viene reflejado en la siguiente figura mostrándose su distribución en porcentajes.

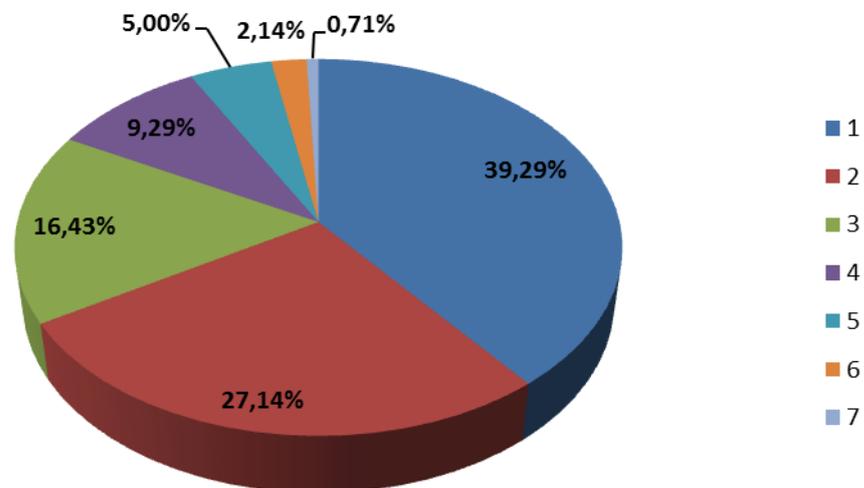


Figura 26 Distribución del número de intentos

CRIBADO Y PROCEDIMIENTOS INVASIVOS

El número de cribados combinados de alto riesgo fue superior en el grupo de FIV-ICSI frente a la cohorte no expuesta (15% vs 3,6%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa $p= 0,002$.

El número de procedimientos invasivos fue de 15 casos en la cohorte expuesta (10,71%) y de 4 casos en la cohorte no expuesta (2,85%). En tres pacientes de la cohorte expuesta no se realizaron procedimientos invasivos a pesar de obtenerse un cribado combinado de alto riesgo porque las pacientes optaron por la determinación de DNA fetal en sangre materna; y una paciente de la cohorte no expuesta, con resultado de cribado combinado de alto riesgo, rehusó realizar cualquier prueba de diagnóstico prenatal.

No se diagnosticaron aneuploidías en ningunos de los cribados positivos. Una paciente en la cohorte expuesta presentó un cribado combinado de alto riesgo para trisomía 18 con cariotipo normal posterior tras el procedimiento invasivo.

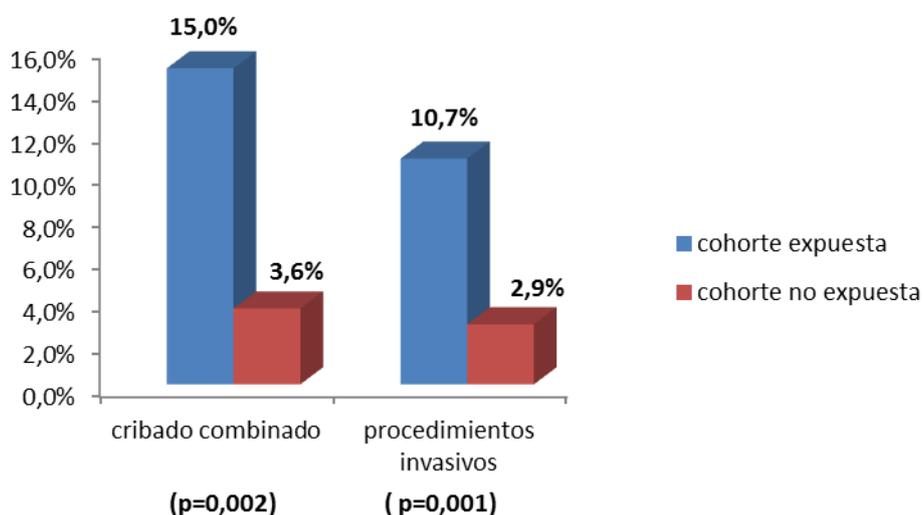


Figura 27 Distribución de cribado combinado de alto riesgo y procedimientos invasivos realizados según cohorte de estudio.

5.3 EVOLUCIÓN GESTACIONAL

5.3.1 CONTROL ECOGRÁFICO DE LA GESTACIÓN

BPEG y RCIU

Mediante los controles ecográficos protocolizados durante la gestación se diagnosticaron 22 casos de BPEG y 10 casos de RCIU de los que:

- 16 casos de BPEG se diagnosticaron en la cohorte de riesgo (11,4%)

- El diagnóstico de RCIU se presentó en 9 casos de la cohorte expuesta (6,4%).
- Al comparar las dos cohortes (cohortes de riesgo- cohorte control) se observan que las anomalías de crecimiento fetal fueron mucho más frecuentes en las pacientes sometidas a FIV-ICSI (RR 3,75%; IC 95%, 1,59-7,98).

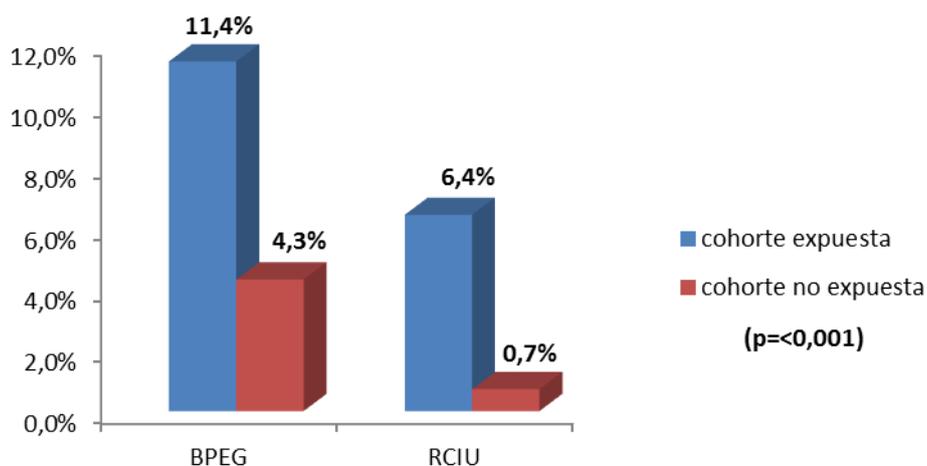


Figura 28 Comparación de las anomalías del crecimiento fetal según las cohortes de estudio.

ANOMALIAS DE LA PLACENTA Y HEMORRAGIAS DEL TERCER TRIMESTRE

Las variables placenta previa y desprendimiento de placenta tuvieron muy poca incidencia en nuestra población a estudio. Ecográficamente se diagnosticaron dos anomalías de la placentación (placenta previa); los 2 casos (1,4%) se observaron en las pacientes que habían sido sometidas a FIV-ICSI.

La variable desprendimiento de placenta normoinsera se observó en 5 pacientes, 1 de ellas en la cohorte control (0,7%) y los otros 4 casos en la cohorte de riesgo (2,9%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar estas variables en los dos grupos.

MALFORMACIONES FETALES

Se identificaron malformaciones en 19 fetos incluidos en el estudio. En las pacientes sometidas a FIV-ICSI se detectaron 14 malformaciones; mientras que en la cohorte control se observaron 5 malformaciones. Por lo tanto, las pacientes cuya gestación se había obtenido mediante FIV-ICSI tuvieron 2,8 veces más riesgo de presentar un feto con malformaciones. Esta diferencia ha resultado ser estadísticamente significativa con $p= 0,033$ y un IC 95% (1,03-7,56). Las malformaciones encontradas en ambos grupos de estudio fueron diversas; las cuáles, se muestran en la siguiente figura:

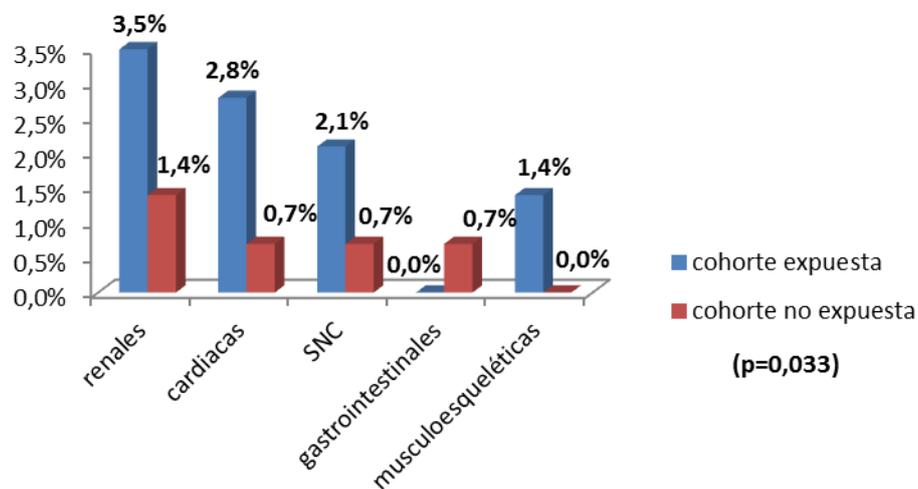


Figura 29. Distribución de los distintos tipos de malformaciones según los grupos a estudio

En la tabla siguiente se detallan los distintos tipos de malformaciones observadas:

Tabla IV: Tipos de malformaciones según las cohortes a estudio

Tipo de malformación	Cohorte expuesta 140(100%)	Cohorte no expuesta 140 (100%)
- Ectasia/ureterohidronefrosis	3 (2,1%)	2 (1,4%)
- Riñón multiquístico	1 (0,71%)	0 (0%)
- Quiste renal	1 (0,71%)	0 (0%)
- CIV	2 (1,4%)	1 (1,4%)
- CIA	1 (0,71%)	0 (0%)
- Estenosis tricuspídea	1 (0,71%)	0 (0%)
- Ventriculomegalia	2 (1,4%)	1 (0,71%)
- Megacisterna magna	1 (0,71%)	0(0%)
- Quiste de duplicación intestinal	0 (0%)	1 (0,71%)
- Pie zambo	1 (0,71%)	0 (0%)
- Pie equino varo bilateral	1 (0,71%)	0 (0%)

5.3.2 PATOLOGIA GESTACIONAL MATERNA

DIABETES GESTACIONAL

De las pacientes incluidas en el estudio se realizó el test de O 'Sullivan en 280 pacientes; resultando ser positivo en 45 casos y negativo en 235.

Se diagnosticó 35 casos de diabetes gestacional, 27 casos (19,3%) en la cohorte expuesta y 8 casos en la cohorte no expuesta (5,7%), observándose un mayor riesgo de esta patología (RR 3,37; IC95%, 1,59-7,17) en las pacientes sometidas a FIV-ICSI.

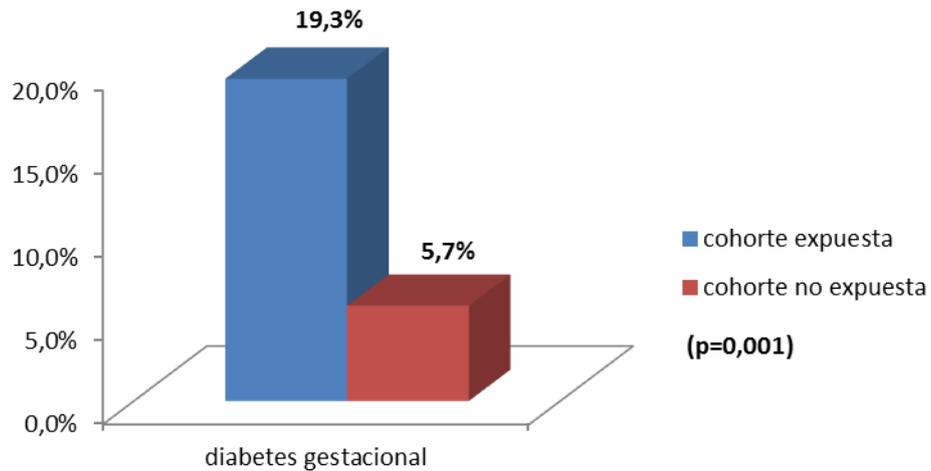


Figura 30. Distribución de diabetes gestacional según cohorte de estudio.

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO

El diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo (incluyendo en ésta la hipertensión gestacional transitoria, la preeclampsia y la eclampsia) se produjo en 22 ocasiones. En la cohorte expuesta se identificaron 17 casos y en la cohorte no expuesta 5 casos lo que supone un RR 3,4; IC95%, 1,29-8,96.

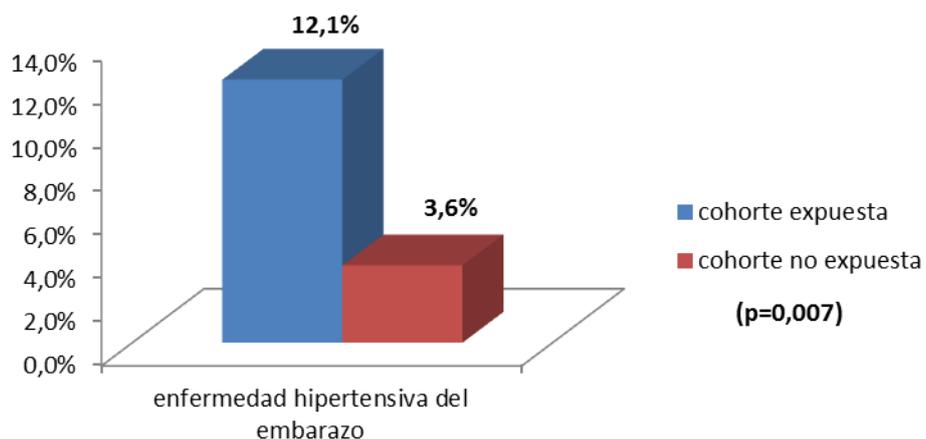


Figura 31. Distribución de enfermedad hipertensiva del embarazo según los grupos de estudio.

5.4 VARIABLES RELACIONADAS CON EL PARTO

EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO. INCIDENCIA Y ESTUDIO DEL PARTO PRETÉRMINO

En el gráfico se observa la distribución de la edad gestacional en el momento del parto de la población a estudio. La edad gestacional media fue de 39,26. La edad media al parto en la cohorte de riesgo fue de $39,05 \pm 2,095$, rango 29,43-41,71 semanas. En la cohorte control la edad media fue de $39,46 \pm 1,59$, rango 32-41,86 semanas.

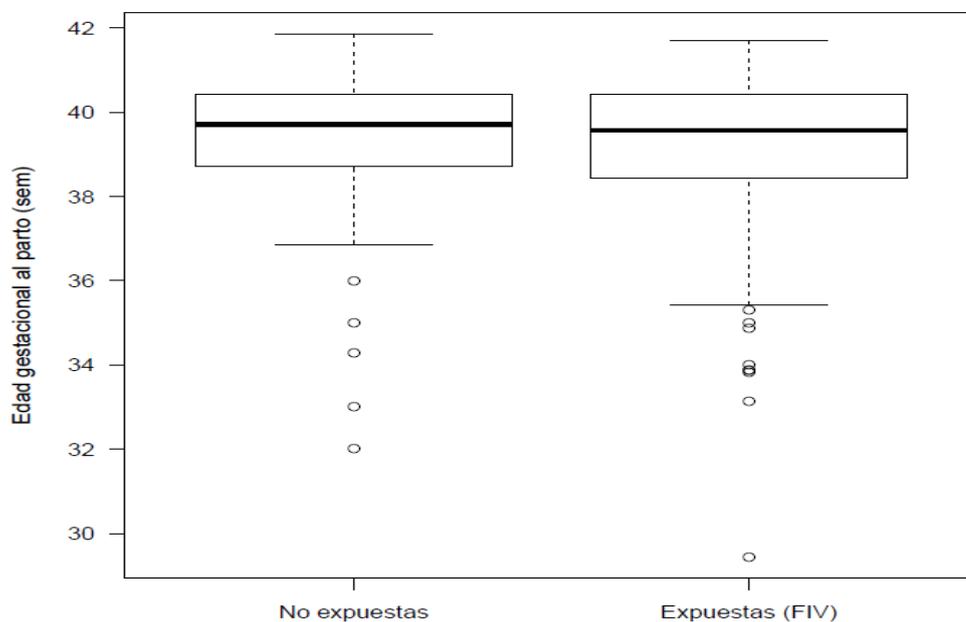


Figura 32. Edad media semana según tipo de cohorte

En la cohorte control 6 pacientes presentaron un parto prematuro (4,3%), mientras que en la cohorte expuesta la tasa de prematuridad fue del 16,4% (23 casos). Por lo tanto las pacientes sometidas a FIC-ICSI tuvieron mayor riesgo de parto pretérmino (RR 3,83; IC95%, 1,61-9,13) resultando ser esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

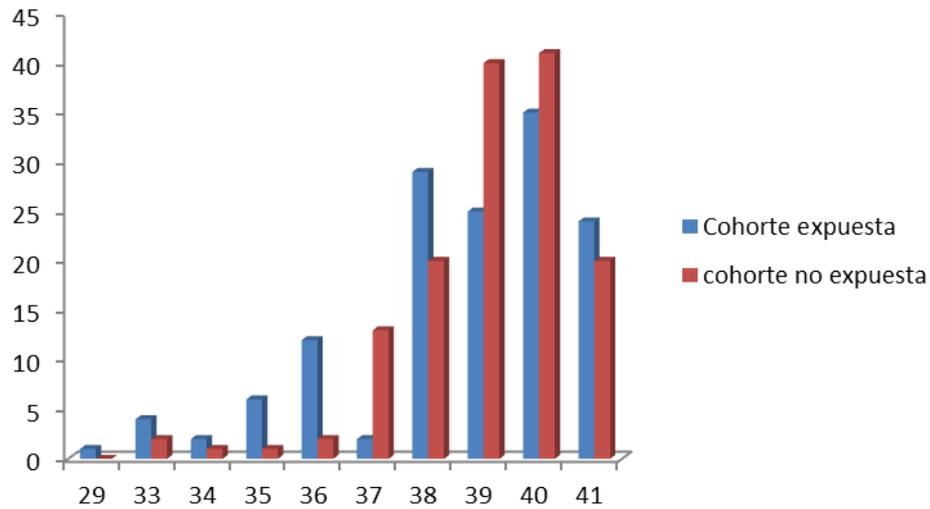


Figura 45. Análisis de la incidencia del parto en cada semana de gestación según las cohortes a estudio

INDUCCIÓN DE PARTO Y ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

El porcentaje de gestaciones que se indujeron en el grupo de las pacientes sometidas a FIV-ICSI fue superior a la de la cohorte control, 65 pacientes en la cohorte de riesgo frente a 29 en la cohorte no expuesta (46,42% - 20,71%).

Los embarazos tras FIV-ICSI tuvieron mayor riesgo de rotura prematura de membranas (RR 1,33; IC95%, 0,98-1,81) y de inducción de parto (RR 2,24; IC95%, 1,55-3,24).

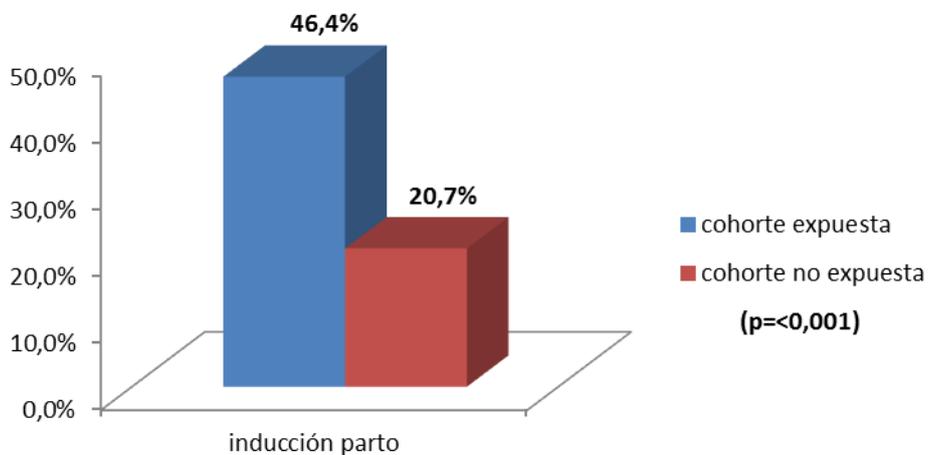


Figura 46. Comparación de partos inducidos según cohorte de estudio.

MODO DE FINALIZACIÓN DEL PARTO

Las pacientes sometidas a FIV-ICSI tuvieron mayor riesgo de cesáreas (RR 1,68; IC 95%, 1,05-2,69).

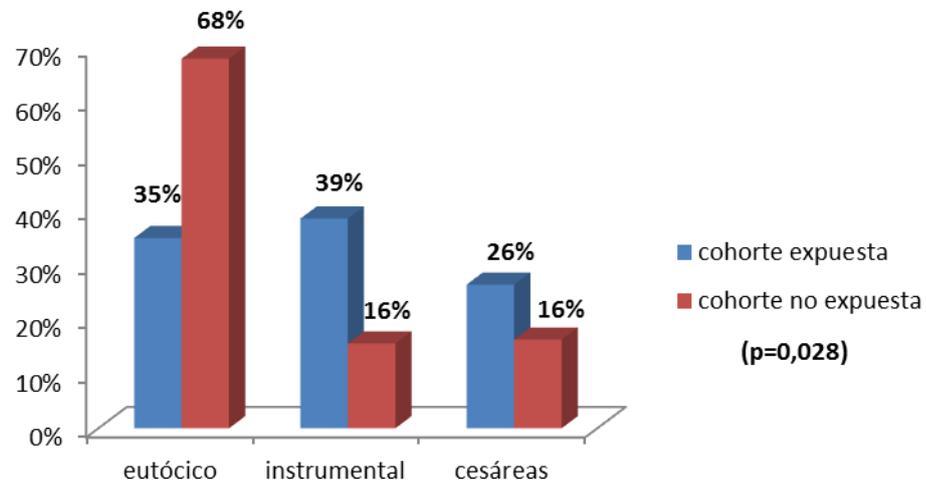


Figura 47. Distribución del tipo de parto según grupo de estudio.

5.5 RESULTADOS PERINATALES

PESO AL NACIMIENTO

Por grupos de estudio, la media de peso en la cohorte expuesta fue de $3064 \pm 521,5$ gramos y, en la no expuesta $3267,6 \pm 439,5$ gramos ($p=0,001$).

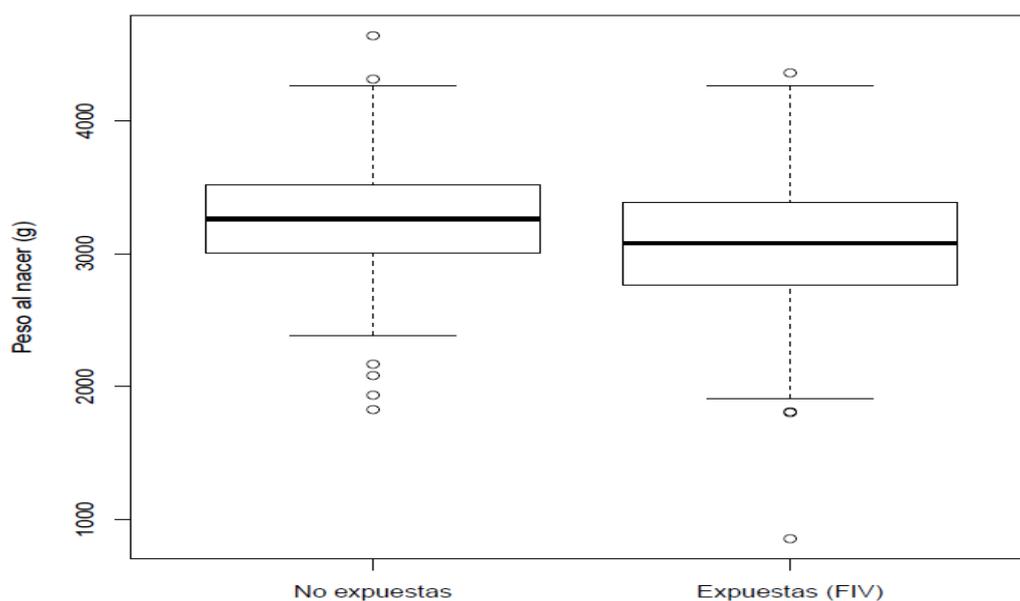


Figura 33. Peso medio del RN según tipo de cohorte

TEST DE APGAR AL MINUTO Y A LOS 5 MINUTOS DE VIDA

Se observaron diferencias entre el porcentaje de recién nacidos con puntuación inferior o igual a 7 en el test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida entre ambos grupos, aunque en ninguno de los dos casos resultaron ser significativas. El test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento fue menor o igual a 7 en 4 casos (2,86%) en las gestaciones tras FIV-ICSI y en 1 caso (0,71%) en las gestaciones espontáneas. Hubo un feto muerto anteparto en la semana 38 de gestación en la cohorte de riesgo. En este caso se realizó el protocolo correspondiente para intentar averiguar la causa de la muerte sin poder llegar a identificarla. Este caso se ha excluido del análisis estadístico del test de Apgar.

INGRESO EN UCI NEONATAL Y HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

Al comparar las dos cohortes a estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Sólo se presentó 1 caso de hemorragia intraventricular en la muestra a estudio y se dio en la cohorte expuesta. Resultó ser un recién nacido prematuro de 32 semanas nacido mediante cesárea. En la cohorte no expuesta se presentaron 2 ingresos (1,42%) en UCI neonatal mientras que en la cohorte de riesgo se dieron 4 ingresos (2,86%) en UCI neonatal.

TASA DE MORTALIDAD PERINATAL

La tasa de mortalidad perinatal fue de 7,14 ‰ recién nacidos en las gestaciones tras FIV-ICSI, mientras que en la cohorte no expuesta no se presentó ningún caso de mortalidad perinatal, por lo que esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa.

5.6 ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE EMBRIONES FRESCOS Y CONGELADOS

En nuestro estudio se consideraron todas las variables resultando sólo ser estadísticamente significativo en la RPM y en el test de Apgar a los 5 min.

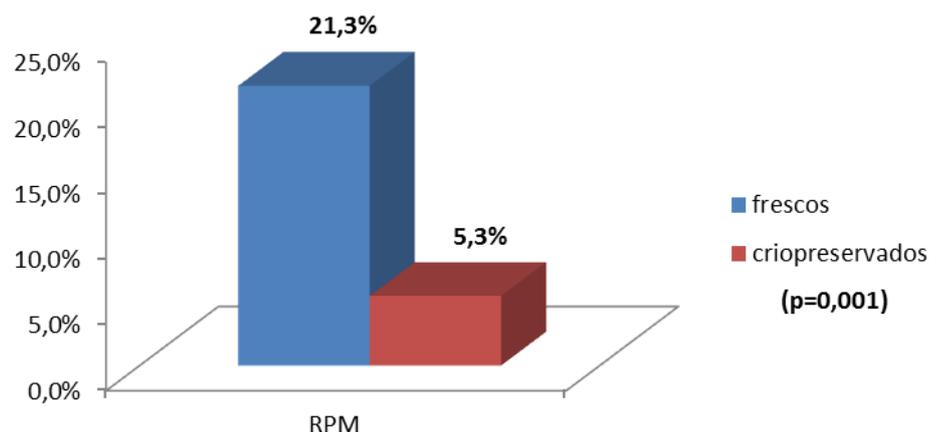


Figura 34 Distribución de RPM según tipo de embriones transferidos.

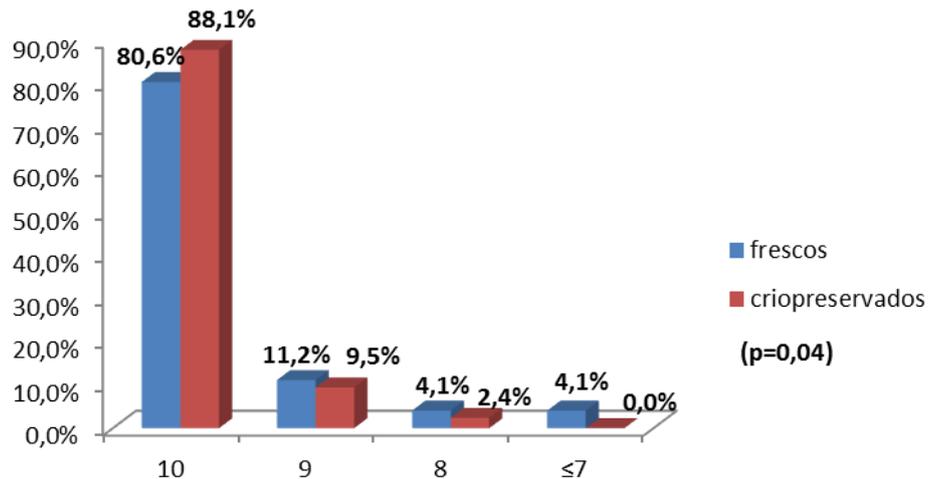


Figura 35 Distribución en la puntuación del test de Apgar a los 5 min según tipo de embriones transferidos.

Por el contrario los embriones congelados presentaron tres veces más riesgo de trastornos hipertensivos que los embriones frescos, si bien, las diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas.

5.7 ANALISIS MULTIVARIANTE

Se realizó un análisis multivariante para intentar solventar los posibles sesgos de confusión y para ello se analizaron las variables que pudieron actuar como factores de confusión debido a su relación con la variable exposición.

Las variables seleccionadas fueron los hábitos tóxicos, el IMC y la clase social

Se analizó la existencia de relación entre las variables enumeradas y las variables resultado en las dos cohortes a estudio.

Las complicaciones para las que se analizaron estas relaciones fueron las anomalías en la inserción placentaria, el RCIU, el BPEG, las malformaciones fetales, la diabetes gestacional, los EHE, el parto prematuro, las cesáreas, el parto normal y el Apgar a los 5´.

ANOMALÍAS EN LA INSERCIÓN PLACENTARIA

Al realizar un modelo de regresión logística ninguna de las variables analizadas actuaba como factor de confusión ni tampoco existía relación entre exposición y resultado ($p= 0,27$).

ALTERACIONES EN EL CRECIMIENTO FETAL

Ninguna de las variables analizadas actuaba como factor de confusión al realizar el modelo de regresión logística aunque si en este caso existía una clara relación entre exposición y resultado ($p= 0,003$).

Alteraciones crecimiento	OR	SE	β	IC 95%		p-valor
Hábitos tóxicos	1.827	1.061	1.04	0.585	5.704	0.299
IMC	0.922	0.539	-1.39	0.822	1.034	0.165
Clase social	0.888	0.113	-0.93	0.694	1.139	0.353
Grupo	4.77	2.222	3.36	1.920	11.891	0.001

MALFORMACIONES FETALES

Al realizar un modelo de regresión logística ninguna de las variables analizadas actuaba como factor de confusión, existía relación entre exposición y resultado y el OR ajustado pasó a ser 2,643 $p= 0,154$.

Malformaciones fetales	OR	SE	β	IC 95%		p-valor
Hábitos tóxicos	0.594	0.636	-0.49	0.729	4.842	0.627
IMC	0.952	0.668	-0.70	0.829	1.092	0.483
Clase social	1.162	0.206	0.84	0.819	1.647	0.398
Grupo	2.643	1.445	1.78	0.905	7.719	0.076

DIABETES GESTACIONAL

Existió una clara asociación entre exposición y resultado, al realizar el modelo de regresión logística el único factor de confusión es el IMC, de manera que por cada incremento del 11,6% del IMC aumenta en 1,06% la probabilidad de desarrollar diabetes gestacional en nuestra población a estudio ($p= 0,001$).

Diabetes gestacional	OR	SE	β	IC 95%		p-valor
Hábitos tóxicos	1.471	0.904	0.63	0.441	4.905	0.63
IMC	1.164	0.518	3.40	1.066	1.270	0.001
Clase social	1.091	0.142	0.67	0.846	1.407	0.502
Grupo	4.274	1.912	3.25	1.778	10.270	0.001

EHE

Al realizar el modelo de regresión logística ninguna de las variables analizadas actuaba como factor de confusión y existió relación entre exposición y resultado ($p= 0,02$).

Trastornos hipertensivos	OR	SE	β	IC 95%		p-valor
Hábitos tóxicos	1.043	0.833	0.05	0.217	4.994	0.958
IMC	1.096	0.058	1.73	0.987	1.216	0.084
Clase social	1.065	0.167	0.40	0.783	1.447	0.689
Grupo	3.707	1.996	2.43	1.290	10.654	0.015

PARTO PREMATURO

Ninguna de las variables analizadas actuaba como factor de confusión, existió una relación entre exposición y resultado (OR ajustado 2,89) p= 0,044.

Parto prematuro	OR	SE	β	IC 95%		p-valor
Hábitos tóxicos	1.956	1.612	0.81	0.389	9.836	0.415
IMC	1.006	0.069	0.10	0.879	1.154	0.924
Clase social	1.153	0.332	1.88	0.983	2.329	0.060
Grupo	2.898	1.731	1.78	0.899	9.346	0.075

CESÁREA

Pese a que en el análisis bivariante existía relación, una vez que se ajustó por el factor de confusión “ IMC, hábitos tóxicos y clase social), la relación entre cesárea y gestaciones espontáneas- TRA desapareció (p 0,064). Es decir, la relación entre las gestaciones obtenidas mediante TRA y la mayor incidencia de cesáreas se encontraba sesgada por el efecto confusor de los hábitos tóxicos, IMC y la clase social.

Cesárea	OR	SE	β	IC 95%		p-valor
Hábitos tóxicos	0.400	0.256	-1.43	0.155	1.402	0.153
IMC	1.047	0.039	1.23	0.972	1.127	0.220
Clase social	1.003	0.098	0.04	0.827	1.217	0.971
Grupo	1.857	0.577	1.99	1.010	3.416	0.046

PARTO NORMAL

Al realizar el modelo de regresión logística ninguna de las variables analizadas actuaron como factor de confusión y existió una relación entre exposición y resultado ($p < 0,001$).

Parto normal	OR	SE	β	IC 95%		p-valor
Hábitos tóxicos	1.169	0.491	0.37	0.514	2.662	0.709
IMC	0.992	0.033	-0.24	0.929	1.059	0.811
Clase social	1.078	0.089	0.90	0.916	1.269	0.366
Grupo	0.234	0.618	-5.50	0.139	0.393	< 0.001

APGAR A LOS 5´

Ninguna de las variables analizadas actúan como factor de confusión y no existió relación entre exposición y resultado $p=0,445$.

6 DISCUSIÓN

Desde el auge experimentado por las TRA han aparecido numerosas publicaciones que tratan de establecer diferencias entre las gestaciones espontáneas y las conseguidas por TRA.

Muchos estudios concluyen que estas gestaciones poseen mayor riesgo que las espontáneas (167,168), y este riesgo incluye un aumento de la incidencia de CIR, preeclampsia y parto prematuro. Los niños procedentes de FIV e ICSI tienen también aumentado el riesgo de malformaciones mayores respecto a las concepciones espontáneas (169,170).

Algunos investigadores han sugerido que la esterilidad “per se” puede incrementar el riesgo de bajo peso, RCIU y parto pretérmino (171); y no sólo en la esterilidad definida como la imposibilidad de concebir tras más de dos años de relaciones sexuales frecuentes y no protegidas sino que también en las mujeres “subfértils” (aquellas parejas que han tardado en conseguir gestación más de un año), se ha encontrado que presentaban riesgo aumentado de parto pretérmino (173) y un crecimiento intrauterino subóptimo y, por lo tanto, un recién nacido con bajo peso (174). También se ha relacionado con mayor incidencia de preeclampsia (172). Por todo esto, se concluyó que los peores resultados observados en las pacientes que se someten a una TRA no sólo han de atribuirse al procedimiento y/o a la medicación del tratamiento de fertilidad. Sin embargo, estas complicaciones no han sido corroboradas por otros autores (174).

En nuestro estudio, el análisis descriptivo confirmaba la homogeneidad de las muestras en dos puntos fundamentales: la edad materna y la paridad, de manera que se obviaban dos importantes factores de confusión. Esto nos ha permitido analizar con más precisión los objetivos iniciales planteados para así poder obtener una mayor solidez en los resultados. El porcentaje observado de mujeres de 35 años o más, fue del 81,42% en la cohorte expuesta y del 80% en la cohorte no expuesta. La FIGO y Dummies (175) definieron a la embarazada en “edad materna avanzada” como aquella que presentaba su gestación a los 35 años o más. Se considera clásicamente a la edad avanzada durante la gestación como un riesgo obstétrico alto para complicaciones

materno-perinatales y, en varias instituciones, estas pacientes son manejadas en cuidados de nivel especializado. En la actualidad, debido a cambios económicos y sociales a nivel mundial, muchas mujeres deciden ser madres después de los 35 años; de hecho, una de cada cinco mujeres tiene su primer hijo después de esta edad, y aunque afortunadamente la mayoría tiene embarazos y recién nacidos saludables, diversos estudios demuestran que las mujeres de más de 35 años están expuestas a algunos riesgos especiales.

Una edad materna superior a 35 años (175,176) supone mayor riesgo de que el embarazo termine antes de tiempo (aborto, parto inmaduro o pretérmino), así como que ocurran malformaciones congénitas y complicaciones como: anomalías de la placentación, EHE, distocia del parto, muerte fetal; lo cual se incrementa si añadimos otros factores de riesgo como la multiparidad, el hábito de fumar y enfermedades crónicas.

En nuestro estudio se creyó necesario excluir a la pacientes con patología crónica que pudiera influir en el curso de la gestación (diabetes tipo I y II, hipertensión crónica, epilepsia, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, problemas cardiacos y alteraciones de la función tiroidea); para así evitar posibles factores de confusión.

En la población a estudio destacó la alta prevalencia de obesidad (8.21%) en comparación con la prevalencia en España obtenida por el estudio SEEDO 2000 (177). Aranceta et al. Señalaron que la tasa de obesidad obtenida por mujeres en edad fértil era la menor de toda la población con un 4,82% (178). Una posible explicación a esta alta incidencia, probablemente sea el incremento de los malos hábitos dietéticos observados con el paso de los años, ya que el nivel cultural observado en nuestra muestra era similar al de la población española.

Tanto la obesidad como la desnutrición materna han sido reconocidas como factores que incrementan la morbimortalidad materna y perinatal. En gestantes obesas se ha identificado mayor frecuencia de “toxemia del embarazo” y anomalías funcionales del trabajo de parto, así como también la macrosomía y distocia de hombros (177). Edwards y Col. demostraron que las

gestantes de bajo peso tenían una frecuencia estadísticamente mayor de problemas cardiacos y respiratorios, anemia, RPM, endometritis, prematuridad y recién nacidos con puntuación en el test de Apgar bajo (179). En nuestro estudio las muestras eran homogéneas en cuanto al IMC (24,35 \pm 3,85 en la cohorte expuesta y 24,14 \pm 3,37 en la cohorte no expuesta); de manera que las posibles diferencias encontradas al comparar los dos grupos no pudieron ser atribuidas a este factor de confusión.

Los hábitos tóxicos (tabaco, alcoholismo y drogadicción) no mostraron diferencias cuando se compararon las dos cohortes. Según Hassan et al. (180) la tasa de embarazo por pareja al año sin presencia de ninguno de estos factores nocivos (IMC, tabaco, alcohol y cafeína) era del 83% y bajaba al 61% con dos de estos factores presentes y con los cuatro, hasta un 38%. Aunque parece evidente que el estilo de vida influye negativamente sobre la fertilidad, en 2012, apareció un estudio que mostró que las parejas que en el pasado tuvieron presentes algunos de estos factores (tabaco, alcohol y cafeína) presentaban probabilidad mayor de conseguir un embarazo en el presente que las que no lo habían hecho (179). Si nos referimos a los hábitos tóxicos, se observó una incidencia del 7,9% en la cohorte expuesta y un 14,3% en la cohorte no expuesta. Cabe destacar los bajos que son estos porcentajes en contraste con los malos hábitos alimentarios.

El cribado de aneuploidías del primer trimestre se ofrece en el Hospital de Cabueñes de forma rutinaria, a toda la población gestante, desde el 2006. El cribado se realiza en dos pasos, y tiene en cuenta el grosor del pliegue nucal (NT en MoM) para la edad gestacional (calculada a partir del CRL), la PAPP-A y $f\beta$ -hCG en sangre materna y la edad materna de la mujer. Se aplican factores de corrección en función de los antecedentes personales de diabetes mellitus, hábito tabáquico y FIV.

Diversos estudios han encontrado datos contradictorios sobre los efectos de las TRA en los resultados del cribado combinado del primer trimestre posiblemente debido a los pequeños tamaños muestrales. Unos encuentran que la $f\beta$ HG y el NT están aumentados tras TRA (181), otros que no existían diferencias (182).

Sobre la PAPP-A hay estudios que demuestran que está disminuida tras TRA (183,184) y otros en lo que no está (185).

En nuestro estudio el número de cribados combinados de alto riesgo fue superior en el grupo de las TRA frente a la cohorte no expuesta (15% vs 3.6%) resultando ser esta diferencia estadísticamente significativa. Estos datos concuerdan con lo publicado por Liao W, et al. (181); éstos atribuían el mayor porcentaje de cribados combinados de alto riesgo observados en las pacientes con FIV-ICSI, a que estos embarazos presentaban niveles inferiores de PAPP-A y mayores de $f\beta$ HG cuando se comparaban con las gestaciones espontáneas. El número de procedimientos invasivos para diagnóstico prenatal (biopsia corial o amniocentesis) fue del 10.71% en la cohorte expuesta (15 casos) y de 2.85% en la cohorte no expuesta (4 casos), posiblemente como consecuencia de ese mayor número de resultados positivos. No se diagnosticaron aneuploidías en ningunos de los cribados positivos. Una paciente en la cohorte expuesta ha presentado un cribado combinado de alto riesgo para trisomía 18. Por lo tanto, el número de falsos positivos fue significativamente mayor en el grupo de TRA (RR 4,167; IC 95%, 3,99-6,89 $p < 0,001$). En este sentido nuestros datos concuerdan con lo publicado por Amor et al. (184). En este estudio se concluyó que el mayor número de procedimientos invasivos realizados en las pacientes con TRA se debía al mayor porcentaje de falsos positivos del cribado combinado del primer trimestre observado en este grupo de pacientes. Estos datos son de gran interés porque pueden orientar al clínico a la hora de interpretar los resultados del cribado en las pacientes con TRA. Puesto que los niveles en sangre de la PAPP-A y $f\beta$ HG difieren entre las gestantes con TRA y las gestaciones espontáneas parece razonable diseñar curvas de mediana diferentes para su análisis en las que se incluya sólo la población gestante tras TRA.

En el año 2012 Pandey S, et al. (186) publicaron un metaanálisis que englobaba 30 estudios en los cuáles se comparaban los resultados obstétricos y perinatales entre gestaciones únicas espontáneas y las conseguidas tras FIV-ICSI. En esta revisión el riesgo de padecer diabetes gestacional tras FIV-ICSI estaba aumentado respecto a las gestaciones espontáneas (OR 1,48; IC, 95% 1,33-1,66). En contraposición a esto, el estudio de Sztmanska M, et al. (187)

mostraba que aunque estas pacientes poseían mayor glucemia en ayunas durante el primer trimestre, el TSOG, sus resultados en 2º y 3º trimestre y el peso al nacer de los recién nacidos no mostraban diferencias entre ambos grupos.

El mayor riesgo de diabetes gestacional tras FIV-ICSI también fue corroborado en nuestro estudio. Las pacientes sometidas a TRA presentaban mayor riesgo de diabetes gestacional (RR 3.375; IC 95% 1,59-7,17). En el análisis multivariante el IMC actuaba como posible factor de confusión pero seguía observándose una relación clara entre exposición y resultado (OR ajustado 4,27; IC 95% 1,78-10,27). Es conocida la relación entre el IMC y la diabetes gestacional, de manera, que a mayor IMC mayor riesgo de diabetes gestacional, por lo que podría ser interesante diseñar en el futuro otro estudio que incluya dieta y crononutrición para evaluar la incidencia de la diabetes en la población gestante tras TRA consiguiendo obviar este importante factor de confusión.

Respecto a los estados hipertensivos del embarazo nuestro estudio mostró una mayor incidencia de EHE en las gestaciones tras FIV-ICSI (12,14% vs 3,57%). En el análisis multivariante ni el IMC, ni los hábitos tóxicos ni la clase social actuaron como factores de confusión. Estos datos son acordes con lo publicado por Calhoun et al. (188); en este estudio se concluyó que las pacientes con TRA poseían mayor riesgo de desarrollar una preeclampsia cuando se comparaban con las gestaciones espontáneas (OR 2,2; IC95%, 1,03-4,72) y además ésta de mayor severidad (mayor alteración de los parámetros de laboratorio). En nuestra población a estudio, el mayor porcentaje de casos de EHE fue de hipertensión transitoria gestacional y preeclampsias leves, presentándose sólo dos casos de preeclampsia grave (uno de ellos síndrome de Hellp que precisó ingreso de la paciente en UCI) ambos en la cohorte expuesta. Datos similares se corroboran en el metaanálisis publicado en el 2012 por Pandey et al (186); las pacientes con FIV-ICSI tenían también mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo (OR 1,49; IC 95% 1,39-1,59), coincidiendo por tanto con nuestros datos. En una reciente revisión de Watanabe N, et al. (189) se propusieron varios mecanismos biológicos por los que la FIV-ICSI pudiera estar asociada a preeclampsia. La transferencia del embrión en la cavidad

uterina y el efecto de un ambiente hormonal alterado en el miometrio uterino durante el procedimiento de la FIV, podrían interferir en el desarrollo de la interfaz materno-fetal dando lugar a una placentación anómala e inadecuada circulación utero-placentaria.

Las variables placenta previa y hemorragias tuvieron muy poca prevalencia en nuestro estudio y aunque la mayoría de los casos se producen en las pacientes con TRA ésta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa. Esto concuerda con lo publicado por Lu-Ming Sun et al, en 2009 el cual no encontró un aumento de las complicaciones obstétricas debido a patología placentaria incluyendo placenta previa y desprendimiento de placenta (190). Por el contrario, en el estudio de Romundstad et al. (191) desarrollado sobre 7568 gestaciones tras TRA comparados con embarazos espontáneos, se encontró un aumento del riesgo para placenta previa de seis veces mayor en las gestaciones tras TRA. En el metaanálisis del 2012 (186) las pacientes sometidas a TRA también tenían mayor riesgo de hemorragia anteparto (OR 2,49; IC95% 2,30-2,69). Esta diferencia observada al comparar nuestros datos con lo publicado en la bibliografía probablemente sea debido al escaso número de casos observados en nuestra muestra (error estadístico tipo II o beta) (165). La estimulación hormonal podría haber influido en la manifestación de la placenta previa ya que los otros factores de riesgo para su desarrollo (multiparidad, cesáreas, cirugía uterina, legrados) no influyeron negativamente en nuestra población.

En nuestro estudio la cohorte expuesta presentó un mayor riesgo de anomalías del crecimiento fetal (BPEG y RCIU) que la cohorte no expuesta (RR 3,75; IC 95% 1,59-7,98). Estos resultados concuerdan con lo publicado por Pandey S. et al (186) donde se sugirió que las pacientes que recibieron TRA tenían mayor riesgo de alteraciones del crecimiento fetal (OR 1,65; IC 95% 1,56-1,75). Pelinck MJ, et al. (192) concluyeron que la diferencia de peso encontrada al comparar las gestaciones tras FIV-ICSI y las gestaciones espontáneas se debía a las características de las pacientes y no a los procedimientos del laboratorio.

Se han descrito múltiples mecanismos como posibles factores etiológicos de las anomalías del crecimiento fetal en las pacientes con TRA (193). Algunos de estos incluyen; el efecto de la estimulación ovárica en la calidad del huevo o la receptividad del endometrio, el efecto del medio de cultivo de los embriones in vitro durante una etapa muy sensible de desarrollo y las contribuciones de los padres infértiles, que representan a una población diferente en comparación con los padres fértiles y por lo tanto podrían ser propensos a más enfermedades. Los estudios clínicos sugirieron que los niveles de estradiol suprafisiológicos tienen un efecto tóxico directo sobre el embrión, perjudicando su potencial de implantación, al disminuir la duración de la ventana de receptividad endometrial para la implantación uterina y deteriorar la expresión génica de genes relacionados con la implantación.

Una reciente cohorte retrospectiva reveló que altos niveles de estrógenos en la estimulación tenían mayor riesgo de BPEG (OR 9,40; IC 95%, 3,22-27,46) (194). Por otro lado los medios de cultivo pueden interferir en la metilación de genes causantes de la reducción de hasta un 60% en el peso corporal. La transferencia de embriones congelados puede suponer un efecto protector con menores tasas de BPEG en comparación con las transferencias frescas. En probable relación con el bajo peso al nacer, se plantea también la hipótesis del gemelo evanescente, partiendo de la idea de que la presencia de más de un embrión en el momento de la implantación puede poner en peligro el potencial de implantación de cada embrión. Por otro lado el mayor riesgo de recién nacidos de bajo peso también fue atribuido a la placenta; de manera que las placentas de las pacientes sometidas a TRA tenían mayor grosor y anomalías de la inserción del cordón presentando mayor riesgo de preeclampsia, placenta previa, ácreta y desprendimiento de placenta.

En el año 2013 Nakashima et al. publicaron un análisis de 25.777 de gestaciones tras TRA, en el que concluyeron que el mejor método de transferencia de embriones para el crecimiento fetal fue el de embriones congelados después del cultivo prolongado hasta la etapa de blastocisto (195). En nuestro estudio, la mayoría de la transferencias se realizó con dos embriones frescos, en día +2 o +3 y nunca en fase de blastocisto ya que la mayor parte de los casos fueron captados del sistema público de salud no prestándose el

servicio durante el fin de semana. Por otro lado, no disponíamos de la dosis de estrógenos alcanzada durante la estimulación en todos los casos, por lo que optamos por no realizar ese estudio y los medios de cultivo variaban entre los distintos laboratorios de manera que todos estos factores podrían justificar la mayor incidencia de anomalías del crecimiento fetal si lo comparamos con lo publicado en la bibliografía.

Existen diversos estudios que relacionan las TRA con el aumento del riesgo de defectos al nacimiento. En lo que refiere a nuestro estudio; las gestantes de la cohorte expuesta tuvieron mayor riesgo de recién nacidos con defectos congénitos (RR 2,8; IC95% 1,036-7,56). Estos datos son también corroborados por otros estudios como el de Davies Michael J, et al. (196), que comunicaron que existía un aumento del riesgo de defectos congénitos asociados a TRA y permanecía estadísticamente significativo en el caso de ICSI con embriones frescos (OR 1,66; IC95%, 1,35-2,04). En su opinión, probablemente esto se deba a la reducción de la probabilidad de que los embriones en desarrollo comprometidos sobrevivan al proceso de descongelación así como la separación del embrión en desarrollo de la exposición de las hormonas utilizadas en la estimulación en el tratamiento de las TRA. En nuestro estudio el 70% de los embriones transferidos fueron frescos de ahí quizás la mayor incidencia de defectos congénitos encontrada. Un año después Hansen et al. publicaron un metaanálisis que incluyó 45 cohortes. Concluyeron que los niños de TRA tuvieron mayor riesgo de defectos al nacimiento (OR 1,32, IC 95% 1,24-1,42) en comparación con los niños concebidos espontáneamente. El riesgo era mayor para defectos mayores y la diferencia era menos evidente en el caso de los gemelos dicigotos (197). No obstante, la comparación de las malformaciones entre gestantes con concepción natural y tras TRA tuvo alguna limitación reconocida. La población con TRA a menudo no es comparable a la población general porque la infertilidad subyacente puede estar asociada con factores que conducen a una mayor incidencia de malformaciones. No deberíamos ignorar tampoco otros factores como la exposición a fármacos durante la gestación, la nutrición materna y el efecto tóxico de algunas sustancias químicas ambientales que pueden relacionarse también con malformaciones congénitas humanas (198).

Si nos referimos a la incidencia de parto pretérmino, podemos concluir que en nuestro estudio dos aspectos: por un lado la edad gestacional media en el momento del parto fue de 39.25 semanas sin que existieran diferencias significativas entre los grupos; y por otro lado el 16,4% de las gestaciones de la cohorte expuesta tuvieron un parto prematuro por debajo de la semana 37, mientras que en la cohorte no expuesta se produjo sólo en el 4,3%. Estos datos concuerdan con lo publicado por Pandey S, et al. (186) dónde observaron que las pacientes con FIV-ICSI tenían mayor riesgo de parto prematuro si se comparaban con las gestaciones espontáneas (OR 1,54; IC95%, 1,47-1,62). Algunos autores refirieron como posible factor etiopatogénico de parto pretérmino las gonadotropinas utilizadas en el proceso de estimulación ovárica. En el metaanálisis de McGovern y cols (199), se expuso que la formación de múltiples cuerpos lúteos tras la estimulación ovárica sería responsable de producir una elevada cantidad de relaxina, hormona peptídica implicada en el metabolismo de degradación del colágeno, favoreciendo así un incremento en la elasticidad cervical y la dilatación del cérvix. Los estudios en esta línea han demostrado que el nivel elevado de relaxina en gestantes tras estimulación con gonadotropinas debe considerarse por sí mismo un factor de riesgo independiente de prematuridad en gestantes tras TRA.

Al analizar el porcentaje de partos inducidos, éste es significativamente mayor en el grupo de gestaciones de la cohorte expuesta en comparación con las gestaciones espontáneas (46.42% vs 20.71%). Esto coincide con lo publicado por Pandey S, et al. (186) en su revisión en la cual la pacientes con gestaciones únicas tras FIV-ICSI tenían mayor riesgo de inducciones de parto (OR 1,18; IC95%, 1,10-1,28). El mayor número de partos inducidos observados en la cohorte expuesta quizás sea debido por un lado, al mayor número de inducciones electivas por miedo del tocólogo a que el embarazo no finalice con éxito y por otro lado, al mayor número de RPM que estas gestantes presentan.

Se estima que la RPM ocurre del 10 al 17,5% del total de embarazos (200,201). La rotura de las membranas, de etiología aún desconocida, parece asociarse a defectos estructurales o bioquímicos que crean falta de elasticidad en las membranas, una excesiva presión intrauterina o al debilitamiento por invasión bacteriana y reacciones inflamatorias (202). Todos los mecanismos

coinciden en que el evento causal final se relaciona con la pérdida de la fuerza mecánica tisular que debería ser soportadora por las fibras de colágeno altamente empaquetadas que conforman la matriz extracelular del corioamnios y que, bajo estas circunstancias, no son suficientes para amortiguar el peso del producto, del líquido amniótico y de las fuerzas generadas por la contracción del miometrio. Quizás aquí también, la relaxina producida en grandes cantidades tras la estimulación con gonadotropinas pueda jugar un papel importante en el debilitamiento del amnios.

En el presente estudio se encontró un mayor riesgo de RPM en las gestaciones que había recibido técnicas de reproducción asistida (RR 1,33; IC 95% 0,98-1,81). Datos corroborados por Pandey S, et al. (186) dónde demostraron que la pacientes con FIV-ICSI tenían mayor riesgo de RPM (OR 1,16; IC95%, 1,07-1,26).

Teniendo en cuenta la finalización del parto, en nuestro estudio, la cohorte expuesta presentó un 38.57% de partos instrumentales mientras que la cohorte control presentó un 15.71%. Por otro lado, se encontró un mayor riesgo de cesáreas en las gestantes con FIV-ICSI (RR 1,96; IC95% 1,06-3,48). Si lo comparamos con lo publicado por Pandey S, et al. (186) la conclusión es la misma; los embarazos tras FIV-ICSI tienen mayor riesgo de cesáreas (OR 1,56; IC95% 1,51-1,60). Quizás este aumento pueda ser debido a iatrogenia por el exceso de precaución en los médicos que atienden los partos de pacientes que han conseguido su gestación tras una TRA.

En cuanto a la morbilidad fetal consideramos varios parámetros: la mortalidad perinatal, el test de Apgar <7 a los 5' de vida, los ingresos en UCI neonatal y la hemorragia intraventricular. Ninguna de estas variables analizadas resultaron tener diferencias estadísticamente significativas al comparar los dos grupos a estudio. Estos datos difieren de lo publicado por Pandey S, et al. (186) en el cuál se concluía que las pacientes con TRA tenían mayor riesgo de mortalidad perinatal (OR 1,87; IC95%, 1,48-3,37). Este aumento de mortalidad perinatal era debido sobre todo al mayor porcentaje de prematuridad extrema que presentaban las gestantes con TRA. En nuestro estudio sólo se observaron dos casos de prematuridad extrema, ambos en la

cohorte expuesta uno de 31 semanas y otro de 29 semanas. Sin embargo nuestros datos concuerdan con lo publicado por Fujji M. et al; en su estudio sobre 1500 gestaciones únicas tras FIV-ICSI se concluía que los procedimientos de las TRA no incrementaban el riesgo de morbimortalidad perinatal (203).

Las gestaciones únicas tras FIV-ICSI presentaron mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales cuando se compararon con las gestaciones únicas espontáneas, de manera que deberían ser consideradas como gestaciones de alto riesgo. Esto tendría repercusión en los recursos dedicados a la atención prenatal. Se necesitan, no obstante, más investigaciones para determinar qué aspectos de las TRA causan mayor riesgo y cómo éste puede ser minimizado.

Este trabajo de investigación presenta alguna limitación. Por un lado, la falta de seguimiento de los recién nacidos más allá del ingreso en neonatos; por lo que se debería analizar la morbilidad neonatal enumerando sus causas y su estado al alta, indicando también la necesidad de seguimiento durante los primeros años de vida, infancia y adolescencia. Por otro lado no fueron bien registrados y por tanto, no evaluados en el presente estudio factores de riesgo conocidos (antecedentes familiares, raza, subfertilidad...) para determinadas patologías como la diabetes gestacional, los EHE, etc.

Como puntos fuertes del estudio tenemos en primer lugar; que el grupo de riesgo y el grupo control fueron uniformes en cuanto a la edad materna, paridad y antecedentes médicos de interés de manera que fueron muestras homogéneas por lo que se pudieron eliminar varios factores de confusión. Y en segundo lugar; al tratarse de una muestra poblacional controlada exclusivamente en el Hospital de Cabueñes, con únicos protocolos de seguimiento se han obtenido resultados representativos de esta área geográfica, evitando así mermar la validez externa.

A pesar de las limitaciones, nuestro estudio nos permitió alcanzar las siguientes conclusiones:

7 CONCLUSIONES

La incidencia global de complicaciones obstétricas y perinatales está incrementada en las gestaciones únicas obtenidas mediante FIV-ICSI respecto a las gestaciones únicas espontáneas.

1. Las gestaciones obtenidas tras FIV-ICSI tienen aumentada la prevalencia de diabetes gestacional, EHE, CIR y BPEG.
2. Las gestaciones únicas obtenidas tras FIV-ICSI tienen mayor riesgo de parto prematuro, inducción de parto y un riesgo significativo de 1.96 veces superior, que las gestaciones espontáneas para la realización de una cesárea (independientemente si éstas fueran electivas o urgente).
3. Las gestaciones concebidas tras FIV-ICSI tienen mayor riesgo de malformaciones renales, cardíacas, neurológicas, gastrointestinales y musculoesqueléticas (OR 2,8; IC95% 1,04-7,56) si bien éstas son en su mayoría malformaciones menores.
4. Los embriones frescos tienen mayor riesgo de RPM y peores resultados en la puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos. Por otro lado, las gestantes a las cuáles se les han transferido embriones congelados presentan casi tres veces más riesgo de desarrollar EHE.

8 ANEXOS

8.1 BIBLIOGRAFIA

1. Williams C, Giannopoulos T, Sheriff EA.: Best Practice N° 170: Investigation of infertility with the emphasis on laboratory testing and with reference to radiological imaging. *J ClinPathol* . 2003; 56: 261-267.
2. Libro Blanco Sociosanitario. La infertilidad en España. Situación actual y perspectivas. Madrid: Imago Concept &Image Development, S.L.; 2011.
3. Klein J, Sauer MV. Assesing fertility in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol* . 2001; 185: 758-770.
4. Tieze C. Reproductive Span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8: 89-97.
5. Infertility revisited: the state of the art today and tomorrow. The ESHRE CapriWorkshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. *Human Reproduction*. 1996; 11:1779-807.
6. Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, teVelde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Human Reproduction*. 2004; 19: 1497-501.
7. Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, teVelde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. *Fertility and Sterility*. 2004; 82: 36-40.
8. Jenkins J, Daya S, Kremer J, Balasch J, Barratt C, Cooke I, et al. European Classification of Infertility Taskforce (ECIT) response to Habbema et al., 'Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal'. *Human Reproduction*. 2004; 19: 2687-8.
9. Marqueta J, Castilla JA, Cabello Y. Registro de la Sociedad Española de Fertilidad: Técnicas de Reproducción Asistida (IA y FIV/ICSI). Año 2006. [Internet]. Disponible en: <http://www.nuevo.sefertilidad.com>. Acceso en 24/01/2014.

10. Vanrell JA CJ, Balasch J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas. 1ª ed. Barcelona: Masson; 1992.
11. Cheung LP. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. Hong Kong medical journal. Hong Kong Academy of Medicine. 2000 Jun; 6: 177-83.
12. Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G. Opinion: natural family planning and the management of infertility. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2002; 267: 6771.
13. Spira A. Epidemiology of human reproduction. Human Reproduction. 1986 1: 111.
14. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. Hum Reprod 2000; 15: 723-732.
15. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. National Evidence-Based Clinical Guidelines. Assessment and treatment for people with fertility problems developed by the National Collaborating Centre for Women and Children's Health on behalf of the National Institute for Clinical Excellence (NICE). February 2004.
16. Bukulmez O, Arici A. Assessment of ovarian reserve. Current opinion in Obstetrics&Gynecology. 2004; 16: 231-7.
17. Broer et al, Hum Reprod Update, 2013; 19: 26-26.
18. Weström L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. Am J Obstet Gynecol. 1975; 121: 707-13.
19. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the pelvic cavity. Am J ObstetGynecol 1927;14: 422-469.
20. Society. AF. Revised American Fertility Society classification of endometriosis 1985. Fertil Steril 1985; 43: 351-352.
21. Guzick D, Silliman N, Adamson G, Buttram VJ, Canis M, Malinak L, et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society

-
- for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 822-829.
22. Pellicer A, Oliverira N, Ruiz A, Remohí J, Simón C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1995; 10: 91-97.
23. Brizek CL, Schlaff S, Pellegrini VA, Frank JB, Worilow KC. Increased incidence of aberrant morphological phenotypes in human embryogenesis- an association with endometriosis. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 106-112.
24. Arici A, Oral E, Bukulmez O, Duleba A, Olive D, Jones E. The effect of endometriosis on implantation: results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 1996; 65: 603-607.
25. Garcia-Velasco JA, Arici A. Chemokines in human reproduction. *Fertil Steril* 1999; 71: 983-993.
26. Garcia-Velasco JA, Arici A. Interleukin-8 stimulates endometrial stromal cell adhesion to fibronectin. *Fertil Steril* 1999; 72: 336-340.
27. Garcia-Velasco JA, Arici A, Zreik T, Naftolin F, Mor G. Macrophage-derived growth factors modulate Fas ligand expression in cultured endometrial stromal cells: a role in endometriosis. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 642-650.
28. Lincz L. Deciphering the apoptotic pathway: all roads lead to death. *Immunol Cell Biol* 1998; 76: 1-19.
29. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-1462.
30. Smith S. Angiogenesis. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15: 221-227.
31. Noble L, Simpson E, Johns A, Bulun S. Aromatase expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 174-179.
32. Pellerito JS, McCarthy SM, Doyle MB, Glickman MG, DeCherney AH. Diagnosis of uterine anomalies: relative accuracy of MR imaging,

- endovaginalsonography, and hysterosalpingography. *Radiology*. 1992; 183: 795-800.
33. Stokes T. Screening for Chlamydia in general practice: a literature review and summary of the evidence. *Journal of public health medicine*. 1997 Jun; 19: 222-32.
34. Swart P, Mol BW, van der Veen F, van Beurden M, Redekop WK, Bossuyt PM. The accuracy of hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 1995 Sep; 64: 486-91.
35. Parent C, Barbot B, Docuflen B. Histeroscopic the contact documentation scientifique. *Laboratories Roland, Marie SA, Paris* 1976.
36. Jewelweicz R, Husami N, Wallache: when uterine factors cause infertility. *Comtemp ObstetGynecol* 1980; 95: 221-27
37. Kovacs GT, Newman GB, Henson GL. The postcoital test: what is normal? *Britishmedical journal*. 1978 1; 1:818.
38. Jette NT, Glass RH. Prognostic value of the postcoital test. *Fertility and Sterility*. 1972; 23: 29-32.
39. Jarow J, Sigman M, Kolletis PN et al: The Optimal Evaluation of the Infertile Male: AUA Best Practice Statement. American Urological Association Education and Research, Inc, 2010.
40. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm-Cervical Mucus Interaction. Cambridge, Cambridge University Press, 2010.
41. Buckett WM. Predictive value of hypo-osmotic swelling test to identify viable non-motile sperm. *Asian journal of andrology*. 2003; 5 :209-12.
42. Hauser R, Temple-Smith PD, Southwick GJ, de Kretser D. Fertility in cases of hypergonadotropic azoospermia. *Fertility and Sterility*. 1995 Mar; 63: 631-6.
43. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Human Reproduction*. 2000; 15: 723-32.

44. Krausz C, Forti G, McElreavey K. The Y chromosome and male fertility and infertility. *International journal of andrology*. 2003; 26: 70-5.
45. Edwards RG, Bishop CE. On the origin and frequency of Y chromosome deletions responsible for severe male infertility. *Molecular human reproduction*. 1997; 3: 549-54.
46. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *Journal of andrology*. 2000; 21: 33-34.
47. Sharma RK, Said T, Agarwal A. Sperm DNA damage and its clinical relevance in assessing reproductive outcome. *Asian journal of andrology*. 2004; 6: 139-48.
48. Ezek D, Knezevic N, Kalanj-Bognar S, Vukelic Z, Krhen I. From testicular biopsy to human embryo. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*. 2004; 88: 136-43.
49. Templado C, Marina S, Coll MD, Egozcue J. Meiotic studies in human semen. Report of 180 cases. *Human genetics*. 1980; 53: 335-9.
50. Sarrate Z, Blanco J, Anton E, Egozcue S, Egozcue J, Vidal F. FISH studies of chromosome abnormalities in germ cells and its relevance in reproductive counseling. *Asian journal of andrology*. 2005; 7: 227-36.
51. ESHRE Capri Workshop Group. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. *Hum Reprod* 2000; 15 (3): 723-732.
52. Centers for Disease Control and Prevention [sede web]*. Fertility Clinic Success Rate and Certification Act 1992. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/ART/>. Acceso 17/04/2013.
53. Sociedad española de Ginecología y Obstetricia [sede web]*. Reproducción Asistida. En: Documentos de Consenso SEGO 2000. Madrid. Ed Medites; 2000. Disponible http://www.prosego.com/docs/documentos_consenso_consenso2000/marco.htm. Acceso en 20/05/2013.
54. Nuñez R. Hatching ¿desasistido...? *Revista Iberoamericana de Fertilidad*. 2004; 21: 297-8.

55. ASEBIR. Cuadernos de Embriología clínica II. Criterios de valoración morfológicos de ovocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. 2007.
56. Van Rumste M, Evers JL, Farquhar CM. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilization in patients with no male subfertility. Cochrane database of systematic reviews. 2003 2: 1301.
57. Elizur SE, Levron J, Seidman DS, Kees S, Levran D, Dor J. Conventional in vitro Fertilization versus intracytoplasmic sperm injection for sibling oocytes in couples with mild oligoteratoasthenozoospermia and couples with normal sperm. *Fertility and Sterility*. 2004; 82: 241-3.
58. Asada H, Sueoka K, Hashiba T, Kuroshima M, Kobayasi N, Yoshimura Y. The effects of age and abnormal sperm count on the nondisjunction of spermatozoa. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2000; 17:51-9.
59. Vidal F, Blanco J, Egozcue J. Chromosomal abnormalities in sperm. *Molecular and cellular endocrinology*. 2001; 1831: 51-4.
60. Ombelet W, Fourie FL, Vandeput H, Bosmans E, Cox A, Janssen M, et al. Teratozoospermia and in-vitro fertilization: a randomized prospective study. *Human Reproduction*. 1994; 9: 1479-84.
61. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilization treatment. *Lancet*. 1996; 348: 1402-6.
62. Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia; 2007.
63. Gregory KD, Clark T MPH, Johnson BS, Timothy BFA, Johnson RB, Entman SS. The content of prenatal care: Update 2005 *Women's Health Issues*. 2006; 16: 198-215.

64. Fabre E, Perez Hiraldo, MP, González Agüero, R. Consulta prenatal. En Obstetricia. González Merlo J. (ed). 5ª ed. Ed. Masson. 2006. Cap 12, 171-194.
65. Usandizaga M. La conducción del embarazo normal: Consulta prenatal. Concepto de riesgo elevado y su detección. En Cabero Roura L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid. Ed. Médica Panamericana; 2003. Cap 33, 300-4.
66. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992; 304: 867-9.
67. Snijders RJ, Thom EA, Zachary JM, Platt LD, Greene N, Jackson LG, et al. First-trimester trisomy screening: nuchal translucency measurement training and quality assurance to correct and unify technique. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 353-9.
68. Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191: 45-67.
69. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med*. 2003; 349: 1405-13.
70. Sherod C, Sebire NJ, Soares W, Snijders RJ, Nicolaides KH. Prenatal diagnosis of trisomy 18 at the 10-14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10: 387-90.
71. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996 ;7: 216-26.
72. Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, et al. First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn*. 1993; 13: 557-62.

73. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997; 17: 821-9.
74. Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2001; 16: 1501-4.
75. Perheentupa A, Ruukonen A, Tuomivaara L, Ryyanen M, Martikainen H. Maternal serum beta-HCG and alpha-fetoprotein concentrations in singleton pregnancies following assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2002; 17: 794-7.
76. Maymon R, Shulman A. Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies. *Prenat Diagn.* 2004; 24: 125-9.
77. Spencer K. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies in the first trimester using free beta-hCG and PAPP-A, combined with fetal nuchal translucency thickness. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 91-5.
78. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 365-9.
79. Spencer K, Cicero S, Atzei A, Otigbah C, Nicolaides KH. The influence of maternal insulin-dependent diabetes on fetal nuchal translucency thickness and first-trimester maternal serum biochemical markers of aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 927-9.
80. Bersinger NA, Brizot ML, Johnson A, Snijders RJ, Abbott J, Schneider H, et al. First trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and pregnancy-specific beta 1-glycoprotein in fetal trisomies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994; 101: 970-4.
81. Saller DN Jr, Canick JA, Blitzer MG, Palomaki GE, Schwartz S, Blakemore KJ, et al. Second-trimester maternal serum analyte levels associated with fetal trisomy 13. *Prenat Diagn.* 1999; 19: 813-6.

82. Cuckle HS, Sehmi IK, Jones RG. Inhibin A and non-Down syndrome aneuploidy. *Prenat Diagn.* 1999; 19: 787-8.
83. Spencer K, Nicolaides KH. A first trimester trisomy 13/trisomy 18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free beta-hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn.* 2002; 22: 877-9.
84. Spencer K, Liao AW, Skentou H, Cicero S, Nicolaides KH. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free beta-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.* 2000; 20: 495-9.
85. Huang T, Alberman E, Wald N, Summers AM. Triploidy identified through second-trimester serum screening. *Prenat Diagn.* 2005; 25: 229-33.
86. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, Wald NJ, Kennard A, Canick JA, et al. Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated o estriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn.* 1995; 15: 713-23.
87. Palomaki GE, Neveux LM, Knight GJ, Haddow JE. Maternal serum-integrated screening for trisomy 18 using both first- and second-trimester markers. *Prenat Diagn.* 2003; 23: 243-7.
88. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus sampling. Guideline No. 8.2009.
89. Poenaru L. First trimester prenatal diagnosis of metabolic diseases: a survey in countries from the European community. *Prenat Diagn.* 1987; 7: 333-41.
90. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet.* 1986; 1: 1287-93.
91. sEGO. Transtornos hipertensivos del embarazo. PROSEGO [Internet]. 2006. Disponible en: <http://www.prosego.com>. Acceso 15/12/2013.
92. Usandizaga JA, De la Fuente P. *Obstetricia y Ginecología*. 4ª ed. Madrid: Marbán Libros, S.L.; 2011.

-
93. Conde -Agudelo A, Villar J, and Lindheimer M. World Health Organization Systematic Review of Screening for Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1367-91.
94. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaitura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 30: 742-9
95. Verlohren S1, Herraiz I, Lapaire O, Schlembach D, Zeisler H, Calda P, Sabria J, Markfeld-Erol F, Galindo A, Schoofs K, Denk B, Stepan H. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension* 2014; 63: 346-52.
96. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
97. Duley L, Henderson-Smart DJ, Knight M, King JF. Agentes antiplaquetarios para la prevención de la preeclampsia y de sus complicaciones (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd.
98. Gómez O, Bellart J, Plaza A. Hipertensión inducida por la gestación: hipertensión gestacional y preeclampsia. Servicio de Medicina Fetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona. [Internet]. 2008. Disponible en: <http://www.medicinafetalbarcelona.org>. Acceso 22/12/2013.
99. Manning FA. General principles and applications of ultrasonography. In Creasy RK, Resnik R, (eds). *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. Philadelphia: Saunders, 2004.
100. RCOG Guideline No. 31. The investigation and management of the small for gestational age fetus. November 2002. Available at: <http://www.rcog.org.uk/>. Acceso 27/12/2013.

-
101. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:481-7.
 102. Resnik R. Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 490-6.
 103. Bobrow CS, Soothill PW. Fetal growth velocity: a cautionary tale. *Lancet.* 1999; 353: 1460.
 104. Tan TY, Yeo GS. Intrauterine growth restriction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005; 17: 135-42.
 105. Divon MY, Chamberlain PF, Sipos L, Manning FA, Platt LD. Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155: 1197-201.
 106. Resnik R, Creasy RK. Intrauterine growth restriction. In Creasy RK, Resnik R. (eds). *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice.* Philadelphia: Saunders, 2004.
 107. Brodsky D, Christou H. Current concepts in intrauterine growth restriction. *J Intensive Care Med.* 2004; 19: 307-19.
 108. Baschat AA. Fetal growth disorders in high risk pregnancies management options. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). Saunders Elsevier (Publ). Philadelphia, 2006. Chap 12. pp 240-71.
 109. Ville Y, Nyberg DA. Growth, Doppler and fetal assessment. In Nyberg DA, McGahan JP, Petrorius DH, Pilu G. (eds). *Diagnostic imaging of fetal anomalies.* Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 2003. pp 31-58.
 110. Arvis S, Glinianaia SV, Torrioli MG, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet* 2003; 362: 1106-11.
 111. Ewer AK, Tyler W, Francis A, Drinkall D, Gardosi JO. Excessive volume expansion and neonatal death in preterm infants born at 27-28 weeks gestation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17: 180-6.

112. Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993; 341: 938-41.
113. Ebire NJ. Umbilical artery Doppler revisited: pathophysiology of changes in intrauterine growth restriction revealed. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 21: 419-22.
114. Yu CK, Papageorgiou AT, Boli A, Cacho AM, Nicolaides KH. Screening for preeclampsia and fetal growth restriction in twin pregnancies at 23 weeks of gestation by transvaginal uterine artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 535-40.
115. Protocolo de manejo de los fetos con restricción de crecimiento intrauterino 2007. En: *Protocolos en Medicina Fetal* [Internet]. 2007. Disponible en: <http://www.medfetal.org>. Acceso 24/03/2013.
116. Knight M, Duley L, Henderson-Smart DJ, King JF. Antiplatelet agents for preventing and treating preeclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2): CD000492.
117. British College of Obstetricians and Gynaecologist. The Investigation and Management of The Small-for-Gestational Age Fetus. *Green-Top Guidelines* 2002 (Guideline No.31).
118. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (G.E.D.E.). *Diabetes Mellitus y embarazo. Guía Asistencial*°. 3ªed. Madrid: Sociedad Española de Diabetes (SED). Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología); 2005.
119. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes*. 1979; 28: 1039-57.
120. Metzger BE and The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1991; 40: 197-201.

121. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N et al; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDDG thresholds. Potential impact of American Diabetes Association (2000) criteria for diagnosis of gestational diabetes mellitus in Spain. *Diabetologia*. 2005; 48: 1135-41.
122. Ricart W, López J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, González N et al; Spanish Group for the Study of the Impact of Carpenter and Coustan GDDG Thresholds. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycaemia. *Diabetologia*. 2005; 48: 1736-42.
123. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 144: 768-73.
124. Metzger BE, Coustan DR and The Organizing Committee. Summary and Recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998; 21: 161-167.
125. American, Diabetes, Association. (2000) Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 23: 77-79.
126. Langer L, Conway DL, Berkus MA. Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Eng J Med*. 2000; 343: 1132-8.
127. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26: 3160-7.
128. Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, Foix-L'Hélias L, Thiriez G, Fresson J, Alberge C, Rozé JC, Matis J, Bréart G, Kaminski M; Epipage Study Group. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 72-80.
129. González-González NL, Medina V, Jiménez A, Gómez Arias J, Ruano A, Perales A, et al. Base de datos perinatales nacionales 2004. *Prog Obstet Ginecol*. 2006; 49: 645-55.

-
130. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006 Dec; 113 Suppl 3:17-42. Review. Erratum in: *BJOG*. 2008; 115: 674-5.
131. Rellán S G, C, Aragón P. El recién nacido pretérmino. [Internet]. En: *Protocolos diagnóstico- terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría*. 2008. Disponible en: <http://www.aep/protocolos>. Acceso 10/06/2014.
132. SEGO. Amenaza de parto pretérmino. PROSEGO [Internet]. 2012. Disponible en: <http://www.prosego.com>. Acceso 19/05/2013.
133. RCOG. Tocolysis for women in preterm labour. Green top Guideline nº 1b. 2011.
134. Hassan SS, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 18-31.
135. Cabero I, Bellart J. Hemorragias del tercer trimestre. En: Cabero L. *Riesgo elevado obstétrico*. 1º ed. Barcelona: Masson; 1996. p. 109-130.
136. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Hemorragia Obstétrica. En: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, et al, editores. *Williams Obstetricia*. 20ª ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011. p. 757-803.
137. Monleón J, Monleón Sancho J, Domínguez R, Perales A, Mínguez J. Asistencia al desprendimiento prematuro de la placenta normalmente inserta. En *Manual de asistencia a la patología obstétrica*. Fabre E, editor. 1ª ed. Zaragoza: Ediciones INO Reproducciones S.A.; 1997. p. 863-878.
138. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90: 140-9.
139. Baumann P, Blackwell S, Schild C, Berry SM, Friedrich HJ. Mathematic modeling to predict abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:815-822.

140. Castles A, Adams E, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999; 16: 208-215.
141. Kuhlmann R, Warsof S. Ultrasonografía de la placenta. En: *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas*. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 477-490.
142. Yelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 1005-16.
143. ACOG. Prologue - Obstetrics, 3rd ed. 1993. p. 65.
144. Towers C, Pircon R, Heppard M. Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding?. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1572-1578.
145. Best Practice. Placental abruption. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/1117/treatment/step-by-step.html>. Acceso 22/07/2013.
146. Iyasu S, Saftlas AK, Rowley DL, Koonin LM, Lawson HW, Atrash HK. The epidemiology of placenta praevia in the United States, 1979 through 1987. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168: 1424-9.
147. McShane PM, Heyl PS, Epstein MF. Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta praevia. *Obstet Gynecol*. 1985; 65: 176-82.
148. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta praevia with history of caesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 1071-8.
149. Schwarz RL, Duverges CA, Gonzalo Díaz A, Fescina RH. Hemorragias de la segunda mitad del embarazo. *Obstetricia*. Buenos Aires: El Ateneo Editores. 1995; 192-200.
150. Sherman SJ, Carlson DE, Platt LD, Mediaris AL. Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta praevia? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1992; 2: 256-60.
151. Diagnosis and management of placenta previa. Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; 29: 261-6.

-
152. RCOG. Clinical Green Top Guidelines N° 27. Placenta praevia, placenta praevia accreta and vasa praevia: diagnosis and management. January 2011.
Accesible en: <http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/GTG27PlacentaPraeviaJanuary2011.pdf>. Acceso 29/08/2013.
153. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Current researches in anesthesia & analgesia*. 1953; 32: 260-7.
154. Hubner ME, Juarez ME. The Apgar Score. Is it still valid after a half century? *Revista médica de Chile*. 2002; 130: 925-30.
155. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organization technical report series*. 1995; 854: 1-452.
156. Santamaría R, Verdú LI, Martín C, García G. . Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Madrid: Menarini S.A. 1998.
157. Figueras F, Meler E, Iraola A, Eixarch E, Coll O, Figueras J, et al. Customized birthweight standards for a Spanish population. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2008; 136: 20-4.
158. Baor L, Blickstein I. En camino hacia una "familia instantánea". Consideraciones psicosociales. En: Blickstein I, Keith L, editores. *Clínicas obstétricas y ginecológicas de norteamérica. Embarazos múltiples*. Barcelona: Masson. 2005 127-39.
159. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse M. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004; 328:261-6.
160. Hamsen M, Kurinczuk J, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 346: 725-31.
161. García JA, Fabre E. Identificación del embarazo de alto riesgo. En: Fabre E, editor. *Manuel de asistencia al embarazo y parto normal*. 2ª ed. Zaragoza: INO; 2001. P 171-95.

-
162. Milton JS, Toscos JO. Estadística para biología y ciencias de la salud. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill; 2010.
163. Rubio E, Martínez T, Rubio E. Bases bioestadísticas para personal sanitario. Zaragoza: Cogeyser; 1987.
164. Doménech JM. Fundamentos de diseño y estadística. Unidad didáctica 15: Síntesis del curso. Barcelona: Signo; 2012.
165. Peña D. Análisis multivariante de datos. Madrid: Mc Graw Hill; 2002.
166. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. La medición de la clase social en Ciencias de la salud. SG editores y SEE. Barcelona, 1995. p. 161.
167. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004 31: 328- 61.
168. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, et al. Perinatal outcome of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Human Reproduction*. 2006; 21: 1025-32.
169. Klemetti R, Gissler M, Sevon T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertility and Sterility*. 2005; 84: 1300-7.
170. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects--a systematic review. *Human Reproduction*. 2005; 20: 328-38.
171. Daniel Y, Ochshorn Y, Giedon F, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. Análisis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil*. 2000; 74: 683-8.
172. Henrikse TB, Baird DD, Olsen J, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1997; 89: 594-9.

-
173. Li TC, Macleod I, Singhal V, Duncan SLB. The obstetric and neonatal outcome of pregnancy in women with a previous history of infertility: a prospective study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1991; 98: 1807-92.
174. Obregón L. Primigesta de edad avanzada. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2007 Sep; v.67 n.3.
175. Herrear V, Oliva J, Domínguez F. Riesgo reproductivo (sitio en internet). Disponible en: www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitaciontemprana/riesgo_reproductivo.pdf. Acceso 15/08/2014.
176. López J, Cárcamo A. Investigación Operacional Riesgo Reproductivo: Su Aplicación en la Salud Materno Infantil. *Rev med hondur* 1992; 60: 111-21.
177. Aranceta J, Perez C, Serra LI, Ribas L, Quiles J, Vioque J, Tur J, Mataix J, Llopis J, Tojo R, Foz M y el Grupo colaborativo para el estudio de la Obesidad en España. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin*. 2003; 120: 680-12.
178. Aranceta j, Serra LI, Moreno B, y el Grupo colaborativo SEEDO. Prevalencia de la obesidad en España. *Med Clin*. 2005; 125: 460-6.
179. Edwards MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertility and Sterility*. 2004; 81: 384-92.
180. Huang H, Hansen KR, Factor-Litvak P, Carson SA, Guzick DS, Santoro N, et al. Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or malefactor infertility. *Fertility and Sterility*. 2012 ; 97: 959-67.
181. Liao AW, Heath V, Kametas N, Spencer K, Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 in singleton pregnancies achieved by assisted reproduction. *Human Reproduction*. 2001; 16: 1501-4.
182. Gjerris AC, Loft A, Pinborg A, Christiansen M, Tabor A. First-trimester screening markers are altered in pregnancies conceived after IVF/ICSI. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2009; 33: 8-17.

-
183. Engels MA, Kooij M, Schats R, Twisk JW, Blankenstein MA, van Vugt JM. First trimester serum marker distribution in singleton pregnancies conceived with assisted reproduction. *Prenatal diagnosis*. 2010; 30: 372-7.
 184. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Human Reproduction*. 2009; 24: 1330-8.
 185. Wojdemann KR, Larsen SO, Shalmi A, Sundberg K, Christiansen M, Tabor A. First trimester screening for Down syndrome and assisted reproduction: no basis for concern. *Prenatal diagnosis*. 2001; 21: 563-5.
 186. 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 metaanalysis. *Human reproduction update*. 2012; 18: 485-503.
 187. Szymanska M, Horosz E, Szymusik I, Bomba-Opon D, Wielgos M. Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *Neuro endocrinology letters*. 2011; 32: 885-8.
 188. Calhoun KC, Barnhart KT, Elovitz MA, Srinivas SK. Evaluating the Association between Assisted Conception and the Severity of Preeclampsia. *ISRN Obstetrics and Gynecology*. 2011; 92:85-92.
 189. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Tanaqyuchi K, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H. Is in fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14: 69.
 190. Sun LM, Walker MC, Cao HL, Yang Q, Duan T, Kingdom J. Assisted reproductive technology and placenta-mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2009; 114:818-824.
 191. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, Von Doring V, Skjaerven R, Vatten LJ. Increased risk of placenta previa in pregnancies following FIV-ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod*. 2006; 21: 2353-8.

-
192. Pelinck MJ, Hadders-Algra M, Haadsma ML, Nijhuis WL, Kiewiet SM, Hoek A, Heineman MJ, Middelburg KJ. Is the birthweight of singletons born after IVF reduced by ovarian stimulation or by IVF laboratory procedures?. *Reproductive Biomedicine* . 2010; 21: 245-251.
193. Laxmi A. Kondapalli MD, MSCE, and Alfredo Perales-Puchalt, MD. Low birth weight: is it related to assisted reproductive technology or underlying infertility?. *Fertil Steril* 2013; 99: 303-10.
194. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012; 97: 1374-9.
195. Akira N, Ryuichiro A, Hirohiko T, Osamu I, Minoru I, Yasunori Y, et al. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25,777 children in the national assisted reproduction registry of Japan. *Fertil Steril*. 2013; 99: 450-5.
196. Davies Michael J, Moore V, Willson KJ., Van Essen P, Preist K, Scott H, et al. Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med* 2012; 366: 1803-13.
197. Hansen M, Kurinczuk J, Milne E, de Klerk N, and Bower C. Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* .2013; 19: 330-53.
198. Farhangniya M, Dortaj Rabori E, Mozafari Kermani R, Haghdoost AA, Bahrapour A, Bagheri P, AL Lancaster P, Ashrafi M, Vosouhg Tagi Dizaj A, Gourabi H, Shahzadeh Fazeli A. Comparison of Congenital Abnormalities of Infants Conceived by Assisted Reproductive Techniques versus Infants with Natural Conception in Theran. *Inter J Fertil Steril*. 2013; 3: 217-24.
199. MacGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2004; 82: 1514-1519.

200. Vidaeff AC, Delu AN, Silva JB, Yeomans ER. Monoamniotic twin pregnancy discordant for body stalk anomaly: case report with nosologic implications. *J Ultrasound Med.* 2013; 24: 1739-44.
201. Blickstein I, Reichman B, Lusky A, Shinwell ES. Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *AM J Obstet Gynecol.* 2009; 194: 1329-33.
202. Vadillo F, Zaga V, Estrada G,. Mecanismos moleculares de la rotura de membranas. En: Cabero L, editor. *Parto prematuro.* Madrid: Editorial panamericana; 2008. p.239-49.
203. Fujii M, Matsuoda R, Bergel E, Van der Poel S, Takashi O. Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010; 94: 2113-7.

8.2 ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ACM: Arteria cerebral media

ACOG: American Collage OF Obstetricians and Gynecologist

ADA: American Diabetes Association

AMH: Hormona Antimulleriana

APP: Amenaza de parto premature

ASMR: American Society for Reproductive Medicine.

AU: Arteria umbilical

BC: Biopsia corial

CIR o RCIU: Crecimiento intrauterino restringido

CRL: Longitud cráneo-caudal

DE: Desviación estándar

DGP: Diagnóstico genético preimplantacional

DPPNI: Desprendimiento de placenta normoinserta

DV: Ductus venoso

EG: Edad gestacional

EHE: Estados hipertensivos del embarazo

EOD: Esterilidad de origen desconocido

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embriology

EPI: Enfermedad inflamatoria pélvica

ESP: Espermatozoides

∫β-Hcg: Fracción libre β de Gonadotropina Coriónica

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

FISH: Técnica de hibridación in situ con fluorescencia

FIV: Fecundación in vitro

FSH: Hormona liberadora de gonadotropinas

GIFT: Transferencia de gametos intratubárica

GBA: Glucemia basal alterada

HC: Hidratos de carbono

HTA: Hipertensión arterial

HSG: Histerosalpingografía

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

IA: Inseminación artificial

IAC: Inseminación artificial con semen de cónyuge

IAD: Inseminación artificial con semen de donante

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

IMC: Índice de masa corporal

INE: Instituto nacional de estadística

IP: Índice de pulsatibilidad

LH: Longitud cráneo-caudal

Min: minutos

MoM: Múltiplos de la mediana

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PAPP-A: Proteína Plasmática asociada al embarazo

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

BPEG: Bajo peso para edad gestacional

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologist

REM: Recuento de espermatozoides móviles

RFA: Recuento de folículos antrales

RN: Recién nacido

SEF: Sociedad española de fertilidad

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

SOP: Síndrome de ovario poliquístico

TA: Tensión arterial

TMP: Tasa de mortalidad perinatal

TN: Traslucencia nucal

TORCH: Toxoplasma, Rubeola, Citomegalovirus, Herpes

TSOG: Test de sobrecarga oral de glucosa

TRA: Técnicas de Reproducción Asistida

TSH: Tirotropina

ZIFT: Tránsito de cigotos intratubárica

8.3 FIGURAS Y TABLAS

Figura 1 Tasa de embarazo por ciclo de exposición coital sin anticoncepción... 3

Figura 2 Estudio de mujeres hutteritas 5

Figura 3 Folículos antrales 11

Figura 4 EPI 12

Figura 5 Quiste endometriósico..... 13

Figura 6 Implantes endometriósicos..... 13

Figura 7 Útero didelfo con trompas permeables..... 14

Figura 8 Útero normal con trompas no permeables 14

Figura 9 Pólipo endometrial observado por histeroscopia..... 16

Figura 10 Grado I de fragmentación embrionaria 23

Figura 11 Grado II de fragmentación embrionaria 23

Figura 12 Grado III de fragmentación embrionaria 24

Figura 13 Grado IV de fragmentación embrionaria 24

Figura 14 Grado V de fragmentación embrionaria 25

Figura 15 Zona pélucida no circular 26

Figura 16 Zona pélucida circular 26

Figura 17 Tamaño de los blastómeros 26

Figura 18 Presencia de núcleos 26

Figura 19 Tablas de peso fetal en varones 60

Figura 20 Tablas de peso fetal en hembras 60

Figura 21 Distribución del tiempo de esterilidad en la cohorte expuesta..... 78

Figura 22 Distribución de causas de esterilidad en la cohorte expuesta	78
Figura 23. Distribución del tipo de clínica donde se realizó la técnica de reproducción.....	79
Figura 24 Distribución del tipo de embriones transferidos.....	79
Figura 25 Distribución del número de embriones transferidos	80
Figura 26 Distribución del número de intentos	80
Figura 27 Distribución de cribado combinado de alto riesgo y procedimientos invasivos realizados según cohorte de estudio.	81
Figura 28 Comparación de las anomalías del crecimiento fetal según las cohortes de estudio.	82
Figura 29. Distribución de los distintos tipos de malformaciones según los grupos a estudio.....	83
Figura 30. Distribución de diabetes gestacional según cohorte de estudio.....	85
Figura 31. Distribución de enfermedad hipertensiva del embarazo según los grupos de estudio.....	85
Figura 32. Edad media semana según tipo de cohorte	86
Figura 33. Peso medio del RN según tipo de cohorte	89
Figura 34 Distribución de RPM según tipo de embriones transferidos.....	90
Figura 35 Distribución en la puntuación del test de Apgar a los 5 min según tipo de embriones transferidos.....	91
Tabla I: Valores de referencia del seminograma	18
Tabla II: Etiopatogenia de la preeclampsia	38
Tabla IV: Características sociodemográficas según el tipo de cohortes	76
Tabla V: Tipos de malformaciones según las cohortes a estudio.....	84

8.4 NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Ia: La evidencia científica procede a partir de meta-análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.

Ib: La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Ila: La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.

Ilb: La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.

III: La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.

IV: La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

A: Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ia y Ib).

B: Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación. (Recoge los niveles de evidencia científica Ila, Ilb y III).

C: La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso. (Recoge el nivel de evidencia IV).