
Evolución obstétrica y perinatal de las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida comparadas con las gestaciones gemelares espontáneas

María Pilar Andrés Orós

Tesis Doctoral
Universidad de Zaragoza

<http://zaguan.unizar.es>

TDR-UZ [Tesis Doctorales en Red Universidad de Zaragoza]



Biblioteca
Universitaria

Universidad Zaragoza

TESIS DOCTORAL

“Evolución obstétrica y perinatal de las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida comparadas con las gestaciones gemelares espontáneas”

M^a Pilar Andrés Orós

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Zaragoza, 2010

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS DOCTORAL

Los abajo firmantes, **Dra. María Lapresta Moros**, Doctora en Medicina y Cirugía, Médico Adjunto de la Sección de Medicina Materno-Fetal del Servicio de Obstetricia del Hospital Universitario Miguel Servet y **Dr. Sergio Castán Mateo** Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe de Sección de Paritorios y Urgencias, Servicio de Obstetricia. Hospital Universitario Miguel Servet, Profesor asociado de la Universidad de Zaragoza. **ACREDITAN:**

Que M^a Pilar Andrés Orós, licenciada en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo que les presenta como memoria para optar al grado de Doctor, con el título “Evolución obstétrica y perinatal de las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida comparadas con las gestaciones gemelares espontáneas”.

Después de su revisión, consideramos que reúne los requisitos exigidos por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza para se considerada como Tesis Doctoral y defendida en sesión pública ante el tribunal que le sea asignado para juzgarla.

Y para que conste, a petición de la interesada, se firma el presente certificado.

Zaragoza a 12 de Junio de dos mil diez.

Fdo.: María Lapresta Moros

Fdo.: Sergio Castán Mateo

Esta Tesis Doctoral está dedicada a mis pacientes. Sin el compromiso diario que se establece en la consulta por medio de la relación clínica, nunca habría surgido el deseo de profundizar en los entresijos científicos que me llevaron a empezar a investigar.

“Vive como si fueras a morir mañana. Aprende como si fueras a vivir para siempre.”

Mahatma Gandhi.

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi gratitud a todas las personas que han hecho posible que realizara esta Tesis Doctoral, y especialmente:

A la Dra. María Lapresta Moros, directora, promotora y alma de esta tesis, pero por encima de todo una gran amiga.

Al Dr. Sergio Castán Mateo, por dirigirme esta Tesis Doctoral así como por participarme de su innato ingenio a lo largo de toda mi formación.

A Carlos Lapresta Moros, por su incalculable apoyo en las arduas labores estadísticas. Sin sus conocimientos y disponibilidad no hubiera sido posible concluir este proyecto.

A los miembros del Servicio de Archivos del Hospital cuyo soporte ha sido imprescindible para recoger los datos que se han empleado.

A todos los miembros de los Servicios de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, haciendo especial mención al equipo de Reproducción asistida y a la Unidad de Medicina Materno-Fetal por su constante aporte de conocimientos.

A mi familia, por vuestro inagotable apoyo y el sentimiento de permanente compañía que me habéis transmitido durante el largo camino que ahora me lleva a culminar este trabajo.

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Gestación gemelar. Concepto y tipos.....	7
1.1.1. Factores de riesgo asociados a la gestación gemelar.....	9
1.1.2. Incidencia de las gestaciones múltiples.....	10
1.2. Complicaciones de las gestaciones múltiples.....	13
1.2.1. Complicaciones maternas del embarazo gemelar.....	13
1.2.2. Complicaciones fetales y del neonato en la gestación múltiple.....	15
1.2.3. Complicaciones de las gestaciones gemelares. Relevancia clínica de la corionicidad.....	16
1.3. Mortalidad perinatal.....	19
1.3.1. Conceptos.....	19
1.3.2. Componentes de la mortalidad perinatal.....	20
1.3.3. Tasa de mortalidad perinatal: evolución.....	21
1.3.4. Factores de riesgo perinatal.....	21
1.3.5. Mortalidad perinatal. Impacto de la gestación gemelar.....	23
1.4. Evaluación y seguimiento de la gestación gemelar.....	28
1.4.1. Alto riesgo obstétrico.....	28
1.4.2. Diagnóstico prenatal. Marcadores bioquímicos y ecográficos en la gestación gemelar.....	30
1.4.3. Calendario de visitas.....	31
1.4.4. Control ecográfico del desarrollo fetal.....	32
1.4.5. Atención intraparto.....	33
1.5. Técnicas de reproducción asistida.....	35
1.5.1. Definiciones. Tipos de Técnicas de reproducción asistida.	35
1.5.2. Desarrollo de las técnicas de reproducción asistida.....	40
1.5.3. Estudio de la pareja estéril.....	40
1.5.4. Estudio de la pareja infértil.....	41
1.5.5. Indicaciones de las técnicas de reproducción asistida.....	44
1.5.6. Criterios para la utilización de los recursos del Servicio Aragonés de Salud en la aplicación de las técnicas de reproducción asistida.....	45
1.5.7. Resultados. Tasa de embarazo.....	47
1.6. Gestaciones múltiples. Repercusión de las técnicas de reproducción asistida.....	49

1.6.1. Importancia de las técnicas de reproducción asistida en la incidencia de gestaciones múltiples.....	49
1.6.2. Estrategias para disminuir las gestaciones múltiples.....	50
1.7. Complicaciones obstétricas y perinatales de las gestaciones tras técnicas de reproducción asistida.....	54
1.8. Resultados adversos obstétricos y perinatales de los embarazos gemelares obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida.....	56
1.8.1. Influencia de la corionicidad en la evolución gestacional...	57
1.8.2. Gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida y riesgo de prematuridad.....	57
1.8.3. Influencia de las técnicas de reproducción asistida en el bajo peso al nacimiento, RCIU y discordancia de peso entre gemelos.....	59
1.8.4. Elección de la vía de parto en las gestaciones gemelares tras técnicas de reproducción asistida.....	60
1.8.5. Morbilidad y mortalidad materna de las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida.....	61
1.8.6. Resultados perinatales. Tasas de mortalidad de los gemelares tras técnicas de reproducción asistida.....	62
1.8.7. Gemelares obtenidos mediante ICSI. Riesgos específicos	64
1.9. Comparación según las características de las técnicas de reproducción asistida. Estudio de los resultados de las técnicas de FIV/ICSI comparado con la inseminación artificial.....	67
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	69
2.1. Justificación.....	70
2.2. Objetivos.....	73
2.2.1. Objetivo principal.....	73
2.2.2. Objetivos secundarios.....	73
3. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	74
3.1. Hipótesis general.....	75
3.2. Hipótesis operativas.....	75
4. MATERIAL Y METODOS.....	76
4.1. Diseño de la investigación.....	77
4.2. Ámbito de estudio.....	78

4.3. Grupos de estudio.....	79
4.3.1. Cohorte de riesgo.....	79
4.3.2. Cohorte control.....	83
4.4. Protocolos de control y seguimiento del embarazo gemelar.....	83
4.5. Metodología de la investigación.....	89
4.5.1. Fuentes de datos utilizadas.....	89
4.5.2. Almacén y soporte de la información.....	89
4.5.3. Variables del estudio.....	90
4.5.4. Estadística descriptiva.....	93
4.5.5. Estadística inferencial.....	93
5. RESULTADOS.....	96
5.1. Descripción de las muestras seleccionadas.....	97
5.1.1. Cohorte de riesgo.....	98
5.1.2. Cohorte control.....	98
5.2. Factores de riesgo perinatal.....	99
5.2.1. Factores de riesgo sociodemográficos.....	99
5.2.2. Antecedentes médico-quirúrgicos y antecedentes reproductivos y obstétricos.....	100
5.3. Características de las gestaciones gemelares. Tipo de placentación y amnios.....	105
5.4. Evolución gestacional.....	106
5.4.1. Control ecográfico de la gestación.....	106
5.4.2. Patología gestacional materna.....	109
5.4.3. Amenaza de parto pretérmino y rotura prematura de membranas.....	111
5.5. Resultados perinatales.....	112
5.5.1. Edad gestacional en el parto. Incidencia y estudio del parto pretérmino.....	112
5.5.2. Modo de inicio del parto, descripción y análisis de la finalización del mismo.....	115
5.5.3. Resultados perinatales.....	121
5.5.4. Riesgo relativo de complicaciones.....	128
5.5.5. Análisis de la cigosidad.....	130
5.5.6. Análisis multivariante.....	132
5.6. Estudio de la cohorte expuesta. Resultados perinatales según se trate de inseminación artificial ó FIV/ICSI.....	148

5.6.1. Características sociodemográficas.....	149
5.6.2. Evolución gestacional.....	149
5.6.3. Resultados perinatales.....	152
5.6.4. Análisis multivariante.....	159
6. DISCUSION.....	165
6.1. Limitaciones, sesgos y puntos fuertes del estudio.....	166
6.1.1. Tamaño muestral. Influencia de la reproducción asistida sobre las gestaciones gemelares.....	166
6.1.2. Definición de grupo de riesgo.....	170
6.1.3. Planificación del estudio y sesgos.....	173
6.2. Estudio descriptivo de las cohortes. Epidemiología y factores de riesgo perinatal.....	174
6.2.1. Edad materna y paridad.....	174
6.2.2. Índice de masa corporal.....	176
6.2.3. Antecedentes personales médicos y antecedentes reproductivos.....	177
6.2.4. Cigoidad y tipo de placentación de las cohortes a estudio.....	178
6.3. Interpretación interna de los resultados. Asociación entre las TRA y las complicaciones obstétricas y perinatales.....	179
6.3.1. Complicaciones obstétricas.....	180
6.3.2. Resultados perinatales.....	188
6.3.3. Vía de parto. Estudio de la incidencia de tocurgia y de las cesáreas realizadas.....	195
6.3.4. Morbimortalidad fetal.....	200
6.4. Grupo de riesgo. Estudio de las diferencias entre IA y FIV/FIV-ICSI.....	202
6.5. Estrategia para un manejo óptimo.....	205
7. CONCLUSIONES.....	208
8. BIBLIOGRAFIA.....	211
9. ABREVIATURAS.....	232

1. INTRODUCCION

1.1. GESTACION GEMELAR. CONCEPTO Y TIPOS.

La gestación múltiple consiste en el desarrollo simultáneo de dos (gestación gemelar) o más fetos (gestación multifetal) en la cavidad uterina, lo que constituye un acontecimiento infrecuente en la especie humana, tanto más, cuanto mayor es el número de fetos⁽¹⁾.

La gestación gemelar se clasifica según su cigosidad y corionicidad. La mayoría de las gestaciones gemelares espontáneas son dicigóticas, de forma que, se originan de dos ovocitos fecundados (1,2% de las gestaciones son gemelos dicigotos; DZ)⁽²⁾. Por definición, una gestación dicigota es bicorial. Con una frecuencia tres veces menor (0,4%)⁽²⁾, los gemelos se originan de un único ovocito fertilizado que se ha dividido después de la fecundación, son gestaciones monocigotas (MZ). Si la división se produce en la fase preimplantatoria de mórula (primeras 72 horas) se desarrollarán dos embriones, dos amnios y dos corion; evolucionará a un embarazo gemelar *bicorial biamniótico*. Si la división se produce entre el 4º y el 8º día (fase de blastocisto) se habrá diferenciado el trofoblasto pero no el disco embrionario, se desarrollarán dos embriones en sacos amnióticos separados cubiertos por un corion común; se formará una gestación gemelar *biamniótica monocoriónica*. Sin embargo, si el amnios ya se ha establecido, lo que ocurre alrededor del 8º día, la división dará como resultado los embriones dentro de un saco amniótico común o embarazo *monoamniótico monocorial*. A partir del día 13º, es decir, después de la formación del disco embrionario, la división se produce de forma incompleta conduciendo a gemelos siameses (**Gráficos 1 y 2**).

De las gestaciones monocigotas, aproximadamente:

- El 30% son bicoriales
- El 70% son monocoriales. Dentro de éstas:
 - el 99% son biamnióticas
 - el 1% restante se reparten entre monoamnióticas mayoritariamente y la excepcional situación de gemelos siameses.

Del total de las gestaciones gemelares ha estimado que el 65 - 70% podrían ser bicigotas Sin embargo, la situación real se distorsiona por la reproducción asistida,

en la que la mayoría de las gestaciones son bicigotas, por lo que la proporción real a favor de las bicoriales es superior y podría llegar al 80-85%⁽³⁾.

Gráfico 1. Patogenia de la corionicidad en monocigóticos

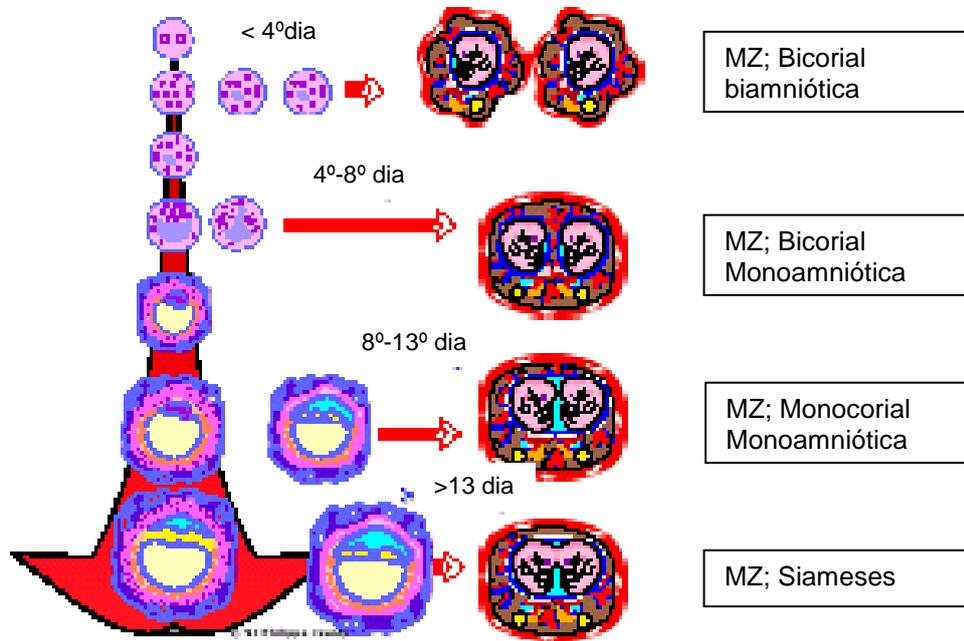


Gráfico 2. Placenta y membranas de los embarazos gemelares



Dos placentas, dos amnios (ya sea a partir de DZ o de MZ)
Gestación Bicorial Biamniótica

Placenta única, dos amnios
Gestación Monocorial Biamniótica

Una placenta, un corion
Gestación Monocorial Monoamniótica

1.1.1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA GESTACION GEMELAR.

- GEMELAR MONOCIGOTO.

La frecuencia de los nacimientos de gemelos monocigotos es relativamente constante en todo el mundo (1/250) y es independiente de raza, factores hereditarios, edad y paridad. Se ha observado cierta asociación si las madres son gemelas monocigotas, lo que ha sugerido la existencia de un componente genético materno⁽⁴⁾ que influye en la división embrionaria. No hay evidencia de transmisión paterna. Otros factores como las técnicas de reproducción asistida (TRA) pueden ser la causa del aumento observado de gestaciones MZ como consecuencia de la estimulación ovárica⁽⁵⁾ y de la transferencia de blastocistos en ciclos de fecundación in vitro (FIV) ó de la microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)⁽⁶⁾.

- GEMELAR DICIGOTO.

Su incidencia se ha asociado a variados factores endógenos y exógenos mediados por la pituitaria y los pulsos de hormona folículoestimulante (FSH), así como niveles elevados de hormona luteinizante (LH) y estradiol, que podrían estar relacionados con aumentos de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) o con un aumento de la sensibilidad de las células gonadotropas hipofisarias a la neurohormona⁽⁷⁾ (**Tabla 1**). En las madres de gestaciones dizigotas se ha encontrado una FSH basal significativamente elevada así como mayor frecuencia de los pulsos.

Tabla 1. Factores que influyen en la tasa de gemelos dizigóticos⁽⁸⁾

-Raza	- Blanca: 1.07% - Negra: 1.34% - Asiática: 0.33%
-Herencia:	Sobre todo asociado a la línea materna.
-Variaciones geográficas:	La máxima frecuencia la presenta Nigeria con, alrededor del 5%. En Europa la frecuencia aumenta de Norte a Sur.
-Edad materna.	
-Paridad.	
-Fármacos para tratamiento de la infertilidad:	Tanto con gonadotropinas como con clomifeno.
-Técnicas de Reproducción Asistida:	Mayor probabilidad si se transfieren dos o más embriones. En incremento de las gestaciones múltiples en todo el mundo (especialmente en los países occidentales y algunos asiáticos) en los últimos 25 años no puede explicarse sin estos procedimientos.
-Clase socio-económica bajas*.	
-Talla*.	
-Sobrepeso*.	(IMC >30)
-Consumo de tabaco*.	
-Estación del año*.	
-Anticonceptivos orales.	
-Acido fólico*.	

* No demostrada la significación estadística en estudios caso-control

1.1.2. INCIDENCIA DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES.

Las gestaciones gemelares representan una pequeña proporción del total de embarazos, pero acumulan un porcentaje muy importante de la morbi-mortalidad perinatal y del consumo de recursos sanitarios. Este impacto se ha incrementado en las dos últimas décadas, a consecuencia del aumento del número de gestaciones múltiples. Una parte de este aumento es atribuible al retardo en la natalidad y al natural aumento de la tasa de gestaciones múltiples en las madres añosas. Sin embargo, el incremento de las gestaciones múltiples es, mayoritariamente, el resultado de la implantación y creciente difusión de las técnicas de reproducción asistida⁽⁹⁾.

En la Unión Europea las tasas de nacimientos de gestaciones múltiples fueron recogidas por el programa EURO-PERISTAT (Perinatal Indicator Project) y son publicados en el European Perinatal Health Report. Se incluyeron 15 países, miembros de la Unión Europea. La tasa de nacimientos de gestaciones gemelares oscilaron entre 12/1000 en Portugal y Luxemburgo hasta el 20/1000 en Países Bajos, Dinamarca y Grecia. Las mayores tasas, en cuanto a gestaciones de mayor número (3 ó más fetos), se observaron en España con un 0,70 ‰, seguido de Alemania con un 0,62‰ e Irlanda. En cuanto a la tasa global de partos múltiples Grecia y Dinamarca se situaron a la cabeza con una tasa del 20,26‰ y del 20,00‰ respectivamente. España se encontraba en la mitad de la lista con una tasa de partos múltiples del 15,92‰⁽¹⁰⁾ (**Tabla 2**). En el último informe emitido por este grupo de investigación^(11, 12) se aportaron datos del año 2004. Se ampliaron las fuentes de información recogiendo información de 25 países (24 de la Unión Europea y Noruega). La tasa de gestaciones gemelares varió entre el 10,8‰ recién nacidos de Lituania y el 11‰ de Polonia hasta el 23,5‰ de Chipre o el 22,5‰ de Alemania. España permanece en este último informe en la mitad de la tabla, con una tasa de gestaciones gemelares de 17,2‰ recién nacidos. En cuanto a la tasa de partos de 3 ó más fetos destaca la incidencia en países como Malta y Chipre con un 1,6‰ y un 1,5‰ respectivamente. En España se encuentra una tasa, en comparación con el resto de los países media/alta, con un valor de 0,6‰ (**Tabla 3**).

La tasa de gestaciones múltiples en Estados Unidos en el año 2005 fue de 32,2 por cada 1000 recién nacidos⁽¹³⁾. Se ha estimado que la tasa de gemelares ha aumentado un 3% cada año desde 1990 hasta 2004, con un aumento global del 42%, desde 1990 y del 70% desde 1980. La tasa de gestaciones de tres o más número en 2005 fue de 1,62‰ (**Tabla 4**).

Tabla 2. Tasas de parto múltiple en 15 Estados de la Unión Europea participantes en el proyecto PERISTAT.

País	Partos gemelares	Partos de tres o de mayor número	Total partos múltiples
Austria	14,95 ‰	0,42 ‰	15,37 ‰
Bélgica (Flanders)	18,04 ‰	0,30 ‰	18,33 ‰
Bélgica (comunidad Francesa)	13,31 ‰	0,55 ‰	13,86 ‰
Dinamarca	19,68 ‰	0,32 ‰	20,00 ‰
Finlandia	15,88 ‰	0,16 ‰	16,04 ‰
Francia	14,98 ‰	0,28 ‰	15,26 ‰
Alemania (9 estados)	15,82 ‰	0,62 ‰	16,44 ‰
Grecia	20,05 ‰	0,21 ‰	20,26 ‰
Irlanda	13,00 ‰	0,52 ‰	13,52 ‰
Italia	11,73 ‰	0,52 ‰	12,25 ‰
Luxemburgo	10,55 ‰	0,18 ‰	10,72 ‰
Países Bajos	18,98 ‰	0,38 ‰	19,37 ‰
Portugal	11,07 ‰	0,32 ‰	11,38 ‰
España	15,22 ‰	0,70 ‰	15,92 ‰
Suecia	15,99 ‰	0,20 ‰	16,19 ‰
Reino Unido	14,24 ‰	0,44 ‰	14,69 ‰

Fuente: Macfarlae A, Blondel B. 2005⁽¹⁰⁾

Tabla 3. Tasas de parto múltiple. Datos del programa EURO-PERISTAT. Año 2004.

País	Partos gemelares	Partos de tres o de mayor número	Total de partos múltiples
Bélgica (Flanders)	15,8 ‰	0,2 ‰	16,0 ‰
Bélgica (Comunidad Francesa)	16,4 ‰	0,6 ‰	20,0 ‰
República Checa	18,6 ‰	0,2 ‰	18,8 ‰
Dinamarca	22,5 ‰	0,6 ‰	23,1 ‰
Alemania	17,7 ‰	0,5 ‰	18,2 ‰
Estonia	12,0 ‰	0,1 ‰	12,1 ‰
República de Irlanda	15,1 ‰	0,3 ‰	15,4 ‰
Grecia ¹			
España	17,2 ‰	0,6 ‰	17,8 ‰
Francia	15,8 ‰	0,3 ‰	16,1 ‰
Italia	11,5 ‰	0,5 ‰	12,0 ‰
Chipre	23,5 ‰	1,5 ‰	25,0 ‰
Letonia	11,5 ‰	0,1 ‰	11,6 ‰
Lituania	10,8 ‰	0,2 ‰	11,0 ‰
Luxemburgo	13,5 ‰	0,4 ‰	13,9 ‰
Hungría	16,7 ‰	0,7 ‰	17,4 ‰
Malta	13,0 ‰	1,6 ‰	14,6 ‰
Países Bajos	20,0 ‰	0,4 ‰	20,4 ‰
Austria	15,4 ‰	0,3 ‰	15,7 ‰
Polonia	11,0 ‰	0,2 ‰	11,2 ‰
Portugal	13,3 ‰	0,4 ‰	13,7 ‰
Eslovenia	17,6 ‰	0,2 ‰	17,8 ‰
República Eslovaca	12,1 ‰	0,1 ‰	12,2 ‰
Finlandia	14,9 ‰	0,3 ‰	15,2 ‰
Suecia	13,7 ‰	0,2 ‰	13,9 ‰
Reino Unido	14,7 ‰	0,2 ‰	14,9 ‰
Inglaterra y Gales	14,8 ‰	0,2 ‰	15,0 ‰
Escocia	14,1 ‰	0,1 ‰	14,2 ‰
Irlanda del Norte	14,9 ‰	0,3 ‰	15,2 ‰
Noruega	18,7 ‰	0,3 ‰	19,0 ‰

Fuente: www.europeristat.com

¹ Grecia no aportó datos sobre las gestaciones múltiples

Tabla 4. Tasa de parto múltiple en Estados Unidos. Porcentaje de nacimientos de acuerdo a la raza de la mujer, años 1990 y 2005.

	Todas razas		Raza blanca no hispana		Raza negra no hispana		Raza hispana	
	2005	1990	2005	1990	2005	1990	2005	1990
Partos gemelares	32,2‰	22,6‰	36,1‰	22,9‰	36,4‰	26,7‰	22,0‰	18,0‰
Partos de tres ó más número	1,6‰	0,7‰	2,2‰	0,9‰	1,1‰	0,5‰	0,8‰	0,4‰

Fuente: *www.pediatrics.org*

En España la incidencia de gestación gemelar en el año 2004 resultó muy próxima al 2% y en algunas zonas superó esta cifra. Los datos fueron recogidos por la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) (**Tabla 5**). En la última encuesta realizada participaron 57 centros públicos aportando datos de 167.505 partos con 174.698 recién nacidos⁽¹⁴⁾. Es importante destacar el aumento de la incidencia de partos gemelares en los cuatro años recogidos por la SEGO. En el año 2000 la tasa de partos gemelares fue del 1,69% frente al 2,05% en el 2004.

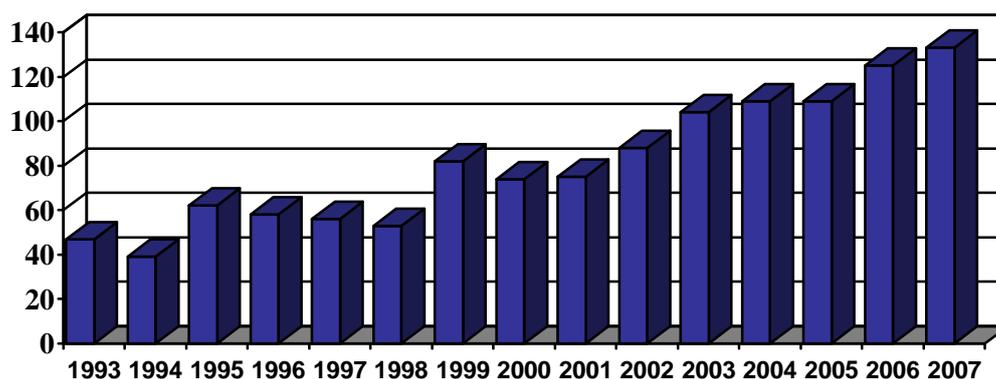
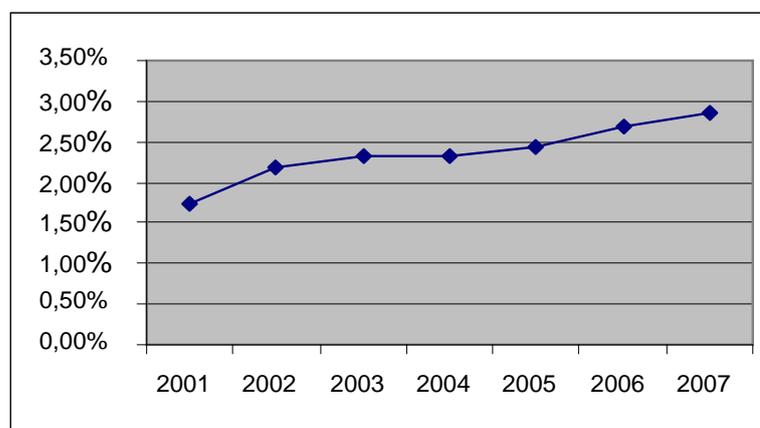
Tabla 5. Distribución de los partos según el número de fetos en España. Evolución desde el año 2000 al 2004.

	2000	2002	2004
Simples	98,20%	98,01%	97,84%
Gemelares	1,69%	1,87%	2,05%
Trillizos	0,09%	0,11%	0,10%
Cuatrillizo	0,003%	0,004%	0,001%

Fuente: *Base de datos Nacional 2004. Sección Española de Medicina Perinatal de la SEGO⁽¹⁴⁾*

En el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza la tasa de partos de gestaciones múltiples ha aumentado de forma concordante con los resultados nacionales (**Gráfico 3**). En 1993 se asistieron 47 partos múltiples, siendo la tasa de partos de gemelares del 1,31% situándose en 2005 en 2,51% y en 2007 en el 3,02% (140 partos múltiples). De forma análoga, en los años evaluados en esta investigación (2001-2007) se identifica un aumento de las gestaciones gemelares (**Gráfico 4**) que, prácticamente, se han duplicado.

Se debe tener en cuenta que el HUMS es centro de referencia para Neonatología y Cirugía Pediátrica de la comunidad autónoma de Aragón, La Rioja y Soria. Así, se reciben gestaciones complicadas por motivos feto-neonatales, bien por prematuridad, malformaciones ó enfermedades maternas con repercusión fetal. Muchas de estas son embarazos gemelares, lo que hace que la tasa de gemelaridad sea superior a la media nacional.

Grafico3. Evolución de los partos de gestaciones múltiples en el HUMS**Gráfico 4.** Evolución de la tasa de gemelaridad del 2001 al 2007 en el HUMS.

1.2. COMPLICACIONES DE LAS GESTACIONES MÚLTIPLES.

Las gestaciones múltiples conllevan una serie de riesgos potenciales que se intensifican, de manera muy importante, a mayor número de fetos⁽⁸⁾. Según la hipótesis de Hellín, si se conoce el número de gemelos de una población (n), puede calcularse el nº de trillizos $1/n^2$, el de cuatrillizos $1/n^3$, etc. Esta hipótesis ha quedado obsoleta desde la instauración de las técnicas de reproducción asistida que han hecho que el número de embarazos multifetales sea mayor de lo esperado.

1.2.1. COMPLICACIONES MATERNAS DEL EMBARAZO GEMELAR.

La adaptación materna al embarazo múltiple, y concretamente al gemelar, no está exenta de complicaciones. La producción hormonal, inicialmente como consecuencia de un incremento en la masa placentaria y posteriormente dependiente de la unidad fetoplacentaria, está incrementada. Existen una serie de circunstancias

asociadas que deben ser tenidas en cuenta en la evaluación del riesgo como la edad, la paridad, sobrepeso, etc. En general se observan mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Los principales cambios y riesgos a los que se somete una gestante de un embarazo múltiple son⁽¹⁵⁾:

- *Cambios cardiovasculares*: Aumenta el riesgo, comparado con las gestaciones simples, en las mujeres con patología cardíaca. En el tercer trimestre la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico están aumentados⁽¹⁶⁾.

- *Cambios hematológicos*: El volumen plasmático está aumentado 10-20% más que en las gestaciones simples. El aumento de los hematíes no es acorde resultando una anemia fisiológica por hemodilución. La combinación de los cambios cardiovasculares y el aumento del volumen plasmático elevan el riesgo de edema pulmonar. El riesgo de trombosis o tromboembolismo no está aumentado.

- *Cambios gastrointestinales o hepáticos*: Las náuseas y los vómitos en primer trimestre están aumentados en un 50%. El riesgo de coléctasis intrahepática también está duplicado en comparación con las gestaciones simples.

- *Cambios en el tracto urinario*: La dilatación uretral junto a la disminución del peristaltismo debido a los altos niveles de progesterona conllevan mayor número de infecciones. No obstante la incidencia de pielonefritis no parece estar aumentada.

- *Alteraciones hipertensivas del embarazo*: Comparado con las gestaciones simples las mujeres con gestaciones gemelares tienen mayores tasas de hipertensión gestacional⁽¹⁷⁾ (RR 2.04; 95% CI 1.60-2,59) y preeclampsia (RR 2.62; 95% CI 2.03-3.38). Además estas alteraciones suelen presentarse de forma más precoz y grave por lo que conllevará mayor incidencia de parto pretérmino y abrupcio placentae. Las mujeres con gestación gemelar y preeclampsia son más susceptibles de padecer edema pulmonar debido a la combinación del vasoespasmo y al aumento del volumen plasmático.

- *Diabetes gestacional*: No existe evidencia de un aumento de la diabetes gestacional comparado con las gestaciones simples.

- *Hemorragias*: Las hemorragias anteparto por abrupcio e inserción marginal son el principal motivo de ingreso anteparto de las gestaciones gemelares. Las alteraciones placentarias como la inserción velamentosa del cordón tienen una frecuencia 6 – 9 veces mayor que en embarazos únicos. También es más frecuente la “vasa previa”. El desprendimiento de placenta puede ocurrir debido a la sobredistensión uterina o a la descompresión brusca tras la ruptura de membranas del primer gemelo. Las hemorragias postparto por sobredistensión uterina y por la mayor frecuencia de cesárea contribuyen a la mayor pérdida sanguínea postparto⁽¹⁸⁾.

- *Complicaciones intraparto*: La hipodinamia y las malpresentaciones pueden ser el resultado de la sobredistensión uterina. En el 40% de los casos ambos fetos se presentan en cefálica en el parto. Las malpresentaciones de uno o de ambos gemelos ocurren en, aproximadamente, el 60% de las gestaciones.

- *Otras complicaciones*: Alteraciones en el líquido amniótico, síntomas por compresión y distensión (disnea, estreñimiento, varices y hemorroides, poliuria, estrías, pirosis, lumbalgia, aumento de la endometritis postparto...)

- *Mortalidad materna*: Gracias a los cuidados perinatales, los riesgos maternos han disminuido en los últimos 20 años. No obstante, las gestaciones múltiples están asociada a un aumento de la morbi-mortalidad materna que se estima de 4 a 10 veces mayor en las gestaciones gemelares comparada con las simples⁽²⁾. En estudios realizados en 1994 en Francia se observó una tasa de mortalidad materna del 4,4 por 100.000 nacidos vivos en embarazos únicos, frente a un 10,2 en embarazos múltiples⁽¹⁹⁾.

- *Factores psicológicos*: Los sanitarios deben informar y ayudar a los padres para que entiendan los cuidados y las necesidades especiales de un embarazo múltiple así como favorecer el soporte que precisan en caso de las complicaciones tanto del embarazo como del parto.

- *Costes económicos*: Los costes económicos para una familia con una gestación múltiple son, aproximadamente, entre 4 y 11 veces mayor en gestaciones gemelares comparado con las gestaciones simples⁽²⁰⁾.

1.2.2. COMPLICACIONES FETALES Y DEL NEONATO EN LA GESTACION MULTIPLE.

A medida que aumenta el número de fetos, se incrementa proporcionalmente la incidencia de parto prematuro. La prematuridad se observa en el 68-100% de los trillizos, siendo 10.7 veces mayor que la de los fetos únicos, y el en 93-100% de los cuatrillizos. La edad media al nacimiento en las gestaciones triples se encuentra entre las 32 y 35 semanas (s.) y entre las 29 y 33 semanas en las cuádruples. La prematuridad está asociada a un aumento del riesgo de síndrome de distress respiratorio, hemorragia intracraneal, parálisis cerebral, ceguera, bajo peso al nacer y mayor mortalidad perinatal⁽²¹⁾. Un gemelo tiene una probabilidad de morir durante el primer mes de vida 7 veces mayor que un recién nacido de una gestación única riesgo que aumenta hasta 20 veces más en el caso de un trillizo.

El coste de la asistencia perinatal se eleva hasta once veces en un neonato trillizo comparado con el de una gestación simple. La mortalidad perinatal se encuentra entre el 100-200/1.000 en trillizos y el 100-400/1.000 en cuatrillizos. Se han publicado

incidencias de parálisis cerebral notablemente más elevadas en gestaciones múltiples (en Reino Unido del 17,3/1.000 en trillizos frente a 2/1.000 en la población general, y en Australia del 31,6/1.000 en trillizos, 6,3/1.000 en gemelos y 2,4/1.000 en embarazos de feto único)⁽²²⁾.

1.2.3. COMPLICACIONES DE LAS GESTACIONES GEMELARES. RELEVANCIA CLINICA DE LA CORIONICIDAD.

El embarazo gemelar cursa con una serie de peculiaridades, producidas unas por la mayor sobrecarga gravídica, otras por problemas mecánicos de su desarrollo, y, finalmente por la mayor frecuencia de complicaciones. Además encontramos una serie de patologías exclusivas derivadas especialmente de complicaciones asociadas a la existencia de anastomosis vasculares placentarias, propias de los monocoriales, o a las anomalías congénitas o accidentes de cordón de los monoamnióticos. Por todo esto, actualmente no es correcto hablar de gestación gemelar sin definir la corionicidad de la misma. La corionicidad debería establecerse antes de la semana 15 de gestación, momento en el cual los signos ecográficos tienen una sensibilidad y especificidad cercana al 100%⁽²³⁾.

La malformación más frecuente de la gestación humana no ocurre en el feto, sino en la placenta. Hasta en 1 de cada 300 gestaciones los fetos comparten una placenta originada de un mismo cigoto. La unión puede ser mayor o menor, pero siempre existe una conexión vascular entre los dos sistemas que va a condicionar un riesgo fetal anormalmente elevado con respecto a la placentación bicorial (BC)⁽³⁾. Se estima que aproximadamente el 30% de los neonatos de gestaciones monocoriales presentan signos compatibles con lesión cerebral, mientras que esto sucede en el 3% de las bicoriales⁽²⁴⁾.

Se identifican tres problemas principales en las gestaciones monocoriales (MC): *La comunicación vascular interfetal y transfusión fetofetal, el reparto placentario desigual y la incidencia elevada de malformaciones.*

- **Comunicación vascular interfetal y síndrome de transfusión fetofetal (STFF).** En la placenta monocorial cada feto dispone de un territorio vascular propio pero, existe una zona en la que se establecen conexiones vasculares o anastomosis interfetales. Las anastomosis pueden ser de varios tipos: arterio-arteriales (A-A), veno-venosas (V-V) y arterio-venosas (A-V). En el 70% de las ocasiones las anastomosis son vaso con vaso, en éstas el flujo sanguíneo es bilateral y puede ser preferente hacia un lado o hacia el otro según la presión arterial de los fetos⁽²⁵⁾. Las comunicaciones A-V también son conocidas como anastomosis profundas y presentan un flujo unidireccional hacia uno de los fetos. Aproximadamente el 10-15% de las

gestaciones gemelares monocoriales se complican con este síndrome de forma severa desarrollándose el STFF. En esta situación, un feto se comporta como receptor y el otro como donante. Su diagnóstico se basa en la identificación de una gestación MC con la secuencia polihidramnios-oligoamnios, que reflejan un estado de la poliuria por hipervolemia y de oligoanuria hipovolémica, respectivamente. El donante aparece con un peso fetal menor de lo esperado y con una vejiga pequeña o ausente. En contraste, el receptor presenta peso acorde o mayor a lo esperado y gran vejiga. El pronóstico empeora cuando se observan alteraciones en el Doppler fetal. En el donante puede aparecer ausencia o flujo reverso diastólico en la arteria uterina. En el receptor, de forma menos frecuente, se puede observar ausencia o flujo reverso en el ductus venoso. En fases finales el feto donante es rechazado con las membranas pegadas a la piel hacia la periferia constituyendo el denominado “stucktwin” y puede aparecer hídrops fetal del receptor por insuficiencia cardíaca congestiva o muerte de los fetos.

No todas las gestaciones monocoriales desarrollan transfusión feto-fetal. Pero si sucede, en el estadio final (sin tratamiento) la mortalidad es del 80% al 100%, sobre todo cuando aparece antes de la semana 26, siendo habitualmente la mortalidad del receptor un poco menor que la del transfusor. El tratamiento de elección es la coagulación fetoscópica láser de las comunicaciones vasculares⁽²⁶⁾, que consigue tasas de supervivencia de al menos un feto en el 80-85% de los casos⁽²⁷⁾. Si no se dispone de este tratamiento se puede realizar un amniodrenaje agresivo que, a pesar de ser un tratamiento paliativo, consigue aumentar la supervivencia hasta el 60%, aunque a costa de una tasa de secuelas neurológicas de hasta el 25%⁽³⁾. Estudios epidemiológicos sugieren que los fetos procedentes de gestaciones monocoriales pondrían presentar tasas de secuelas neurológicas elevadas, incluso en casos no complicados con STFF.

- **Reparto placentario desigual:** Todas las gestaciones gemelares presentan un riesgo aumentado diez veces de desarrollar un retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) respecto a las gestaciones simples. El riesgo de tener al menos un feto con retraso del crecimiento, es mayor en las MC (34%), ya que el reparto de los territorios vasculares en la placenta monocorial es aleatorio, de forma que uno obtendrá mayor superficie placentaria que el otro. En este contexto se producen los retrasos de crecimiento. El retraso en el crecimiento selectivo de uno de los gemelos monocoriales se produce cuando su peso estimado se encuentra por debajo del percentil 10 y hay una discrepancia de biometrías entre los dos fetos de más del 25%.

El desarrollo neonatal de de los gemelos con discordancia de pesos es peor que el de los concordantes incluso si la gestación no está complicada con un STFF. La

discordancia de peso entre los gemelos está asociada a la incapacidad de la placenta para proveer a ambos fetos de sus requerimientos nutricionales.

- **Incidencia elevada de malformaciones:** La gestación monocorial se asocia, por su génesis a partir de la división anormal de un cigoto, a una incidencia de malformaciones muy superior a la de la bicorial. En el 80-85% de los casos, la malformación es discordante, es decir, sólo la presenta uno de los dos fetos.

En el 1% de los casos se llega a presentar la secuencia TRAP (*Twin Reverse Arterial Perfusion*) que combina malformación grave y problemas de transfusión fetofetal. En esta rara situación se identifica un gemelo donante de formación normal, con características de insuficiencia cardíaca y un gemelo receptor sin un corazón normal (acardias) y al cual le faltan varias estructuras. Esta situación se atribuye a una anastomosis arterioarterial directa procedente del cordón del feto sano, convirtiéndose de esta forma en bomba del acardias. La presión de perfusión del gemelo sano sobrepasa la del acardias, que pasa a tener un flujo sanguíneo reverso proveniente del otro gemelo. La sangre arterial "usada" que llega al receptor se dirige preferentemente a los vasos ilíacos y por lo tanto sólo perfunde la parte inferior del cuerpo, lo que lleva a la disrupción o al deterioro del crecimiento y desarrollo de la parte superior del cuerpo^(8, 28) Constituye una situación de muy alto riesgo para el feto normal, con una mortalidad del 35-50% según las series⁽³⁾.

En el caso de gestaciones monocoriales, si un feto muere se produce una súbita bajada de presión. El feto vivo hará una transfusión aguda de fluidos al otro feto a través de las comunicaciones que existen por lo que el riesgo de muerte del feto sano en las primeras 48 horas es del 26% y de secuelas neurológicas, por esta pérdida de sangre, del 46%. En estos casos, cuando hay una malformación discordante, con una perfusión arterial reversa del gemelo (TRAP), un retraso de crecimiento importante, transfusión feto-fetal o retraso crecimiento que complica o amenaza la vida, es cuando hay que plantearse una oclusión de cordón, que consiste en la realización de una fetoscopia e interrumpir la circulación del feto afectado. Según sea un flujo de alta o baja velocidad, se usan diferentes técnicas. En el caso de una perfusión arterial reversa del gemelo sin bomba cardíaca se pueden usar técnicas de aguja, láser, radiofrecuencia o alcohol. Con un feto terminal se usa la oclusión de cordón. Con técnicas de aguja hay pocas series y los estudios no son fácilmente interpretables⁽²⁹⁾. El grupo del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona usa normalmente la oclusión de cordón con coagulación láser o bipolar. Se realiza una fetoscopia aunque, en ocasiones, se debe realizar una pequeña amnioinfusión, obteniendo una tasa de supervivencia del 70%. El riesgo de rotura de membrana, como en toda fetoscopia, es del 30%. En la experiencia que este grupo acumula con indicaciones de

malformación discordante, TRAP, retraso en el crecimiento y transfusión feto-fetal, la mayoría de las veces se ha usado técnica láser o bipolar y el resultado perinatal al año es de una supervivencia del 84%, con una tasa de ruptura prematura de de membranas pretérmino 16% y una edad gestacional media del parto de 35 semanas.

1.3. MORTALIDAD PERINATAL.

1.3.1. CONCEPTOS.

- *La mortalidad perinatal* es la proporción de muertos que se producen en el período perinatal, e incluye los nacidos muertos y los muertos neonatales.

- 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 g o más por 1.000 nacidos (vivos y muertos) con peso al nacer de 500 gramos (g.) o más. Se obtiene por la siguiente fórmula ⁽³⁰⁾:

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

- *Nacido vivo* Es el producto del parto de un niño vivo. El *parto de un niño vivo* es la expulsión completa o la extracción de la madre de un feto pesando 500 g. o más con independencia de la edad de la gestación, que, después de su separación de la madre, respira o presenta cualquier otra señal de vida, como latidos cardíacos, pulsación del cordón umbilical o movimientos definidos de los músculos de contracción voluntaria, tanto si se ha cortado o no el cordón umbilical o si está o no desprendida la placenta.

- *Peso al nacer*: Es la primera medida del peso del feto o recién nacido, obtenida después del nacimiento. El peso del niño debe ser medido preferentemente en la primera hora de vida, antes de que ocurra una pérdida ponderal postnatal significativa. Los fetos y niños, nacidos vivos o muertos, de menos de 500 g. de peso

al nacer deben ser excluidos de las estadísticas perinatales, hasta que existan razones legales u otras válidas que justifiquen su inclusión. En las estadísticas perinatales nacionales deben incluirse todos los fetos y niños, nacidos vivos o muertos, con peso al nacer igual o superior a 500 g. En las estadísticas perinatales estándar, para comparaciones internacionales, deben incluirse todos los fetos y niños, nacidos vivos o muertos, con peso al nacer igual o superior a 1.000 g.

- *Edad de la gestación*: La duración de la gestación se mide desde el primer día del último período menstrual normal. La edad de la gestación se expresa en días completos o semanas completas⁽³¹⁾.

1.3.2. COMPONENTES DE LA MORTALIDAD PERINATAL.

La mortalidad perinatal comprende a su vez dos conceptos:

- *Muerte fetal*: Es el producto del parto de un niño muerto. El *parto de un niño muerto* es la expulsión completa o la extracción de la madre de un feto pesando 500 g o más, con independencia de la edad de la gestación, que después de su separación de la madre no respira, ni presenta cualquier otra señal de vida, como latidos cardíacos, pulsación del cordón umbilical o movimientos, tanto si se ha cortado o no el cordón umbilical o si está o no desprendida la placenta.

- *Mortalidad neonatal*: Es la muerte de un nacido vivo durante los primeros 28 días completos de vida. Las muertes neonatales se subdividen en:

- **MUERTE NEONATAL PRECOZ**. Es la muerte de un niño nacido vivo durante los primeros 7 días completos (168 horas) de vida.

- **MUERTE NEONATAL TARDIA**. Es la muerte de un niño nacido vivo después de los 7 días completos, pero antes de los 28 días completos de vida.

Existen dos tasas de mortalidad según la definición que se establezca del periodo perinatal:

- **Tasa de mortalidad perinatal I** (estándar o internacional): Relación entre el 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 entre los nacidos vivos durante el mismo periodo de tiempo en una determinada población.

- **Tasa de mortalidad perinatal II** : Es el número de nacidos muertos más el número de muertes neonatales precoces de niños con un peso al nacer de 500 g o más por 1000 nacidos (vivos y muertos) con un peso al nacer de 500g o más. Esta tasa es la que se usa para el cálculo de las estadísticas "nacionales" y es a la que nos vamos a referir como tasa de mortalidad perinatal (TMP).

1.3.3. TASA DE MORTALIDAD PERINATAL: EVOLUCION.

La mortalidad perinatal es un indicador de impacto de salud durante el período perinatal que puede ser usado a nivel nacional, internacional e incluso local si la muestra es suficientemente grande. Refleja directamente la atención prenatal, intraparto y neonatal y por la tanto sirve como marcador de la calidad del servicio de salud materno-infantil, reuniendo en una sola cifra a los nacidos muertos y a las muertes neonatales precoces.

Según la OMS, cada año mueren más de 7,6 millones de niños en el mundo durante el periodo perinatal. En el trabajo realizado por la OMS se señala una tasa de mortalidad perinatal en 7993 gestantes de 6 países en vías de desarrollo del 12,5 por cada 1000 recién nacidos⁽³²⁾.

Aunque el número de niños que mueren durante el primer año de vida (mortalidad infantil) ha disminuido sustancialmente durante la última década, el número de niños que nacen muertos o mueren durante la primera semana (mortalidad perinatal) ha permanecido sin cambios tan ostensibles.

En las naciones en desarrollo casi la totalidad (98%) de las muertes perinatales nacen muertos o mueren durante la primera semana de vida. Esta tasa (11 por 1.000 nacidos) es unas 5 veces más alta que en las naciones desarrolladas. En Europa, la tasa de mortalidad perinatal ha experimentado un notable descenso en las dos últimas décadas. Las tasas más bajas se observan en los países nórdicos, mientras que las más altas en las naciones del sur y oriente europeo. 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, siendo en el año 1995 del 10,2‰ nacidos, mientras que en el 2002 descendió al 7,6‰. La tasa de mortalidad perinatal registrada en el año 2004 ha sido del 9,1‰ recién nacidos⁽¹⁴⁾.

1.3.4. FACTORES DE RIESGO PERINATAL

El riesgo obstétrico está definido como la probabilidad de que acontezca una situación deletérea inesperada⁽³³⁾.

Podemos definir **factor de riesgo** como toda característica o circunstancia determinable de una persona o grupo de personas que, según los acontecimientos que se poseen, está asociada a un riesgo anormal de aparición o evolución de un proceso patológico o de afectación especialmente desfavorable de tal proceso.

La elección de los factores de riesgo obstétrico se apoya en estudios epidemiológicos previos sobre la mortalidad perinatal y, aunque en ocasiones difieren

según las fuentes bibliográficas consultadas, pueden clasificarse en cuatro grandes grupos: factores de riesgo socio-demográficos; factores biológicos maternos; antecedentes reproductivos; y factores fetales y de la gestación.

- FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRAFICOS.

Se identifican en la primera consulta prenatal (**Tabla 6**). Son, posiblemente, el conjunto de factores cuya selección genera mayores discrepancias tanto en los criterios que se definen para cada condición como en cual es el límite del riesgo y, sobre todo, en su importancia relativa dentro de los sistemas de valoración de riesgo gestacional

Tabla 6 . Factores sociodemográficos de riesgo perinatal.

Edad materna ≤ 15 ó ≥ 35 años
Tabaquismo (≥ 10 cigarrillos/día)
Alcoholismo y Drogadicción
Nivel socioeconómico bajo
Estado civil
Intervalo entre embarazos
Índice de masa corporal (kg/m^2): > 29 (obesidad) ó < 20 (delgadez)
Actividad laboral
Nutrición materna
Asistencia médica prenatal

- FACTORES BIOLÓGICOS MATERNOS.

Las enfermedades médicas que afectan ó son afectadas por el embarazo actúan incrementando la morbimortalidad materna y perinatal (**Tabla 7**). Pero además, al definir pautas de asistencia obstétrica, es necesario considerar a aquellos individuos predispuestos ó con enfermedad latente ya que, con frecuencia, su nivel de riesgo no es valorado de forma adecuada.

Dentro de este apartado incluimos también los antecedentes reproductivos maternos debido a que una historia previa de resultados reproductivos desfavorables condiciona un mayor riesgo obstétrico

Tabla 7. Factores biológicos maternos de riesgo perinatal

<u>Antecedentes Medico-Quirúrgicos</u>	<u>Antecedentes reproductivos</u>
Hipertensión arterial y cardiopatías	Esterilidad ≥ 2 años
Enfermedad renal	Infertilidad
Diabetes mellitus y endocrinopatías	Parto pretérmino
Enfermedad respiratoria crónica	Antecedente de CIR
Enfermedad hematológica. Coagulopatías	Antecedente de muerte perinatal
Enfermedad neurológica. Epilepsia	Nacido con lesión neurológica/malformación
Enfermedad psiquiátrica	Cesárea anterior/Cirugía uterina previa*
Enfermedad infecciosa	Malformación uterina
Enfermedad hepática con insuficiencia	Incompetencia cervical
Enfermedad autoinmune con afectación sistémica	
Otras patologías médico-quirúrgicas graves	

* Cirugía uterina con apertura de la cavidad endometrial

- FACTORES DE LA GESTACIÓN Y FETALES.

La gestación es un proceso dinámico en la que se deben dirigir los cuidados obstétricos de los se disponen evaluando de forma continua el nivel de riesgo. La adecuada detección de la patología obstétrica permitirá analizar la posibilidad de mantener, corregir o anular determinadas actividades (**Tabla 8**).

1.3.5. MORTALIDAD PERINATAL. IMPACTO DE LA GESTACION GEMELAR.

Está demostrado que las gestaciones múltiples tienen mayores tasas de mortalidad perinatal y mayor incidencia de complicaciones, por lo que son clasificadas de alto riesgo. En general, la mortalidad de los gemelos es 5-10 veces mayor que las gestaciones simples, calculándose que suponen el 10% de la mortalidad perinatal global⁽¹⁹⁾. Esta mortalidad está influenciada por la placentación ya que, los gemelares DC han demostrado menores tasas de mortalidad (40-80‰) que los MC (200-250‰). Las tasas de morbilidad al año o en la primera infancia se multiplican por cuatro y hasta por cinco en las gestaciones monocoriales.

Tabla 8. Factores de la gestación y fetales de riesgo perinatal.

Gestación múltiple
Diabetes gestacional
Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo
Alteraciones de la inserción placentaria
Anomalías del cordón umbilical
Retraso del crecimiento
Isoinmunización Rh. Enfermedad hemolítica perinatal
Hidramnios y oligoamnios
Rotura prematura de membranas ovulares
Patología fetal. Malformaciones congénitas y cromosomopatías
Situación anormal del feto \geq semana 36
Amenaza de parto pretérmino
Embarazo postérmino
Sexo fetal
Peso fetal al nacimiento
Tipo de parto
Test de Apgar
pH al nacimiento, en arteria umbilical

La primera causa de mortalidad registrada es la derivada directamente de las complicaciones del *bajo peso al nacimiento* (distrés respiratorio, membrana hialina, hemorragia intraventricular y enteritis necrotizante) (**Tabla 9**). El bajo peso al nacimiento puede ser consecuencia de la prematuridad, del retraso del crecimiento fetal intraútero o una combinación de estas circunstancias. Excluyendo las malformaciones, la influencia del sexo fetal, la posibilidad de una insuficiencia placentaria o de una comunicación vascular, el retraso del crecimiento de los gemelos parece estar en relación fundamentalmente con una disminución de la nutrición durante el tercer trimestre.

Tabla 9. Principales causas de muerte perinatal⁽¹⁹⁾

Bajo peso al nacimiento – prematuridad	{ Membrana hialina. Hemorragia intraventricular
Anomalías del desarrollo	{ Defectos congénitos STFF Gemelos siameses
Insuficiencia placentaria	{ CIR Sufrimiento fetal agudo o crónico
Trauma obstétrico	

La discordancia de pesos entre ambos gemelos ha sido ampliamente asociada a peores resultados perinatales. Ha sido definida como la diferencia de 500g entre el peso estimado de los fetos pero, naturalmente, este dato no es válido en sentido absoluto para cualquier momento de la gestación. El peso estimado por debajo del 10º percentil, anteriormente utilizado como diagnóstico de restricción del crecimiento, y la diferencia de más de 20-25% entre los pesos estimados son considerados para definir la discordancia. Cuando la discordancia que se encuentra es mayor del 20% la probabilidad de que uno de los fetos sea pequeño para su edad gestacional es del 50%⁽²²⁾. La discordancia de pesos entre gemelos mayor del 20% ha demostrado ser un factor de riesgo para parto pretérmino y se ha asociado a un aumento de la mortalidad intrauterina y de malformaciones, así como a mayor mortalidad neonatal e ingresos en UCI.

La discordancia de pesos en gemelos bicoriales puede reflejar diferencias genéticas en el potencial de crecimiento de los gemelos o ser consecuencia de una anomalía placentaria, como los infartos⁽³⁴⁾. El manejo de estas gestaciones continúa siendo un tema de debate. La recomendación realizada por Blickstein et al. en “Recommendations and Guidelines of Perinatal Medicine” dice que la discordancia de pesos no debe tener implicación clínica si no se asocia a un retraso del crecimiento, aunque ésta sea severa⁽³⁵⁾.

El porcentaje de la discordancia de pesos entre ambos fetos se calcula según la siguiente fórmula (**Tabla 10**).

Tabla 10. Cálculo de la discordancia de pesos.

Peso del feto mayor – Peso del feto menor	
_____	X100
Peso del mayor	

Aunque la discordancia puede aparecer en el primer trimestre, este fenómeno es típico del segundo o del tercero, pero cuando aparece precozmente es un signo grave que suele asociarse a cromosomopatía o malformación fetal.

La discordancia de peso entre gemelos es un factor de riesgo independiente para varias complicaciones neonatales por lo que es difícil justificar el parto pretérmino solamente por esta causa. Existe un grupo de particular riesgo que son las gestaciones que aúnan discordancia de pesos y que son pequeños para la edad gestacional. En éstos se debe investigar más para determinar si un parto precoz mejorará su desarrollo⁽³⁶⁾.

Las tasas de **parto pretérmino** en gemelares están aumentando en los últimos años, sobre todo entre la semana 34 y 36. Este aumento del parto pretérmino es atribuible a la inducción del parto o a la realización de una cesárea electiva por indicación materna o fetal, lo que está justificado por los recientes avances en obstetricia y cuidados neonatales. Varias intervenciones clínicas han sido introducidas en años recientes incluyendo el tratamiento antenatal con glucocorticoides, el surfactante y la ventilación de alta frecuencia. El pronóstico de los pretérminos medios (semanas 32-36) ha mejorado substancialmente. A pesar de ello todavía tienen mayor riesgo de morbi-mortalidad comparado con los fetos a término⁽¹¹⁾. La mortalidad de los gemelares a partir de la semana 36 es menor que la de los fetos únicos en la misma edad gestacional, probablemente debido a la aceleración de la madurez pulmonar y del sistema nervioso. Datos de Estados Unidos (EEUU) señalaron que el 11% de los gemelares nacieron antes de la semana 32 de gestación y el 25% antes de la 37. En números absolutos, las cifras de muertos fueron mayores en los gemelares debido al alto número de fetos de menor edad gestacional al nacimiento frente a las gestaciones simples.

Se han publicado varios artículos con respecto a precisar si la dosis de corticoides utilizada debe ser distinta a la de las gestaciones simples. Actualmente no existe razón para diferenciar la pauta de administración, que sigue siendo la misma que la de los embarazos únicos⁽³⁷⁾.

Los embarazos múltiples contribuyen con un porcentaje desproporcionado a los principales resultados adversos del nacimiento. Aunque constituyeron en EEUU (1995) el 2,6% de los nacimientos, contribuyeron con el 20% de todos los lactantes bajo peso al nacimiento y el 13% de los partos pretérmino⁽¹⁹⁾.

En los últimos años, un número creciente de trabajos han aportado evidencias en relación a la identificación de los casos de mayor riesgo de parto pretérmino por ecografía cervical. Aunque no existan medidas terapéuticas claramente eficaces ante esta situación (el cerclaje profiláctico no demostró ser eficaz, a excepción de las mujeres con una insuficiencia cervical manifiesta) se debe valorar este cribado desde el punto de vista de la eficacia y eficiencia de los protocolos médicos. La medición cervical identifica a las mujeres con muy bajo riesgo de prematuridad en las siguientes semanas lo cual permite no penalizar a estas mujeres con ingresos innecesarios y reposo estricto y así focalizar la atención del clínico en los casos de alto riesgo. La medición cervical en pacientes ingresadas por amenaza de parto prematuro permite reducir la duración del ingreso así como disminuir actuaciones innecesarias en gestaciones gemelares con cérvix largo que no se modifica en las exploraciones⁽³⁸⁾.

La fibronectina fetal es una glicoproteína de alto peso molecular de la matriz extracelular que se encuentra en las membranas fetales, tejido placentario y líquido amniótico. Se ha observado que, en gestaciones simples, un aumento de ésta a nivel de vagina/cérvix está asociado a parto pretérmino, siendo su principal valor predictivo negativo. Los estudios realizados en gestaciones múltiples parecen indicar resultados similares⁽³⁹⁾.

No existe evidencia para recomendar el uso de tocolisis profiláctica con betamiméticos como estrategia en la prevención del parto prematuro en gemelares⁽⁴⁰⁾. Tampoco existe consenso respecto al uso de progesterona⁽⁴¹⁾.

La frecuencia de **malformaciones congénitas** es mayor en los embarazos gemelares que en los simples (2% mayores y 4% menores vs 1 y 2% respectivamente). Los defectos estructurales son de dos a tres veces más frecuentes en recién nacidos monocigóticos que en la población de gemelos dicigóticos o de fetos únicos. Pueden clasificarse en cuatro categorías: anomalías congénitas (especialmente frecuentes las malformaciones neurorraquídeas), síndromes específicos de los monocoriales por los cortocircuitos vasculares, defectos estructurales por deformación (resultado de presiones mecánicas excesivas sobre estructuras normalmente formadas del feto: asimetría facial, tortícolis y malposición de los pies, entre otras) y gemelos unidos o siameses.

La principal repercusión de la **muerte de uno de los fetos** en una gestación múltiple es que la morbilidad y mortalidad de los supervivientes se ve significativamente incrementada, adquiriendo especial relevancia a partir de la semana 20-22. En esta circunstancia es fundamental la corionicidad ya que en las gestaciones monocoriales aumenta el riesgo de daño cerebral en el feto vivo. La morbilidad puede afectar hasta casi un 50% de los supervivientes y un 20% de ellos presentarán lesiones neurológicas. Una de las causas fundamentales de estas complicaciones es el parto pretérmino que ocurre en el 85% de los casos, con prematuridad extrema en muchas ocasiones. Tras la confirmación del diagnóstico de muerte de uno de los fetos casi todos los autores están de acuerdo en la actitud conservadora con estudios seriados de bienestar fetal y de coagulación materna y extracción cuando se considere reducido el riesgo por la prematuridad. El pronóstico de los fetos supervivientes depende de: la causa de la muerte, la edad gestacional, el tipo de circulación compartida y el tiempo entre la muerte del feto y el parto de los siguientes⁽⁴²⁾.

Existe mayor mortalidad perinatal en el segundo gemelo (20,3/1000 vs 26,1/1000; (RR 1,37; 95% CI 1.32-1.42) que en el primero. Se han propuesto varias hipótesis para explicar esta circunstancia⁽⁴³⁾:

- a. Déficit de oxigenación del segundo gemelo debido al alumbramiento prematuro tras el parto del primer feto.
- b. Disminución de la circulación placentaria.
- c. Excesivo intervalo entre el nacimiento de ambos fetos lo que conlleva una insuficiencia placentaria aguda.
- d. Situación anómala fetal tras el parto del primer feto.

En las gestaciones monoamnióticas se encuentra aumentada la morbi-mortalidad perinatal por existir mayor riesgo de polihidramnios, colisión de gemelos en el parto, entrelazamiento del cordón y prolapso de cordón.

1.4. EVALUACION Y SEGUIMIENTO DE LA GESTACION GEMELAR.

1.4.1. ALTO RIESGO OBSTETRICO.

Con la identificación y evaluación de los factores de riesgo, previos a la gestación ó que aparecen en la evolución del embarazo, se divide la asistencia a la salud maternoinfantil hacia las consultas obstétricas de los centros de especialidades médicas, dedicadas a las poblaciones con menor riesgo, o hacia las consultas hospitalarias de la Unidad de Medicina Materno Fetal ^(44, 45) **(tabla 11)**.

Las gestaciones múltiples son una de las situaciones de alto riesgo más comunes a la que se va a enfrentar el obstetra. El control intensivo de la gestación en unidades de alto riesgo del embarazo reducirá el riesgo de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, fetos con bajo peso al nacimiento y, principalmente, la mortalidad perinatal.

En el embarazo gemelar, uno de los datos fundamentales a la hora de diseñar y protocolizar el control y seguimiento gestacional es la corionicidad.

Tabla 11. Criterios de remisión de pacientes a la Unidad de Medicina Materno-Fetal del HUMS de Zaragoza.

CRITERIOS POR LA GESTACION

- Embarazo múltiple.
- Presentación fetal anómala: a partir de la semana 36.
- Hiperdatias: desde la semana 41 ecográfica.
- Diabetes gestacional: se remiten a la consulta en la semana 38.
- Hipertensión inducida por el embarazo: tras su comprobación en Urgencias.
- Isoinmunización.
- Malformación fetal confirmada por ecografía.
- Placenta previa: al ser confirmada a partir de la semana 30.
- Alteración del líquido amniótico (polihidramnios u oligoamnios).
- Retraso del crecimiento intraútero: Comprobado mediante dos ecografías seriadas con un intervalo mínimo de 15 días.

CRITERIOS SEGÚN LA HISTORIA OBSTETRICA

- Cirugía uterina previa no obstétrica: desde la semana 36 de la gestación.
- Cesárea anterior: desde la semana 37 de la gestación.
- Cesárea iterativa: desde la semana 36 de la gestación.
- Infertilidad.
- Incompetencia cervical.
- Muerte perinatal sin niño sano posterior.
- Niño previo afecto de secuelas neurológicas desde el postparto inmediato.

CRITERIOS POR PATOLOGIA MATERNA

- Enfermedades autoinmunes
- Endocrinopatías en tratamiento (excluidos hipotiroidismos)
- Diabetes mellitus insulínica
- Enfermedades infecciosas: portadoras del VIH, sífilis activa confirmada.
- Enfermedades psiquiátricas en tratamiento.
- Epilepsias maternas bajo control médico.
- Patología vascular materna severa.
- Patología oncológica en el momento actual o que no esté en fase de remisión completa.
- Neuropatía materna severa en tratamiento.
- Coléctasis intrahepática.
- Hipertensión previa a la gestación que precise tratamiento hipotensor.
- Miomas que comprometan el desarrollo fetal o actúen como tumor previo.

1.4.2. DIAGNOSTICO PRENATAL. MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ECOGRAFICOS EN LA GESTACION GEMELAR.

Desde la introducción de la amniocentesis para el diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas se hizo evidente que este procedimiento invasor no podía aplicarse a todas las gestaciones. Las estrategias de cribado aceptadas actualmente combinan marcadores bioquímicos de primer o de segundo trimestre junto a marcadores ecográficos.

La introducción de los denominados *marcadores bioquímicos* aplicados al suero materno durante el segundo trimestre de la gestación, han permitido en la última década seleccionar con mayor racionalidad las gestaciones tributarias de un procedimiento invasivo para el diagnóstico de determinadas cromosopatías, particularmente de la trisomía 21 y otras aneuploidías menos comunes.

Los marcadores que se han mostrado efectivos en el cribado durante el segundo trimestre de la gestación han sido la alfa-fetoproteína (AFP)⁽⁴⁶⁾, la gonadotropina coriónica (hCG) como producto placentario y el estriol no conjugado. Este último ha sido progresivamente abandonado, por lo que la denominación inicialmente utilizada de “triple screening” en razón de la utilización de tres marcadores ya no es actualmente aplicable. Más recientemente se han introducido los marcadores bioquímicos para su utilización en el primer trimestre de la gestación⁽⁴⁷⁾.

Los niveles séricos de estos marcadores se pueden afectar por varias circunstancias como la diabetes mellitus, las gestaciones múltiples o los diferentes grupos étnicos⁽⁴⁸⁾ por lo que se debieron introducir factores correctores para ajustar tanto la tasa de falsos positivos como la tasa de detección.

A lo largo de la pasada década han aumentado tanto la edad materna en el embarazo como el número de embarazos obtenidos mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). A este respecto, existen estudios (realizados en gestaciones simples) que indicaron que los marcadores bioquímicos de segundo trimestre pueden alterarse con el uso de las TRA.^(49, 50) Además, para cualquier edad materna, el riesgo de anomalías cromosómicas se encuentra aumentado en los embarazos múltiples con respecto a las gestaciones simples.

El cribado bioquímico, en el caso de las gestaciones gemelares, tiene un valor limitado ya que, por ejemplo, no nos va a indicar qué gemelo se encuentra afecto. Si también se tiene en cuenta que muchas de las gestaciones gemelares se obtienen de las TRA, resultaría esperable, de forma teórica, que los marcadores bioquímicos de segundo trimestre se alteren⁽⁵¹⁾. Por esto resulta necesario obtener curvas específicas para gestaciones multifetales, para que así, la eficacia del cribaje bioquímico, sea igual que en embarazos únicos. Una vez realizados los ajustes por gestación gemelar se ha

observado que la elevación de la AFP se asocia a un aumento del parto pretérmino (38% vs 17%, OR 3.0; 95% CI 1.5-6.2)⁽⁵²⁾. El aumento de los valores de la hCG en segundo trimestre se ha asociado con un aumento de la frecuencia de partos pretérmino, abortos y, en general, peores resultados perinatales⁽⁵³⁾. En general, los niveles anormalmente aumentados de los marcadores séricos maternos de cromosopatías se asocian a peores resultados perinatales en gestaciones gemelares, tras su corrección en función del número de fetos⁽⁵⁴⁾.

En gestaciones de tres o más fetos, el cribado bioquímico no es aplicable.

La sensibilidad del cribado ecográfico de cromosopatías no se ve afectada por tratarse de gestaciones múltiples ni por ser obtenidas mediante TRA. Es más, en el caso de los gemelares, también sirve como alerta precoz para detectar las gestaciones con riesgo de desarrollar un STFF.

La traslucencia nuchal (TN) unido al cribado bioquímico puede llegar a detectar el 80% de los casos de síndrome de Down con un 5% de falsos positivos⁽⁴⁷⁾. Actualmente el cribado bioquímico parece ser por lo menos tan efectivo como el realizado en el segundo trimestre, particularmente la asociación de TN, PAPP-A y fβ-hCG.^(47, 55)

En el HUMS a las gestaciones gemelares se les realizó sistemáticamente la ecografía para detección de marcadores de cromosopatías en las semanas 11 – 13 valorando el TN y otros marcadores secundarios. Asimismo se les ofrece, si la edad materna en el momento del parto es menor o igual a 35 años, la posibilidad del cribado bioquímico de segundo trimestre entre la semana 14 y la 17 con AFP y hCG.

1.4.3. CALENDARIO DE VISITAS⁽²²⁾.

La atención prenatal regular a las mujeres con un embarazo múltiple es una práctica aceptada aunque no existe consenso en cuanto a qué esquema en el número de visitas prenatales constituye la atención óptima.

En general, se recomienda ajustar del siguiente modo:

- Hasta la semana 25: mensual.
- Desde la semana 25 a la 35 quincenal, con exámenes vaginales si existe dinámica uterina.
- Desde la semana 35: semanal.

En las gestaciones monocoriales se recomienda realizar seguimiento continuo de estas gestaciones, de forma que las visitas sean cada dos semanas tratando de diagnosticar cuanto antes las patologías propias de estas gestaciones

- **Gestaciones de mayor número:**

En el manejo de la gestación de tres o más fetos se recomienda visitas mensuales hasta la semana 24. Quincenal hasta la semana 30-32, realizando exploración vaginal si se evidencia dinámica uterina. Visita semanal hasta el momento del ingreso. El ingreso preventivo se recomienda a partir de la semana 28-30 en embarazos cuádruples y de las 30-32 en triples.

El control ecográfico se recomienda quincenal o trisemanal a partir de la semana 26, individualizando los casos en función de las anomalías que se puedan detectar.

La finalización de la gestación se recomendará a partir de la semana 35 adelantándola si existe sospecha de sufrimiento fetal de alguno de los fetos, retraso de crecimiento, indicaciones maternas u obstétricas, etc. La finalización antes de la semana 34 se realiza, siempre que sea posible, previa maduración pulmonar fetal. La vía de parto es la cesárea.

Estas gestaciones han tenido un gran impacto sobre los servicios de neonatología. Actualmente la demanda sigue aumentando.

El control en consultas que se realiza en la Unidad de Medicina Materno-Fetal del HUMS se ajusta a las recomendaciones del protocolo de la SEGO⁽⁵⁶⁾ sobre embarazo múltiple, individualizando cada caso según sea preciso.

1.4.4. CONTROL ECOGRAFICO DEL DESARROLLO FETAL.

La ecografía es fundamental para el control del crecimiento fetal. Debe ser realizada con mayor frecuencia que en la gestación única pero no existe unanimidad en cuanto a los intervalos. El número de ecografías se determina en dependencia de las peculiaridades de cada caso⁽¹⁹⁾. No obstante, en las gestaciones bicoriales, dada la elevada incidencia de RCIU, a partir de la semana 26 conviene practicarlas de forma seriada, con una periodicidad de cada 3 semanas⁽²²⁾. En el HUMS se realiza el seguimiento ecográfico, sobre todo teniendo en cuenta la corionicidad de la gestación, siendo cada 2 semanas en las gestaciones monocoriales y cada 2/3 semanas en las bicoriales.

En la ecografía de primer trimestre ha de diagnosticarse la corionicidad de la gestación. Para su correcta identificación se debe realizar antes de la semana 15, ya que los signos ecográficos tienen una sensibilidad y una especificidad próxima al 100%. Entre la semana 10 y 14 el signo "lambda ó delta ó en v invertida", formado por la presencia de corion entre las dos membranas amnióticas, es identificable en las gestaciones bicoriales. Con el avance de la gestación este signo se vuelve progresivamente más difícil de identificar. La ausencia de corion entre las membranas

amnióticas en las gestaciones monocoriales forma una imagen ecográfica conocida como signo de la "T".

El programa Eurofetus para el seguimiento de las gestaciones monocoriales recomienda una primera ecografía en la semana 12 en la que se visualice el pliegue nucal que, salvo de un aumento del riesgo de cromosomopatía, también sirve como un signo precoz de una transfusión feto-fetal. Entre las semanas 14 y 26 seguimientos cada 2 semanas, para diagnosticar las 2 complicaciones fundamentales (retraso del crecimiento y transfusión feto-fetal). A partir de la semana 26, si no se ha manifestado ninguna patología, el riesgo se estima como el habitual para las gestaciones bicoriales. Se recomienda la práctica de biometría y Doppler en las semanas 12, 20, 26 y 30-32 y se miden los índices de líquido amniótico cada dos semanas (ya que da los primeros indicios de un STFF)⁽²⁹⁾.

1.4.5. ATENCION INTRAPARTO .

Según el protocolo asistencial de la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO)⁽⁵⁶⁾ la conducta será similar a la de una gestación simple con especial consideración a:

- La inducción del parto no está contraindicada. La utilidad de las prostaglandinas para la maduración cervical es, actualmente, objeto de controversia.

- Diagnóstico de la estática fetal al inicio del parto.

- Monitorización continua de cada feto.

- La analgesia de elección es la epidural.

- El tiempo a transcurrir entre el nacimiento de ambos gemelos no debe ser excesivo. En los años 80 autores como Rayburn et al.⁽⁵⁷⁾ defendieron que tiempos mayores de 120 minutos no se asociaban a peores resultados neonatales pero, sin embargo, aumentaba la tasa de cesáreas del segundo gemelo. Publicaciones posteriores han aconsejado que el intervalo de tiempo sea menor de 30 minutos y, a ser posible, que la diferencia fuese sólo de 15 minutos. No existe un consenso sobre si el tiempo debe ser de 15 minutos o si es aceptable esperar a los 30 minutos. Adam et al. en 1991⁽⁵⁸⁾ estudiaron el intervalo de nacimiento de 400 gestaciones gemelares. No se encontraron diferencias en Apgar bajo entre los que nacían en menos de 15 minutos y los que nacían entre los 15 y los 30 minutos. Estudios posteriores en los que se analizó el PH arterial umbilical al nacimiento han demostrado una disminución del PH a mayor intervalo de tiempo. Leung et al. en el año 2002⁽⁵⁹⁾ estudian 118 partos de gemelos de edad gestacional ≥ 34 semanas y con pesos concordantes. Observaron que si el intervalo de tiempo era ≤ 15 minutos

ningún pH resultó menor a 7, lo que sí se observó en el 6% de los casos en los que el intervalo entre los nacimientos ascendía a 15-30 minutos.

La vía del parto quedará determinada, aparte de por los condicionantes inherentes a cualquier gestación, por la presencia de gemelos unidos, por la presencia o no de membrana amniótica de separación entre los fetos, de la presentación de ambos y de la edad gestacional:

En general, se recomienda para elegir la vía del parto:

- Ambos gemelos en cefálica. Situación que se presenta en el 40-45% de los gemelares: vía vaginal (salvo contraindicaciones)

- Primer gemelo en cefálica y segundo en otra presentación. Se produce en el 35-40% de todos los embarazos gemelares. Deben diferenciarse dos situaciones:

< 32 semanas o peso estimado < 1500 gramos: cesárea electiva.

≥ 32 semanas o peso estimado ≥ 1500 gramos: vía vaginal. No existe opinión unánime sobre la conducta protocolizada en los diferentes centros, pero en general la mayoría de autores consideran que parece razonable afrontar el parto del primer feto por vía vaginal y realizar el segundo de nalgas por vía vaginal o una versión interna con gran extracción si el segundo gemelo se presenta en transversa. La excepción a estas consideraciones sería la sospecha de una gran diferencia de tamaño entre los fetos con un peso inferior en el primer gemelo. Todas estas indicaciones dependen también del entrenamiento del equipo médico en la asistencia del parto de nalgas y/o la versión podálica interna, ya que, ante la falta de experiencia del obstetra, la opción más razonable será, seguramente, la práctica de una cesárea electiva dado que la mayor morbi-mortalidad se encuentra, según autores⁽⁶⁰⁾, en los casos en los que el parto del segundo gemelo se produce mediante cesárea tras el parto vaginal del primero⁽⁶¹⁾.

- Primer gemelo en presentación no cefálica: cesárea electiva. Se produce en el 15-20% de las ocasiones⁽³⁸⁾.

Diferentes autores^(62, 63, 65,) encontraron en sus artículos un aumento de la mortalidad perinatal en la vía vaginal de estos fetos.

En 2007, un artículo publicado por Sentilhes et al.⁽⁶⁶⁾ defendieron que con un protocolo apropiado, con un cuidado seguimiento intraparto y con médicos expertos en estos partos la morbimortalidad no aumentaba y, por lo tanto, el parto vaginal podría ser seguro.

Existe una situación especial como son los gemelos monoamnióticos ya que, la ausencia de separación amniótica, es una indicación de cesárea electiva dada la alta probabilidad de engatillamiento de los fetos o enroscamiento de ambos cordones umbilicales.

La presencia de cicatriz uterina previa es objeto de controversia^(1, 56). La Sociedad de Ginecología y Obstetricia Canadiense (SOGC) afirma que la gestación múltiple, en una paciente con cesárea anterior, no es una contraindicación para una prueba de parto⁽⁶⁷⁾, aunque se indica que serían precisos más estudios y con mayor población para poder detectar complicaciones más raras como la ruptura uterina y la morbi-mortalidad materna⁽⁶⁸⁾.

El momento óptimo del parto para mujeres con un embarazo gemelar a término es incierto. La mayoría de los estudios sobre mortalidad han encontrado un aumento de la misma entre la semana 36 y 38, desaconsejando, por lo tanto, el parto de la gestación gemelar tras la semana 38 por el aumento de la mortalidad que conllevaría. La Cochrane indica que “el momento del parto es incierto y existe sustento clínico tanto para el parto electivo a las 37 semanas como para esperar que el trabajo de parto comience espontáneamente”⁽⁵⁶⁾. La Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología (ACOG)⁽¹⁵⁾ ha señalado que el momento de menor mortalidad perinatal es la semana 38, aumentando la misma posteriormente por lo que se recomienda el parto en esta semana en las gestaciones no complicadas y adelantándolo a la semana 37 en caso de mala tolerancia por la madre – como por ejemplo por insomnio, edemas, varices...

1.5. TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA (TRA).

1.5.1. DEFINICIONES. TIPOS DE TRA.

El CDC (The Centres for Disease Control and Prevention) define técnica de reproducción asistida como “cualquier procedimiento que incluya la manipulación de los ovocitos, esperma y embriones con el propósito de lograr una gestación”⁽⁶⁹⁾.

●INSEMINACION ARTIFICIAL HOMOLOGA O CONYUGAL (IAH ó IAC)⁽⁷⁰⁾

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

●INSEMINACION 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 casos en los que es imposible la canalización del cérvix (**Tabla 12**).

Tabla 12. Clasificación de las técnicas de reproducción asistida

Inseminación	
- Dependiendo del origen del semen	<ul style="list-style-type: none"> - IAH ó IAC - IAD
- Dependiendo de dónde se deposite el semen	<ul style="list-style-type: none"> - Intracervical - Intrauterina (IIU) - Intraperitoneal (DIPI) - Intrafolicular (DIFI)
Fecundación in vitro (FIV) / Microyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)	
- Dependiendo del tipo de transferencia	<ul style="list-style-type: none"> - Intrauterina – transcervical. Es la más utilizada - Intratubárica <ul style="list-style-type: none"> - GIFT - ZIFT - TET - Transmiometrial
Técnicas derivadas: Diagnóstico preimplantacional (DGP), transferencia de embriones congelados, donación de ovocitos	

●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 INTRACITOPLASMÁTICA 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 INTRATUBARICA (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.

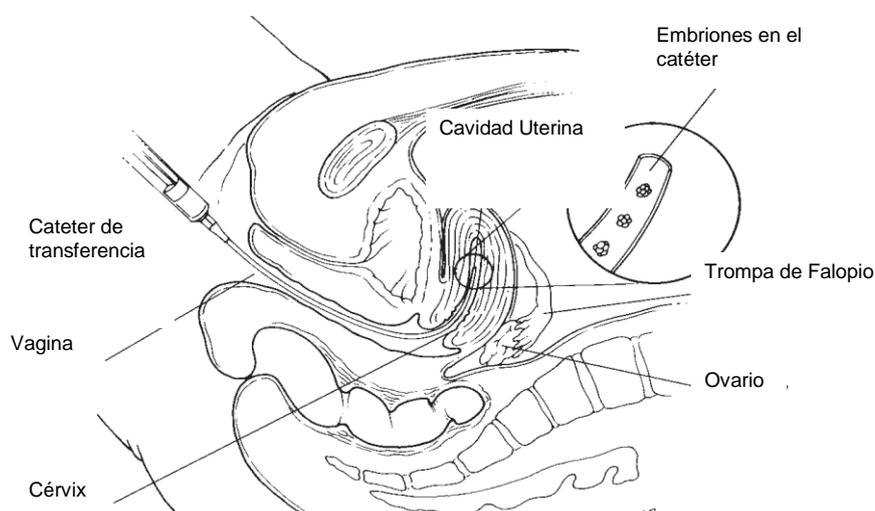
● **TRANSFERENCIA DE ZIGOTOS INTRATUBARICA (ZIFT)**

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

● **TRANSFERENCIA INTRATUBARICA DE EMBRIONES**

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

Transferencia intrauterina transcervical



● **ECLOSIÓN ASISTIDA Ó ASSITED HATCHING⁽⁷¹⁾**

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⁽⁷²⁾:**

- **EMBRIÓN OPTIMO O DE BUENA CALIDAD:** Embrión con desarrollo correcto que no presenta ninguna característica de mal pronóstico. Estos embriones serán transferidos o criopreservados.
- **EMBRIÓN SUBOPTIMO:** Presenta características asociadas a una menor viabilidad aunque no son descartables. Son transferidos si no se cuenta con ninguno de mejor morfología.

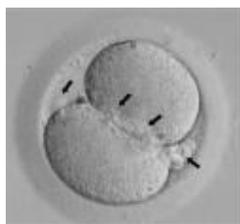
- **EMBRIÓN NO VIABLE:** Embrión que será completamente descartado. Comprenden los embriones cuyas características están relacionadas con falta de potencial implantacional como los que están bloqueados. **(Tabla 13)**

Tabla 13. Resumen de los criterios de selección embrionarias⁽⁷³⁾

La valoración de la calidad embrionaria implica observar su morfología, evolución y desarrollo.

- **Valoración de la fragmentación embrionaria:**

- **Grado I:** Las células o blastómeras del embrión son de igual tamaño y no poseen fragmentos ó se observan <5%. Textura lisa, color claro. No existen blastómeras multinucleadas.
- **Grado II:** Existe fragmentación, aunque es escasa (<15%) o bien, las células son poco simétricas.



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



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



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

Los embriones de grado I y II son embriones 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. Su evolución hacía denotar que sus condiciones no le permitirían sobrevivir.

- **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

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 ó Día 2 con más de 6 células o día 3 con más de 12 células.

Fragmentación de tipo IV o más del 35%.

> 30% del embrión vacuolado.

Multinucleación en el día 2.

Blastómeras degeneradas o con citoplasma contraído.

Célula dominante (\geq 50% del embrión).

1.5.2. DESARROLLO DE LAS TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA.

En los últimos 25 años, las técnicas de reproducción asistida no han dejado de ser un foco en el debate médico, político y social.

En 1978 Patrick Steptoe, ginecólogo, y Robert Edwards, fisiólogo, sometieron a Lesley y John Brown a una técnica todavía experimental: extraer un óvulo y permitir la fertilización del mismo con el espermatozoides en un medio de ensayo. El 25 de Julio de 1978 nació Louise Brown, el primer “bebe probeta”, en el Reino Unido.

En España, la primera ley que regula el marco jurídico de la reproducción humana asistida fue la 35/1988 (B.O.E. núm. 282, de 24 de Noviembre de 1988). La última actualización, por la que actualmente se rigen los centros, es la Ley 14/2006, de 26 de mayo.

La incidencia, aproximada, de las parejas con problemas de esterilidad/infertilidad oscila, según los diferentes autores, entre el 10-15% y el 13-20%⁽⁷⁴⁾, estimándose⁽⁷³⁾ que en España afecta a unas 600.000 parejas en edad reproductiva. El desarrollo de estas técnicas ha aumentado las posibilidades de un tratamiento efectivo y constituyen una opción fundamental para las parejas estériles encontrándose indicaciones cada vez mayores, por lo que se utilizan con mayor frecuencia. En la actualidad, en España se realizan aproximadamente 30.000 ciclos anuales de reproducción asistida⁽⁷⁵⁾.

El Servicio de Reproducción Asistida del HUMS comenzó su trabajo en el año 1988. El 15 de Octubre de 1989 nacieron los primeros niños – gestación gemelar – provenientes de un FIV de este Servicio. Desde entonces se han aumentado el número de ciclos anuales realizándose, desde el año 2003, más de 550 ciclos de FIV/ICSI y más de 1500 inseminaciones artificiales y coitos dirigidos.

1.5.3. ESTUDIO DE LA PAREJA ESTERIL.

En el HUMS, de acuerdo con las recomendaciones de la SEGO y de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), se sigue el siguiente protocolo en el estudio de la pareja estéril, con las salvedades de las características particulares que cada pareja pueda presentar:

En la primera visita se realiza la anamnesis a ambos miembros de la pareja junto a una exploración clínica – general y genital – de la mujer que incluyen toma de bacteriología de endocérvid y toma de citología cérvico-vaginal (si corresponde según el protocolo de cribado). Como pruebas complementarias se solicita:

- Seminograma basal (recuento, motilidad, morfología y pruebas bioquímicas).

- Serologías de la pareja (Rubéola, VIH, VHB, VHC y otras enfermedades de transmisión sexual).
- Ecografía vaginal.
- Determinaciones hormonales en sangre circulante de la mujer: FSH, LH, PRL, SHBG, estradiol y, ocasionalmente inhibina B, en el 3º día del ciclo. Estradiol y progesterona en el día 22º del ciclo.

Según los resultados de las primeras pruebas se completa el estudio de la forma en la que se indica en los algoritmos **(tablas 14 y 15)**.

1.5.4 ESTUDIO DE LA PAREJA INFERTIL.

En el HUMS, en el estudio de la pareja infértil, como puntos diferenciales al estudio de la pareja estéril, se realiza: en la primera visita anamnesis completa de la pareja, exploración clínica – general y genital – de la mujer, se realiza una toma de bacteriología de endocérnix y toma de citología cérvico-vaginal (si corresponde según el protocolo de cribado) y biopsia de endometrio. Para descartar un factor uterino se realiza una ecografía y, si resulta dudosa y/o se evidencia alguna malformación se realizará una histeroscopia asociada o no a laparoscopia. Se realiza la determinación de anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico y anticuerpos anticardiolipinas – determinaciones que se deben repetir en dos ocasiones, con un intervalo mínimo de 8 semanas – y se solicita el cariotipo de ambos miembros de la pareja en sangre periférica.

Tabla 14. Diagrama de estudio de la mujer de la pareja estéril.
ESTUDIO DE LA MUJER EN LA PAREJA ESTERIL

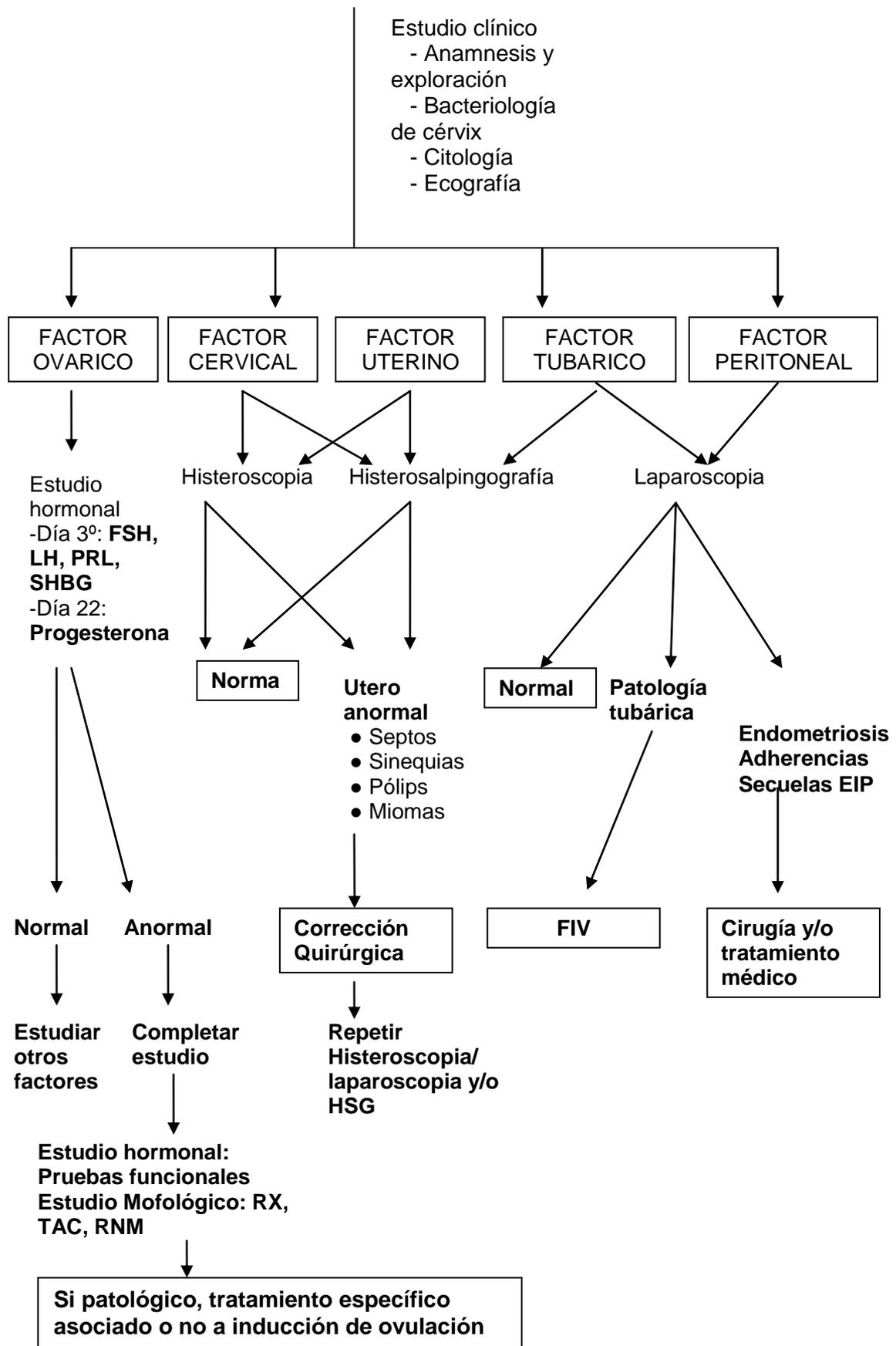
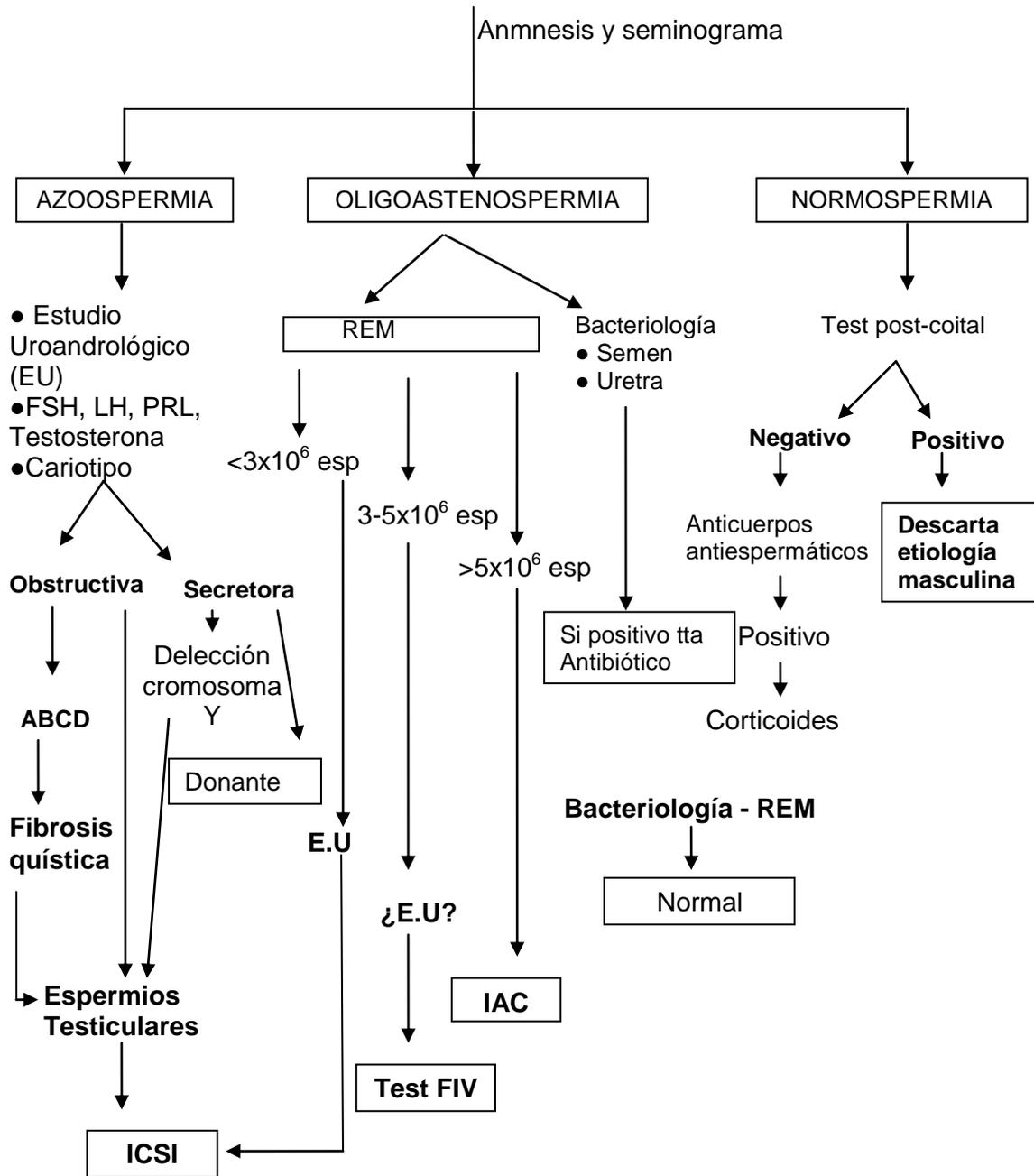


Tabla 15. Diagrama de estudio del varón de la pareja estéril.
ESTUDIO DEL VARON EN LA PAREJA ESTERIL



1.5.5. INDICACIONES DE LAS TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA.

Tras la realización del estudio de la pareja se les indicará una de las siguientes técnicas:

- INDICACIONES DE LA INSEMINACION ARTIFICIAL CONYUGAL:

- Esterilidad de origen masculino⁽⁷⁶⁾: Para la realización de una inseminación artificial deben ser recuperados, tras la capacitación espermática, al menos, 5 millones/ml. (cifra orientativa).

- Oligozoospermia: Concentración de espermatozoides menor de 20 millones por mililitro.
- Astenozoospermia: Se considera moderada si el porcentaje de espermatozoides con motilidad lineal progresiva es menor del 50% y severa cuando es menor del 20%
- Imposibilidad de eyaculación en vagina (impotencia psicógena u orgánica, hipospadias severo, eyaculación retrógrada y disfunción vaginal).

- Esterilidad de origen femenino:

- Factor cervical.
- Factor uterino.
- Disfunciones ovulares.
- Endometriosis grado I-II de la Sociedad Americana de Fertilidad (AFS).
- Esterilidad de origen inmunológico.

- Esterilidad de origen desconocido.

- INDICACIONES DE LA INSEMINACION ARTIFICIAL CON SEMEN DE DONANTE:

- Esterilidad masculina grave:

- Azoospermia secretora con biopsia testicular negativa.
- Fracaso de ICSI.

- Factor masculino o enfermedad hereditaria en el varón no susceptible de ICSI y tratamiento con DGP.

- Mujer sola.

- Coito protegido con varón VIH y/o hepatitis C positivo. Casos en los que tras el lavado del semen la calidad espermática sea baja (< 2 millones de espermatozoides progresivos por eyaculación).

- Isoinmunización Rh (si el varón es heterocigoto, se puede realizar un diagnóstico genético preimplantacional seleccionando embriones Rh negativo).

- INDICACIONES DE FECUNDACIÓN IN VITRO:

- Patología tubárica.
- Endometriosis.
- Esterilidad masculina. Para la realización de una FIV deben ser recuperados, tras la capacitación espermática, entre 3 y 5 millones de espermatozoides/ml. (cifra orientativa)
- Esterilidad inmunológica.
- Esterilidad de origen desconocido.
- Cualquier causa de esterilidad cuyo tratamiento inicial haya fracasado.

- INDICACIONES DE LA INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDEOS:

- Esterilidad masculina severa: mala recuperación del semen, azoospermia, "sémenes valiosos", biopsia de testículo, aspiración de epidídimo. Teratozoospermia (<14% formas normales según criterios de Kruger) La ICSI sería indicada si tras la capacitación espermática se recuperan menos de 3 millones de espermatozoides/ml.(cifra orientativa).
- Infertilidad de causa inmunitaria.
- Fallo de fecundación en FIV.
- Diagnóstico preimplantacional.
- Maduración in vitro de ovocitos inmaduros.
- Mala calidad ovocitaria – ovocitos con zona pelúcida anómala o engrosada.
- Ovocitos maduros criopreservados.

1.5.6. CRITERIOS PARA LA UTILIZACIÓN DE LOS RECURSOS DEL SERVICIO ARAGONES DE SALUD EN LA APLICACIÓN DE LAS TRA.

Los criterios en la aplicación de técnicas de inseminación artificial y de FIV/ICSI del Servicio de Reproducción Asistida del HUMS de acuerdo con los criterios de Servicio Aragonés de Salud se describen en las **tablas 16 y 17**.

Tabla 16. Criterios para la aplicación de IA en el Servicio de Reproducción Asistida del HUMS.

1. Edad de la mujer superior a 18 e inferior a 40 años, en el momento de la inclusión en la lista de espera.
2. En caso de varón portador de la Hepatitis B, C o VIH se podrá realizar la inseminación siempre y cuando el lavado seminal se realice fuera del Centro, mientras no se disponga de laboratorio específico para estos supuestos.
3. En caso de que la portadora sea la mujer se realizará la inseminación siempre y cuando presente una situación clínica adecuada:
 - Carga viral muy baja o indetectable en el caso de VIH
 - Carga viral menor de 10^6 copias en el caso de Hepatitis C

Fuente: *Protocolo nº I.1.2 del Servicio de Reproducción Asistida del HUMS. Fecha 01/03/2007*

Tabla 17. Criterios de inclusión y exclusión para la aplicación de técnicas de FIV/ICSI en el Servicio de Reproducción Asistida del HUMS.

1. Se excluyen para el uso de los recursos del Servicio Aragonés de Salud los siguientes supuestos:
 - 1.1 Pacientes menores de 18 años y mayores de 39 años en el momento de la inclusión en la lista de espera
 - 1.2 Evidencia de mala reserva ovárica, debiéndose cumplir dos de los siguientes criterios (valorados entre los días 2º a 4º del ciclo):
 - FSH > 10 U/l
 - Estradiol > 80 pg/ml
 - Menos de 2 folículos antrales en cada ovario.
 - 1.3 Tener un hijo sano de la misma pareja.
 - 1.4 Esterilización voluntaria previa de alguno de los miembros de la pareja (esterilización tubárica, vasectomía).
 - 1.5 Cuando la mujer sea portadora de Hepatitis C o VIH. Si el varón es portador crónico de Hepatitis B, C o VIH, antes de incluir en lista de espera, cada paciente será evaluado de forma individual.
 - 1.6 Cuando exista contraindicación médica para el tratamiento y/o la gestación, establecida mediante criterio del especialista correspondiente.
2. Límite máximo de ciclos de tratamiento:
 - 2.1. Tres ciclos de FIV convencional o ICSI con transferencia embrionaria.
 - 2.2. Dos ciclos cancelados antes de la punción folicular por respuesta ovárica insuficiente.
 - 2.3. Dos ciclos de ICSI sin transferencia embrionaria.
3. Intervalo entre ciclos de tratamiento consecutivo:
 - 3.1. Los ciclos se ofertarán en el mínimo tiempo posible.
 - 3.2. En tanto existan embriones congelados no se iniciará nueva estimulación ovárica.

4. Lista de espera:

4.1. Las pacientes sólo podrán estar incluidas en la lista de espera de un único centro del Sistema Nacional de Salud, y no habrán sido sometidas con anterioridad a su ingreso en la misma a tres o más ciclos de FIV/ICSI

Fuente: *Protocolo nº F.1.1 del Servicio de Reproducción Asistida del HUMS. Fecha 06/07/2006*

1.5.7. RESULTADOS. TASA DE EMBARAZO.

Las pacientes que se someten a una técnica de reproducción asistida constituyen un grupo de población diferente a las que conciben de forma espontánea. Frecuentemente son de mayor edad, tienen mayor nivel socioeconómico, mejor estado nutricional y se realiza diagnóstico prenatal precoz. Los resultados también van a depender de los criterios de inclusión, duración de la esterilidad, embarazos previos y características del semen.

Con el fin de analizar de forma global los éxitos de la FIV se crearon registros nacionales en los que se dan a conocer las tasas de gestación anuales

En Estados Unidos, el número de ciclos de reproducción asistida ha aumentado más del doble desde 1996 hasta 2005 (de 64.681 ciclos a 134.260) así como el número de partos que en 2005 fue de 38.910 (vs. 14.507 en 1996) y el número de recién nacidos vivos tras TRA que se situó en 52.041 (20.840 en 1996)⁽⁷⁷⁾.

En nuestro país los datos sobre reproducción asistida los recoge y publica la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). El número de centros participantes es de 116 en 2004 (64% de todos los centros acreditados para TRA). Los ciclos de TRA registrados han ido creciendo a lo largo de los años, tanto para los ciclos de inseminación artificial (IAC, IAD), FIV/ICSI, donación de ovocitos (DO) y diagnóstico genético preimplantacional. En la **tabla 18** se describen el número de ciclos de TRA e España en el año 2004. El porcentaje de criotransferencias respecto al número de ciclos FIV/ICSI realizado fue superior en el registro europeo que en el español (26% vs. 19%), lo que sugiere diferencias en los criterios de crioconservación de embriones. Se registraron 442 ciclos de inseminación artificial y 210 ciclos de FIV/ICSI en parejas serodiscordantes. En estos últimos la técnica más utilizada de inseminación fue la ICSI en un 96.7% de los casos⁽⁷⁸⁾. Se estima que en España se realizaron 884 ciclos de FIV/ICSI y técnicas afines por millón de habitantes. Los nacidos por estas técnicas en 2004 representaron en 1.6% de todos los recién nacidos en España en este año.

Tabla 18. Ciclos y resultados de FIV e ICSI en España en el año 2004.

	FIV	ICSI	FIV+ICSI	TOTAL
Total ciclos iniciados	5.173	19.718	2.590	27.481
% ciclos con transferencias	540	1.811	118	2.469
% embarazo por ciclo	27,9	28,3	32,2	28,6

Fuente: Marqueta J et al. 2007

En el Servicio de Reproducción Asistida del HUMS los ciclos de FIV/ICSI realizados han aumentado más del doble desde el 2000 al 2007 (196 transferencias en el año 2000 vs. 492 trasferencias en el año 2007). De igual forma el número de inseminaciones han aumentado de 268 ciclos de IAC realizadas en el año 2000 y 94 de IAD a 627 ciclos de IAC en el año 2007 y 103 ciclos de IAD.

Eficacia: Tasa de embarazo

En la evaluación de los resultados de los diferentes centros de TRA es importante que los datos sobre los ciclos estén correctamente diferenciados, ya que variarán en función del número de embriones transferidos, edad de las pacientes, y otras variables.

Se define *embarazo bioquímico* como aquel confirmado por una prueba de orina y de sangre pero no por ecografía ya que este puede fracasar antes de que pueda ser visualizado. Un *embarazo clínico* es aquel que se observa en el ecografía pero en el que puede ocurrir un aborto espontáneo.

La tasa de embarazo por transferencia ha seguido la tendencia alcista de los últimos años llegando a un 40% en FIV, 36.7% en ICSI, 27.5% en criotransferencias y un 51.9% en donación de ovocitos. Todas ellas muy superiores a la media europea de 2004.

La tasa de embarazo por transferencia (FIV+ICSI) obtenida en el HUMS en el año 2007 alcanzó el 32,72%

1.6 GESTACIONES MÚLTIPLES. REPERCUSIÓN DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

1.6.1. IMPORTANCIA DE LAS TRA EN LA INCIDENCIA DE GESTACIONES MÚLTIPLES.

Los informes del CDC indican que más del 30% de los nacimientos derivados de la aplicación de técnicas de reproducción asistida son múltiples, mientras que sólo los son el 2% de los derivados de las gestaciones espontáneas en la población general.

La SEF recogió en 2004 una tasa de gestación múltiple que oscila entre el 20 y el 30% en todos los tratamientos, exceptuando los de ovodonación que supuso el 36,5% de gestaciones múltiples^(78, 79) (**Tabla 19**).

Tabla 19. Multiplicidad de las gestaciones. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2004.

	FIV	ICSI	FIV+ICSI	DCT	Ovodonación
Gestaciones feto único	896(70,9%)	3.844(73,4%)	591(70,2%)	934(78,0%)	1323(63,5%)
Gestaciones gemelares	335(26,5%)	1236(23,6%)	222(26,4%)	239(19,9%)	712(34,2%)
Gestaciones triples	33(2,6%)	59(3%)	29(3,4%)	25(2,1%)	48(2,3%)
Gestaciones múltiples. Total	368(29,1%)	1395(26,6%)	251(29,8%)	264(22,0%)	760(36,5%)
Gestaciones totales	1264	5239	842	1198	2083

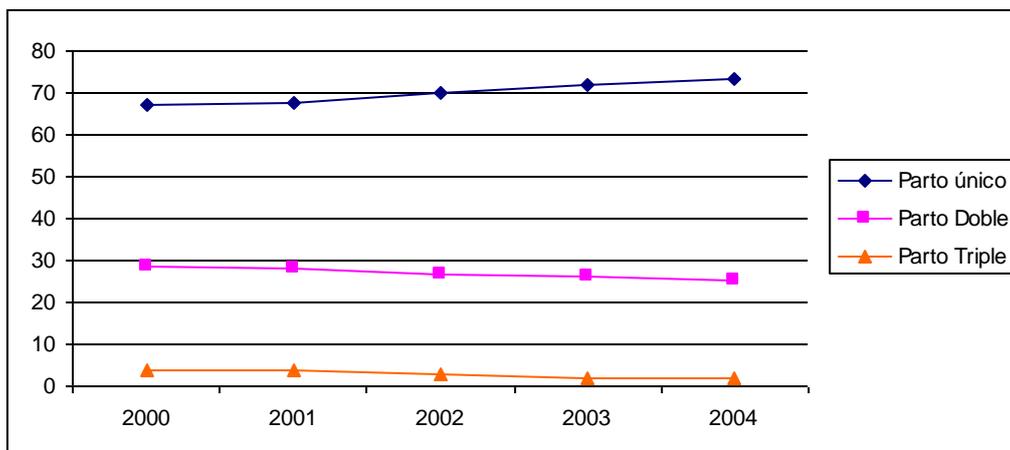
*DCT: Descongelación y criotransferencia

Fuente: *Marqueta J et al. 2007*

Desde el año 2000 al 2004 se ha observado una tendencia descendente en el porcentaje de partos múltiples tras FIV-ICSI. Los partos de gestaciones gemelares disminuyeron del 28,7%, en el año 2000, al 25,1% en el 2004 (**Grafico 5**)

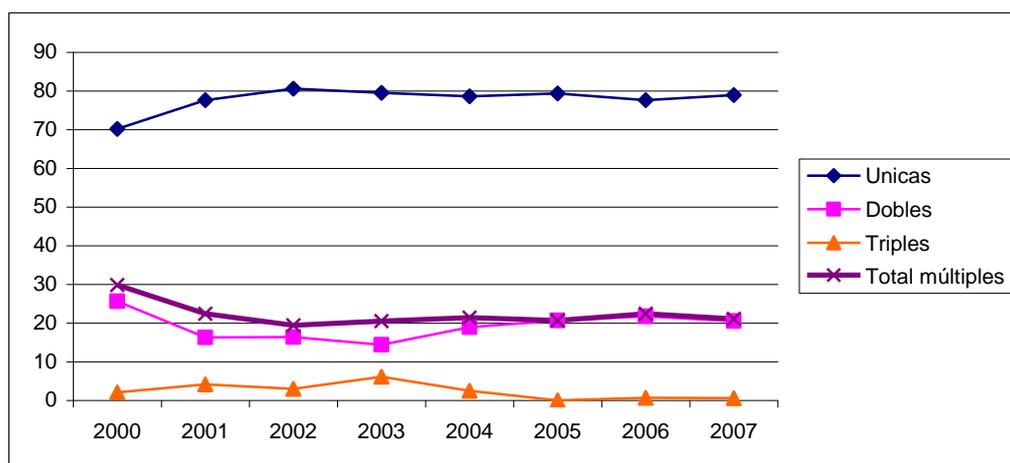
En el Servicio de Reproducción Asistida del HUMS la tendencia es concordante a los datos nacionales (**Gráfico 6**). En el año 2000 la tasa de gestación simple por transferencia fue del 70,2% (33 gestaciones), siendo la de gestación gemelar del 25,6% (12 casos) y obteniendo un 2,1% (1 caso) de gestaciones triples y un 2,1% (1 caso) de cuádruples. Los datos del 2007 revelaron un 78,9% (127 gestaciones) de gestaciones simples y un 20,5% (33) gemelares, siendo el porcentaje total de gestaciones múltiples de 21,1% (34 casos).

Grafico 5. Evolución de los partos múltiples (%) desde 2000 a 2004. Datos del registro FIV-ICSI de la SEF.



Fuente: Marqueta J et al. 2007

Grafico 6. Evolución de las gestaciones tras FIV/ICSI en el Servicio de Reproducción Asistida del HUMS.



IMPACTO DE LA INSEMINACION ARTIFICIAL INTRAUTERINA SOBRE LAS GESTACIONES MULTIPLES.

Se ha demostrado que la disponibilidad de múltiples ovocitos maduros incrementa la tasa de gestación por ciclo de tratamiento así como la posibilidad de una gestación múltiple^(80, 81). Existen otros factores que aumentan el riesgo de gestación múltiple como el elevado número de espermatozoides móviles en la muestra o el nivel de estradiol⁽⁸²⁾.

A nivel nacional se observa una tasa de gestaciones múltiples de 13,6% en IAC, muy similar a la de IAD (14,0%). Tanto en IAC como en IAD la tasa de embarazos múltiples es mayor en las mujeres con edad inferior a 40 años (en IAC 13,7% vs. 10,6%, en IAD 14,3% vs 10,0%). De igual forma, la tasa de partos múltiples, es muy

similar en ambos tipos de IA (14,6% y 14,5%). La tasa de partos gemelares con IAC es del 13,5% frente al 14% del IAD (**Tabla 19**)⁽⁷⁹⁾.

Tabla 19. Partos múltiples en función del tipo de IA. Registro SEF 2004.

	IAC (%)	IAD (%)	TOTAL (%)
Unicos	1.435 (85,4%)	609 (85,4%)	2.044 (85,5%)
Gemelares	227 (13,5%)	100 (14%)	327 (13,7%)
Triples	17 (1%)	3 (0,4%)	20 (0,8%)
> 3 sacos	1 (0,1%)	0 (0,1%)	1 (0,1%)
Total múltiples	245 (14,6%)	103 (14,4%)	348 (14,4%)
Total partos	1.680	712	2.392

Fuente: *Hernandez J et al. 2007*

IMPACTO DE FIV/ICSI SOBRE LAS GESTACIONES MULTIPLES.

Se ha comprobado que la tasa de gestación por ciclo puede aumentar mediante la transferencia de varios embriones. Esta conducta tiene como consecuencia el incremento de las gestaciones múltiples con los graves efectos secundarios que conllevan tanto a nivel fetal (prematuridad, bajo peso al nacimiento...), como a nivel psicológico en las familias y en el consumo de recursos sanitarios.

Aunque la mayoría de las gestaciones múltiples proceden de la transferencia de más de un embrión, la proporción de gemelos monocigotos se encuentra entre el 1 y 2% tras FIV-ICSI comprada con, aproximadamente, el 0,4% de las gestaciones espontáneas. Cuando la transferencia se realiza en fase de blastocisto (5 días tras la fecundación) la proporción de gemelos monocigotos alcanza el 6% frente al 2% si la transferencia se realiza el 2º ó 3º día⁽⁷⁸⁾.

1.6.2. ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR LAS GESTACIONES MULTIPLES.

En 1994 el comité de ética de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva indicó que “La meta de la FIV es maximizar las tasas de embarazo al tanto que se minimizan las tasas de gestación múltiple”. Así mismo, en el año 2000, el Comité de práctica de la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva señaló que el “Objetivo del tratamiento de infertilidad es un niño sano. El embarazo múltiple pone esa meta en riesgo”

REDUCCIÓN EMBIONARIA INSTRUMENTAL

El intento de reducir el número de embriones de forma que la gestación pudiera seguir desarrollándose con menores riesgos, se ha intentado mediante aspiración transcervical selectiva guiada por ecografía y mediante punción, tanto abdominal como transvaginal, guiadas por ecografía, siendo esta última la técnica más utilizada, con o sin inyección de CIK.

Esta práctica puede conllevar la pérdida total de la gestación. Existen resultados contradictorios sobre las complicaciones durante la gestación y los resultados perinatales secundarios a esta técnica⁽⁷⁾.

REDUCCION DEL NÚMERO DE EMBRIONES A TRANSFERIR. TRANSFERENCIA SELECTIVA

El comité de ética del American College of Obstetricians and Gynecologists afirmó "The first approach to the problem of multiple gestation should be prevention"⁽⁸³⁾.

Actualmente en el 70% de los países se transfieren tres o más embriones de forma sistemática. Países como Argentina y EEUU permiten la transferencia de 4 y 5 embriones respectivamente.

En España, la Ley 14/2006 limitó la transferencia de embriones por ciclo a un máximo de tres.

El Grupo de Interés para la prevención de los embarazos múltiples en reproducción asistida "Salud Embrionaria" de la SEF, tras la valoración de los resultados de la encuesta realizada por este grupo y el análisis de las recomendaciones existentes en otros países, realizaron una guía orientativa de recomendaciones sobre el número de embriones a transferir en los ciclos FIV/ICSI. Se elaboró teniendo en cuenta parámetros tales como: la edad de la mujer, el número de embriones de buena calidad disponibles en el momento de la transferencia y el número de ciclos FIV previos realizados⁽⁸⁴⁾:

- En la mujer < 30 años ---- Transferir 1 ó 2 embriones sin excepciones
- Entre 30 – 37 años ----- Transferir 1 ó 2 embriones

Excepciones: Desde el tercer ciclo. Valorar la transferencia de 3 si no hay ningún embrión de "categoría A"

- Mayores 38 años ----- Transferir 2 embriones

Excepciones: Desde el primer ciclo. Valorar la transferencia de 3 si no hay ningún embrión de “categoría A”

- Donación de ovocitos ----- Transferir 1 ó 2 embriones sin excepciones

Como Romeu et al⁽⁷⁾. indicaron “es necesario disminuir la tasa de gestaciones múltiples a expensas de una adecuada selección que permita la reducción del número de embriones a transferir manteniendo tasas de gestación aceptables”.

Tabla 20. Categorías embrionarias.

El **Grupo de interés sobre prevención de la gestación múltiple en reproducción asistida “Salud embrionaria”** propone 4 categorías embrionarias que intentan correlacionar los parámetros morfológicos con la capacidad de implantación del embrión:

- Categoría A: Embrión de óptima calidad con máxima capacidad de implantación.
- Categoría B: Embrión de buena calidad con elevada capacidad de implantación.
- Categoría C: Embrión regular con bajas posibilidades de implantación.
- Categoría D: Embrión de mala calidad con muy pocas posibilidades de implantación.

Fuente: Congreso ASEBIR, Zaragoza, Noviembre 2005.

La evolución en el número de embriones transferidos entre los años 1998 y 2004 ha demostrado que la transferencia de 3 embriones se ha disminuido desde el 41,8% al 36,9%. Se ha producido un aumento en la transferencia de 2 embriones de casi un 5% en estos años, hasta constituir el 49,8% de los casos.

El proyecto “Un embarazo un niño: la transferencia Embrionaria Selectiva de un embrión (TES-1) puede ser una alternativa” del grupo de trabajo sobre prevención de la gestación múltiple en reproducción asistida alienta a los centros que realizan TRA a la transferencia selectiva de un embrión en casos de muy buen pronóstico⁽⁸⁶⁾. Estudios prospectivos sobre transferencia de un embrión han mostrado que las tasas de gestación alcanzan el 40% en mujeres jóvenes con buena calidad embrionaria. La transferencia de un embrión, en casos seleccionados, es más coste-eficiente que la transferencia de 2 embriones, a largo plazo, en cuanto a la morbilidad fetal⁽⁸⁷⁾.

Las recomendaciones para la transferencia de embriones se han aplicado en el HUMS desde el año 2004. En los años 2006 y 2007 sólo se han producido una gestación triple cada año ambas provenientes de la transferencia de dos embriones en cada caso. Cabe destacar que en ambas gestaciones fueron fruto de una ICSI.

TRANSFERENCIA DE BLASTOSCISTOS:

La transferencia en fase de blastocistos es relativamente nueva en las técnicas de FIV-ICSI. Ha demostrado mayor tasa de gestaciones comparado con la transferencia en 2º ó 3º día⁽⁸⁸⁾.

Paradójicamente, en esta técnica introducida para disminuir el número de embriones transferidos, y por lo tanto en número de gestaciones múltiples, se ha observado mayor frecuencia de gemelos monocigotos que mediante otras TRA⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾.

1.7. COMPLICACIONES OBSTETRICAS Y PERINATALES DE LAS GESTACIONES TRAS TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA.

Varios estudios han mostrado que las gestaciones obtenidas mediante TRA están asociadas a peores resultados obstétricos y neonatales tales como aumento de la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo, placenta previa, parto pretérmino, inducciones, cesáreas, bajo peso al nacimiento y fetos pequeños para la edad gestacional⁽⁹²⁻⁹⁵⁾ e incluso un aumento en la mortalidad perinatal⁽⁹⁶⁾. También parece observarse un aumento de las malformaciones estructurales y alteraciones cromosómicas. Otros estudios no encontraron dichas diferencias en la evolución perinatal⁽⁸⁷⁾ de estas gestaciones. Por el contrario, otros autores describieron menor tasa de mortalidad perinatal⁽⁹⁴⁾.

Las mujeres que se someten a una técnica de reproducción asistida son, generalmente, mayores que la media, resultando aumentada la proporción de primíparas mayores de 35 años. Está generalmente aceptado que las mujeres con mayor edad sufren más complicaciones, aunque otros estudios solamente confirman este dato parcialmente. En mujeres de la misma edad técnicas de reproducción asistida per se no van a marcar una peor evolución perinatal⁽⁹⁷⁾.

La guía Canadiense de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología afirmó (Nivel de evidencia II-2A) que las gestaciones tras estimulación ovárica con gonadotropinas e IUU y las obtenidas tras FIV con o sin ICSI tienen mayores riesgos obstétricos y

perinatales que las espontáneas, por lo que el seguimiento debería ser más cuidadoso. No queda claro si este riesgo es atribuible a la propia esterilidad/infertilidad (características de la pareja que recurre a una TRA) o a la manipulación a la que se someten los embriones en las técnicas de reproducción asistida⁽⁸⁵⁾. Algunos investigadores han descrito mayor prevalencia de defectos del tubo neural, onfalocele o hipospadias en las gestaciones tras TRA⁽⁹³⁾ lo que no es observado por otros autores⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾.

INFERTILIDAD COMO CAUSA DE MALOS RESULTADOS PERINATALES.

Muchas de las pacientes que se someten a una TRA padecen esterilidad primaria o incluso han padecido complicaciones en anteriores gestaciones tales como muerte perinatal, abortos de repetición, gestaciones ectópicas... En varios estudios se ha sugerido que la infertilidad aumenta el riesgo de bajo peso al nacimiento, retraso del crecimiento intrauterino y de parto pretérmino⁽¹⁰¹⁾, pero otros no hallaron tales relaciones⁽¹⁰²⁾. Los primeros trabajos a este respecto no consideraron posibles factores de confusión como la edad materna, raza, bajo IMC de la gestante, tabaco, etc⁽⁹⁸⁾. Análisis ajustados por la edad de la gestante sugieren un aumento del riesgo para un recién nacido con bajo peso al nacimiento de 2.3 (95% CI, 1.2-4.4) en las mujeres que han requerido más de un año para lograr la gestación espontánea comparado con las que no han precisado tanto tiempo⁽¹⁰³⁾.

Es posible que estas pacientes "subfértiles" (aquellas que precisan más de un año para conseguir la estación espontánea) presenten alguna alteración concomitante que favorezcan los abortos, el parto pretérmino o la mortalidad perinatal, como patología tiroidea, enfermedades autoinmunes, anticuerpos antifosfolípidos, o enfermedad inflamatoria pélvica^(102, 104). Otra posible explicación es un determinante genético de fertilidad, especialmente en el caso de las gestaciones gemelares⁽⁸⁹⁾.

La infertilidad se asocia a alteraciones en el esperma en, aproximadamente, el 50% de los casos. Se ha observado que el 4.6% de los hombres con oligozoospermia y el 13.7% de los que padecen azoospermia tienen alteraciones cromosómicas, frecuentemente en los cromosomas sexuales y translocaciones. Se han encontrado microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y en el 6% de los hombres con oligozoospermia severa (cifra significativamente aumentada con respecto a los controles con normozoospermia que se encuentra en el 0,3% de los casos). Además, la azoospermia obstructiva se ha sido asociada a fibrosis quística (mutación del gen CFTR)⁽⁸⁰⁾. Otras alteraciones en el cariotipo normal de un hombre (46,XY) se han correlacionado con oligoastenoespermia severa.

El cribaje genético de los hombres que se van a someter a una FIV-ICSI, con menos de 5 millones de espermatozoides por mililitro ha sido recomendado como procedimiento rutinario por la OMS desde el año 2000. Se debe incluir el estudio de las microdelecciones del cromosoma Y. Algunos pacientes podrán considerar la opción de inseminación con semen de donante (nivel evidencia II-3B)

Tabla 21. Niveles de evidencia y grados de recomendaciones⁽³⁷⁾.

Calidad de la evidencia		Clasificación de las recomendaciones
I	Evidencia obtenida de al menos un estudio randomizado controlado	A Existe evidencia categórica para apoyar la intervención en la práctica clínica
II-1	Evidencia obtenida de estudios controlados de buen diseño, no randomizados	B Existe discreta evidencia para apoyar la intervención en la práctica clínica
II-2	Evidencia obtenida de estudios de cohorte bien diseñados (prospectivos o retrospectivos) o estudios de caso y control, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación	C Existe pobre evidencia en relación a la inclusión/exclusión de la intervención, pero se pueden hacer recomendaciones en otros ámbitos
II-3	Evidencia obtenida de comparaciones entre tiempos o lugares. Resultados dramáticos en experimentos no controlados también pueden ser incluidos en esta categoría	D Existe discreta evidencia para no apoyar la intervención en la práctica clínica
III	Opinión de autores respetados, basada en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos	E Existe evidencia categórica para apoyar la recomendación de que la intervención no sea considerada

Fuente: Valenzuela P. 2009. Adaptado de *Canadian task force on the periodic health exam*⁽¹⁰⁵⁾.

1.8. RESULTADOS ADVERSOS OBSTETRICOS Y PERINATALES DE LOS EMBARAZOS GEMELARES OBTENIDOS MEDIANTE TRA.

Las principales complicaciones asociadas a las técnicas de reproducción asistida están directamente asociadas al aumento de la incidencia de gestación múltiple⁽¹⁰⁶⁾.

1.8.1. INFLUENCIA DE LA CORIONICIDAD EN LA EVOLUCION GESTACIONAL.

Dada la mayor frecuencia de gestaciones bicoriales tras FIV/ICSI podría ser aceptado que las gestaciones gemelares obtenidas mediante estas técnicas tienen mejor evolución obstétrica y menor morbi-mortalidad perinatal que las gestaciones gemelares espontáneas.

Varios autores, que partieron de esta hipótesis, esperaban encontrar una mayor morbi-mortalidad en las gestaciones gemelares espontáneas por ser la proporción de gemelos MZ, y por lo tanto MC, menores en las TRA. Los resultados obtenidos no concordaron con esta hipótesis. Las tasas de mortalidad no difirieron de forma significativa, aunque se encontró cierta tendencia hacia menor mortalidad perinatal en las gestaciones simples tras TRA⁽¹⁰⁷⁾.

Debido a la mayor incidencia de gestaciones MZ en los gemelares espontáneos también se ha supuesto mayor discordancia de pesos entre éstos en comparación con las gestaciones gemelares tras TRA. Sin embargo, son numerosos los artículos⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾ que han descrito mayor discordancia de pesos entre los gemelos (>20%) en las gestaciones gemelares tras TRA.

La verdadera incidencia de las gestaciones gemelares monocigotas tras TRA todavía no ha sido establecida⁽³⁵⁾ aunque parece aumentar en relación con la tasa de gemelos monocigotos espontáneos⁽¹¹¹⁾. Prácticas ideadas para mejorar las tasas de implantación como la transferencia de blastocistos^(90, 91, 112) o el "hatching" asistido parecen relacionarse con gestaciones monocigotas. En un estudio retrospectivo que valoraba la incidencia de gestaciones MZ se encontró un aumento significativo de los gemelares MZ en los embriones en los que se les había realizado el hatching (8/674) frente a los que no (0/559). La tasa de gemelos MZ en el estudio fue 1,2% por embrión transferido ó de 3,2% por gestación clínica, lo que se calcula como unas 8 veces mayor que en las gestaciones espontáneas⁽¹¹³⁾.

Aunque algunos autores, con el fin de excluir el sesgo de la corionicidad, reanalizan los datos obtenidos excluyendo los recién nacidos de igual sexo⁽⁹⁷⁾ son necesarios más estudios para clarificar la etiología y la transcendencia de este fenómeno.

1.8.2. GESTACIONES GEMELARES OBTENIDAS MEDIANTE TRA Y RIESGO DE PREMATURIDAD.

Existe una tendencia al aumento de la prematuridad en los últimos años⁽¹¹⁴⁾. La OMS estimó que en 2005 se registraron 12,9 millones de partos prematuros, lo que representó el 9,6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Aproximadamente 11

millones de ellos (85%) se concentraron en África y Asia, mientras que en Europa y América del Norte (excluido México) se registraron 0,5 millones en cada caso, y en América Latina y el Caribe, 0,9 millones. Las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11,9% y 10,6% de todos los nacimientos, respectivamente), y las más bajas en Europa (6,2%)⁽¹¹⁴⁾. Diferentes autores han estimado que la prematuridad en gemelos se sitúa entre el 18,8 y el 60%⁽⁹⁶⁾. El impacto de la gestación múltiple sobre la prematuridad es innegable siendo una de las razones para este incremento el aumento del uso de las técnicas de reproducción asistida⁽¹¹⁵⁾.

La posibilidad de que las gestaciones gemelares tras TRA acumulen mayor prematuridad que las gestaciones gemelares espontáneas sigue siendo uno de los principales temas de debate⁽⁹⁶⁾ (**Tablas 22 y 23**). Algunos autores han encontrado una edad gestacional significativamente menor en el grupo de gestaciones gemelares tras TRA⁽¹¹⁶⁾, mientras que, en otros casos, la mayor parte de los partos pretérmino se produjeron en las gestaciones gemelares espontáneas⁽¹¹⁷⁾. En varios artículos las tasas de prematuridad fueron similares en ambos grupos de estudio, incluso al realizar el análisis estratificado en función de las semanas de gestación^(94, 97, 118, 119).

Tabla 22. Parto pretérmino en gestaciones gemelares tras reproducción asistida comparados con las gestaciones gemelares espontáneas.

Estudio	Nº(%) gemelares tras TRA	Nº (%) gemelares espontáneos	Riesgo Relativo (95%CI)
Muy prematuros (<32 s.)			
Dhont et al	173/2482 (7,0)	178/2482 (7,2)	0,97 (0,79-1,19)
Dhont et al	16/230 (7,0)	12/230 (5,2)	1,33 (0,65-2,76)
Koivura et al.†	2/103 (1,9)	11/103 (10,7)	0,18(0,04-0,80)†
Total	191/2815 (6,8)	201/2815 (7,1)	0,95 (0,78-1,15)
Pretérmino (<37 s.)			
Dhont et al.	1227/2482 (49,4%)	1184/2482 (47,7)	1,04 (0,98-1,10)
Dhont et al.	120/230 (52,2)	98/230 (42,6)	1,22 (1,01-1,49)
Isaksson et al.	14/40 (35,0)	82/200 (42,6)	0,85 (0,54-1,34)
Koivurova et al. †	45/103 (43,7)	45/103 (43,7)	1,00(0,73-1,36)†
Koudstaal et al.	98/192 (51,0)	80/192 (41,7)	1,23 (0,99-1,52)
Moise et al.	24/40 (60,0)	16/80 (20,0)	3,00 (1,81-4,98)
Petersen et al.	6/32 (18,8)	12/32 (37,5)	0,50 (0,21-1,17)
Tallo et al. †	40/68 (58,8)	25/68 (36,8)	1,60(1,11-2,32)†
Tan et al.	146/250 (58,4)	22/42 (52,4)	1,11 (0,82-1,52)
Total	1720/3437 (50,0)	1564/3429 (45,6)	1,07 (1,02-1,13)

† Estadísticamente significativo

Fuente: Helmerhosrt et al. 2004⁽⁹⁶⁾

1.8.3. INFLUENCIA DE LAS TRA EN EL BAJO PESO AL NACIMIENTO, RCIU Y DISCORDANCIA DE PESO ENTRE GEMELOS.

Los principales efectos adversos que han encontrado los autores en cuanto a las gestaciones gemelares tras TRA son el bajo peso y la prematuridad. Las gestaciones múltiples con alteración del crecimiento fetal han sido asociadas con mayor morbilidad perinatal^(120, 121). Entre las alteraciones del crecimiento, además del RCIU se incluye la discordancia de peso entre gemelos que presenta diferente implicación en función de la corionicidad. Se ha observado que las gestaciones monocoriales conllevan un aumento del riesgo para discordancia de peso entre los gemelos aumentados por dos, tras ajustar en función de la edad y la paridad⁽¹²²⁾. Este fenómeno parece ser el resultado de un inadecuado balance en la dirección de la sangre a través de las anastomosis vasculares placentarias.

Las gestaciones simples obtenidas mediante TRA han demostrado tener mayor riesgo para prematuridad y bajo peso al nacimiento que las gestaciones simples espontáneas^(95, 97, 123) en estudios ajustados en función de la edad y la paridad materna. En estudios de gemelares también se ha encontrado un aumento del riesgo en las gestaciones tras TRA en la incidencia de fetos pequeños para edad gestacional⁽¹²⁴⁾. Estos resultados han sido rebatidos por otros autores que han encontrado en las TRA un factor protector para el muy bajo peso al nacimiento⁽¹²⁵⁾ así como para el RCIU⁽¹²⁶⁾. Esta diferencia en el RCIU se atribuyó, a la mayor incidencia de gestaciones MC en las gestaciones espontáneas.

Pese a la mayor proporción de gestaciones MC en los embarazos gemelares espontáneos se ha encontrado mayor discordancia de pesos entre gemelos en las gestaciones tras TRA. Esta discordancia resultó mayor en el estudio de los gemelos de diferente sexo que en los del mismo⁽¹⁰⁸⁾.

Tabla 23. Resumen de los riesgos de las gestaciones múltiples tras reproducción asistida comparados con los concebidos de forma espontánea

	TRA	Espontáneos
Edad gestacional (semanas)		
<32 semanas	0,95 (0,78-1,15)	1,20 (0,82 – 1,76)
32-36 semanas	1,07 (1,00 – 1,14)	0,88 (0,66 – 1,17)
< 37 semanas	1,07 (1,02 – 1,13)	0,99 (0,80 – 1,23)
Peso al nacimiento (gramos)		
< 1500g	0,89 (0,74 – 1,07)	1,46 (1,01 – 2,11)
1500-2499	1,02 (0,97 – 1,08)	1,05 (0,96 – 1,15)
< 2500g	1,03 (0,99 – 1,08)	1,12 (1,06 – 1,19)
Feto pequeño para la edad gestacional	1,27 (0,97 – 1,65)	0,93 (0,73 – 1,18)
Cesáreas	1,21 (1,1 - 1,32)	1,17 (1,06 – 1,36)
Ingreso en UCI neonatal	1,05 (1,01 – 1,09)	1,26 (1,16 – 1,36)
Mortalidad perinatal	0,58 (0,44 – 0,77)	0,84 (0,53 – 1,32)

Fuente: *Helmerhosrt et al. 2005*⁽⁹⁶⁾

1.8.4. ELECCION DE LA VIA DE PARTO EN LAS GESTACIONES GEMELARES TRAS TRA.

En muchos estudios, especialmente los más antiguos, se encontró una mayor tasa de cesáreas en las gestaciones tras TRA. El comienzo espontáneo del parto fue más frecuente en las gestaciones espontáneas. No se hallaron diferencias en las tasas de inducciones. Si el trabajo de parto comenzaba de forma espontánea no se identificaron diferencias en el tipo de parto, es decir, no se realizaron más cesáreas urgentes en las gestaciones obtenidas mediante reproducción asistida⁽¹¹⁹⁾. La mayor tasa de cesáreas y de parto instrumental pudo indicar mayor precaución en el manejo del parto, por parte de los obstetras, al tratarse de gestaciones mediante TRA⁽⁸⁷⁾.

Otros autores no encontraron diferencias en la tasa de cesáreas entre las gestaciones gemelares espontáneas y las gestaciones gemelares tras TRA^(127, 128).

Las causas más frecuentes que se identificaron para la realización de una cesárea fueron las malpresentaciones de uno o de los dos fetos y el distrés fetal, en primer lugar del segundo feto y el segundo el del primero. La desproporción pélvico-cefálica se identificó por igual en los dos grupos⁽¹¹⁶⁾.

1.8.5. MORBILIDAD Y MORTALIDAD MATERNA DE LAS GESTACIONES GEMELARES OBTENIDAS MEDIANTE TRA.

HIPERTENSION ARTERIAL INDUCIDA POR EL EMBARAZO (EHE) Y PREECLAMPSIA.

Los trastornos hipertensivos que complican el embarazo son responsables de una gran parte de la morbimortalidad relacionada con la gestación. La preeclampsia y la eclampsia, tras el tromboembolismo y la hemorragia son la tercera causa de mortalidad asociada al embarazo⁽¹²⁹⁾. Se estima que pueden afectar del 5 al 10% de todas las gestaciones y causar cerca del 15% de la mortalidad materna⁽¹³⁰⁾. Esta alteración se encuentra de forma más frecuente en las gestaciones múltiples. La incidencia atribuible al embarazo gemelar es difícil de determinar, porque estos embarazos suelen terminar pretérmino, antes de que se desarrolle una preeclampsia. Aunque la mayoría de los casos la EHE debuta en el tercer trimestre del embarazo, en la gestación múltiple no sólo es más frecuente sino que también tiende a desarrollarse antes y a ser más severa⁽⁸⁾.

El riesgo de desarrollar una enfermedad hipertensiva del embarazo ha sido señalado como, al menos, dos veces superior en las gestaciones múltiples en comparación con las simples. Varios autores han indicado un aumento de las alteraciones hipertensivas de la gestación en los embarazos mediante reproducción asistida^(131, 132).

DIABETES GESTACIONAL.

La diabetes gestacional es una de las patologías predominantes en las consultas obstétricas de nuestro medio. No se han encontrado evidencias respecto a un aumento de la diabetes gestacional en gestaciones gemelares comparado con las gestaciones simples pero sí se ha relacionado con la edad materna⁽¹³³⁾

La mayoría de los autores no han identificado diferencias en el desarrollo de diabetes gestacional^(87, 116, 126). Por el contrario, un trabajo español sí evidenció mayor incidencia de diabetes gestacional en las gestaciones gemelares tras TRA en comparación con las gemelares espontáneas⁽¹¹⁷⁾. Esta diferencia se redujo al analizar los resultados ajustados en función de la edad materna.

INGRESO DURANTE EL EMBARAZO Y BAJA LABORAL.

Estudios sobre riesgos maternos en gestaciones tras FIV⁽⁸⁷⁾ han encontrado más bajas laborales y más ingresos en las gestaciones gemelares tras reproducción

asistida que las gestaciones simples tras TRA y que las gemelares espontáneas. Estas diferencias se mantuvieron tras estratificar por la edad y la paridad.

Autores que investigaron la causa de la mayor incidencia de ingresos durante el embarazo en las gestantes tras TRA no han encontrado mayor morbilidad que lo justifique⁽⁹⁹⁾. La mayoría de los ingresos se produjeron por amenaza de parto prematuro⁽¹²⁶⁾.

Otras complicaciones como metrorragia, placenta previa⁽¹³⁴⁾ y amenaza de parto pretérmino se han observado con mayor incidencia en el grupo TRA^(116, 126)

1.8.6. RESULTADOS PERINATALES. TASAS DE MORTALIDAD DE LOS GEMELARES TRAS TRA.

TEST DE APGAR

El test de Apgar es un examen realizado a los neonatos para tener una primera valoración sobre su estado después del parto⁽¹³⁵⁾. Fue diseñado en 1952 por la Dra. Virginia Apgar⁽¹³⁶⁾, anestesista especializada en Obstetricia, en el Columbia University's Babies Hospital. El test se realiza al minuto y a los cinco minutos y examina cinco parámetros: frecuencia cardíaca, respiración, tono muscular, irritabilidad refleja y color de la piel⁽¹³⁷⁾. Cada parámetro se puntúa entre 0 y 2, siendo la mínima puntuación 0 y la máxima 10.

Las puntuaciones del test, especialmente cuando indican un retraso en la recuperación del tono, son útiles para identificar al recién nacido que ha sufrido una agresión prolongada, informar sobre la necesidad y eficacia de la reanimación y predecir, en parte, los riesgos y la morbilidad neonatal⁽¹³⁸⁾.

El test de Apgar con valor menor o igual a 7 a los 5 minutos se estudia en los diferentes trabajos con el fin de observar si existen diferencias en los resultados perinatales de las gestaciones gemelares espontáneas en comparación con las gestaciones gemelares tras TRA con resultados contradictorios^(108, 109, 116, 126, 139)

MORTALIDAD PERINATAL

Los artículos sobre mortalidad perinatal en las gestaciones TRA son contradictorios. En algunos se ha identificado mayor mortalidad⁽¹⁴⁰⁾ (**Tabla 24**), pero en la mayoría no se encontraron diferencias⁽⁹⁾. También se ha observado⁽⁹⁶⁾ una menor mortalidad de las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA pese un aumento del riesgo 1-2 veces mayor de parto pretérmino. Otros autores han observado menor tasa de mortalidad neonatal, parálisis cerebral y retraso mental en las gestaciones tras

TRA. Esta diferencia desapareció cuando se compararon sólo las gestaciones bicoriales⁽¹⁴¹⁾.

Tabla 24. Tasas de mortalidad entre gestaciones gemelares TRA (FIV/ICSI) y gemelares esp.

	Gemelares-TRA	Gemelares espontáneos	p
Nº de niños			
Nacidos vivos	3.393	10.239	
Fetos muertos	45(13/1.000)	123 (12/1.000)	0.6
Total	3.438	10.362	
Mortalidad			
Neonatal precoz (hasta 6º día)	26	119	0.05
Neonatal tardía (desde el día 7º al 28)	4	22	0.26
	5	13	0.78
Infantil (hasta el primer año)			
Muertes infantiles. Total	35 (10/1.000)	154 (15/1.000)	0.004
Fetos muertos	45	123	
Muertes infantiles	35	154	
Total (fetos muertos+muertes infantiles)	80 (23/1.000)	277 (27/1.000)	0.3

Fuente: Pinborg et al. 2004

INGRESOS EN NCIU.

En general, no se encuentran en la literatura diferencias en la admisión en UCI neonatal⁽¹⁰⁸⁾. Por el contrario, artículos más antiguos⁽¹⁴²⁾ sí identificaban menor distrés respiratorios en el recién nacido gemelar tras TRA que en el espontáneo, lo que se justificaba, posiblemente, por la realización de más cesáreas en este grupo.

MALFORMACIONES.

La evaluación de la asociación entre las TRA y las malformaciones estructurales y congénitas se encuentra limitada por el pequeño número de casos recogidos, las diferentes definiciones de malformaciones congénitas utilizadas y los diferentes factores de confusión que se encuentran en los estudios. La guía de la SOGC⁽⁸⁵⁾ afirmó encontrar un aumento de 2 veces para el riesgo de malformaciones congénitas mayores en gestaciones tras TRA tanto simples como gemelares⁽¹⁴³⁾. Otros autores no han encontrado aumentadas las tasas de malformaciones congénitas⁽¹²⁶⁾. En la mayoría de los estudios el aumento del riesgo de anomalías congénitas en las gestaciones gemelares tras TRA desaparece al corregir en función de la edad materna^(90, 93).

1.8.7. GEMELARES OBTENIDOS MEDIANTE ICSI. RIESGOS ESPECIFICOS.

En 1992 Palermo et al.⁽¹⁴⁴⁾ publicaron las primeras cuatro gestaciones a término obtenidas mediante ICSI.

La característica, quizás, más sobresaliente de la ICSI es que sus resultados no se encuentran influidos ni por la concentración, ni por la movilidad, ni por la morfología espermática. Esto es lógico, si tenemos en cuenta que la ICSI supone una selección positiva del espermatozoide que se va a microinyectar en el ovocito y es el que, en principio, presenta una mejor calidad.

RIESGO GENETICO DEL ICSI

La ICSI es uno de los avances más significativos en reproducción en los últimos años, y ha permitido ser padres a muchas parejas infértiles. No cabe duda de que la ICSI salva muchas fases del proceso de fecundación normal y, si tenemos en cuenta que ciertas formas de esterilidad masculina existe una base genética, es lógica la preocupación sobre el riesgo de transmitir alteraciones genéticas a la descendencia⁽¹⁴⁵⁾.

Los resultados del diagnóstico prenatal y seguimiento pediátrico de más de 3.000 niños nacidos tras ICSI han resultado tranquilizadores al confirmar que no existió un aumento significativo del número de malformaciones mayores, siendo éste inferior al 3%. Sin embargo, el índice de anomalías cromosómicas detectadas por diagnóstico prenatal hasta el momento (1,6%), fue casi tres veces superior al esperado^(146, 147). Este incremento en anomalías cromosómicas, tanto familiares, como de-novo, no parecen depender de la propia técnica, sino de las propias características de la población infértil⁽¹⁴⁸⁾. Sin embargo, algunos autores sí que han sugerido un aumento de las malformaciones asociadas a ICSI⁽⁹⁸⁾, mientras que otros no han encontrado dicho aumento en comparación con las gestaciones tras FIV^(149, 150).

Dos alteraciones genéticas de imprinting se han relacionado con las técnicas de reproducción asistida^(151, 152). El imprinting genómico consiste en la expresión diferente que tienen diversos genes según la procedencia materna o paterna. Determinados genes parecen expresarse de forma distinta según hayan sido heredados del padre o de la madre, o bien, que para una adecuada expresión de ciertos genes, es preciso que las dos dotaciones haploides del embrión una proceda del padre y otra de la madre, es decir, que exista un balance o equilibrio. En los progenitores, durante la gametogénesis, determinados genes específicos son marcados (imprinting) de manera diferente y se mantienen así durante el desarrollo, lo que se traduce en una expresión distinta de dichos genes en las células somáticas del

embrión y del adulto. Este marcado se produce por metilación 5' en residuos de Citosina en el DNA. Esta metilación es reversible mediante el proceso inverso (desmetilación) que se produce cuando los genes "silenciosos" han de ser reactivados. El imprinting genómico es crítico para el normal desarrollo y su disrupción durante la gametogénesis o en las etapas tempranas del desarrollo puede llevar a desajustes genéticos importantes⁽¹⁵³⁾.

Las alteraciones se que han asociado con las TRA⁽¹⁵⁴⁾ son el síndrome de Beckwith-Wiedemann (SBW) y el síndrome de Angelman. En el SBW se ha observado un déficit de metilación en la zona KvDMR el gen KNQ1. Está caracterizado por un gran crecimiento prenatal, defectos de la pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical...), hipoglucemia neonatal, hemihipertrofia, malformaciones en los oídos, y macroglosia. Estos niños tienen aumentado el riesgo de desarrollar tumores en la infancia, como e tumor de Wilms y el hepatoblastoma. Los niños con SBW tiene 18 veces más probabilidades de haber sido concebidos mediante una técnica de reproducción asistida. No obstante, el riesgo es bajo (1/4000)⁽⁸⁵⁾.

El síndrome de Angelman⁽¹⁵⁵⁾, es otro raro desorden de imprinting consistente en la pérdida de la metilación en SNRPN del alelo materno. Está caracterizado por retraso mental severo, ataxia, hiperreflexia e hipotonía. No está claro si la mayor incidencia de estas alteraciones son resultado de las TRA por sí mismas, de los fármacos utilizados ó de los medios de cultivo⁽¹⁵⁶⁾.

Otros trabajos han descrito asociación entre las TRA y el retinoblastoma y el síndrome de Russell-Silver. Se considera que podrían estar relacionados con los mismos mecanismos de "imprinting". El retinoblastoma tiene una frecuencia de 1:17.000 en la población general pero se encuentra aumentado de 5 a 7 veces tras una TRA. Otros estudios no han encontrado dicha asociación⁽¹⁵⁶⁾.

Las causas por las que se han asociado estas malformaciones con las TRA son variables y complejas de delimitar⁽¹⁵⁷⁾, primero por las propias alteraciones intrínsecas/genéticas de la pareja y en segundo lugar por las causas que pueden ser aplicables a las propias TRA como por ejemplo:

- Introducción en la ICSI no sólo del pronúcleo del espermatozoide en el citoplasma del ovocito, sino del acromio y enzimas que podrían alterar los mecanismos de la homeostasis celular.
- Posible destrucción mecánica del huso mitótico durante la ICSI.
- Medios de cultivo utilizados. En experimentación se ha vinculado con problemas en el contenido de metionina.

- Estimulación ovárica para producir una sobreovulación podría actuar sobre ovocitos inmaduros, provocando dichos problemas de “imprinting” y otras alteraciones cromosómicas.

Se han comparado los resultados perinatales entre las gestaciones obtenidas mediante FIV vs. las obtenidas mediante ICSI⁽¹⁴⁹⁾. En un estudio prospectivo en el que se analizaron los datos del embarazo, del recién nacido a los 2 meses, al año y a los dos años de 2840 niños tras ICSI (1991-1999) y de 2955 niños tras FIV (1983-1999) observaron tasas similares de gestaciones múltiples. No hallaron diferencias en las complicaciones perinatales (**Tabla 25**), excepto en mayor tasa de prematuridad en las gestaciones tras ICSI, debido a la mayor incidencia de pretérminos en gestaciones múltiples en ICSI que en FIV ($p=0.046$). Las malformaciones mayores (definidas como aquellas que causan impedimento funcional o requieren corrección quirúrgica) se observaron en 3,4% de los nacidos tras ICSI y el 3,8% tras FIV ($p=0,538$). Resultados similares obtuvieron al realizar el estudio de las gestaciones múltiples. No encontraron significación estadística en la frecuencia observada para las malformaciones mayores (3,8% ó 49/1301) en los recién nacidos en los que la concentración espermática era $<5.000.000$ espermatozoides/ml, comparados con el 2,8% (47/1635) en los casos en los que la concentración espermática era igual o mayor de 5 millones de espermatozoides/ml ($p=0.175$).

Otros autores sí que encontraron dos veces más riesgo de tener malformaciones mayores en los neonatos obtenidos tras ICSI en comparación con los obtenidos de forma espontánea. No encontraron diferencias con los obtenidos mediante FIV convencional⁽¹⁴³⁾. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de malformaciones mayores al analizar la motilidad del esperma (1,86% malformaciones en los casos con motilidad $\geq 50\%$ vs 3,77% si la motilidad era $< 50\%$; $p=0.028$)

En el estudio de las malformaciones menores, se encontró mayor incidencia en los casos tras FIV (71%) que en los de ICSI (66%) debida al mayor número de malformaciones en gestaciones gemelares del grupo de FIV, posiblemente relacionado con la mayor proporción de muy bajo peso, hallado en estas gestaciones que aumenta el número de anomalías como defectos del septo atrial, persistencia del ductus arterioso o hernias inguinales⁽¹⁴³⁾.

Tabla 25. Mortalidad perinatal y neonatal en ICSI y en FIV.

	ICSI					FIV				
	Únicos	Gemelares	Triples	Total	%	Únicos	Gemelares	Triples + cuádruple	Total	%
Nacidos vivos	1494	1233	113	2840	98,3	1547	1259	145+4	2955	98,7
Fetos muertos	19	26	4	49	1,70 ^a	6	30	4	40	1,33 ^a
Muertos neonatales precoces	0	4	1	5	0,18 ^b	6	20	4	30	1,02 ^b
Muertos neonatales tardíos	1	5	0	6	0,21	5	6	5	16	0,54
Muertos infantiles	2	11	2	5	0,53 ^c	12	30	9	51	1,73 ^c
Mortalidad perinatal	19	30	5	54	1,87 ^d	12	50	8	70	2,33 ^d

Fuente: *Bonduelle et al.2002*

^a No diferencias significativas en fetos muertos entre ICSI y FIV ($p=0,241$)

^b Mayor mortalidad neonatal en FIV comparados con ICSI $p<0,001$

^c Más muertes infantiles en FIV comparado con ICSI $p<0,001$

^d Mayor tasa de mortalidad perinatal FIV comparado con ICSI. No estadísticamente significativa $p=0,238$.

1.9. COMPARACION SEGÚN LAS CARACTERISTICAS DE LAS TRA. ESTUDIO DE LOS RESULTADOS DE LAS TECNICAS DE FIV/ICSI COMPARADO CON LA IA.

Mediante la transferencia de múltiples embriones al útero se aumentarían las tasas de gestación pero a su vez conllevaría un el desarrollo de un número inaceptable de gestaciones múltiples⁽¹⁵⁸⁾. Desafortunadamente, las gestaciones múltiples no sólo provienen de las técnicas de FIV e ICSI, sino también de la inducción farmacológica de la ovulación y la inseminación intrauterina.

Una parte importante de las gestaciones múltiples son las debidas a la estimulación ovárica con gonadotropinas o citrato de clomifeno unido o no a la inseminación artificial. Las técnicas de estimulación ovárica con gonadotropinas o clomifeno junto a inseminación artificial son aceptadas generalmente como una primera línea de tratamiento en los casos de esterilidad debida a causa ovárica (desórdenes ovulatorios), endometriosis leves, infertilidad de origen desconocido y

factor masculino de grado leve/moderado⁽¹⁵⁹⁾. Dado que se trata de un procedimiento con éxitos demostrados, más sencillo, menos invasivo y más económico que las técnicas de FIV se ha convertido hoy en día un uno de los tratamientos de reproducción asistida más usado en el mundo entero.

La razón por la que se atribuyen peores resultados perinatales en las gestaciones mediante IA en comparación con las espontáneas todavía es desconocida pero puede ser debida a la propia técnica (inseminación intrauterina), a las medicaciones utilizadas o a la propia infertilidad per se^(160, 161)

Existen pocos artículos que comparen las gestaciones gemelares en dos grupos según sean tras IUI o tras FIV/ICSI con resultados contradictorios⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. JUSTIFICACION.

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 encuentre garantizada. Cuando todo el resto de medidas fracasan, la utilización de las TRA se presentan 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)⁽¹⁶⁵⁾. Las TRA pueden dar lugar a gestaciones múltiples hecho que, con frecuencia, es infravalorado por la pareja estéril.

El embarazo gemelar es una de las situaciones de alto riesgo obstétrico a las que más frecuentemente se va a enfrentar el obstetra. Tan recientemente como en la década de 1980, el embarazo y parto de gemelos era una situación relativamente infrecuente, y los embarazos múltiples de mayor orden eran auténticas rarezas. Sin embargo, ello no disuadió a los clínicos y a los investigadores de evaluar el manejo de las gestaciones múltiples. Obviamente, la validez de muchos de estos estudios estaba limitada por la escasa muestra, que restaba potencia a la estadística. Desde principios de 1980, todo lo que se conocía acerca de la historia natural de los embarazos múltiples ha cambiado profundamente debido a la instauración de las TRA. Los embarazos múltiples iatrogénicos se producen en los países más desarrollados con frecuencias que se aproximan al 50% en gemelos y a más del 75% en los múltiples de mayor orden⁽¹⁶⁶⁾.

Las técnicas de reproducción asistida han sido desde sus comienzos objeto de debate ético, económico, político y social. Actualmente se define como éxito de una TRA el desarrollo y nacimiento de un feto sano pero se producen gestaciones y partos múltiples con mayor frecuencia que las observadas en gestaciones espontáneas. En las gestaciones obtenidas mediante TRA se han observado un aumento de los resultados adversos perinatales siendo el principal motivo del aumento de las complicaciones las propias gestaciones múltiples^(84, 70). Además, incluso las gestaciones simples tras TRA han sido relacionadas con peores resultados perinatales, incluyendo aumento de las inducciones del parto y de las cesáreas⁽⁹⁶⁾. También ha sido observado un aumento pequeño, pero significativo, en las anomalías congénitas estructurales y cromosómicas en las gestaciones simples tras TRA y varios casos han sugerido su asociación con alteraciones de imprinting genómico⁽¹⁴³⁾.

Derivado de los cambios sociales y de la implantación de las TRA, especialmente en los países desarrollados, nos enfrentamos a un importante problema de salud pública que según Blickstein et al.⁽¹⁶⁶⁾ se podrían resumir en estos dos puntos:

- El aumento de las gestaciones gemelares, y de los múltiples de mayor orden, ha conllevado de inmediato una significativa presencia de múltiples entre los prematuros y recién nacidos de bajo peso. El parto prematuro y las alteraciones del crecimiento son, de hecho, las consecuencias adversas más importantes de la llamada «epidemia» de gestaciones múltiples.
- En segundo lugar, mientras que en el pasado las madres tenían a su último hijo al final de la treintena, actualmente las mujeres están teniendo a su primer hijo a esta edad. Esta tendencia, asociada con el mayor requerimiento de fecundación aumenta desproporcionadamente el número de madres de múltiples entre las parteras más mayores. Inevitablemente, estas mujeres requieren con mayor frecuencia técnicas invasivas y no invasivas para excluir aneuploidías.

Pese a los riesgos reales asociados con el embarazo y el parto múltiple, las parejas estériles expresan, en no pocas ocasiones, un deseo desesperado de tener gemelos o trillizos y, así, completar instantáneamente su familia. Estas parejas deben ser correctamente informadas de los riesgos que entrañan tanto las gestaciones múltiples como de los riesgos específicos relacionados con las TRA⁽¹⁶⁷⁾.

En la revisión de la literatura, tanto nacional como internacional, un tema objeto de debate especialmente desde el inicio de los años 90, ha sido la observación de que las gestaciones gemelares-TRA presentaran más complicaciones obstétricas y perinatales que las gestaciones gemelares espontáneas^(116, 168).

A nivel nacional son pocos los autores que han analizado esta asociación⁽¹¹⁷⁾ y, usualmente, con tamaños muestrales pequeños al tratarse de los resultados recogidos por un solo centro. A nivel internacional los trabajos que analizaron un mayor tamaño muestral habían usado registros extrahospitalarios que, aunque hallan permitido englobar a un mayor número de gestaciones gemelares ya que generalmente eran estudios multicéntricos, agrupaban a mujeres que habían sido sometidas a diferentes protocolos de control gestacional^(87, 99).

En general, muchas publicaciones poseían criterios de inclusión y exclusión confusos. En la definición de grupo de riesgo, en algunas ocasiones, no se detallaba si se incluía la ICSI, la DO o la GIFT. Otros estudios han incluido gestaciones muy por debajo de la viabilidad fetal, como fue la semana 16^(109, 119) o en otros casos sólo se incluyeron los recién nacidos por encima de la semana 28 de gestación⁽¹⁴²⁾. Debido a

estas discrepancias en los criterios de inclusión se obtuvieron datos difícilmente comparables con nuestra población.

En la provincia de Zaragoza el Sistema Nacional del Salud y posteriormente el Sistema Aragonés de Salud han contemplado el derecho a la descendencia como un servicio a las parejas estériles/infértiles. Desde su creación, el Servicio de Reproducción Asistida del HUMS ha proporcionado atención y tratamiento a estas parejas. Es indudable que la demanda de estos tratamientos ha aumentado a lo largo de los años. Muestra de esto es el número de ciclos de TRA realizados en el HUMS que en el año 2001 fueron 405 ciclos de IAC/IAD y 199 transferencias de FIV/FIV-ICSI y en el año 2007 el número de ciclos ascendió a 710 en IAC/IAD y 492 transferencias de FIV/FIV-ICSI. Es innegable que el número de gestaciones múltiples han aumentado de forma concordante hasta que se iniciaron los procedimientos de transferencias selectivas.

Por lo tanto, acorde con la revisión precedente se resumen los puntos principales para la justificación de esta Tesis Doctoral:

- Debido al aumento de las gestaciones gemelares han aumentado los partos prematuros y los recién nacidos de bajo peso. Este dato puede considerarse un problema de Salud Pública que debe ser correctamente cuantificado.
- Las TRA, que se encuentran en permanente desarrollo, han conllevado un aumento de las gestaciones múltiples. Las gestaciones simples obtenidas mediante TRA han demostrado acumular más complicaciones que las gestaciones espontáneas. Se debe conocer si estos datos se reflejan también en las gestaciones gemelares - TRA.
- Actualmente, en el HUMS de Zaragoza no existe un registro informático detallado de las complicaciones obstétricas ni de los factores de riesgo de la población gestante atendida, así, en primer lugar sería interesante definir las características de nuestra población, y la incidencia de las diferentes complicaciones obstétricas en un grupo tan complejo como es el embarazo gemelar.
- Por tanto, de cara a una aplicación práctica, con los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral serán de aplicabilidad práctica que se verá reflejada en los beneficiarios potenciales de este trabajo que son:
 - Las parejas que, al someterse a un ciclo de TRA, se les notifica que esperan una gestación gemelar ya que se les podrá informar correctamente de las complicaciones específicas.
 - Los facultativos del HUMS y obstetras en general ya que creemos que será de gran interés poseer datos de referencia propios, considerando el

nivel medio socioeconómico y el control gestacional regular a la que son sometidas la gran mayoría de las gestantes.

- La sociedad científica que aplique la práctica médica de la “medicina basada en la evidencia” al documentarse la prevalencia, características e implicaciones de estas gestaciones de alto riesgo.

2.2. OBJETIVOS.

2.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL.

- El análisis retrospectivo de la evolución del embarazo en gestaciones gemelares en el HUMS de Zaragoza permitirá demostrar si existen diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones obstétricas tales como prematuridad, RCIU, BPN, EHE, alteraciones del volumen de líquido amniótico, diabetes gestacional, índice de cesáreas y muerte fetal en las pacientes que se han sometido a una TRA en comparación con los embarazos gemelares espontáneos.

2.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- Aportar datos al conocimiento de la población controlada en nuestro medio, profundizando en los factores de riesgo médicos y obstétricos prenatales que presentan. Estos datos se estudiarán tanto en global como de forma específica en las pacientes que se someten a una TRA.
- Mediante el estudio pormenorizado de las historias clínicas conocer la incidencia real de las diferentes complicaciones obstétricas y perinatales en las gestaciones gemelares atendidas en nuestro centro.
- Investigar si existe un riesgo adicional de complicaciones obstétricas y peores resultados perinatales en las gestaciones gemelares obtenidas mediante FIV/ICSI en comparación con las obtenidas mediante IA.

3. HIPOTESIS DE TRABAJO

3.1. HIPOTESIS GENERAL.

Será posible con este estudio documentar la incidencia de resultados adversos obstétricos y perinatales en la población con gestaciones gemelares resultantes de la aplicación de una TRA y en las gestaciones espontáneas.

3.2. HIPOTESIS OPERATIVAS.

En base a sugerencias bibliográficas para el análisis de de las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA se consideran dos hipótesis:

- Como **Hipótesis nula (H_0)** se plantea que no existen diferencias estadísticamente significativas ó si existen, éstas pueden ser atribuidas al azar ó a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos entre el grupo control (constituido por las gestaciones gemelares espontáneas) y el grupo de riesgo (constituido por las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA), en la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales incluyendo entre estas: RCIU, diabetes gestacional, APP, RPM, EHE, alteraciones del líquido amniótico, malformaciones fetales, prematuridad, BPN, incidencia de cesáreas, diferencia de pesos entre los gemelos >20%, y mortalidad perinatal.

- Como **Hipótesis alternativa (H_1)** se establece que sí existen diferencias significativas que no pueden ser atribuidas al azar ó a la variabilidad inherente a los fenómenos biológicos entre el grupo control (constituido por las gestaciones gemelares espontáneas) y el grupo de riesgo (constituido por las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA), en la incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales incluyendo entre estas: RCIU, diabetes gestacional, APP, RPM, EHE, alteraciones del líquido amniótico, malformaciones fetales, prematuridad, BPN, incidencia de cesáreas, diferencia de pesos entre los gemelos >20%, y mortalidad perinatal.

Estas dos hipótesis son mutuamente excluyentes. Sólo existen dos decisiones posibles: rechazar la hipótesis nula (H_0), aceptando la hipótesis alternativa (H_1); o bien no rechazar la hipótesis nula (H_0) y sí rehusar la hipótesis alternativa (H_1).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

Esta tesis se fundamentó en la realización de un estudio analítico observacional de cohortes históricas⁽¹⁶⁹⁾. La cohorte de riesgo, o expuesta, fue integrada por los embarazos gemelares concebidos mediante TRA que finalizaron la gestación desde enero de 2001 hasta diciembre de 2007 (ambos inclusive) en el HUMS. La cohorte de control fue la formada por las gestaciones gemelares concebidas de forma espontánea que finalizaron la gestación durante el mismo periodo en el HUMS.

Como TRA se incluyó a las gestaciones obtenidas mediante:

- Inducción farmacológica de la ovulación y coito dirigido.
- Inseminación artificial conyugal (IAC).
- Inseminación artificial con semen de donante (IAD).
- Fecundación in vitro (FIV).
- Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

Para la realización de este estudio se excluyeron los embarazos gemelares resultantes de la aplicación de técnicas de reducción embrionaria o de muerte embrionaria-fetal intraútero y las gestaciones gemelares que, durante el período de tiempo considerado, finalizaron de modo prematuro antes de la semana 22. Se exigió como criterio de inclusión, que siguieran control gestacional regular en una consulta especializada de medicina materno-fetal.

Se efectuó una revisión retrospectiva de las historias clínicas 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 y finalización del embarazo. En el caso de que se trataran de gestaciones provenientes de una TRA se revisó la carpeta específica del Servicio de Reproducción Asistida Humana, incluida en la historia clínica, con especial atención al motivo por el que la pareja acudió a la consulta, los antecedentes médico-quirúrgicos de la paciente, si precisó alguna intervención quirúrgica por patología útero-ovárica a lo largo del periodo en el que se sometió al tratamiento que se indicara de IAC/IAD ó de FIV/FIV-ICSI.

Como era esperable, por las características de las pacientes que se han sometido a una TRA, las muestras no resultaron homogéneas para factores de riesgo obstétrico tales como edad materna y antecedentes reproductivos. Se comprobó la homogeneidad de las muestras para otros factores como los antecedentes médico-quirúrgicos y hábitos tóxicos. Se efectuó un estudio descriptivo de las complicaciones obstétricas y resultados perinatales hallados en cada grupo, valorando si existían diferencias estadísticamente significativas.

4.2. AMBITO DE ESTUDIO.

El estudio se ha desarrollado en la ciudad de Zaragoza, quinta en población del país y primera de Aragón. La provincia de Zaragoza tiene una extensión de 17.274 Km² y constituye el 36% de la superficie de Aragón (47.720 Km²) y el 3,42% de la superficie de España. La población total de la provincia de Zaragoza, en el año 2008, fue de 955.323 habitantes. Según los datos del padrón municipal de la ciudad de Zaragoza del 2008 la población de ésta capital era de 682.283⁽¹⁷⁰⁾.

El HUMS es un hospital terciario de Zaragoza cuya maternidad asiste a las Áreas de Salud 2 y 5 del mapa sanitario de la Comunidad Autónoma de Aragón, correspondientes a los Sectores de Zaragoza I y II de la provincia. Se atiende, de forma directa, a una población de 530.510⁽¹⁷¹⁾. Este centro es hospital de referencia de Neonatología y Cirugía Pediátrica de la Comunidad Autónoma de Aragón, La Rioja y Soria.

La consulta de Medicina Materno-Fetal que se halla situada en este hospital, realiza el control gestacional de, entre otras patologías, las gestaciones múltiples.

Las pacientes fueron remitidas a la consulta de Medicina Materno-Fetal desde:

- El Servicio de Reproducción Asistida Humana del HUMS. Según se encuentra protocolizado se realizó, en caso de ausencia de menstruación en los 15 días siguientes a la transferencia, determinación de β -hCG (**tablas 26, 27 y 28**). En los casos en los que la prueba de embarazo fue positiva se solicitó una ecografía, para la confirmación de embarazo clínico, a las 4 semanas de la transferencia. Con esta ecografía se logró una correcta datación de la gestación, se identificaron a las gestaciones múltiples y se descartaron las gestaciones ectópicas o abortos.
- Las consultas de tocología de los Centros Médicos de Especialidades (CME) que dependen del HUMS. Estos centros son: CME Grande Covián, CME San José, CME Ramón y Cajal. Tras la primera visita por parte del tocólogo se solicitó la primera ecografía en la semana 11/13 coincidiendo con la ecografía realizada para detectar marcadores ecográficos de cromosomopatías.
- Servicio de Urgencias del HUMS. Cuando tras acudir las pacientes, por alguna patología, al Servicio de Urgencias fue precisa la realización de una ecografía que conllevó el diagnóstico de gestación múltiple. Estas pacientes fueron remitidas con el informe de urgencias a la consulta de medicina materno-fetal.

- Si la gestación gemelar se detecto en un centro privado las pacientes fueron remitidas a la consulta de medicina materno-fetal a través de su tocólogo del CME.

4.3. GRUPOS DE ESTUDIO.

4.3.1. COHORTE DE RIESGO.

Considerando la existencia de un factor de riesgo (uso de las técnicas de reproducción asistida), que cause peores resultados obstétricos y perinatales, se conformó la cohorte expuesta o de riesgo con las gestantes que se ajustaron a los requisitos nombrados a continuación:

- CRITERIOS DE INCLUSION:

- Gestación gemelar obtenida tras la aplicación de una técnica de reproducción asistida definida como el empleo de métodos de manipulación de uno o ambos gametos para la consecución de un embarazo, independientemente de la causa de esterilidad y del grado de manipulación⁽¹⁶⁷⁾. Como tales se estudiaron las gestaciones gemelares obtenidas tras: estimulación ovárica farmacológica y CD, IAC, IAD, FIV ó ICSI.
- Control gestacional regular en una consulta especializada.
- Finalización del embarazo en el HUMS de Zaragoza entre los años 2001 y 2007 (ambos inclusive).

- CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Gestación múltiple de tres ó más fetos.
- Gestaciones gemelares resultantes de la aplicación de técnicas de reducción embrionaria ó de la muerte embrionaria ó fetal intraútero.
- Control irregular del embarazo, con incumplimiento del número de visitas protocolizado.
- Finalización de la gestación gemelar de modo prematuro, antes de la semana 22 de embarazo.
- Finalización del embarazo en otro centro hospitalario.
- Extravío de la historia clínica.

- Gestaciones gemelares remitidas desde otros centros por patología fetal y/o prematuridad.
- Gestación tras donación de ovocitos.

Tabla 26. Protocolo de indicación de IAC ó IAD en el Servicio de Reproducción Asistida Humana del HUMS.

- Entrega del consentimiento informado.
- En caso de oligoamenorrea, se programa inicio de ciclo con estroprogestativos o progestágenos sólo.
- Citación en los 5 primeros días del ciclo siguiente.
- Primera consulta:
 - Ecografía transvaginal para valorar el número y tamaño de folículos antrales, así como para descartar patología útero-ovárica reciente.
 - Prescripción de recetas autorizadas por Inspección Médica.
 - Orden de inicio de pauta estimulante de la ovulación con FSH o FSH-LH, recombinantes, desde el 5º día del ciclo, según protocolo.
- Primer control y sucesivos del ciclo de IAC ó IAD:
 - Control cada 3 ó 4 días desde inicio del ciclo.
 - Ecografía transvaginal seriada.
 - Inducción de la ovulación con hCG recombinante ó análogo de la GnRH coincidiendo con folículo dominante de 18-20 mm.
 - Programación de la IAC ó IAD a las 36 horas tras hCG.
 - Programación de la recogida y entrega de la muestra de semen en Laboratorio de Embriología.

Tabla 27. Protocolo de inseminación artificial: IAC-IAD IAD en el Servicio de Reproducción Asistida Humana del HUMS.

- Recogida del consentimiento informado firmado.
- Inyección subcutánea diaria de gonadotropinas recombinantes (r-FSH y ocasionalmente r-LH asociada) a partir del 5º día del ciclo.
- Ecografía transvaginal seriada durante 4 días para evaluar el número, tamaño de los folículos y grosor endometrial.
- Ajuste de dosis de gonadotropinas y control sucesivo (media de 4 controles).
- Duración media del estímulo 6-10 días,
- Inducción de la ovulación con r-hCG o agonistas de la GnRH, 36-38 horas antes de programar la inseminación artificial.
- Inseminación propiamente dicha en consulta:
 - Visualización del cérvix mediante espéculo.
 - Depósito del semen capacitado en cavidad uterina mediante catéter de

inseminación.

- Reposo de la paciente 30 minutos.
- Control inicial del embarazo:
 - A los 15 días post-inseminación determinación de β hCG en suero o test inmunológico de gestación en orina.
 - Si prueba de embarazo positiva control ecográfico a las 4 semanas de la inseminación.
 - Si aparece menstruación, reinicio del proceso en el siguiente ciclo menstrual hasta un máximo de cuatro

Con la finalidad de evitar el **Embarazo múltiple**, desde mayo del año 2004 se toman las siguientes medidas:

- Si se evidencian más de 3 folículos de 18 o más milímetros, se cancela el ciclo.
- Reconvertir en ciclo de FIV, si al menos tiene 5 folículos de 18 mm. o más.
- Punción de folículos numerarios por encima de 2.

Tabla 28. Protocolo de indicación de FIV/FIV-ICSI del Servicio de Reproducción Asistida Humana del HUMS.

- Entrega de documentación general explicativa del programa FIV/FIV-ICSI.
- Inclusión en lista de espera.
- Aviso por carta con dos meses de antelación.
- Primera consulta:
 - Solicitud de hemograma, bioquímica sanguínea, hemostasia y coagulación, colinesterasa, serologías (VIH, VHB, VHC), estudio hormonal (FSH y estradiol).
 - Práctica de ecografía endovaginal para valorar número y tamaño de folículos antrales y descartar patología útero ovárica reciente.
 - Revisión historia clínica de la paciente.
 - Valoración del seminograma y REM, en su caso.
- Segunda consulta:
 - Valoración de pruebas solicitadas en primera consulta.
 - Si inclusión en el Programa FIV/FIV-ICSI, se abre historia específica. Protocolo de estimulación ovárica.
 - Entrega de consentimientos informados.
 - Prescripción de recetas autorizadas por Inspección Médica.
 - Programación de análogo de la GnRH en la mitad de la fase lútea del ciclo previo.
 - Profilaxis antibiótica a ambos miembros de la pareja.
 - En caso de oligomenorrea se programa inicio de ciclo con estroprogestativos o progestágenos sólo.
- Inicio de ciclo de FIV/FIV-ICSI:
 - Recogida del consentimiento informado firmado
 - Coincidiendo con el tercer día de regla determinación de estradiol y control

- ecográfico (evaluación de frenado del análogo de la GnRH y ausencia de posibles quistes ováricos funcionales).
- Inicio pauta estimulante de la ovulación con FSH o FSH-LH recombinantes, según criterio y protocolo del Servicio.
 - Primer control y sucesivos del ciclo FIV/FIV-ICSI:
 - Cada 3-4 días desde el inicio del ciclo.
 - Determinación de estradiol y ecografía.
 - Modulación de dosis de gonadotropinas.
 - Inducción de la ovulación con r-hCG o análogo de la GnRH (si se empleó antagonistas de la GnRH), coincidiendo con folículo dominante de 18-20 mm. y estradiol sérico superior a 1.000 pg/ml y supresión del agonista/antagonista de la GnRH.
 - Programación de la captación ovocitaria a las 36 h. tras la administración de hCG.
 - Orden de ingreso.
 - Remisión de informe a Sección de embriología.
 - Capación ovocitaria:
 - Ingreso previo según protocolo.
 - Observación en cama.
 - Entrega de semen conyugal, salvo donantes.
 - Alta e información verbal del número de ovocitos obtenidos.
 - Transferencia de embriones:
 - En quirófano FIV, generalmente al día +3 y, excepcionalmente, al día +5, de la captación.
 - Prescripción de medicación de "apoyo" de la fase lútea con progesterona micronizada natural.
 - Control inicial de embarazo:
 - En caso de ausencia de menstruación en los 15 días siguientes a la transferencia.
 - Determinación de β -hCG.
 - Si prueba de embarazo positiva, solicitud de ecografía para confirmación de embarazo clínico, a las 4 semanas de la transferencia.
 - Emisión de informe del ciclo de FIV-FIV-ICSI.

Tabla 29. Protocolo de estimulación e inducción de la ovulación del Servicio de Reproducción Asistida Humana del HUMS.

- Inyección subcutánea, nasal o intramuscular de agonista de la GnRH (a-GnRH), desde la mitad de la fase lútea del ciclo previo al inicio del ciclo de FIV.
- Inyección subcutánea diaria de gonadotropinas recombinantes (r-FSH y, ocasionalmente r-LH asociada), generalmente desde el 3º día del ciclo.
- Determinaciones seriadas de estradiol durante 4 días (8h. en el Laboratorio de Bioquímica).

- Ecografía transvaginal seriada durante 4 días para evaluar el número, tamaño de los folículos y grosor endometrial.
- Ajuste de dosis de gonadotrofinas y control sucesivo (media de controles).
- Inyección subcutánea de antagonista GnRH, si ha lugar.
- Duración media del estímulo 10-12 días.
- Inducción de la ovulación con r-hCG o agonista de la GnRH, en caso de empleo de antagonista de la GnRH, 36 horas antes de programar la punción folicular.

4.3.2. COHORTE DE CONTROL.

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

- CRITERIOS DE INCLUSION:

- Gestación gemelar espontánea (esp).
- Control de la gestación regular en una consulta especializada.
- Finalización del embarazo en el HUMS de Zaragoza entre los años 2001 y 2007 (ambos inclusive).

- CRITERIOS DE EXLUSION:

- Gestaciones gemelares resultantes de la aplicación de técnicas de reducción embrionaria ó de la muerte embrionaria ó fetal intraútero.
- Control irregular del embarazo, con incumplimiento del número de visitas protocolizado.
- Finalización de la gestación gemelar de modo prematuro, antes de la semana 22 de embarazo.
- Finalización del embarazo en otro centro hospitalario.
- Extravío de la historia clínica.

4.4. PROTOCOLOS DE CONTROL Y SEGUIMIENTO DEL EMBARAZO GEMELAR.

En todas las gestantes incluidas en el estudio se aplicó el protocolo obstétrico asistencial existente en el HUMS, siendo éste concordante con los protocolos y los documentos de consenso emitidos por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia⁽¹⁹⁾. En cada visita se contemplaba la exploración física general u obstétrica

de la paciente (si era necesario), medición del peso y tensión arterial y pruebas de laboratorio correspondientes a cada trimestre de gestación.

En cuanto al diagnóstico prenatal, se les ofertó la realización del cribado de Síndrome de Down y DTN (cribado de segundo trimestre) si la edad, en el momento del parto, era menor a 35 años. La amniocentesis se aconsejaba (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 ansiedad de la paciente, hallarse marcadores ecográficos de cromosopatía, tener 35 años o más, o en el caso de un cribado bioquímico de alto riesgo.

De esta forma, el seguimiento de las gestaciones gemelares se realizó, mediante control en consulta del siguiente modo (**tabla 30**):

Tabla 30. Procedimientos específicos para el control de la gestación gemelar recogidos en el protocolo del HUMS, consulta de Medicina Materno-Fetal.

A. Control prenatal.

En la primera visita se comienza la historia obstétrica donde son recogidos los antecedentes familiares y personales, antecedentes médico-quirúrgicos y antecedentes reproductivos. Se indican los hábitos tóxicos y alergias de la paciente. En la primera exploración se recogen las constantes, peso y talla de la paciente. Se realiza una citología cervico-vaginal si la misma no ha sido realizada en los últimos dos años. Además se informa a las pacientes sobre:

- A.1. **Educación e información** precoz de los riesgos maternos y fetales. Especial atención a la amenaza de parto prematuro.
- A.2. **Actividad física.** Restricción a partir de la segunda mitad de gestación con reposo relativo, evitando la actividad laboral y las relaciones sexuales.
- A.3. **Nutrición y suplementación.** En la gestación gemelar existe un aumento en los requerimientos calóricos, proteínicos, minerales y vitamínicos por lo que además de indicar una dieta saludable se aportan suplementos de:
 - A.3.1. Suplemento diario de 300 kilocalorías en la dieta.
 - A.3.2. Suplementos de yodo, hierro y folatos.

B. Diagnóstico prenatal

B.1. Despistaje de anomalías cromosómicas:

Los tests de despistaje para síndrome de Down utilizados en fetos únicos, han demostrado ser aplicables a gemelos, pero el rendimiento pudo ser inferior cuando en la comparación con ellos.

B.1.1. Los riesgos maternos por la edad para anomalías cromosómicas, dependen de la cigosidad. En embarazos dicigóticos, el riesgo de fondo para cada gemelo, es el mismo que para embarazos de feto único. Por ello, la posibilidad de que al menos uno de los fetos se encuentre afectado, es el doble que en un embarazo simple. En gestaciones monocigóticas, el riesgo de anomalías cromosómicas es el mismo que para embarazos de feto único.

B.1.2. Usando una combinación de edad materna y bioquímica en suero materno en el segundo trimestre, la tasa de detección para síndrome de Down se ha estimado alrededor del 45%, con una tasa de falsos positivos del 5%. Usando la edad materna y la translucencia nuchal del primer trimestre, puede obtenerse un riesgo individual para cada feto. La sensibilidad y la tasa de falsos positivos para síndrome de Down en gemelos bicoriales, es similar a las gestaciones de feto único. Sin embargo es mayor en gemelos monocoriales ya que la translucencia nuchal es un signo precoz de transfusión feto-fetal.

B.1.3. Con la combinación de edad materna, bioquímica en suero materno de primer trimestre y la translucencia nuchal, la tasa de detección para síndrome de Down se aproxima al 75%(85-90% en fetos únicos), con una tasa de falsos positivos de casi un 7% por feto.

B.2. Despistaje para anomalías estructurales.

B.2.1. Los embarazos monocigotos se han asociado con un incremento en 2-3 veces del riesgo de malformaciones congénitas con respecto a las gestaciones de feto único.

B.2.2. La frecuencia de malformaciones congénitas es similar en los dicigotos a la de los fetos únicos.

B.3. Procedimientos invasivos de diagnóstico prenatal:

La determinación de la corionicidad resulta de gran importancia para el planteamiento de un procedimiento invasivo. Se debe determinar por ecografía la localización de la membrana de separación, fetos, placentas, inserciones cordonales y sexo fetal. Si la monocorionicidad es segura, la obtención de una única muestra sería suficiente, excepto si existe alguna anomalía estructural en cualquiera de los dos fetos.

B.3.1. Amniocentesis. En el caso de las gestaciones biamnióticas se deben emplear diferentes agujas para cada feto, con inserción por separado y de forma secuencial. Siempre se debe realizar bajo guía ecográfica.

B.3.2. Biopsia corial. Para su correcta ejecución es esencial la perfecta localización de placentas y fetos. Se deben emplear agujas distintas para cada placenta. La aspiración cerca de la inserción cordonal puede ayudar si las placentas están unidas. El mayor problema de esta técnica erradica en el error de muestra y la contaminación cruzada.

B.4. Feticidio selectivo.

En el 1-2% de los embarazos gemelares existe una anomalía mayor, que afecta a uno de los fetos.

B.4.1. Gestaciones bicoriales. El manejo conservador parece la alternativa más razonable en caso de anomalías letales (anencefalia, trisomía 18, etc). Si se opta por el feticidio, el procedimiento más seguro parece la inyección de cloruro potásico en el corazón o en el cordón del feto afecto. El riesgo de interrupción de la gestación es alrededor de un 7%.

B.4.2. Gestaciones monocoriales. Si la anomalía se asocia a un riesgo de muerte fetal, puede provocar un daño hipóxico-isquémico en gemelo sano, por la comunicación vascular entre los dos fetos. Por ello, el feticidio⁽¹⁷²⁾ se debe realizar mediante la oclusión permanente del flujo a través del cordón. Los riesgos son mucho mayores que en el de gemelos bicoriales.

C. Monitorización ecográfica.

El control ecográfico de las gestaciones gemelares depende, fundamentalmente, de la corionicidad. En todas las ecografías que se realicen a lo largo de la gestación, se debe medir la longitud del cérvix por vía transvaginal.

C.1. Gestaciones monocoriales:

C.1.1. Ecografía en la semana 12. Se realiza: comprobación de la viabilidad, diagnóstico de la corionicidad, estudio de la translucencia nucal, biometría y doppler si procede.

C.1.2. Ecografía semanas 14 a 26. Se realiza el estudio de la morfología fetal y diagnóstico precoz de las principales complicaciones de las gestaciones monocoriales: TFF y RCIU.

- C.1.2.1. Semanas 14, 16, 18, 22 y 24: determinación de contorno abdominal y cuantificación del líquido amniótico.
- C.1.2.2. Semana 20: morfología fetal, biometría y estudio doppler.
- C.1.2.3. Semana 26: determinación de biometría fetal y estudio doppler.

C.1.3. Por encima de semana 26, si no aparecen complicaciones, el riesgo fetal se equipara a las gestaciones bicoriales, el control ecográfico se continua de la siguiente forma:

- C.1.3.1. Semana 28: perímetro abdominal y cuantificación de líquido amniótico.
- C.1.3.2. Desde semana 30 hasta el parto, cada 2 semanas, biometría fetal y estudio doppler.

C.2. Gestaciones bicoriales.

- C.2.1. Semana 12. Viabilidad, diagnóstico de corionicidad, biometría y translucencia nucal.
- C.2.2. Semana 20 a 22: morfología fetal y biometría.
- C.2.3. Semanas 24, 28 y 32: biometría fetal e ILA. Doppler si existen anomalías.
- C.2.4. Desde semana 32 hasta el parto, de forma quincenal biometría fetal e ILA y estudio doppler si hay complicaciones. Determinación de posiciones fetales para la planificación de la vía de parto.

D. Control del bienestar fetal.

- D.1. **Test basal.** Comienzo en la semana 36 de embarazo en las gestaciones bicoriales y en la 34 en las monocoriales. Si existen complicaciones, comienzo con el diagnóstico y periodicidad según la patología.
- D.2. **Índice de líquido amniótico, perfil biofísico y estudio doppler.** Simultáneamente con el seguimiento ecográfico.

E. Control analítico materno.

- E.1. Primer trimestre: bioquímica, hematimetría, serologías, grupo y Rh y orina básica.
- E.2. Segundo trimestre: bioquímica, hematimetría, serología toxoplasma si procede, orina básica. Se realiza el cribado de diabetes gestacional. De acuerdo con las recomendaciones de la SEGO se realiza un test de cribado (test de O'Sullivan) para seleccionar a aquellas mujeres que presentaron mayor probabilidad de tener positiva la curva de sobrecarga oral de glucosa⁽¹⁷³⁾. El test de O'Sullivan consistió en determinar la glucemia plasmática una hora después de haber administrado 50 gr. de glucosa por vía oral. Se consideró test positivo cuando los valores son iguales o superiores a 140 mg/dl y obliga a la realización de una curva de glucemia. En el test de sobrecarga de glucosa (PTOG) se administran 100 g de glucosa y se mide la glucemia en ayunas, a la hora, a las 2 y a las 3 horas tras su administración.
- E.3. Tercer trimestre: bioquímica, hematimetría, hemostasia, serologías toxoplasma si procede y VIH, VHB y VHC en mujeres con prácticas de riesgo. Orina básica. Repetición de la PTOG en caso de considerarse necesario por la evolución clínica.
- E.4. Toma de exudado vagino-rectal para cultivo: no más tarde de la

semana 35 de gestación.

En el 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 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, la medicación administrada. Se indicaron las alteraciones de la frecuencia cardiaca de ambos fetos y si fueron precisas técnicas que favorezcan el bienestar fetal. También se cumplimentó en caso de realizarse una cesárea electiva señalando la indicación de la misma.
- Test prenatal: recogió la información sobre los antecedentes médicos y reproductivos maternos, la existencia de factores de riesgo gestacionales ó de marcadores de riesgo intraparto.
- Epicrisis del parto: En este formulario se indicó el número de fetos, el modo de comienzo del parto y su indicación, en caso de ser una inducción, duración de la dilatación y del período de 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. A partir del año 2005 se recogió el Ph arterial del neonato.
- Asistencia al recién nacido: figuraron los apellidos y 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 HUMS fue de 48 - 72 horas en el caso de parto vaginal y de 5 – 6 días si la finalización del parto fue mediante cesárea. Al alta se le entregaba a la paciente el correspondiente informe sobre el parto y puerperio y otra

copia quedaba en la historia clínica. Para la revisión puerperal se remitía a las pacientes a su CME donde se efectuaba aproximadamente 40 días tras la finalización del embarazo.

4.5. METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION.

4.5.1. FUENTES DE DATOS UTILIZADAS.

Se consultó el “*Registro de partos*” de la Sección de Paritorio y Urgencias del HUMS, en el que se recogen cada parto y sus principales características, para seleccionar los partos múltiples de cada año.

Se realizó una exhaustiva revisión de cada una de las historias clínicas de las pacientes con embarazos y partos múltiples. Las historias fueron solicitadas por escrito al Servicio de Archivos Clínicos del HUMS. Se revisaron todas las historias de la muestra inicial con el fin de definir si cumplían, o no, los criterios de inclusión.

Se revisó la base de datos informatizada de “Mortalidad Perinatal” (formato Access) de la “Comisión de mortalidad perinatal”. Esta comisión se reúne de forma trimestral y analiza las causas y la anatomía patológica de cada una de las muertes perinatales que ocurren en el HUMS. Cada una de las necropsias realizadas se deben acompañar de una autorización firmada por los padres y, en los casos en los que la muerte se produjera anteparto o intraparto de un informe del facultativo que atiende el mismo. Cuando se detectó que alguna de las pacientes incluidas en el estudio figuraba en este archivo informático se analizaron las causas de la muerte feto-neonatal, horas de vida del neonato, causas maternas y feto-neonatales de la muerte y, en caso de que existiera autopsia, se consultó a través de la Intranet del propio hospital el informe elaborado por el Servicio de Anatomía Patológica.

Se consultó la base de datos informatizada (formato “Access”) del Servicio de Reproducción Asistida para consultar el número de ciclos realizados por este Servicio en los años a estudio tanto de inseminaciones artificiales como de FIV/ICSI.

4.5.2. ALMACEN Y SOPORTE DE LA INFORMACION.

Se diseñó específicamente para esta investigación una hoja de recogida de datos donde eran transcritos todos los informes referentes a cada una de las pacientes obtenidos a partir de las fuentes antes mencionadas. Tras completar la recogida de datos se rechazaron aquellas pacientes de la muestra que no cumplieron los criterios de selección.

Toda la información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada utilizando la aplicación Statistics Process Social Sciences (SPSS) 15.0 para Windows para su análisis estadístico.

4.5.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.

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:** se calculó en años en la fecha probable de parto (variable cuantitativa discreta).
- **Antecedentes personales médicos de interés** (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Antecedentes reproductivos y quirúrgicos de interés** (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Tabaquismo** (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Consumo de alcohol y drogas** (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Talla baja materna** (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Índice de masa corporal** (variable cuantitativa ordinal).
- **Número de gestación actual** (variable cuantitativa discreta).
- **Número de partos previos** (variable cuantitativa discreta).
- **Número de abortos previos** (variable cuantitativa discreta).

Características de la gestación gemelar:

Las variables recogidas en relación con la gestación gemelar fueron:

- **Tipo de gestación:** Gestación espontánea, mediante estimulación de la ovulación, inseminación intrauterina u obtenida mediante técnicas de FIV ó ICSI (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Uso de técnicas de reproducción asistida** (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Corionicidad:** Gestación monocorial o bicorial (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Tipo de placentación y amnios** (variable cualitativa nominal no dicotómica).

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⁽¹⁷⁴⁾ con algunas puntualizaciones:

- **Síndrome de transfusión feto-fetal:** Secuencia polihidramnio-oligohidramnios que refleja un estado de poliuria por hipervolemia y de oligoanuria hipovolémica, respectivamente.
- **RCIU:** Situación que provoca un peso al nacimiento por debajo del percentil 10º para la edad gestacional. Se recogen las **semanas a las que se diagnosticó el retraso del crecimiento** (variable cuantitativa discreta).
- **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.
- **Amenaza de parto prematuro:** Presencia de contracciones uterinas (más de 4 contracciones en 20 minutos) acompañadas de modificaciones cervicales (borramiento cervical superior al 50%, dilatación cervical mayor de 1 cm. o cambios en la dilatación o en la longitud del cérvix tras exámenes seriados) que precisen de tratamiento tocolítico intravenoso. Además, en este estudio se recogió el éxito o el fracaso del tratamiento tocolítico considerando como éxito aquel tratamiento que logró la demora del parto, al menos, 48 horas. También se recogió, la **edad gestacional**, en semanas completas, **en la que se diagnosticó la app** (variable cuantitativa discreta).
- **RPM:** Rotura de las membranas amnióticas antes del inicio del parto. Sólo se incluyeron aquellos casos que ocurrieron antes de las 37 semanas completas de gestación.
- **EHE:** Incluye el aumento de tensión arterial (tensión arterial mayor ó igual a 140/90), la preclampsia (aumento de la tensión arterial que se acompaña de proteinuria y/ó edemas, después de la 20 semana de gestación); y la eclampsia (cuando se asoció a convulsiones, no atribuibles a otra causa).
- **Polihidramnios:** Exceso del volumen del líquido amniótico (más de 2 litros a término). Se definió, desde el punto de vista ecográfico, como un

Índice de Phelan de los cuatro cuadrantes superior a 24, mientras que para la bolsa única fue de 8.

- **Oligoamnios:** Existencia de un volumen de líquido amniótico inferior a 250 ml. Se definió, desde el punto de vista ecográfico, por un Índice de Phelan inferior a 5.
- **Anomalías en 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).
- **Incompetencia cervical:** Incapacidad del cérvix uterino para mantener el producto de la gestación.
- **Malfomación fetal:** Defecto estructural de un órgano, parte de un órgano ó de una región del organismo, que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal.
- **Porcentaje de la diferencia de pesos entre los gemelos:** Calculado como el peso del mayor menos el peso del menor dividido entre el peso del mayor feto. (Variable cuantitativa continua).

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).
- **Presentación fetal:** polo fetal en contacto con el estrecho superior de la pelvis materna (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Modo de inicio del parto** (variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Vía de parto** (Variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Indicación de la cesárea:** En el caso en el que la finalización de la gestación se realizase por esta vía (Variable cualitativa nominal no dicotómica).
- **Peso de cada uno de los recién nacidos** (Variable cuantitativa discreta).
- **Bajo peso al nacimiento:** Peso del neonato que oscila entre ≥ 500 g. y < 2500 g.. (Variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Diferencia de pesos entre los gemelos:** (Variable cuantitativa discreta).

- **Test de Apgar al minuto de vida de cada uno de los recién nacidos** (Variable cuantitativa discreta).
- **Test de Apgar a los cinco minutos de vida de cada uno de los recién nacidos** (Variable cuantitativa discreta). Se señalan los casos de Apgar a los cinco minutos de vida menor a 7 (variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Sexo del recién nacido:** Hombre ó Mujer (Variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Muerte fetal intraútero:** Aquella que acontece en fetos a partir de 500 gramos de peso ó mayores de 22 semanas de edad gestacional, antes de la expulsión completa de la madre, del producto de la concepción. (Variable cualitativa nominal dicotómica).
- **Muerte perinatal I** (estándar o internacional): 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).
- **Tasa de mortalidad perinatal II** : Número de nacidos muertos más el número de muertes neonatales precoces de niños con un peso al nacer de 500 g o más por 1000 nacidos (vivos y muertos) con un peso al nacer de 500g o más (Variable cualitativa nominal dicotómica).

4.5.4. ESTADISTICA 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 ó porcentajes⁽¹⁷⁵⁾.

4.5.5. ESTADISTICA INFERENCIAL.

El objetivo de la Inferencia Estadística es expresar, en términos probabilísticos, la incertidumbre de una información relativa a la población obtenida mediante la información directa de una muestra de la misma⁽¹⁷⁶⁾. En otras palabras, la finalidad de esta investigación ha sido encontrar las asociaciones estadísticas, resultantes del

seguimiento en el tiempo, a consecuencia de que los sujetos se hayan encontrado o no expuestos a una técnica de reproducción asistida.

Todos los procedimientos estadísticos se realizaron con el paquete integrado de análisis estadístico SPSS 15.0. Las técnicas estadísticas que se utilizaron se eligieron en virtud del número de variables a comparar y 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%.

- **MODELOS BIVARIANTES**

Son aquellos constituidos a partir de dos variables, una variable dependiente, y otra independiente⁽¹⁷⁷⁾.

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 Fisher 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 son 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 (e.s.) 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 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.**

Son aquellos en los cuales existe una única variable dependiente pero varias variables independientes⁽¹⁷⁸⁾. 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.

De esta forma, en nuestro estudio, para corregir las posibles interacciones entre las distintas variables, se procedió a la estimación del riesgo mediante la aplicación de las técnicas de análisis multivariante de regresión logística.

En los modelos multivariantes se detectó una variable dependiente dicotómica o variable exposición (gestaciones gemelares-TRA ó gestaciones gemelares esp.) y varias independientes, que podían ser tanto cuantitativas como categóricas. Las variables independientes para dichos modelos se seleccionaron en base a los análisis previos y a la evidencia en la bibliografía. Para su construcción se siguieron los siguientes pasos:

1. Selección de los posibles factores de confusión, por su relación con la variable exposición, según los resultados obtenidos en el análisis bivariante.
2. 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).
3. Se observaron en que 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.
4. 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.
5. 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.
6. Se obtuvo un riesgo ajustado para aquellas variables independientes que resultaron ser factores de confusión.

5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCION DE LAS MUESTRAS SELECCIONADAS.

Desde Enero de 2001 hasta Diciembre de 2007 se produjeron en el Hospital Universitario Miguel Servet 30.687 nacimientos de 29.889 partos. De éstos, 713 son nacidos de gestaciones gemelares y 38 de gestaciones triples. No se asistieron partos de cuatro o más fetos. En los años del estudio se ha asistido a un aumento de los partos en el HUMS en un 1,18%. De forma más llamativa han aumentado los partos múltiples que, desde el 2001 al 2007, prácticamente se han duplicado. La mayor proporción de las gestaciones múltiples la forman los embarazos gemelares. En la **tabla 31** se recoge la evolución del número de partos, número de recién nacidos, número de partos gemelares, triples y total de partos múltiples en los años de estudio.

Tabla 31. Número de partos, y distribución en función el número de fetos, asistidos en el HUMS de Zaragoza durante el periodo de estudio.

		Número de partos	Total de Recién Nacidos	Número partos Gemelares (%)	Número partos Trillizos (%)	Total múltiples (%)
Año	2001	3944	4029	69 (1,75 %)	5 (0,13 %)	74 (1,88 %)
	2002	4033	4125	88 (2,18 %)	2 (0,05 %)	90 (2,23 %)
	2003	4163	4274	97 (2,33 %)	7 (0,17 %)	104 (2,50 %)
	2004	4319	4437	100 (2,31 %)	9 (0,21 %)	109 (2,52 %)
	2005	4341	4456	106 (2,44 %)	3 (0,07 %)	109 (2,51 %)
	2006	4450	4580	120 (2,69 %)	5 (0,11 %)	125 (2,80 %)
	2007	4639	4786	133 (2,86 %)	7 (0,15 %)	140 (3,02 %)
	Total	29889	30687	713 (2,39 %)	38 (0,13 %)	751 (2,51 %)

Tras aplicar los criterios de selección establecidos, se excluyeron 151 gestaciones gemelares (21,18%). De los 562 embarazos gemelares a estudio conformaron la cohorte de riesgo ó expuesta 235 gestaciones (42,24%) y la cohorte control 327 gestaciones (57,76%). La **tabla 32** muestra el número de gestaciones incluidas y excluidas en los años del estudio. En la **tabla 33** se describen de forma pormenorizada los motivos de exclusión.

Tabla 32. Partos gemelares asistidos en el HUMS en del 2001 al 2007.

Año	Número partos gemelares	Incluidos	Excluidos
2001	69	57	12
2002	88	73	15
2003	97	86	11
2004	100	86	14
2005	106	69	37
2006	120	91	29
2007	133	100	33
Total	713	562	151

Tabla 33. Gestaciones gemelares excluidas en cada uno de los años del estudio.

Motivo de exclusión (nº casos)	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	Total
Traslado por patología o control gestacional en otro centro	9	12	8	9	25	20	21	104
Reducción embrionaria iatrogénica o espontánea	1	1	0	1	2	2	3	10
Mal control gestacional o falta de datos	1	2	2	2	6	4	4	21
Peso al nacer menor de 500 g ó de 22 semanas	1	0	1	2	2	2	1	9
Gestación tras donación de ovocitos	0	0	0	0	2	1	4	7
Total excluidos	12	15	11	14	37	29	33	151

5.1.1. COHORTE DE RIESGO

Las gestaciones obtenidas mediante la utilización de técnicas de reproducción asistida fueron 235. De estas en 25 casos (10,64%) se requirió una IAC/IAD, en 202 casos (85,96%) la gestación se obtuvo con la utilización de una técnica de FIV/FIV-ICSI y, en 8 ocasiones (3,40%), tras estimulación ovárica farmacológica y coito dirigido (CD). La estimulación ovárica farmacológica se realizó con gonadotropinas recombinantes en los casos de FIV/ICSI e IA y, en el caso de los CD con gonadotropinas recombinantes o con citrato de clomifeno. La distribución de las gestaciones gemelares obtenidas mediante IAC/IAD ó tras FIV/ICSI y su evolución a lo largo de los años del estudio se muestra en la **tabla 34**.

Tabla 34. Distribución de la cohorte de riesgo.

		GESTACIONES COHORTE EXPUESTA			Total
		IAC / IAD	FIV/ICSI	CD	
año parto	2001	4	22	1	27
	2002	4	19	2	25
	2003	2	32	0	34
	2004	5	31	3	39
	2005	0	23	0	23
	2006	4	34	0	38
	2007	6	41	2	49
Total		25 (11,01%)	202 (85,96%)	8 (3,40%)	235 (100%)

5.1.2. COHORTE CONTROL

Las gestaciones gemelares espontáneas formaron el grupo control. Este grupo lo constituyeron 327 embarazos gemelares.

5.2. FACTORES DE RIESGO PERINATAL.

5.2.1. FACTORES DE RIESGO SOCIODEMOGRAFICOS.

- EDAD MATERNA

La media de la edad materna en la población fue de 32,75 años con un rango de 16 a 45 años. Uno de los principales factores en la evaluación de las pacientes que se someten a una técnica de reproducción asistida fue la edad ya que existe una disminución paulatina de la tasa de fecundidad conforme aumenta la edad de la mujer. Se encontraron marcadas diferencias de edad entre ambos grupos a estudio (**tabla 35**), resultando la población expuesta (edad media 34,41 años, con un rango de 22 a 45 años) significativamente mayor que la no expuesta (edad media 31,56 años, con un rango de 15 a 43 años) ($p < 0,001$).

Tabla 35. Medidas de tendencia central de la edad materna en las poblaciones a estudio.

EDAD MATERNA	COHORTE NO EXPUESTA N = 327	COHORTE EXPUESTA N = 235
Media	31,56	34,41
Moda	36	35
Rango estadístico	16 – 43	22 - 45
Error típico de la media	0,248	0,254
Desviación típica	4,477	3,892
Varianza	20,045	15,149

- TALLA E INDICE DE MASA CORPORAL (IMC).

Se diferenciaron a las pacientes según el índice de masa corporal al inicio de la gestación. Fueron identificadas las pacientes que comenzaban el embarazo con un índice de masa corporal igual ó mayor de 30. También se identificaron los casos de talla baja (< 150 cm.) (**Tabla 36**).

Tabla 36. IMC y talla baja como factores de riesgo sociodemográfico en las poblaciones a estudio

Factores de riesgo sociodemográficos	NO EXPUESTA N = 327	EXPUESTA N = 235	P
IMC \geq 30	7 (2,1 %)	6 (2,6%)	0,668
Talla < 150 cm	1 (0,3%)	1 (0,4%)	1

* Se utiliza la prueba estadística X^2 de Pearson y el test exacto de Fisher

Todas las variables son consideradas dicotómicas (No – No relevante / Sí – Relevante)

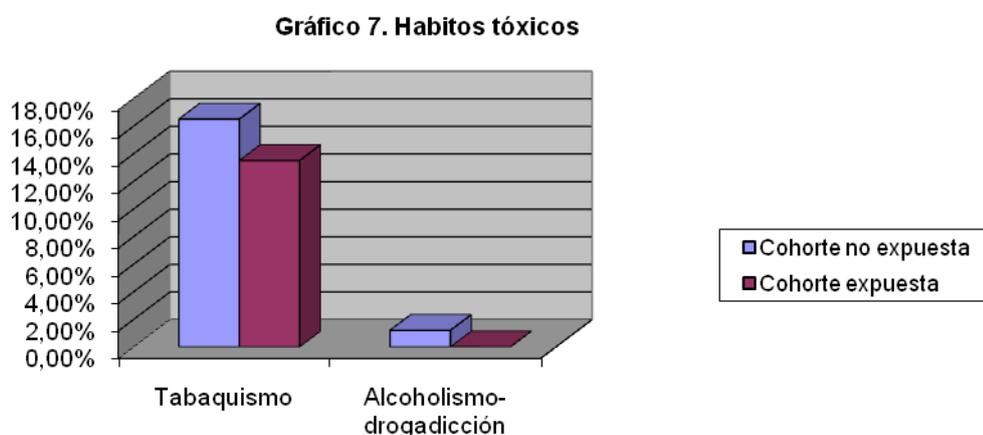
No se encontraron diferencias entre las poblaciones en la incidencia de obesidad ni en el número de gestantes con talla baja.

Cabe ser destacada la baja prevalencia de obesidad observada en la población general que resultó del 2,3%.

- HABITOS TOXICOS

En la cohorte de riesgo el 13,62% de las pacientes eran fumadoras (32 casos) frente al 16,51% de las gestantes del grupo control (54 casos).

En cuatro pacientes de la cohorte control se detectó alcoholismo y/o antecedente de adicción a drogas. En la cohorte expuesta no se identificó ningún caso (diferencia que no resultó estadísticamente significativa). La distribución de tabaquismo y alcoholismo-drogas se describe en el **gráfico 7**:



5.2.2. ANTECEDENTES MEDICO-QUIRURGICOS Y ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS Y OBSTETRICOS

- ANTECEDENTES PERSONALES MEDICOS.

Se recogieron las patologías de las gestantes previas al embarazo, indicando, si procedía, varias patologías de una misma paciente. En la **tabla 37** se realizó un análisis descriptivo de las características más relevantes de las cohortes del estudio.

No se observaron diferencias significativas en cuanto a las enfermedades previas a la gestación, ya que en la mayoría de la población de ambas cohortes, no se identificó ningún antecedente médico de interés (85,01% vs. 82,98%) ($p=0,559$). Las patologías más prevalentes en las poblaciones estudiadas fueron:

1. Patología endocrina (Se excluyó diabetes tipo I que se recogió como factor de riesgo independiente). En 15 de los 19 casos fue debido a

hipotiroidismo. La Diabetes Mellitus fue padecida por 3 pacientes, 2 de la cohorte expuesta y 1 de la cohorte no expuesta.

2. Enfermedad renal: se incluyeron antecedentes de cálculos renales, pielonefritis y reflujo vesicoureteral.
3. Hipertensión arterial esencial: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de hipertensión en ambas cohortes.
4. Enfermedad hematológica, coagulopatías. En este grupo de riesgo se incluyeron las mutaciones asociadas a trombofilias, siendo la más prevalente la mutación heterocigota de la Metiltetrahidofolato reductasa.

Cabe destacar que la única diferencia significativa hallada correspondió a las pacientes con enfermedades infecciosas, siendo mayor en la cohorte no expuesta. En cuanto a seropositividad para VIH sólo se detectó un caso en el grupo control.

El caso de patología neoplásica maligna se trató de un melanoma en el brazo intervenido previamente a la gestación.

Tabla 37. Distribución de frecuencias según los antecedentes personales médico-quirúrgicos en las cohortes del estudio. Una misma paciente puede poseer más de un antecedente relevante.

ANTECEDENTES PERSONALES MEDICOS	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p
Sin interés	278 (85,02%)	195 (82,98 %)	0,559
Hipertensión arterial esencial	7 (2,14 %)	5 (2,13 %)	0,837
Otras patologías cardiovasculares	5 (1,53 %)	0 (0,0 %)	0,164
Enfermedad renal	8 (2,45 %)	8 (3,40 %)	0,592
Diabetes mellitus	1 (0,31 %)	2 (0,85 %)	0,734
Patología respiratoria crónica (asma y patología bronco-pulmonar)	2 (0,61%)	3 (1,28%)	0,660
Patología Neurológica y/o psiquiátrica que precise tratamiento*	6 (1,83 %)	5 (2,13%)	0,972
Endocrinopatía §	9 (2,75 %)	10 (4,26 %)	0,385
Enfermedad Hematológica. Coagulopatías.	6 (1,83 %)	5 (2,13 %)	0,972
Patología Infecciosa	9 (2,75 %)	1 (0,43 %)	0,004†
Cromosomopatía /Enfermedad genética	2 (0,61 %)	2 (0,85 %)	0,906
Neoplasia maligna	0 (0,0 %)	1 (0,43 %)	0,845
Patología autoinmune. Otras enfermedades de repercusión sistémica	1 (0,31 %)	0 (0,0 %)	0,845

* Se incluye epilepsia que precisa tratamiento

§ Otras patologías endocrinológicas que no incluyan la Diabetes Mellitus

† Estadísticamente significativo

- ANTECEDENTES OBSTETRICOS

Fueron primigestas un mayor número de las pacientes del grupo de riesgo: 73,19 % frente al 43,73 % del grupo control ($p < 0,001$). Acorde con estos resultados, el número de gestaciones y el número de partos previos fueron significativamente menores en la cohorte sometida a una técnica de reproducción asistida (**Tablas 38, 39, 40 y 41**).

No se encontraron diferencias en cuanto al número de abortos previos de las pacientes entre las cohortes a estudio (17,87% en el grupo de riesgo vs. 18,04% en el grupo control) ($p = 1,00$).

Tabla 38. Estudio de la homogeneidad de las cohortes relativa a los factores de riesgo perinatal formulados mediante variables cuantitativas.

VARIABLE CUANTITATIVA	MEDIA EN COHORTE NO EXPUESTA	MEDIA EN COHORTE EXPUESTA	P
Número de gestación actual	1,91	1,40	0,000 [†]
Número de partos previos	0,69	0,17	0,000 [†]
Número de abortos previos	0,24	0,25	0,767

*Se utiliza la prueba estadística paramétrica T de Student.

[†] Diferencias estadísticamente significativas

Tabla 39. Distribución de frecuencias según el número de gestación actual en los grupos de estudio

Nº GESTACION ACTUAL	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)
1 ^a	143 (43,73%)	172 (73,19%)
2 ^a	115 (35,17%)	44 (18,72%)
3 ^a	46 (14,07%)	10 (4,26%)
4 ^a	15 (4,58%)	5 (2,13%)
5 ^a	4 (1,22%)	4 (1,70%)
6 ^a	1 (0,31%)	0 (0%)
9 ^a	2 (0,61%)	0 (0%)
10 ^a	1 (0,31%)	0 (0%)

Tabla 40. Distribución de frecuencias según el número de partos previos en los grupos de estudio

Nº PARTOS PREVIOS	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)
0	159 (48,63%)	205 (87,23%)
1	135 (41,28%)	24 (10,21%)
2	21 (6,42%)	4 (1,70%)
3	5 (1,53%)	1 (0,43%)
4	4 (1,22%)	0 (0%)
5	2 (0,61%)	0 (0%)
6	1 (0,31%)	1 (0,43%)

Tabla 41. Distribución de frecuencias según el número de abortos previos en los grupos de estudio.

Nº ABORTOS PREVIOS	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)
0	268 (81,96%)	193 (82,13%)
1	47 (14,36%)	31 (13,19%)
2	9 (2,75%)	6 (2,55%)
3	1 (0,31%)	4 (1,70%)
4	1 (0,31%)	1 (0,43%)
5	1 (0,31%)	0 (0,0%)

- ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS

Se encontraron mayor proporción de pacientes con algún antecedente reproductivo de interés en la cohorte expuesta (80,00%) que en la cohorte no expuesta (13,76%) (RR = 25,067; IC 95%: 16,00 - 739,254).

En la **tabla 42** figuran detallados los antecedentes reproductivos encontrados en ambas cohortes. Entre todos cabe destacar:

- En el 72,34% de las pacientes del grupo de riesgo se identificó una esterilidad primaria de duración mayor ó igual a dos años frente al 1,22% de las pacientes del grupo control, diferencia estadísticamente significativa.

- El 1,28% de las pacientes expuestas se habían sometido a estudio por infertilidad primaria frente al 0,31% del grupo control. Pese a la mayor proporción en el grupo de riesgo esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

- No se hallaron diferencias significativas en la prevalencia de cirugía uterina previa (en la que se incluyeron las cesáreas anteriores y otras cirugías que conllevaran apertura de cavidad) siendo del 8,51% en la cohorte de riesgo y del 9,79% en la cohorte control.

- Sí resultó significativa la mayor incidencia de cirugía anexial en la cohorte expuesta (9,79%) frente a la cohorte control (2,45%).

- La cirugía por patología uterina benigna (miomectomía sin apertura de cavidad) se identificó en 2 casos (0,61%) como antecedente en la cohorte expuesta y en ningún caso en la cohorte control (diferencia no estadísticamente significativa).

- Se hallaron 2 casos (0,61%) de antecedente de muerte perinatal en el grupo control y ninguno en el expuesto.

- 3 pacientes del grupo control (0,92%) habían sido sometidas a cirugía por patología preneoplásica de cérvix (conización) y una en el grupo expuesto (0,43%).

- No se identificaron antecedentes de recién nacido con patología residual o malformaciones congénitas.

Tabla 42. Distribución de frecuencias según los antecedentes reproductivos en los grupos de estudio. Una misma paciente puede poseer más de una antecedente relevante

ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p
Sin interés	282 (86,24%)	47 (20,00%)	0,000 [†]
Esterilidad ≥ 2 años	4 (1,22%)	170 (72,34%)	0,000 [†]
Infertilidad	1 (0,31%)	3 (1,28%)	0,399
Antecedente de muerte perinatal	2 (0,61%)	0 (0,0%)	0,629
Antecedente de parto pretérmino	0 (0,0%)	1 (0,43%)	0,868
Cesárea anterior /cirugía uterina previa *	32 (9,79%)	20 (8,51%)	0,609
Malformación uterina	2 (0,61%)	3 (1,28%)	0,709
Patología uterina benigna: miomas	0 (0,0%)	2 (0,85%)	0,341
Cirugía por patología anexial	8 (2,45%)	23 (9,79%)	0,000 [†]
Cirugía de cérvix. Conización	3 (0,92%)	1 (0,43%)	0,861
Nacido con lesión residual/ malformación congénita	0 (0,0%)	0 (0,0%)	—

* Cirugía uterina con apertura de la cavidad endometrial.

‡ Se utiliza la prueba estadística X^2 de Pearson y el test exacto de Fisher.

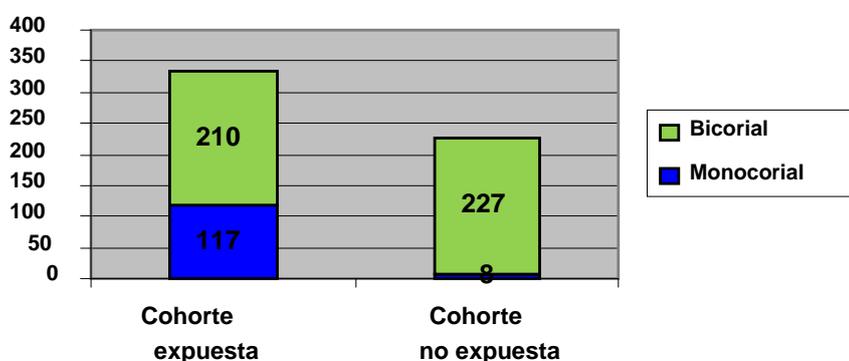
† Diferencias estadísticamente significativas.

5.3. CARACTERISTICAS DE LAS GESTACIONES GEMELARES. TIPO DE PLACENTACION Y AMNIOS

Las gestaciones bicoriales fueron las más frecuentes en los dos grupos (**Gráfico 8**). En la cohorte no expuesta los embarazos monocoriales constituyeron el 35,78% de las gestaciones (117 casos) y el 3,40% de la cohorte expuesta (8 casos).

Se realizó el estudio de la corionicidad como variable categórica, con el test estadístico X^2 de Pearson, obteniéndose diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes ($p < 0,001$).

Gráfico 8. Distribución de la corionicidad (Bicorial/Monocorial) en las cohortes a estudio.



Dentro del grupo de riesgo se realizó el estudio sobre la distribución de la corionicidad según el tipo de técnica de reproducción asistida realizada (**Tabla 43**). El 83,40% lo formaron las gestaciones tras FIV ó ICSI bicoriales, en segundo lugar las gestaciones, también bicoriales, tras IAC/IAD (9,79%), en tercero las bicoriales obtenidas mediante gonadotropinas y CD (3,40%) y en cuarto lugar las gestaciones monocoriales tras FIV/ICS (2,55%). En dos ocasiones se produjo una gestación gemelar monocorial tras IA y, en ningún caso, tras estimulación ovárica farmacológica.

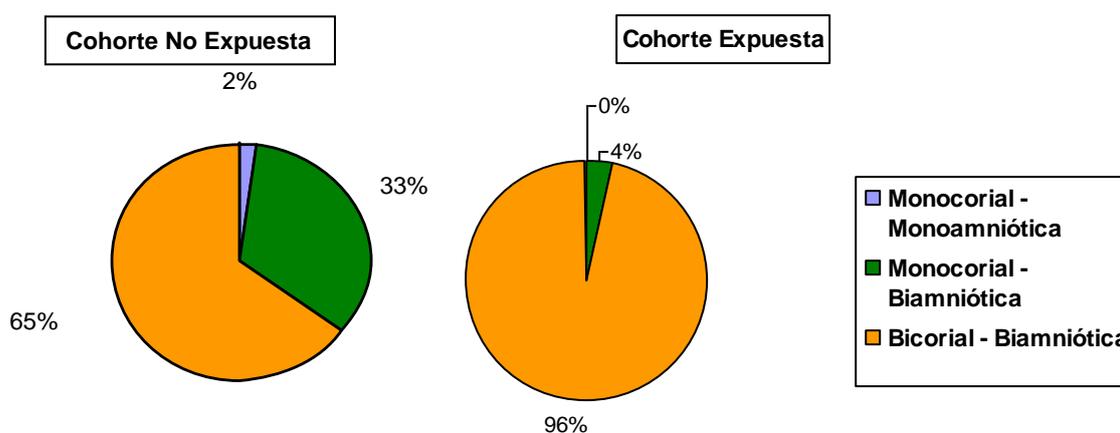
Tabla 43. Distribución de las frecuencias de la corionicidad según las cohortes a estudio y el tipo de técnica de reproducción asistida utilizada.

CORIONICIDAD	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)		
		IAC/IAD (N=25)	CD (N=(8)	FIV/ICSI (N= 202)
Monocorial	117 (35,78%)	2 (0,85%)	0 (0,0%)	6 (2,55%)
Bicorial	210 (64,22%)	23 (9,78%)	8 (3,40%)	196 (83,40%)

En el **gráfico 9** se observa la distribución de los grupos según su placentación y del amnios. El 77,76% (437 casos) de 562 embarazos gemelares a estudio fueron gestaciones bicoriales biamnióticas, el 20,82% (117 casos) fueron monocoriales biamnióticas y el 1,42% (8 casos) fueron monocoriales monoamnióticas.

Todas las gestaciones monocoriales monoamnióticas provinieron de embarazos espontáneos.

Gráfico 9. Distribución de frecuencias según el amnios y la placentación en las cohortes a estudio.



5.4. EVOLUCION GESTACIONAL.

5.4.1. CONTROL ECOGRAFICO DE LA GESTACIÓN:

A) Síndrome de transfusión feto-fetal:

Se detectaron 9 casos de transfusión feto-fetal por lo que se obtuvo una incidencia global del 1,60 %. En la cohorte no expuesta se hallaron 8 de las TFF (2,45%) y una (0,43%) en la cohorte a estudio que correspondió a una gestación tras ICSI del año 2003. Todos los casos fueron gestaciones monocoriales-biamnióticas.

La incidencia de STFF entre las gestaciones monocoriales resultó del 7,2%.

B) Alteración del líquido amniótico: Polihidramnios y oligoamnios:

La incidencia global de oligoamnios (incluyendo los casos con secuencia de polihidramnios-oligoamnios del STFF) fue del 4,98% (28 casos). En 24 ocasiones el oligoamnios afectaba a uno de los gemelos y en 4 el diagnóstico se produjo sobre los dos fetos. En la **tabla 44** se detallan las alteraciones del líquido amniótico en función de los grupos de estudio. Para evitar sesgos en la incidencia de las alteraciones del líquido amniótico debidos al STFF se realizó el estudio excluyendo los casos diagnosticados de

dicho síndrome. Se observó una disminución de la incidencia de oligoamnios al 3,74% (21 casos). Todos los casos excluidos pertenecían a la cohorte no expuesta.

En el caso del polihidramnios, la incidencia global en la población a estudio fue del 9,07% (51 casos). De éstos, el polihidramnios afectaba a uno de los fetos en 45 ocasiones y en ambos se diagnosticó en 6 gestaciones. Tras excluir los casos de STFF la incidencia de polihidramnios resultó del 8,01% (45 casos).

Tabla 44. Incidencia de alteraciones del líquido amniótico (oligoamnios y polihidramnios) durante la gestación en las cohortes del estudio.

DIAGNOSTICO ECOGRAFICO DE ALTERACION DEL LIQUIDO AMNIOTICO	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	P
OLIGOAMNIOS	22 (6,73%)	6 (2,55%)	0,025 [†]
Afecta a 1 gemelo	20 (6,12%)	4 (1,70%)	
Afecta a ambos gemelos	2 (0,61%)	2 (0,85%)	
POLIHIDRAMNIOS	34 (10,40%)	17 (7,23%)	0,198
Afecta a 1 gemelo	30 (9,18%)	15 (6,38%)	
Afecta a ambos gemelos	4 (1,22%)	2 (0,85%)	
DIAGNOSTICO ECOGRAFICO DE ALTERACION DEL LIQUIDO AMNIOTICO EXCLUYENDO LOS CASOS DE STFF			
OLIGOAMNIOS	15 (4,59%)	6 (2,55%)	0,261
Afecta a 1 gemelo	13 (3,98%)	4 (1,70%)	
Afecta a ambos gemelos	2 (0,61%)	2 (0,85%)	
POLIHIDRAMNIOS	28 (8,56%)	17 (7,05%)	0,567
Afecta a 1 gemelo	24 (7,34%)	15 (6,38%)	
Afecta a ambos gemelos	4 (1,22%)	2 (0,85%)	

[†]Diferencia estadísticamente significativa.

* Estadístico X^2 de Pearson.

C) Crecimiento intrauterino retardado. Diagnóstico de P<10:

Mediante los controles ecográficos protocolizados durante la gestación se diagnosticaron 53 casos de retraso del crecimiento intrauterino de los que:

- 19 se diagnosticaron en el primer gemelo.
- 34 se diagnosticaron en el segundo gemelo.
- En tres ocasiones coincidió el diagnóstico de RCIU en ambos fetos. Esta situación se produjo en dos casos, en la cohorte no expuesta (0,61%), y en un caso en la cohorte expuesta (0,43%). Diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0,773$). Un caso de RCIU de ambos gemelos correspondió a un STFF de una gestación monocorial – biamniótica de la cohorte control. El diagnóstico de retraso de crecimiento del segundo gemelo se realizó en la semana 25 el y en la 28 el del primero. En este caso el segundo gemelo

murió anteparto y se realizó una cesárea electiva en la semana 28 con la indicación de RCIU.

- La incidencia de RCIU en la población a estudio fue del 9,43%.
- La edad media de debut del retraso de crecimiento del primer feto fue de 31,84 semanas (rango 27 – 36 semanas).
- La edad media de debut del retraso de crecimiento del segundo gemelo fue de 30,65 semanas (rango 20 – 37).
- En 4 casos, de la cohorte control, el diagnóstico de RCIU se produjo dentro del contexto de un STFF (11,76% de los casos de RCIU de las gestaciones espontáneas). En ninguna ocasión esta asociación se observó en la cohorte de riesgo.

En la **tabla 45** se observa la incidencia de RCIU en las cohortes a estudio así como las semanas a las que fue diagnosticado.

Tabla 45. Distribución de la frecuencia del diagnóstico de retraso del crecimiento intrauterino en las cohortes a estudio

DIAGNOSTICO ECOGRAFICO DE RCIU	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	P
RCIU en el primer gemelo	13 (3,98%)	6 (2,55%)	0,357 [§]
RCIU en el segundo gemelo	21 (6,42%)	13 (5,53%)	0,662 [§]
RCIU total	34 (10,40%)	19 (8,09%)	0,355 [§]
RCIU*	30 (9,17%)	19 (8,09%)	0,652 [§]
Edad media diagnóstico 1º gemelo	31,85 semanas	31,83 semanas	0,993 [±]
Edad media diagnóstico 2º gemelo	30,57 semanas	30,77 semanas	0,904 [±]

Se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov que las variables numéricas seguían una distribución no normal.

[§] Las variables se consideraron como dicotómicas (Sí – Relevante; NO – No relevante). Se utilizó el estadístico X² de Pearson.

[±] Se utilizó la prueba estadística T de Student.

RCIU* = RCIU excluyendo los casos de STFF.

D) Anomalías de la placenta:

Ecográficamente se diagnosticaron 13 casos de anomalías en la inserción placentaria (placenta baja/marginal/oclusiva). En el grupo control se observó en el 1,83% de los casos, mientras que en el grupo de riesgo la incidencia fue del 2,98%. No se encontraron diferencias en cuanto a la incidencia de estas alteraciones (p = 0,374).

E) Malformaciones fetales:

Se identificaron malformaciones en 14 fetos incluidos en el estudio. En la cohorte de riesgo se detectaron 6 malformaciones y en la cohorte control 8 (2,55% vs. 2,45%; $p = 0,936$). Se detalla el número y tipo de malformaciones en la **tabla 46**.

Tabla 46. Tipo de malformaciones halladas en la población a estudio y su distribución según las cohortes.

Tipo de malformación	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	TOTAL 562 (100%)
Renales			8 (1,42%)
- Ectasia/ureterohidronefrosis	3 (0,92%)	3 (1,23%)	
- Riñón multiquístico	1 (0,31%)		
- Quiste renal	1 (0,31%)		
Cardiacas			4 (0,71%)
- Miocardiopatía hipertrófica	1 (0,31%)	1 (0,43%)	
- Bloqueo auriculoventricular completo	1 (0,31%)		
- Estenosis tricuspídea	1 (0,31%)		
Cerebrales			1 (0,18%)
- Megacisterna magna	0 (0,0%)	1 (0,43%)	
Musculoesqueléticas			1 (0,18%)
- Pie zambo	0 (0,0%)	1 (0,43%)	

5.4.2. PATOLOGÍA GESTACIONAL MATERNA:**A) Diabetes gestacional.**

De las pacientes incluidas en el estudio:

- Se realizó el test de **O'Sullivan** a 534. De éstas:
 - Fue positivo en 215 casos.
 - Fue negativo en 319 casos.
- El cribado no se realizó en 28 ocasiones:
 - En 7 casos por indicarse la realización del test de sobrecarga oral de glucosa (SOG), sin el test de O'Sullivan previo, ante los antecedentes personales o por motivos clínicos debidos al curso gestacional.
 - En tres casos no se realizó por tratarse de pacientes con diabetes pregestacional.
 - En 18 casos las pacientes no fueron sometidas, o los resultados no fueron reflejados, por finalizar la gestación entre la semana 24 – 28.
- La **SOG** se realizó en 218 ocasiones de las que:
 - 125 (22,2% de la población a estudio) fueron negativas.

- 72 casos resultaron positivos (11,4% de la población a estudio).
- En 30 casos se diagnosticó una **Intolerancia a los hidratos de carbono** (5,2% de la población a estudio).
- De los 344 casos en los que no se realizó la SOG en 316 fue a consecuencia de un test de O'Sullivan negativo y 28 no se pudieron realizar por vómito de la paciente.
- Se diagnosticó **Diabetes gestacional** en 69 casos (12,28% de la población a estudio). 46 casos fueron tratados con dieta (8,18%) y 23 pacientes precisaron tratamiento con insulina (4,09% de la población).

No se evidenció una mayor incidencia de diabetes gestacional en la cohorte expuesta (13,62% vs. 11,31%; $p = 0,412$). Tampoco se observaron diferencias en función del tratamiento que precisaron (**Tabla 47**).

Tabla 47. Distribución de frecuencias según los resultados de las pruebas de cribado de diabetes gestacional en los grupos de estudio.

DIAGNOSTICO DE DIABETES GESTACIONAL	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p
O'Sullivan negativo	190 (58,10%)	129 (54,89%)	0,449
Intolerancia a hidratos de carbono	21 (6,42%)	8 (3,40%)	0,161
Diabetes gestacional tratada con dieta	24 (7,34%)	22 (9,36%)	0,388
Diabetes gestacional tratada con insulina	13 (3,98%)	10 (4,26%)	0,959
Diabetes gestacional (Dieta + insulina)	37 (11,31%)	32 (13,62%)	0,412

B) Enfermedad hipertensiva del embarazo:

El diagnóstico de enfermedad hipertensiva del embarazo (incluyendo en ésta la hipertensión transitoria gestacional, la preclampsia y la eclampsia) se produjo en 43 ocasiones. En la cohorte expuesta se identificaron 18 casos (7,66%) y en la cohorte no expuesta 25 (7,65%). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,995$).

C) Incompetencia cervical:

El diagnóstico de incompetencia cervical se identificó en 6 casos. Se realizó cerclaje en 4 ocasiones. 2 cerclajes se realizaron en gestantes del grupo control (0,61%) y 2 en gestantes del grupo de riesgo (0,85%). ($p = 1,000$; RR = 1,395; IC 95% 0,195 - 9,974).

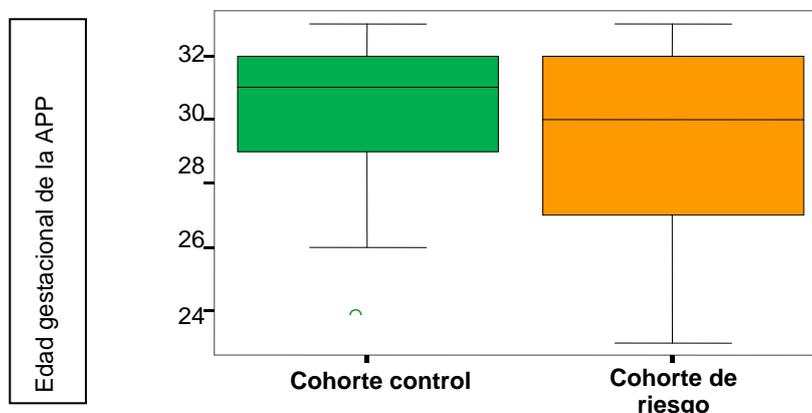
5.4.3. AMENAZA DE PARTO PRETERMINO Y ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.

Se diagnosticaron 127 casos de amenaza de parto prematuro (APP), es decir, en el 22,60% de las gestaciones gemelares de nuestra población. De éstos en 67 ocasiones el diagnóstico se realizó sobre una gestación del grupo control (20,49%) y en 60 ocasiones en grupo de riesgo (25,53%), ($p=0,159$).

La edad gestacional en la que se diagnosticó la APP fue de $30,33 \pm 2,439$ en la cohorte no expuesta y de $29,37 \pm 3,003$ en la cohorte expuesta (**gráfico 10**). No se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional al diagnóstico de la APP ($p = 0,052$).

Se estudió la eficacia del tratamiento en los casos con APP, entendiendo como tratamiento eficaz aquella medicación intravenosa (ritrodine ó atosiban) que detuvo el parto al menos 48 horas. De los 127 casos de APP diagnosticadas en el 71,65 % el tratamiento fue eficaz. No se hallaron diferencias en función de los grupos de estudio ($p=0,595$), ya que el inicio del parto se detuvo al menos 48 horas en 42 casos en el grupo de riesgo (68,85%) frente a 49 casos en el grupo control (74,24%).

Gráfico 10. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la edad gestacional al diagnóstico de APP en los grupos de estudio.



Análisis realizado con el estadístico T de Student ($p=0,052$)

De los 127 casos de APP, 39 (30,71%) se dieron bajo en contexto de una rotura prematura de membranas (en gestaciones pretérmino).

La rotura prematura de membranas se diagnosticó en 94 ocasiones, de éstas, en 44 casos (18,72%) se produjeron en el grupo de riesgo y en 50 (15,29%) ocurrieron en el grupo control. Aunque la proporción resultó mayor en la cohorte expuesta la diferencia no resultó significativa ($p=0,282$). En el 58,51% de los casos de RPM (55 casos) no se identificaron signos clínicos de APP en el momento de diagnóstico.

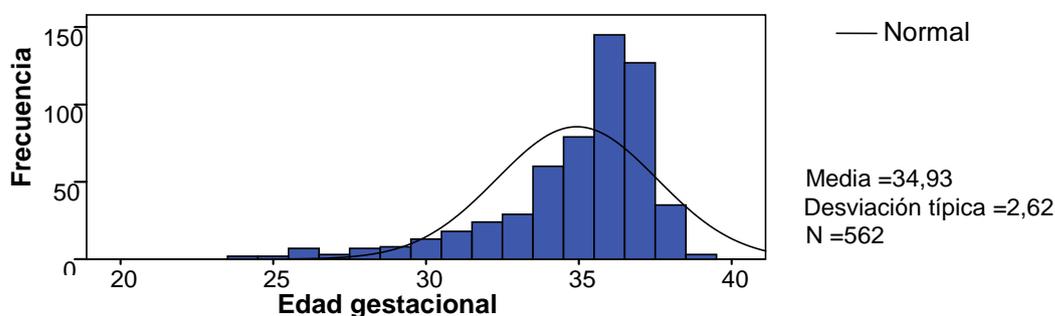
En los casos en los que la RPM inició dinámica uterina que pudiera provocar un parto prematuro (39 casos), el tratamiento con tocolítico fue eficaz en el 46,15% de las ocasiones.

5.5. RESULTADOS PERINATALES.

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

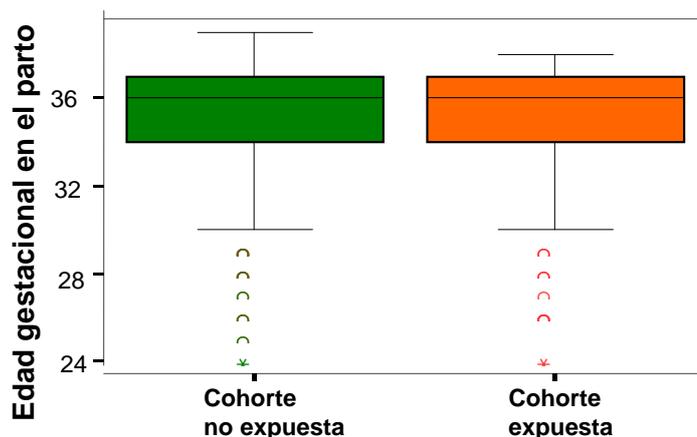
En el **gráfico 11** se observa la distribución de la edad gestacional en el momento del parto de la población a estudio. La edad gestacional media fue de 34,93 semanas. La edad media al parto en la cohorte de riesgo fue de $34,89 \pm 2,635$, rango 24 - 38 semanas. En la cohorte control la edad media fue de $34,96 \pm 2,613$, rango 24 - 39 semanas (**gráfico 12**).

Gráfico 11. Distribución de frecuencias de las semanas de gestación de la población estudiada.



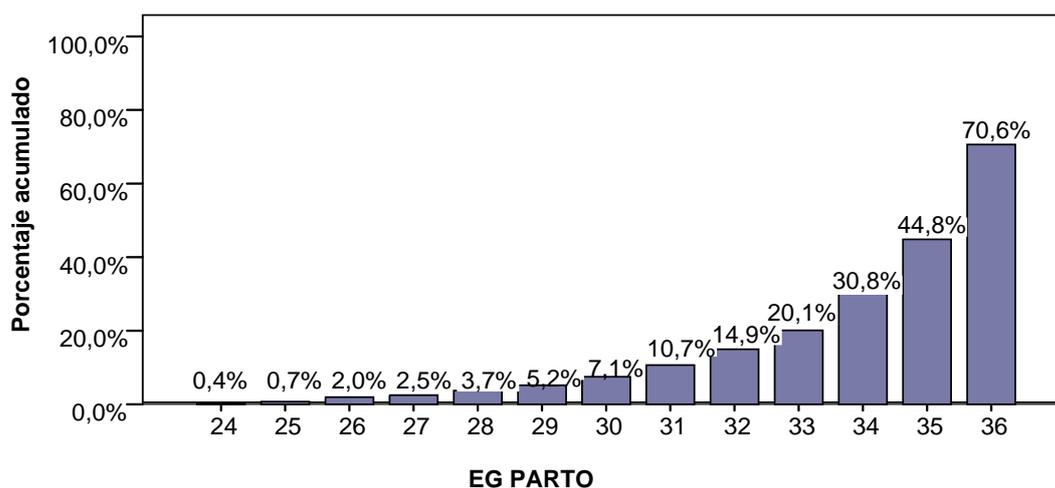
En el **gráfico 13** se observa el porcentaje acumulado de prematuridad para cada semana de gestación en los pretérminos de la población a estudio. El 70,6% de los partos se asistieron en la semana 36 ó menos, por lo tanto, sólo en el 29,4% de las gestaciones gemelares el parto se produjo a término. El 50,8% de los pretérminos tuvieron al nacimiento una edad gestacional de 34 – 36 semanas. El 10,68% nacieron con menos de 32 semanas, siendo este el grupo en el que se concentró la mayor parte de la morbimortalidad.

Gráfico 12. Diagrama de cajas que muestra la distribución de la edad gestacional en las que finalizó la gestación por grupos de estudio.



* $p = 0,756$. Estadístico T de Student

Gráfico 13. Porcentaje acumulado de prematuridad en las gestaciones gemelares a estudio



En la cohorte de control 229 pacientes presentaron un parto prematuro (70,03%); en un 9,48% (31 casos) de las gestaciones, el embarazo finalizó antes de la semana 32 y en el 2,45% (8 casos) el parto fue menor a la semana 28. En la cohorte expuesta la tasa de prematuridad fue del 71,49% (168 casos); un 12,34% de las gestantes de este grupo (29 casos) finalizaron el embarazo antes de la semana 32 y antes de la semana 28 el parto aconteció en 6 ocasiones (2,55%). No se identificaron diferencias significativas en las tasas de prematuridad en los grupos de estudio (**Tabla 48**).

La posibilidad de una excesiva precaución, por parte de los facultativos, sobre las gestaciones obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida cuya consecuencia se reflejara en un aumento de la iatrogenia y, por lo tanto, en un aumento de la prematuridad, sobre todo entre las semanas 32 y 36 en estas gestaciones ha sido

objeto de debate. Se estudió esta hipótesis realizando un análisis de la incidencia de partos en cada una de las semanas según las cohortes a estudio (**Tabla 49**). No se evidenciaron diferencias significativas en ninguna de las semanas.

Tabla 48. Incidencia de parto prematuro, parto prematuro menor de 32 semanas y parto prematuro menor de 28 semanas en las cohortes a estudio.

	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	P	RR (IC 95%)
Parto Prematuro				
SI	168 (71,49%)	229 (70,03%)	0,708	1,073 (0,742 - 1,552)
NO	67 (28,51%)	98 (29,97%)		
Parto prematuro <32 s.				
SI	29 (12,34%)	31 (9,48%)	0,279	1,344 (0,786 - 2,299)
NO	206 (87,66%)	301 (90,52%)		
Parto prematuro <28 s.				
SI	6 (2,55%)	8 (2,45%)	0,936	0,957 (0,328 - 2,796)
NO	229 (97,45%)	319 (97,55%)		

* Estadístico X^2 de Pearson

Tabla 49. Análisis de la incidencia del parto en cada semana de gestación según las cohortes a estudio.

Edad Gestacional en el parto (semanas completas)	GLOBAL 562 (100%)	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	P
≤ 26	11 (1,96%)	6 (1,83%)	5 (2,13%)	0,951
27 – 28	10 (1,78%)	7 (2,14%)	3 (1,28%)	0,659
29	8 (1,42%)	4 (1,22%)	4 (1,70%)	0,911
30	13 (2,31%)	6 (1,83%)	7 (2,98%)	0,545
31	18 (3,20%)	8 (2,45%)	10 (4,26%)	0,338
32	24 (4,27%)	15 (4,49%)	9 (3,83%)	0,821
33	29 (5,16%)	20 (6,12%)	9 (3,83%)	0,310
34	60 (10,68%)	37 (11,31%)	23 (9,79%)	0,563
35	79 (14,06%)	44 (13,47%)	35 (14,88%)	0,627
36	145 (25,80%)	82 (25,08%)	63 (26,81%)	0,643
≥ 37	165 (29,36%)	98 (29,97%)	67 (28,51%)	0,708

* Estadístico X^2 de Pearson

5.5.2. MODO DE INICIO DEL PARTO, DESCRIPCION Y ANALISIS DE LA FINALIZACION DEL MISMO.

- **Inicio del parto**

El parto comenzó espontáneamente en 257 casos en la población a estudio, se realizaron 90 inducciones de parto y 215 cesáreas programadas. En la siguiente **tabla** se indica en modo en el que se inició el parto distribuido por los grupos de estudio.

Tabla 50. Distribución de las cohortes de estudio según el modo de inicio del parto

Modo inicio de parto	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p
Espontáneo	154 (47,09%)	103 (43,83%)	0,443
Inducción	54 (16,52%)	36 (15,32%)	0,703
Cesárea programada	119 (36,39%)	96 (40,85%)	0,232

* Estadístico X^2 de Pearson.

En el momento del inicio del trabajo de parto, la presentación del primer feto fue cefálica en el 80,25% de las ocasiones. A continuación se describe la presentación de ambos fetos:

- Ambos en cefálica: 43,42% (244 casos).
- Primer feto en cefálica, segundo feto presentación no cefálica: 36,83% (207 casos). En estos casos el segundo feto se encontró en podálica en 140 ocasiones y en situación transversa en 67.
- Primer feto con presentación no cefálica: 19,75% (111 casos). En este caso la presentación más frecuente fueron las nalgas completas en el 77,48% (86 casos), seguido de las nalgas incompletas en el 17,11% (19 casos) y por último la situación transversa del primer feto en el 5,41% (6 casos).

Se realizó el análisis de la presentación del primer y del segundo gemelo en el momento del parto, según las cohortes a estudio, sin hallarse diferencias significativas (**Tabla 51**).

Tabla 51. Presentación del primer y del segundo feto en el momento del parto en las cohortes a estudio

Presentación de los fetos al inicio del parto	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p
Presentación del primer feto			
Cefálica	259 (79,20%)	192 (81,70%)	0,463
Podálica	63 (19,27%)	42 (17,87%)	0,676
Nalgas completas	54 (16,51%)	32 (13,61%)	0,324
Nalgas incompletas	9 (2,76%)	10 (4,26%)	0,462
Situación transversa / oblicua	5 (1,53%)	1 (0,43%)	0,401
Presentación del segundo feto			
Cefálica	168 (51,38%)	115 (48,94%)	0,568
Podálica	109 (33,33%)	84 (35,74%)	0,553
Nalgas completas	91 (27,82%)	64 (27,23%)	0,876
Nalgas incompletas	18 (5,51%)	20 (8,51%)	0,162
Situación transversa / oblicua	50 (15,29%)	36 (15,32%)	0,993

* Estadístico χ^2 de Pearson

- **Modo de finalización del parto:**

En las **tablas 52 y 53** se describe de forma pormenorizada el tipo de parto del primer y del segundo gemelo según las cohortes de estudio.

Tabla 52. Descripción de la vía de finalización del parto de ambos fetos en la **cohorte expuesta**

		TIPO DE PARTO DEL SEGUNDO GEMELO						
		Parto normal	Fórceps	Vacum	Parto podálica	Cesárea electiva	Cesárea urgente	Total
TIPO DE PARTO DEL PRIMER GEMELO	Parto normal (%)	38 (16,17%)	4 (1,70%)	1 (0,43%)	12 (5,11%)	0 (0,0%)	2 (0,85%)	57 (24,26%)
	Fórceps (%)	11 (4,68%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,43%)	12 (5,11%)
	Vacum (%)	5 (2,13%)	2 (0,85%)	1 (0,43%)	3 (1,28%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	11 (4,68%)
	Cesárea electiva (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	125 (53,19%)	0 (0,0%)	125 (53,19%)
	Cesárea urgente (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	30 (12,77%)	30 (12,77%)
Total		54 (22,98%)	6 (2,55%)	2 (0,86%)	15 (6,38%)	125 (53,19%)	33 (14,04%)	235 (100%)

Tabla 53. Descripción de la vía de finalización de la gestación de ambos fetos en la **cohorte no expuesta**.

		TIPO DE PARTO DEL SEGUNDO GEMELO						Total
		Parto normal	Fórceps	Vacum	Parto podálica	Cesárea electiva	Cesárea urgente	
TIPO DE PARTO DEL PRIMER GEMELO	Parto normal (%)	85 (25,99%)	3 (0,92%)	2 (0,61%)	30 (9,17%)	0 (0,0%)	1 (0,31%)	121 (37,00%)
	Fórceps (%)	7 (2,14%)	1 (0,31%)	0 (0,0%)	1 (0,31%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	9 (2,75%)
	Vacum (%)	4 (1,22%)	0 (0,0%)	1 (0,31%)	1 (0,31%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (1,84%)
	Cesárea electiva (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	163 (49,85%)	0 (0,0%)	163 (49,85%)
	Cesárea urgente (%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	28 (8,56%)	28 (8,56%)
	Total	98 (29,97%)	4 (1,22%)	3 (0,92%)	32 (9,79%)	163 (49,85%)	29 (8,87%)	327 (100%)

En el modo de finalización del embarazo de la población general destaco:

- El 21,71% de las gestaciones (123 casos) se produjo el **parto normal de ambos fetos**.
- La **tasa de parto vía vaginal de los dos gemelos** fue del 37,72% (212 partos vía vaginal incluyendo partos instrumentales y partos en podálica del segundo feto).
- Se realizaron un total de 346 **cesáreas** de las que:
 - 288 cesáreas fueron electivas/programadas (51,25%).
 - La tasa de cesárea urgente - aquellas que fueron indicadas en la sala de dilatación una vez que la paciente se encontraba en la fase activa de trabajo de parto - fue del 10,32% (58 casos).
 - En 4 ocasiones se realizó una cesárea urgente del segundo gemelo, tras el parto vaginal del primero (0,71%).
- Se realizaron 47 **partos en podálica/gran extracción del segundo gemelo** (8,36%).

En cuanto a parto vía vaginal se encontró que:

- La tasa de parto eutócico del primer feto es mayor, de forma estadísticamente significativa, en la cohorte no expuesta (121 casos – 37,00%) que en la cohorte expuesta (57 casos – 24,25%) $p = 0,001$ (RR = 1,834; IC 95%: 1,263 a 2,664).

- No se encontraron diferencias significativas en la tasa de parto eutócico del segundo gemelo, que se produjo en 54 casos en la cohorte expuesta (22,98%) y en 96 en la cohorte no expuesta (29,36%). $p = 0,092$ (RR= 1,393; IC 95% 0,947 a 2,049)
- La tasa de parto normal de ambos fetos fue menor en la cohorte de riesgo (38 casos) frente a la cohorte control (85 casos) (16,17% vs. 25,99%; $p=0,005$) debido a la mayor frecuencia de parto eutócico en el primer gemelo en la cohorte no expuesta.
- La tasa de parto vía vaginal (incluyendo parto instrumental) de ambos fetos fue del 32,77% (77 casos) en la cohorte de riesgo vs. 41,28% (135 casos) en la cohorte control ($p = 0,04$).

Al inicio del parto se encontró una mayor proporción de primeros fetos en cefálica en la cohorte expuesta. A pesar de ello la tasa de parto vía vaginal y, por tanto de parto eutócico fue menor, de forma estadísticamente significativa, en la cohorte de riesgo frente a la cohorte control.

Para comprobar la actitud de los facultativos ante los partos gemelares obtenidos tras técnicas de reproducción asistida se realizó el estudio solamente sobre los casos en los que el primer feto se encontró en presentación cefálica y así observar si existían diferencias en estos casos (**Tabla 54**). Se encontró mayor tasa de parto eutócico de los primeros gemelos de la cohorte control que en la cohorte de riesgo (45,95% vs. 29,69%; $p<0,001$).

Tabla 54. Análisis de los partos vía vaginal (eutócicos e instrumentales) según las cohortes de estudio en los casos en los que la presentación del primer feto fuese cefálica.

			COHORTE NO EXPUESTA 259 (100%)	COHORTE EXPUESTA 192 (100%)	p	RR (IC 95%)
Parto eutócico	1 ^{er}	gemelo	119 (45,95%)	57 (29,69%)	0,000 [†]	2,013 (1,357 – 2,987)
Parto eutócico	2 ^o	gemelo	94 (36,29%)	54 (28,12%)	0,068	1,454 (0,972 – 2,187)
Parto vaginal	1 ^{er}	gemelo	134 (51,74%)	80 (41,67%)	0,034 [†]	1,501 (1,030 – 2,130)
Parto vaginal	2 ^o	gemelo	133 (51,35%)	77 (40,10%)	0,018 [†]	1,576 (1,081 – 2,300)

[†] Diferencia estadísticamente significativa.

* Estadístico X^2 de Pearson.

Sobre la realización de cesáreas en las cohortes a estudio cabe destacar:

- Se realizaron un total de 158 cesáreas en las gestaciones provenientes de TRA (67,23%) y 192 en las gestaciones espontáneas (58,72%), resultando esta diferencia estadísticamente significativa: RR = 1,443; IC 95% 1,016 – 2,048 (p= 0,040).
- De las 158 cesáreas de la cohorte expuesta, 125 fueron electivas (53,19%) y de las 192 de la cohorte no expuesta lo fueron 163 (49,85%) (p = 0,434. RR = 0,875; IC 95% 0,625 – 1,223).
- En la cohorte de riesgo se realizaron 33 cesáreas urgentes (14,04%) de las que 3 fueron realizadas solamente sobre el segundo gemelo. En la cohorte control las cesáreas urgentes constituyeron el 8,87% de los partos (29 cesáreas urgentes de ambos fetos y una del segundo gemelo). p = 0,053. RR = 0,596; IC 95% 0,351 – 1,012.
- La tasa de cesárea urgente del segundo feto, tras el parto vaginal del primero, fue del 1,28% (3 casos) en la cohorte de riesgo y de 0,31% (1 caso) en la cohorte control (p = 0,399).

La indicación más frecuente de la cesárea fue la malposición fetal, de uno ó ambos fetos, en un 39,50% (**tabla 55**). La presentación fetal anómala, de uno o de ambos fetos, fue motivo de la indicación de la cesárea en más casos en la cohorte expuesta que en la cohorte control de forma estadísticamente significativa (48,9% vs. 10%; p = 0,037). La segunda indicación más frecuente fue el riesgo de pérdida de bienestar fetal (RPBF) con un 6,22%. Se encontró mayor incidencia de amniorrexis al comienzo del parto en la cohorte de riesgo que en la cohorte control (9,25% vs. 3,28%; p = 0,005).

Se realizó un análisis de las indicaciones de las cesáreas según fueran electivas o urgentes. En el estudio de las cesáreas electivas (Tabla 56) se encontraron como indicaciones más frecuentes:

1. Cesárea por malposición fetal. No hubo diferencias en la indicación por esta causa en las cohortes a estudio.
2. Se realizaron 21 cesáreas (6,42%) en la cohorte no expuesta por RPBF y 11 (4,68%) en la expuesta (p = 0,367).
3. La indicación de amniorrexis se encontró en mayor proporción en la cohorte de riesgo (17 casos) que en la no expuesta (9 casos) (p<0,05).
4. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la indicación de la cesárea por patología médica materna.

5. La presencia de una cicatriz uterina, bien por cesárea anterior o por cirugías uterinas previas, influyó por igual en ambos grupos de estudio en la indicación de la cesárea

Tabla 55. Indicación de la realización de las cesáreas según las cohortes a estudio. (Una misma paciente puede tener más de una indicación)

Indicación de las cesáreas	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p
Malposición fetal	132 (40,37%)	115 (48,94%)	0,035 [†]
RPBF	25 (7,65%)	16 (6,81%)	0,707
DPC	4 (1,22%)	4 (1,70%)	0,911
No progresión del parto ó fallo de la inducción	12 (3,67%)	10 (4,26%)	0,895
Cesárea anterior y/o cirugía uterina previa	15 (4,59%)	9 (3,83%)	0,801
Amniorrexis	11 (3,36%)	20 (8,51%)	0,014 [†]
Patología médica materna	16 (4,89%)	12 (5,11%)	0,941
Exitus fetal	4 (1,22%)	1 (0,43%)	0,591
Bishop desfavorable	3 (0,92%)	5 (2,13%)	0,405
Placenta oclusiva	1 (0,31%)	5 (2,13%)	0,098
Otra alteración placentaria / metrorragia tercer trimestre	3 (0,92%)	3 (1,28%)	0,994
Discordancia de pesos > 25%/ RCIU	11 (3,36%)	7 (2,98%)	0,999
RCIU de ambos fetos	7 (2,14%)	7 (2,98%)	0,723
Prolapso de brazo	1 (0,31%)	1 (0,43%)	0,629
Prolapso de cordón	1 (0,31%)	0 (0,0%)	0,868
Prolapso de pie	3 (0,92%)	3 (1,28%)	0,994

[†] Estadísticamente significativo.

* Estadístico X² de Pearson

Tabla 56. Indicación de las cesáreas electivas según las cohortes a estudio. (Una misma paciente puede tener más de una indicación)

Indicación de las cesáreas electivas	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 253 (100%)	p
Malposición fetal	120 (36,70%)	102 (40,32%)	0,152
RPBF	21 (6,42%)	11 (4,68%)	0,367
DPC	1 (0,31%)	1 (0,43%)	0,629
Cesárea anterior y/o cirugía uterina previa	15 (4,49%)	8 (3,40%)	0,511
Amniorrexis	9 (2,75%)	17 (7,23%)	0,022 [†]
Patología médica materna	14 (4,28%)	10 (4,26%)	0,844
Exitus fetal	4 (1,22%)	1 (0,43%)	0,591
Bishop desfavorable	3 (0,91%)	5 (2,13%)	0,405
Placenta oclusiva	1 (0,31%)	4 (1,70%)	0,199
Otra alteración placentaria / metrorragia tercer trimestre	3 (0,91%)	2 (0,85%)	0,709
Discordancia de pesos > 25%/ RCIU	11 (3,36%)	7 (2,98%)	0,989
RCIU de ambos fetos	7 (2,14%)	7 (2,98%)	0,723
Prolapso de cordón	1 (0,31%)	0 (0,0%)	0,868
Prolapso de pie	2 (0,61%)	0 (0,0%)	0,629

[†] Estadísticamente significativo.

* Estadístico X² de Pearson

Las indicaciones más frecuentes en las cesáreas urgentes fueron (Tabla 57):

1. Presentación anómala del segundo feto. Se produjo en 13 ocasiones en la cohorte expuesta y en 10 en la no expuesta ($p = 0,231$).
2. No progresión del parto o fallo de inducción (4,26 % en las gestaciones TRA vs. 3,67% en las gestaciones espontáneas; $p = 0,786$).
3. Riesgo de pérdida de bienestar fetal (2,20% vs. 1,19%; $p = 0,554$)
4. Desproporción pélvico cefálica. Este diagnóstico se realizó en 3 ocasiones en el grupo de riesgo (1,28%) y en 3 ocasiones en el grupo control (0,92%) ($p = 0,994$).
5. Prolapso de pie.

Tabla 57. Indicación de las cesáreas urgentes según las cohortes a estudio. Una misma paciente puede tener más de una indicación

Indicación de las cesáreas urgentes	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	P
Malposición fetal	10 (3,06%)	13 (5,53%)	0,213
RPBF	4 (1,22%)	5 (2,13%)	0,616
DPC	3 (0,92%)	3 (1,28%)	0,994
No progresión del parto ó fallo de la inducción	12 (3,67%)	10 (4,26%)	0,895
Cesárea anterior y/o cirugía uterina previa	0 (0,0%)	1 (0,43%)	0,868
Amniorrhexis	2 (0,61%)	2 (0,85%)	0,861
Patología médica materna	2 (0,61%)	1 (0,43%)	0,773
Exitus fetal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Bishop desfavorable	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Placenta oclusiva	0 (0,0%)	1 (0,43%)	0,868
Otra alteración placentaria / metrorragia tercer trimestre	0 (0,0%)	1 (0,43%)	0,868
Discordancia de pesos > 25%/ RCIU	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
RCIU de ambos fetos	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Prolapso de brazo	1 (0,0%)	1 (0,43%)	0,629
Prolapso de cordón	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
Prolapso de pie	1 (0,31%)	3 (1,28%)	0,399

* Estadístico X^2 de Pearson

5.5.3. RESULTADOS PERINATALES.

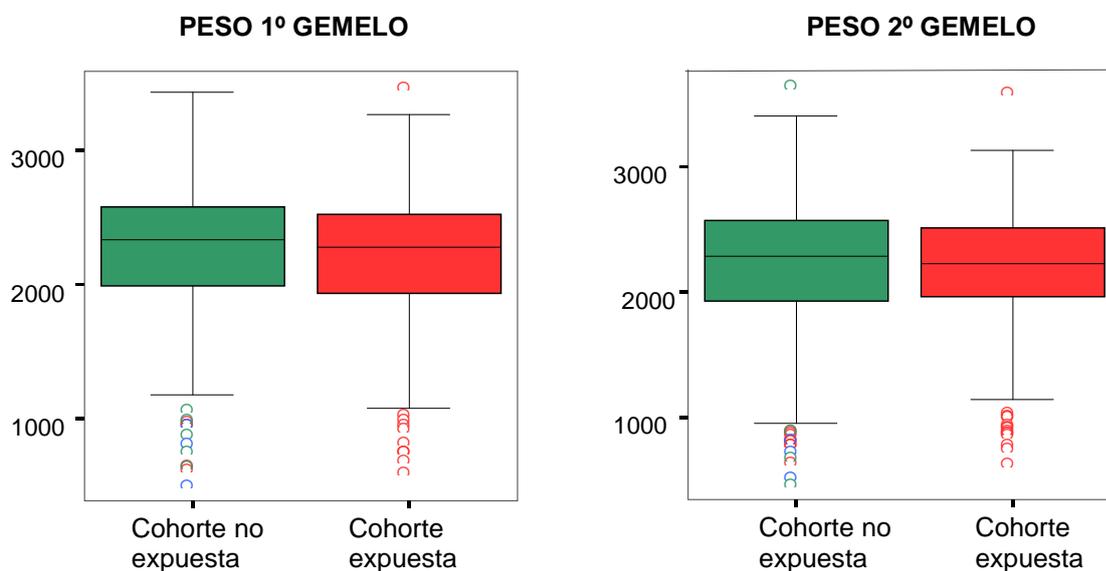
Peso al nacimiento.

La media de peso al nacimiento del primer gemelo en la población a estudio fue de $2225,01 \pm 512,65$ g. rango 510 a 3480 g. La media de peso del segundo feto de $2183,19 \pm 547,16$ g. rango 500 a 3650 g.

Por grupos de estudio, la media de peso en el primer gemelo, en la cohorte expuesta, fue de $2195,76 \pm 512,54$ g. y, en la no expuesta, de $2246,03 \pm 512,47$ g. ($p =$

0,375). La media en el segundo feto en la cohorte de riesgo fue de $2159,16 \pm 527,84$ g. y en la cohorte control fue de $2200,747 \pm 560,80$ g. ($p = 0,636$) (**Gráfico 14**).

Gráfico 14. Gráfico de cajas. Descripción de la media de pesos del primer y el segundo gemelo en función de los grupos de estudio.



Se identificaron 785 recién nacidos con bajo peso (< 2500 g.). La tasa de recién nacidos con bajo peso en la población a estudio ascendió al 69,84%. De éstos, 445 casos (220 en el primer feto y 225 en el segundo) provenían de la cohorte control y 340 casos (166 en el primer feto y 174 en el segundo) de la cohorte de riesgo (68,04% vs 72,34%; $p = 0,515$). En cuanto al muy bajo peso al nacimiento (< 1500 g.), en el primer feto se observó una incidencia en el grupo de riesgo de 9,36% y en el control 9,79% ($p = 0,886$). El muy bajo peso del segundo gemelo se produjo en 13,62% de las ocasiones en los gemelares-TRA y en 12,54% en los espontáneos ($p = 0,707$). Se realizó una descripción de los pesos del primer y del segundo gemelos por rangos según los grupos a estudio (**Tablas 58 y 59**) sin hallarse diferencias significativas entre los mismos.

En 92 casos se halló una diferencia de pesos entre los gemelos mayor de 500 gr. En la cohorte expuesta esta diferencia se encontró en el 17,45% (41 casos) y en la cohorte no expuesta en el 15,60% (51 casos) ($p = 0,559$).

En la población a estudio se encontró una diferencia de pesos $\geq 20\%$ en el 18,15% (102 casos). La diferencia $\geq 20\%$ entre los pesos de los gemelos provino en el 17,73% de la cohorte no expuesta (58 casos) y en el 18,72% (44 casos) de la población expuesta ($p = 0,765$) (**Tabla 60**).

Tabla 58. Distribución por rangos de peso del primer gemelo en los grupos de estudio

GRUPOS DE PESO PRIMER GEMELO (g.)	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	P
< 499	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
500 – 999	9 (2,75%)	8 (3,40%)	0,845
1000 – 1499	19 (5,81%)	14 (5,96%)	0,942
1500 – 1999	55 (16,82%)	46 (19,57%)	0,402
2000 – 2499	137 (41,90%)	98 (41,70%)	0,963
2500 – 2999	92 (28,13%)	61 (25,96%)	0,567
3000 – 3499	15 (4,59%)	8 (3,40%)	0,485
≥ 3500	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

* Estadístico X² de Pearson**Tabla 59.** Distribución por rangos de peso del segundo gemelo en los grupos de estudio

GRUPOS DE PESO SEGUNDO GEMELO (g.)	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	P
< 499	1 (0,31%)	0 (0,0%)	0,868
500 – 999	14 (4,28%)	11 (4,68%)	0,985
1000 – 1499	27 (8,26%)	21 (8,94%)	0,291
1500 – 1999	56 (17,13%)	34 (14,47%)	0,432
2000 – 2499	128 (39,14%)	108 (45,96%)	0,106
2500 – 2999	88 (26,91%)	55 (23,40%)	0,346
3000 – 3499	13 (3,98%)	5 (2,13%)	0,325
≥ 3500	1 (0,31%)	1 (0,43%)	0,631

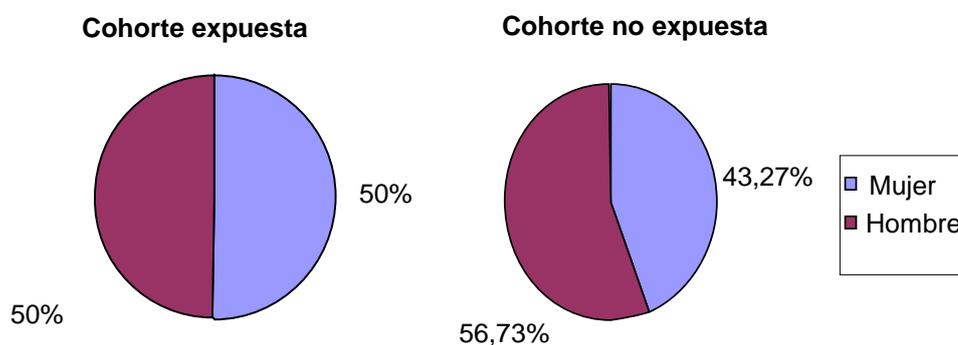
* Estadístico X² de Pearson.**Tabla 60.** Distribución porcentual de las cohortes a estudio en función de la diferencia de pesos por categorías.

Categorías de diferencias de peso	COHORTE NO EXPUESTA 327 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	P
Diferencia de pesos < 20%	269 (82,26%)	191 (81,28%)	0,851
Diferencia de pesos 20-29%	44 (13,46%)	35 (14,89%)	0,627
Diferencia de pesos 30-39%	8 (2,45%)	6 (2,55%)	0,856
Diferencia de pesos mayor/igual a 40%	6 (1,83%)	3 (1,28%)	0,858

* Estadístico X² de Pearson**Sexo fetal**

En el global de la población a estudio nacieron 518 mujeres (46,09%) y 605 hombres (50,94%). En la cohorte expuesta se observaron igual número de mujeres que de hombres: 234. En la cohorte no expuesta nacieron 283 mujeres y 371 hombres (**gráfico 15**).

Gráfico 15. Distribución porcentual de las poblaciones de estudio según el sexo fetal en las cohortes a estudio



Test de Apgar

Se describe la puntuación del test de Apgar en los recién nacidos al minuto y a los cinco minutos en las **tablas 61 y 62**.

Tabla 61. Descripción del resultado del test de Apgar en el primer gemelo al minuto y a los cinco minutos de vida

	PRIMER GEMELO			
	Cohorte no expuesta 327 (100%)		Cohorte expuesta 235 (100%)	
	Apgar 1´	Apgar 5´	Apgar 1´	Apgar 5´
0	2 (0,6%)	3 (0,9%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
1	4 (1,2%)	1 (0,3%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)
2	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)
3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
4	4 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
5	6 (1,8)	1 (0,3%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
6	11 (3,4%)	0 (0,0%)	6 (2,6%)	1 (0,4%)
7	12 (3,7%)	2 (0,6%)	5 (2,1%)	3 (1,3%)
8	29 (8,9%)	10 (3,1%)	18 (7,7%)	4 (1,7%)
9	243 (74,3%)	43 (13,1%)	165 (70,2%)	30 (12,8%)
10	22 (6,7%)	272 (83,2%)	24 (10,2%)	186 (79,1%)
Perdidos	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

En el primer gemelo se encontró que, a los cinco minutos, el 1,83% (6 casos) de la cohorte no expuesta y el 1,70% (4 casos) de la cohorte expuesta obtuvieron un Apgar menor a 7 ($p = 1,000$).

En el segundo gemelo, el test de Apgar a los cinco minutos fue menor a 7 en el 4,28% de la cohorte no expuesta (14 casos) y en el 1,28% de la cohorte expuesta (3 casos); $p = 0,05$. RR = 0,303; IC 95% 0,086 – 1,068.

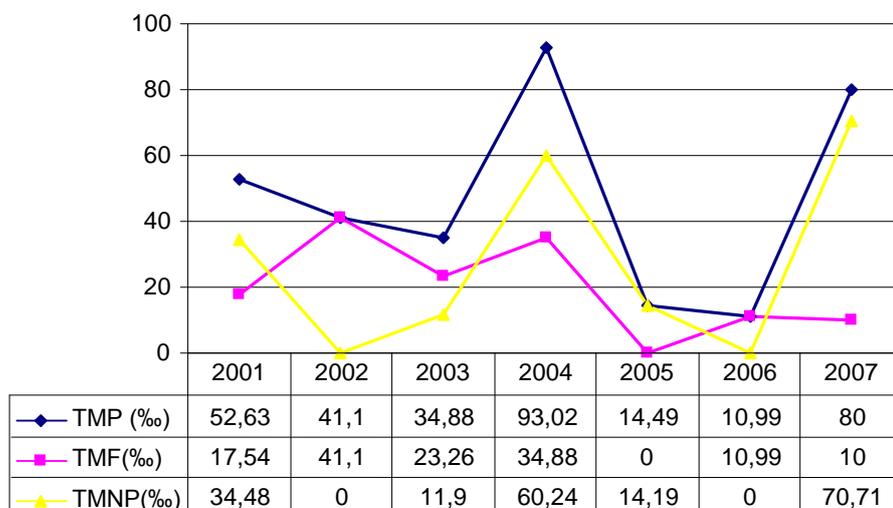
Tabla 62. Descripción del resultado del test de Apgar en el segundo gemelo al minuto y a los cinco minutos de vida

	SEGUNDO GEMELO			
	Cohorte no expuesta 327 (100%)		Cohorte expuesta 235 (100%)	
	Apgar 1´	Apgar 5´	Apgar 1´	Apgar 5´
0	7 (2,1%)	7 (2,1%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
1	5 (1,5%)	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
3	6 (1,8%)	1 (0,3%)	2 (0,9%)	0 (0,0%)
4	5 (1,5%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)
5	12 (3,7%)	2 (0,6%)	8 (3,4%)	2 (0,9%)
6	10 (3,1%)	3 (0,9%)	9 (3,8%)	0 (0,0%)
7	14 (4,3%)	2 (0,6%)	6 (2,6%)	7 (3,0%)
8	38 (11,6%)	10 (3,1%)	24 (10,2%)	5 (2,1%)
9	218 (66,6%)	44 (13,5%)	154 (65,5%)	39 (16,6%)
10	19 (5,8%)	262 (80,1%)	18 (7,7%)	173 (73,6%)
Perdidos	1 (0,3%)	2 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Mortalidad perinatal

La tasa de mortalidad perinatal de la población a estudio fue del 46,35‰ recién nacidos. En 7 casos este hecho aconteció en ambos fetos de una misma gestación. La mayor parte de la mortalidad perinatal la constituyeron los nacidos con menos de 1000 g. de peso, por lo tanto, la tasa de mortalidad perinatal internacional descendió a 14,26‰.

En el **gráfico 16** se describe la evolución en los años de estudio de la tasa de mortalidad perinatal, tasa de mortalidad fetal (TMF) y tasa de mortalidad neonatal precoz (TMNP). El año 2004 destacó como el de mayor mortalidad con una tasa del 93,02‰, sobre todo, a expensas de la mortalidad neonatal precoz, cuya tasa ascendió al 60,24‰. En el año 2007 se observó un nuevo pico en la TMP que alcanzó los 80,0‰ recién nacidos y de igual forma hubo un aumento paralelo de mortalidad neonatal. El mayor aumento en la TMF se encontró en el año 2002 (41,10‰).

Gráfico 16. Evolución de la TMP, TMF y TMNP en los años del estudio.

Las diferentes tasas de mortalidad en las cohortes a estudio se detallan en la **tabla 63**. En líneas generales se observó:

- En la cohorte expuesta:

Se produjeron 11 casos de muerte perinatal (4,68%): 7 casos de muerte del primer gemelo y 4 casos de muerte del segundo gemelo. De éstos:

- Se identificaron 2 casos de muerte anteparto. Un caso en el primer gemelo y otro del segundo gemelo. Este último se trataba de una gestación tras FIV/ICSI con trisomía 18 del segundo feto.
- 9 casos de muertes neonatales. 6 en el primer gemelo y 3 en el segundo gemelo.
- Ningún caso de muerte intraparto.

- Cohorte no expuesta:

En los años a estudio acontecieron 15 casos de muerte perinatal (4,60%): 7 casos en el primer feto y 8 casos en el segundo gemelo. De éstos:

- 8 casos de muerte anteparto. 3 del primer gemelo y 5 del segundo gemelo.
- 1 aborto tardío (peso 480 gr. – feto muerto anteparto).
- 2 casos de muerte intraparto. 1 en el primer gemelo. 1 en el segundo gemelo.
- 5 muertes neonatales. 3 casos en el primer gemelo. 2 casos en el segundo gemelo.

Tabla 63. Tasa de mortalidad perinatal, tasa de mortalidad perinatal estándar, tasa de mortalidad fetal y tasa de mortalidad neonatal según las cohortes a estudio.

	COHORTE NO EXPUESTA 326 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	TOTAL 561(100%)	P
Índice general	4,60%	4,68%	4,63%	-
TMP (Nº casos)	46,01‰ (15)	46,81‰ (11)	46,35‰ (26)	0,874
TMP internacional (Nº casos)	12,27‰ (4)	12,31‰ (4)	14,26‰ (8)	0,914
TMF (Nº casos)	24,54‰ (8)	8,51‰ (2)	17,83‰ (10)	0,275
TMN (Nº casos)	22,01‰ (7)	38,63‰ (9)	29,04‰ (16)	0,355

* Se excluye el caso de peso cuyo peso al nacimiento fue de 480 g. en el estudio de la mortalidad.

∩ Estadístico X^2 de Pearson.

Aunque no se hallaron diferencias en las tasas de mortalidad perinatal entre los grupos, al realizar un análisis pormenorizado de los tipos de mortalidad se observó que existió mayor mortalidad fetal en la cohorte no expuesta y mayor mortalidad neonatal en la expuesta (diferencias que no resultaron estadísticamente significativas).

Se realizó el estudio de la mortalidad en ambos fetos según los grupos de riesgo en función de si existía o no una discordancia de pesos entre los gemelos mayor o igual al 20%. No se encontraron resultados estadísticamente significativos (**Tabla 64**). Las tasas de mortalidad perinatal resultaron:

- En la cohorte no expuesta: la TMP resultó de 15,31‰ si la discordancia de pesos era menor al 20% y de 7,66‰ cuando fue $\geq 20\%$.
- En la cohorte expuesta: la TMP fue de 17,02‰ si la discordancia de pesos era menor al 20% y de 6,38‰ cuando fue $\geq 20\%$.

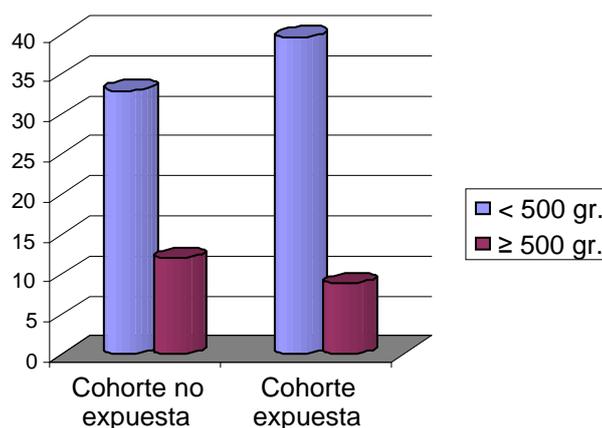
Tabla 64. Descripción de la mortalidad hallada en ambos gemelos en los grupos de estudio según la discordancia de pesos.

% Discordancia pesos	Nº muertos (anteparto y postparto) en el primer gemelo			Nº muertos (anteparto y postparto) en el segundo gemelo		
	COHORTE NO EXPUESTA 327(100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p	COHORTE NO EXPUESTA 326 (100%)	COHORTE EXPUESTA 235 (100%)	p
Discordancia <20%	5 (1,52%)	6 (2,55%)	0,538	5 (1,53%)	2 (0,85%)	0,705
Discordancia $\geq 20\%$	2 (0,61%)	1 (0,43%)	1,000	3 (0,92%)	2 (0,85%)	0,712
Total	7 (2,14%)	7 (2,98%)	0,723	8 (2,45%)	4 (1,70%)	0,761

∩ Estadístico X^2 de Pearson.

La TMP en los gemelos, cuya discordancia de pesos era menor a 500g., fue del 35,65‰ y en los que la discordancia resultaba mayor o igual a 500 g. del 10,70‰. La mortalidad por grupos de estudio según la discordancia de peso entre gemelos se muestra en el **gráfico 17**.

Gráfico 17. TMP (‰) en las cohortes a estudio según la discordancia de pesos entre gemelos



5.5.4. RIESGO RELATIVO DE COMPLICACIONES

En la tabla 65 se muestran las incidencias de complicaciones obstétricas y perinatales en los grupos de estudio así como el riesgo relativo de presentar una complicación en la cohorte expuesta comparado con la cohorte no expuesta.

Tabla 65. Incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en los grupos de estudio (valores absolutos y porcentajes). Se muestra el RR de desarrollar una complicación en la cohorte expuesta comparado con la cohorte no expuesta (Prueba estadística χ^2 de Pearson).

COMPLICACION	COHORTE EXPUESTA 227 (100%)	COHORTE NO EXPUESTA 335 (100%)	RR (IC 95%)	p
• STFF	1 (0,44%)	8 (2,39%)	0,181 (0,022 – 1,456)	0,091
• Oligoamnios	6 (2,64%)	22 (6,57%)	0,386 (0,154 – 0,968)	0,036 [†]
- Oligoamnios*	6 (2,64%)	15 (4,48%)	0,567 (0,217 – 1,485)	0,243
• Polihidramnios	16 (7,05%)	35 (10,45%)	0,650 (0,351 – 1,205)	0,169
- Polihidramnios*	16 (7,05%)	29 (8,46%)	0,783 (0,415 – 1,478)	0,449
• RCIU	17 (7,29%)	36 (10,75%)	1,490 (0,802 – 2,768)	0,205
- Primer gemelo	6 (3,24%)	13 (3,88%)	0,672 (0,252 – 1,796)	0,426
- Segundo gemelo	11 (4,86%)	23 (6,87%)	0,691 (0,330 – 1,447)	0,371
- RCIU*	16 (7,05%)	31 (9,25%)	1,375 (0,733 – 2,578)	0,320
• Anomalías en la inserción placentaria	6 (2,64%)	7 (2,09%)	1,272 (0,422 – 3,836)	0,668
• Malformaciones	6 (2,64%)	8 (2,39%)	1,110 (0,380 – 3,242)	0,849
• Diabetes gestacional	32 (14,09%)	37 (11,04%)	1,236 (0,744 – 2,053)	0,279
• EHE	26 (7,76%)	17 (7,49%)	0,962 (0,509 – 1,817)	0,905
• Incompetencia cervical [‡]	2 (0,90%)	2 (0,60%)	1,480 (0,207 – 10,583)	1,000
• APP	57 (25,11%)	70 (20,60%)	1,269 (0,852 – 1,892)	0,241
• RPM	51 (15,22%)	43 (18,94%)	1,301 (0,833 – 2,033)	0,246
• Parto pretérmino	236 (70,45%)	161 (70,92%)	1,023 (0,707 - 1,482)	0,903
• Parto prematuro <32 semanas	34 (10,15%)	26 (11,45%)	1,145 (0,667 - 1,967)	0,623
• Parto prematuro <28 semanas	8 (2,39%)	6 (2,64%)	0,901 (0,308 - 2,633)	0,849
• Parto eutócico				
- primer feto	55 (24,23%)	123 (36,72%)	1,841 (1,245 – 2,643)	0,002 [†]
- segundo feto	52 (22,91%)	98 (29,25%)	1,392 (0,943 – 2,053)	0,095
• Cesárea electiva	120 (52,86%)	168 (50,15%)	1,115 (0,796 – 1,562)	0,548
• Cesáreas urgentes	32 (14,10%)	29 (8,96%)	1,668 (0,982 – 2,833)	0,074
• BPN (< 2500 g)				
- Primer feto	160 (70,48%)	226 (67,46%)	0,868 (0,602 – 1,251)	0,448
- Segundo feto	167 (73,57%)	232 (69,25%)	0,809 (0,556 – 1,178)	0,269
• Discordancia de pesos $\geq 20\%$	43 (18,94%)	59 (17,61%)	1,093 (0,708 – 1,689)	0,688
• Apgar 5' inferior a 7				
- Primer feto	4 (1,76%)	5 (1,49%)	0,978 (0,273 – 3,504)	1,000
- Segundo feto	3 (1,32%)	14 (4,19%)	0,303 (0,086 – 1,068)	0,050
• Mortalidad perinatal				
- Primer gemelo	7 (3,08%)	7 (2,09%)	1,491 (0,516 – 4,310)	0,458
- Segundo gemelo	4 (1,76%)	8 (2,38%)	0,650 (0,198 – 2,136)	0,576

* Se excluyen los casos en los que se relaciona con STFF

¥ Se excluyó el caso de peso cuyo peso al nacimiento fue de 480 g. en el estudio de la mortalidad

‡ Incompetencia cervical en la que se realizó cerclaje.

† Estadísticamente significativo

5.5.5. ANALISIS DE LA CIGOSIDAD.

Se determinó la cigosidad de los gemelos usando el “método diferencial de Weinberg”. Según este método multiplicando por dos el número de gemelos de sexo diferente se obtiene una estimación del total de los gemelos dicigotos, siendo los restantes monocigotos. Este cálculo asume que la ratio del sexo de los gemelos resulta 50:50. En nuestro estudio, en las gestaciones obtenidas mediante TRA el 55,74% de los gemelos (n=131) tienen el mismo sexo, mientras que en las gestaciones espontáneas el sexo fetal coincide en el 72,78% (n=238) ($p < 0,001$). Si se aplica el método diferencial de Weinberg a estos datos se obtiene que 104 gestaciones gemelares de las 235 del grupo FIV/ICSI son de sexo diferente por lo que podemos estimar 27 gestaciones MZ en el grupo de riesgo (11,49%) vs 149 en las gestaciones del grupo control (45,57%) ($p < 0,001$).

ANALISIS DE LAS COMPLICACIONES DE LOS DZ. ESTUDIO DE LOS GEMELOS DE DIFERENTE SEXO.

Al igual que en el estudio de todos los datos, al analizar los gemelos con diferente sexo se encontró mayor proporción de gestantes primíparas-primigestas en el grupo TRA (79 vs. 37 casos; $p < 0,001$). No se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto a los antecedentes médicos de interés (21,35% pacientes con antecedentes médicos de interés en el grupo de gestaciones esp. vs. 16,35% en el grupo TRA; $p = 0,374$) pero sí que existieron en los antecedentes reproductivos (78,85% pacientes del grupo de riesgo con algún antecedente reproductivo de interés vs. 20,22% pacientes con algún antecedente reproductivo de interés en el grupo control; $p < 0,001$).

En la **tabla 66** se describen las principales complicaciones obstétricas y perinatales que se hallaron. No se encontraron diferencias significativas entre las cohortes a estudio.

Tabla 66. Incidencia de complicaciones obstétricas y perinatales en los grupos de estudio (valores absolutos y porcentajes) sobre la población de gemelos de diferente sexo. Se muestra el RR de desarrollar una complicación en la cohorte expuesta comparado con la cohorte no expuesta (Prueba estadística X^2 de Pearson).

GEMELOS DE SEXO DIFERENTE. COMPLICACION	COHORTE EXPUESTA 104 (100%)	COHORTE NO EXPUESTA 89 (100%)	RR (IC 95%)	P
• Oligoamnios	4 (3,85%)	5 (5,62%)	0,672 (0,175 – 2,583)	0,735
• Polihidramnios	9 (8,65%)	5 (5,61%)	1,592 (0,513 – 4,937)	0,418
• RCIU				
- Primer gemelo	4 (3,85%)	2 (2,25%)	1,740 (0,311 – 9,732)	0,688
- Segundo gemelo	8 (7,69%)	4 (4,49%)	1,771 (0,515 – 6,090)	0,359
• Anomalías en la inserción placentaria	5 (4,81%)	1 (1,12%)	4, (0,422 – 3,836)	0,220
• Malformaciones	2 (1,92%)	3 (3,37%)	0,562 (0,092 – 3,442)	0,663
• Diabetes gestacional	9 (8,65%)	12 (13,48%)	0,608 (0,243 – 1,518)	0,283
• EHE	13 (12,5%)	7 (7,87%)	1,673 (0,637 – 4,397)	0,292
• APP	28 (26,92%)	20 (22,47%)	1,271 (0,657 – 2,459)	0,476
• RPM	22 (21,15%)	14 (15,73%)	1,437 (0,686 – 3,011)	0,335
• Parto pretérmino	79 (75,96%)	60 (67,42%)	1,527 (0,812 – 2,872)	0,187
• Parto prematuro <32 semanas	19 (18,27%)	10 (11,24%)	1,766 (0,774 – 4,028)	0,173
• Parto prematuro <28 semanas	4 (3,85%)	2 (2,25%)	0,575 (0,103 - 3,214)	0,688
• Parto eutócico				
- primer feto	27 (25,96%)	32 (35,96%)	1,601 (0,865 – 2,965)	0,133
- segundo feto	23 (22,12%)	25 (28,09%)	1,376 (0,715 – 2,647)	0,338
• Cesárea electiva	34 (32,69%)	36 (49,45%)	1,398 (0,776 – 2,521)	0,264
• Cesáreas urgentes	13 (12,5%)	9 (10,11%)	0,788 (0,329 – 1,940)	0,603
• BPN (< 2500 g)				
- Primer feto	79 (75,96%)	57 (64,04%)	0,547 (0,289 – 1,036)	0,062
- Segundo feto	78 (75,00%)	60 (67,42%)	0,690 (0,368 – 1,291)	0,245
• MBPN (< 1500 g)				
- Primer feto	14 (13,46%)	7 (7,87%)	0,549 (0,211 – 1,427)	0,213
- Segundo feto	20 (19,23%)	13 (14,61%)	0,718 (0,335 – 1,542)	0,395
• Discordancia de pesos $\geq 20\%$	23 (22,12%)	17 (19,10%)	1,203 (0,596 – 2,428)	0,607
• Discordancia de pesos > 500 g.	21 (20,19%)	16 (18,00%)	1,154 (0,561 – 2,377)	0,697
• Apgar 5' inferior a 7				
- Primer feto	3 (2,88%)	1 (1,12%)	2,554 (0,261 – 25,008)	0,627
- Segundo feto	2 (1,92%)	3 (3,37%)	0,549 (0,090 – 3,363)	0,661
• Mortalidad perinatal	7 (6,73%)	3 (3,37%)		
- Primer gemelo	4 (3,85%)	1 (1,12%)	3,520 (0,386 – 32,086)	0,376
- Segundo gemelo	3 (2,88%)	2 (2,25%)	01,292 (0,211 – 7,911)	1,000

5.5.6. ANALISIS MULTIVARIANTE.

Se ha realizado un análisis multivariante con la intención de poder evitar posibles sesgos, a fin de evaluar si las complicaciones materno-fetales halladas en el análisis bivariante se encontraban afectadas por factores de confusión.

Se analizaron todas las variables que pudieran enmascarar la relación por asociarse con la variable exposición (gestación-TRA/gestación espontánea). Según los resultados descritos en los puntos 5.2, 5.3 y 5.4 de los resultados, las variables seleccionadas fueron:

- a. Edad materna ≥ 35 años
- b. Gestante afecta de patología infecciosa
- c. Primigesta
- d. No padecer antecedentes reproductivos de interés
- e. Esterilidad ≥ 2 años
- f. Haber sido sometida a cirugía por patología anexial
- g. Corionicidad de la gestación

Posteriormente se analizó la existencia de relación entre las variables enumeradas y cada una de las variables resultado (complicaciones). Las complicaciones para las que se analizaron estas relaciones fueron:

- a. Oligoamnios
- b. Polihidramnios
- c. CIR
- d. Anomalías en la inserción placentaria
- e. Malformaciones fetales
- f. Diabetes gestacional
- g. EHE
- h. APP
- i. Parto prematuro
- j. Parto prematuro < 32 s
- k. Parto prematuro < 28 s
- l. Cesárea
- m. Parto eutócico
- n. Bajo peso al nacimiento
- o. Apgar a los 5 minutos < 7
- p. Muerte perinatal

Los resultados, en términos de significación estadística, de las variables del punto 1 y las variables del punto 2 fueron (**tablas 67 a 73**):

Tabla 67. Significación estadística para “edad materna ≥ 35 ” años en relación con las complicaciones estudiadas.

	Edad materna ≥ 35		Significación estadística
	Sí (N=210)	No (N=352)	
Oligoamnios	9	19	P=0,558
Polihidramnios	17	34	P=0,532
CIR 1º Gemelo	4	15	P=0,135
CIR 2º Gemelo	11	23	P=0,533
An. inserción placentaria	6	7	P=0,508
Malformaciones fetales	6	8	P=0,667
Diabetes gestacional	36 (17,14%)	33 (9,37)	P=0,007*
EHE	18	25	P=0,526
APP	44	83	P=0,471
Prematuridad (<37 s.)	150	247	P=0,751
Prematuridad (<32 s.)	24	36	P=0,655
Prematuridad (<28 s.)	4	10	P=0,491
Cesárea	143 (68,09%)	207 (58,81%)	P=0,021*
Parto eutócico 1 ^{ER} gemelo	54 (25,71%)	124 (35,23%)	P=0,019*
Parto eutócico 2º gemelo	49	101	P=0,165
Bajo peso del 1 ^{ER} gemelo	140	246	P=0,426
Bajo peso del 2º gemelo	141	258	P=0,120
Diferencia de pesos (> 500 G)	36	55	P=0,637
Diferencia de pesos ($\geq 20\%$)	42	60	P=0,379
Apgar 5' < 7 1 ^{ER} gemelo	2	8	P=0,335
Apgar 5' < 7 2º gemelo	5	12	P=0,487
Muerte 1 ^{ER} gemelo	7	7	P=0,322
Muerte 2º gemelo	4	9	P=0,619

* Diferencias estadísticamente significativas: posible factor de confusión

Tabla 68. Significación estadística para “patología infecciosa” en relación con las complicaciones estudiadas.

	Patología infecciosa		Significación estadística
	Sí (N=10)	No (N=552)	
Oligoamnios	0	28	#
Polihidramnios	2	49	#
CIR 1º Gemelo	0	19	#
CIR 2º Gemelo	0	34	#
An. inserción placentaria	0	13	#
Malformaciones fetales	0	14	#
Diabetes gestacional	0	69	P=0,620
EHE	0	43	#
APP	1	126	P=0,469
Prematuridad (<37 s.)	6	391	P=0,490
Prematuridad (<32 s.)	1	59	P=1,000
Prematuridad (<28 s.)	0	14	#
Cesárea	2	342	P=0,333
Parto eutócico 1 ^{ER} gemelo	2	176	P=0,516
Parto eutócico 2º gemelo	1	149	P=0,303
Bajo peso del 1 ^{ER} gemelo	5	381	P=0,299
Bajo peso del 2º gemelo	5	394	P=0,163
Diferencia de pesos (> 500 G)	1	90	P=1,000
Diferencia de pesos ($\geq 20\%$)	2	100	P=1,000
Apgar 5' < 7 1 ^{ER} gemelo	0	10	#
Apgar 5' < 7 2º gemelo	0	17	#
Muerte 1 ^{ER} gemelo	0	14	#
Muerte 2º gemelo	0	13	#

No se cumplen los criterios para aplicar test estadístico,

Tabla 69. Significación estadística para “pacientes primigestas” en relación con las complicaciones estudiadas.

	Primigesta		Significación estadística
	Sí (N=315)	No (N=247)	
Oligoamnios	16	12	P=0,905
Polihidramnios	27	24	P=0,639
CIR 1º Gemelo	11	8	P=0,869
CIR 2º Gemelo	23	11	P=0,160
An. inserción placentaria	10	3	P=0,125
Malformaciones fetales	7	7	P=0,644
Diabetes gestacional	34	35	P=0,226
EHE	26	17	P=0,544
APP	78	49	P=0,166
Prematuridad (<37 s.)	223	174	P=0,928
Prematuridad (<32 s.)	39	21	P=0,139
Prematuridad (<28 s.)	7	7	P=0,644
Cesárea	207 (65,71%)	143 (57,89%)	P=0,058*
Parto eutócico 1 ^{ER} gemelo	81 (25,71%)	97 (39,27%)	P=0,001*
Parto eutócico 2º gemelo	82	68	P=0,690
Bajo peso del 1 ^{ER} gemelo	227 (72,06%)	159 (64,37%)	P=0,051*
Bajo peso del 2º gemelo	236 (74,92%)	163 (65,99%)	P=0,021*
Diferencia de pesos (> 500 G)	54	37	P=0,490
Diferencia de pesos (≥20%)	60	42	P=0,533
Apgar 5´ < 7 1 ^{ER} gemelo	7	3	P=0,524
Apgar 5´ < 7 2º gemelo	6 (1,93%)	11 (4,45%)	P=0,085*
Muerte 1 ^{ER} gemelo	9	5	P=0,530
Muerte 2º gemelo	6	7	P=0,467

* Diferencias estadísticamente significativas: posible factor de confusión

Tabla 70. Significación estadística para “pacientes con antecedentes reproductivos de interés” en relación con las complicaciones estudiadas.

	Antecedentes reproductivos		Significación estadística
	Sí (N=233)	No (N=329)	
Oligoamnios	5 (2,15%)	23 (6,99%)	P=0,009*
Polihidramnios	20	31	P=0,733
CIR 1º Gemelo	5	14	P=0,173
CIR 2º Gemelo	11	23	P=0,266
An. inserción placentaria	4	9	P=0,429
Malformaciones fetales	6	8	P=0,914
Diabetes gestacional	28	41	P=0,874
EHE	19	24	P=0,706
APP	61 (26,18%)	66 (20,06%)	P=0,087*
Prematuridad (<37 s.)	171	226	P=0,228
Prematuridad (<32 s.)	28	32	P=0,386
Prematuridad (<28 s.)	8	6	P=0,228
Cesárea	167 (71,67%)	183 (55,62%)	P<0,001*
Parto eutócico 1 ^{ER} gemelo	54 (23,17%)	124 (37,69%)	P<0,001*
Parto eutócico 2º gemelo	43 (18,45%)	107 (32,52%)	P<0,001*
Bajo peso del 1 ^{ER} gemelo	163	223	P=0,584
Bajo peso del 2º gemelo	165	234	P=0,937
Diferencia de pesos (> 500 G)	42	49	P=0,321
Diferencia de pesos (≥20%)	43	59	P=0,874
Apgar 5´ < 7 1 ^{ER} gemelo	4	6	P=1,000
Apgar 5´ < 7 2º gemelo	5	12	P=0,301
Muerte 1 ^{ER} gemelo	7	7	P=0,511
Muerte 2º gemelo	5	8	P=0,824

* Diferencias estadísticamente significativas: posible factor de confusión

Tabla 71. Significación estadística para “pacientes con esterilidad mayor o igual a dos años” en relación con las complicaciones estudiadas.

	Esterilidad \geq 2 años		Significación estadística
	Sí (N=174)	No (N=388)	
Oligoamnios	4	24	P=0,050*
Polihidramnios	12	39	P=0,229
CIR 1º Gemelo	4	15	P=0,342
CIR 2º Gemelo	9	25	P=0,559
An. inserción placentaria	3	10	P=0,763
Malformaciones fetales	5	9	P=0,771
Diabetes gestacional	20	49	P=0,705
EHE	11	32	P=0,427
APP	46	81	P=0,145
Prematuridad (<37 s.)	124	273	P=0,828
Prematuridad (<32 s.)	22	38	P=0,312
Prematuridad (<28 s.)	4	10	P=1,000
Cesárea	117	233	P=0,104
Parto eutócico 1 ^{ER} gemelo	47	131	P=0,112
Parto eutócico 2º gemelo	37	113	P=0,051*
Bajo peso del 1 ^{ER} gemelo	122	264	P=0,624
Bajo peso del 2º gemelo	129	270	P=0,272
Diferencia de pesos (> 500 G)	31	60	P=0,484
Diferencia de pesos (\geq 20%)	32	70	P=0,921
Apgar 5' < 7 1 ^{ER} gemelo	3	7	P=1,000
Apgar 5' < 7 2º gemelo	2	15	P=0,109
Muerte 1 ^{ER} gemelo	5	9	P=0,771
Muerte 2º gemelo	2	11	P=0,362

* Diferencias estadísticamente significativas: posible factor de confusión

Tabla 72. Significación estadística para “pacientes con cirugía previa por patología anexial” en relación con las complicaciones estudiadas.

	Cirugía por patología anexial		Significación estadística
	Sí (N=31)	No (N=531)	
Oligoamnios	1	27	P=1,000
Polihidramnios	4	47	P=0,513
CIR 1º Gemelo	1	18	P=1,000
CIR 2º Gemelo	1	33	P=1,000
An. inserción placentaria	1	12	#
Malformaciones fetales	0	14	#
Diabetes gestacional	4	65	P=0,784
EHE	1	42	P=0,500
APP	10	117	P=0,186
Prematuridad (<37 s.)	22	375	P=0,967
Prematuridad (<32 s.)	4	56	P=0,561
Prematuridad (<28 s.)	1	13	#
Cesárea	22	328	P=0,304
Parto eutócico 1 ^{ER} gemelo	9	169	P=0,745
Parto eutócico 2º gemelo	5	145	P=0,171
Bajo peso del 1 ^{ER} gemelo	21	365	P=0,907
Bajo peso del 2º gemelo	22	377	P=0,997
Diferencia de pesos (> 500 G)	2	89	P=0,130
Diferencia de pesos (\geq 20%)	3	99	P=0,208
Apgar 5' < 7 1 ^{ER} gemelo	1	9	#
Apgar 5' < 7 2º gemelo	1	16	#
Muerte 1 ^{ER} gemelo	1	13	#
Muerte 2º gemelo	1	12	#

No se cumplen los criterios para aplicar test estadístico.

Tabla 73. Significación estadística para “corionicidad de las gestaciones” en relación con las complicaciones estudiadas.

	Corionicidad Monocorial (N=125)	Bicorial (N=437)	Significación estadística
Oligoamnios	15 (12,00%)	13 (2,97%)	P<0,001*
Polihidramnios	18 (14,40%)	33 (7,55%)	P=0,019*
CIR 1º Gemelo	8 (6,40%)	11 (2,42%)	P=0,047*
CIR 2º Gemelo	13 (10,40%)	21 (4,81%)	P=0,021*
An. inserción placentaria	2	11	P=0,743
Malformaciones fetales	5	9	P=0,208
Diabetes gestacional	15	54	P=0,915
EHE	8	35	P=0,551
APP	18 (14,40)	109 (24,94)	P=0,013*
Prematuridad (<37 s.)	93	304	P=0,295
Prematuridad (<32 s.)	15	45	P=0,587
Prematuridad (<28 s.)	4	10	P=0,525
Cesárea	72	278	P=0,221
Parto eutócico 1^{ER} gemelo	50 (40,00%)	128 (29,29%)	P=0,023*
Parto eutócico 2º gemelo	42 (33,60%)	108 (24,71%)	P=0,048*
Bajo peso del 1^{ER} gemelo	89	297	P=0,491
Bajo peso del 2º gemelo	90	309	P=0,779
Diferencia de pesos (> 500 G)	22	69	P=0,628
Diferencia de pesos (≥20%)	30 (24,00%)	72 (16,48%)	P=0,054*
Apgar 5´ < 7 1^{ER} gemelo	4	6	P=0,242
Apgar 5´ < 7 2º gemelo	9 (7,20%)	8 (1,85%)	P=0,005*
Muerte 1^{ER} gemelo	5	9	P=0,208
Muerte 2º gemelo	7 (5,60%)	6 (1,37%)	P=0,012*

* Diferencias estadísticamente significativas: posible factor de confusión

En las tablas anteriormente expuestas se observó que para estudiar la posible existencia de un sesgo de confusión se deben tener en cuenta las siguientes relaciones:

1. La relación observada entre **gemelares-TRA/gemelares esp. y oligoamnios** se puede haber visto confundida por “**antecedentes reproductivos de interés**”, “**esterilidad ≥ 2 años**” y por la “**corionicidad**”

El análisis realizado se describe en las **tablas 74, 75 y 76**. Tras el cálculo del riesgo ajustado, para las variables que demostraron ser factores de confusión, se observó que la relación entre el tipo de gestación y el oligoamnios, ajustado para los factores de confusión “corionicidad” y “antecedente de esterilidad” no es estadísticamente significativa.

Tabla 74. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación oligoamnios y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. para Lower	EXP(B) Upper
TRA/esp (1)	-1,013	0,031	0,363	0,145	0,910
Constant	-2,629	0,000	0,072		

Variable dependiente (resultado): Oligoamnios: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gestación gemelar - TRA” sobre “gestación gemelar espontáneo”

Tabla 75. Variables independientes que pudieron actuar como factor de confusión en la relación oligoamnios y gemelares-TRA vs. gemelares esp. Modelo de regresión logística multivariante.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. para EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA/esp (1)	0,074	0,921	0,928	0,215	4,007
Esterilidad2a(2)	0,721	0,567	2,056	0,174	24,305
antrepdic(3)	1,336	0,198	3,804	0,497	29,133
corion(4)	1,286	0,003	3,618	1,530	8,557
Constant	-4,494	0,000	0,011		

Variable dependiente (resultado): Oligoamnios: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "RA" sobre "Espontaneo"

2: Esterilidad mayor de 2 años: "Sí" sobre "No"

3: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes de interés" sobre "Con antecedentes"

4: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial"

Tabla 76. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación oligoamnios y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,174	0,814	0,840	0,197	3,589
Esterilidad2a(2)	-0,409	0,619	0,664	0,133	3,321
corion(3)	1,307	0,003	3,693	1,561	8,738
Constant	-3,271	0,000	0,038		

Variable dependiente (resultado): Oligoamnios: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "RA" sobre "Espontaneo"

2: Esterilidad mayor de 2 años: "Sí" sobre "No"

3: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial"

Conclusión: La observación realizada en el análisis bivariante en la que las gestaciones gemelares-TRA resultaban un factor protector de oligoamnios se modificó con el análisis multivariante. Se concluyó que este riesgo resultó sesgado, y que en realidad esta asociación no fue tal, sino que fue debida al efecto confusor de la corionicidad y la esterilidad.

2. La relación entre **gamelares-TRA/gamelares espont** y **polihidramnios** pudo estar confundida por la **corionicidad**.

El análisis realizado se describe en las **tablas 77 y 78**.

Tabla 77. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación polihidramnios y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,397	0,200	0,672	0,366	1,234
Constant	-2,154	0,000	0,116		

Variable dependiente (resultado): Polihidramnios: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

Tabla 78. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación polihidramnios y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,152	0,658	0,859	0,438	1,685
corion(2)	0,655	0,058	1,925	0,978	3,791
Constant	-2,428	0,000	0,088		

Variable dependiente (resultado): Polihidramnios: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

2: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial"

Conclusión: En este caso no existió relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 78**).

3. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp.** y **RCIU del primer gemelo** pudo estar confundida por la **corionicidad**.

El análisis realizado se describe en las **tablas 79 y 80**

Tabla 79. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación retraso de crecimiento del primer gemelo y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,458	0,361	0,633	0,237	1,690
Constant	-3,184	0,000	0,041		

Variable dependiente (resultado): RCIU 1er gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

Tabla 80. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación retraso del crecimiento del primer gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,073	0,898	0,930	0,306	2,829
corion(2)	0,941	0,080	2,563	0,893	7,361
Constant	-3,619	0,000	0,027		

Variable dependiente (resultado): RCIU 1er gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

2: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial"

Conclusión: En este caso no existe relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 80**).

4. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp.** y **RCIU del 2º gemelo** pudo haberse visto confundida por la **corionicidad**.

El análisis realizado se describe en las **tablas 81 y 82**.

Tabla 81. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación retraso de crecimiento del segundo gemelo y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,159	0,663	0,853	0,418	1,741
Constant	-2,679	0,000	0,069		

Variable dependiente (resultado): RCIU 2º gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

Tabla 82. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación retraso del crecimiento del segundo gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,221	0,598	1,247	0,549	2,832
corion(2)	0,937	0,027	2,553	1,115	5,847
Constant	-3,106	0,000	0,045		

Variable dependiente (resultado): RCIU 2º gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

2: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial"

Conclusión: En este caso no existió relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 82**).

5. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp. y Diabetes Gestacional** pudo estar confundida por la “**edad materna \geq 35 años**”.

El análisis realizado se describe en las **tablas 83 y 84**.

Tabla 83. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre diabetes gestacional y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,211	0,413	1,236	0,745	2,049
Constant	-2,059	0,000	0,128		

Variable dependiente (resultado): Diabetes Gestacional: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

Tabla 84. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación diabetes gestacional y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,057	0,830	1,059	0,628	1,787
Edad35(2)	0,680	0,011	1,974	1,172	3,324
Constant	-2,288	0,000	0,101		

Variable dependiente (resultado): Diabetes Gestacional: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

2: Edad materna \geq 35: “ \geq 35” sobre “ $<$ 35”

Conclusión: En este caso no existe relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 84**).

6. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp. y APP** pudo estar confundida por los factores “**antecedentes reproductivos**” y “**corionicidad**”.

El análisis realizado se describe en las **tablas 85 y 86**.

Tabla 85. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre APP y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,286	0,159	1,330	0,894	1,980
Constant	-1,356	0,000	0,258		

Variable dependiente (resultado): APP: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

Tabla 86. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación APP y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,139	0,615	0,870	0,505	1,499
antrepdic(2)	-0,305	0,256	0,737	0,435	1,249
corion(3)	-0,642	0,029	0,526	0,296	0,937
Constant	-0,879	0,001	0,415		

Variable dependiente (resultado): APP: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

2: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes de interés" sobre "Con antecedentes"

3: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial"

Conclusión: En este caso no existió relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**tabla 86**)

7. La relación entre **gamelares-TRA/gamelares esp. y cesárea** pudo haberse visto confundida por los "**antecedentes reproductivos de interés**".

El análisis realizado se describe en las **tablas 87, 88 y 89**.

Tabla 87. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre realización de cesáreas y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,367	0,040	1,443	1,016	2,048
Constant	0,352	0,002	1,422		

Variable dependiente (resultado): Cesárea: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

Tabla 88. Variables independientes que pudieron actuar como factor de confusión en la relación cesárea y gemelares-TRA vs. gemelares esp. Modelo de regresión logística multivariante.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Gestarecat (1)	-0,349	0,179	0,706	0,429	1,162
Edad35 (2)	0,349	0,077	1,418	0,963	2,088
Primi (3)	0,395	0,039	1,485	1,020	2,160
Antreptic (4)	-0,808	0,001	0,446	0,275	0,724
Constant	0,790	0,003	2,203		

Variable dependiente (resultado): Cesárea: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

2: Edad materna \geq 35 años: "Sí" sobre "No"

3: Primigesta: "Sí" sobre "No"

4: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes de interés" sobre "Con antecedentes"

Tabla 89. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación cesárea y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
Gestarecat (1)	-0,168	0,488	0,845	0,526	1,359
Antreptic (2)	-0,815	0,001	0,443	0,274	0,716
Constant	1,065	0,000	2,901		

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

2: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes de interés" sobre "Con antecedentes"

Conclusiones: Pese a que en el análisis bivariante existía relación, una vez se ajustó por el factor de confusión "antecedentes reproductivos", la relación entre cesárea y gestaciones gemelares-TRA desapareció. Es decir, la relación entre las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA y la mayor incidencia de cesáreas se encontraba sesgada por el efecto confusor de los antecedentes reproductivos de interés, entre los que se incluyeron cirugías uterinas previas, esterilidad primaria etc.

8. La relación entre **gamelares-TRA/gamelares esp. y parto eutócico del primer gemelo** pudo estar confundida por "edad materna > 35 años", "primigesta", "antecedentes reproductivos" y "corionicidad".

El análisis realizado se describe en las **tablas 90, 91 y 92.**

Tabla 90. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación parto eutócico del primer gemelo y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,607	0,001	1,834	1,263	2,664
Constant	0,532	0,000	1,702		

Variable dependiente (resultado): parto normal del 1^{er} gemelo: “No” sobre “Sí”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

Tabla 91. Variables independientes que pudieran actuar como factor de confusión en la relación parto eutócico del primer gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp. Modelo de regresión logística multivariante.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,069	0,799	0,933	0,547	1,591
Edad35(2)	0,432	0,039	1,541	1,022	2,322
Primi(3)	0,640	0,001	1,896	1,281	2,807
antrepdic(4)	-0,533	0,037	0,587	0,356	0,967
corion(5)	-0,189	0,414	0,828	0,526	1,303
Constant	0,676	0,018	1,967		

Variable dependiente (resultado): parto normal del 1er gemelo: “No” sobre “Sí”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

2: Edadmaterna ≥ 35 años: “Sí” sobre “No”

3: Primigesta: “Sí” sobre “No”

4: Antecedentes reproductivos: “Sin antecedentes de interés” sobre “Con antecedentes”

5: Corionicidad: “Monocorial” sobre “Bicorial”.

Tabla 92. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación parto eutócico del primer gemelos y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,013	0,961	0,987	0,590	1,651
Edad35(2)	0,440	0,035	1,552	1,031	2,338
Primi(3)	0,648	0,001	1,911	1,292	2,827
antrepdic(4)	-0,537	0,035	0,584	0,355	0,962
Constant	0,606	0,026	1,832		

Variable dependiente (resultado): parto normal del 1er gemelo: “No” sobre “Sí”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

2: Edadmaterna ≥ 35 años: “Sí” sobre “No”

3: Primigesta: “Sí” sobre “No”

4: Antecedentes reproductivos: “Sin antecedentes de interés” sobre “Con antecedentes”.

Conclusiones: En el modelo de regresión logística multivariante se obtuvo que, a excepción de la corionicidad, una o varias de las variables independientes actuaban como factores de confusión. Se calculó el riesgo ajustado para cada una de las variables, con lo que se concluyó que, pese al riesgo observado en el análisis bivariante, una vez ajustado en función de la edad mayor ó igual a 35 años, las gestantes primíparas, y los antecedentes reproductivos no existió relación entre el parto eutócico del primer gemelo y las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA.

9. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp. y parto eutócico del segundo gemelo** pudo estar confundida por “**antecedentes reproductivos**”, “**esterilidad > 2 años**” y “**corionicidad**”.

El análisis realizado se describe en las **tablas 93 y 94**.

Tabla 93. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre APP y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,331	0,092	1,393	0,947	2,049
Constant	0,878	0,000	2,406		

Variable dependiente (resultado): parto normal del 2º gemelo: “No” sobre “Sí”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

Tabla 94. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación parto eutócico del segundo gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,171	0,589	0,843	0,454	1,566
antrepdic(2)	-1,448	0,001	0,235	0,097	0,567
Esterilidad2a(3)	-0,816	0,110	0,442	0,162	1,204
corion(4)	-0,311	0,197	0,732	0,456	1,175
Constant	2,306	0,000	10,030		

Variable dependiente (resultado): parto normal del 2º gemelo: “No” sobre “Sí”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

2: Antecedentes reproductivos: “Sin antecedentes de interés” sobre “Con antecedentes”

3: Esterilidad mayor de 2 años: “Sí” sobre “No”

4: Corionicidad: “Monocorial” sobre “Bicorial”

Conclusiones: En este caso no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión.

10. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp.y bajo peso 1^{er} gemelo** pudo haberse visto confundida por el factor “**primigestas**”.

El análisis realizado se describe en las **tablas 95 y 96**.

Tabla 95. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre bajo peso al nacimiento del primer gemelo y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,157	0,397	0,855	0,594	1,229
Constant	-0,721	0,000	0,486		

Variable dependiente (resultado): Bajo peso 1er gemelo: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”.

Tabla 96. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación bajo peso al nacimiento del primer gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,057	0,771	0,945	0,645	1,384
Primi (2)	-0,340	0,076	0,712	0,489	1,036
Constant	-0,577	0,000	0,561		

Variable dependiente (resultado): Bajo peso 1er gemelo: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”.

2: Primigesta: “Sí” sobre “No”.

Conclusión: En este caso no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 96**).

11. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp. y Bajo peso 2^o gemelo** pudo estar confundida por el factor “**primigestas**”.

El análisis realizado se describe en las **tablas 97 y 98**.

Tabla 97 Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre bajo peso al nacimiento del segundo gemelo y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,257	0,178	0,773	0,532	1,124
Constant	-0,791	0,000	0,453		

Variable dependiente (resultado): Bajo peso 2^o gemelo: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”

Tabla 98. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación bajo peso al nacimiento del segundo gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,142	0,478	0,868	0,586	1,284
Primi (2)	-0,391	0,045	0,677	0,461	0,992
Constant	-0,627	0,000	0,534		

Variable dependiente (resultado): Bajo peso 2º gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos".

2: Primigesta: "Sí" sobre "No".

Conclusión: En este caso no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 98**).

12. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp.y Diferencia de pesos > 20%** pudo estar confundida por la **corionicidad**.

El análisis realizado se describe en las **tablas 99 y 100**.

Tabla 99. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre la diferencia de pesos > 20% y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,066	0,765	1,068	0,693	1,648
Constant	-1,534	0,000	0,216		

Variable dependiente (resultado): Diferencia de pesos > 20%: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos"

Tabla 100. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación diferencia de pesos > 20% y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,286	0,248	1,331	0,819	2,165
corion(2)	0,607	0,027	1,834	1,070	3,144
Constant	-1,779	0,000	0,169		

Variable dependiente (resultado): Diferencia de pesos > 20%: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos".

2: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial".

Conclusión: En este caso no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 100**).

13. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp.** y **Apgar 5' <7 en el 2º gemelo** pudo estar confundida por los factores: “**primigesta**” y “**corionicidad**”

El análisis realizado se describe en las **tablas 101, 102 y 103.**

Tabla 101. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre Apgar 5' <7 en el segundo gemelo y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-1,254	0,051	0,285	0,081	1,005
Constant	-3,094	0,000	0,045		

Variable dependiente (resultado): Apgar 5' <7 en el 2º gemelo: “Sí” sobre “No”
Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”.

Tabla 102. Variables independientes que pudieron actuar como factor de confusión en la relación Apgar 5' <7 en el 2º gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp. Modelo de regresión logística multivariante.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,614	0,392	0,541	0,132	2,208
primi(2)	-0,566	0,290	0,568	0,199	1,619
corion(3)	1,100	0,043	3,004	1,036	8,705
Constant	-3,421	0,000	0,033		

Variable dependiente (resultado): Apgar 5' <7 en el 2º gemelo: “Sí” sobre “No”
Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”.

2: Primigesta: “Sí” sobre “No”.

3: Corionicidad: “Monocorial” sobre “Bicorial”.

Tabla 103. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación Apgar 5' <7 en el 2º gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,777	0,268	0,460	0,116	1,819
corion(2)	1,117	0,040	3,056	1,055	8,858
Constant	-3,637	0,000	0,026		

Variable dependiente (resultado): Apgar 5' <7 en el 2º gemelo: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: “gemelares TRA” sobre “gemelares espontáneos”.

2: Corionicidad: “Monocorial” sobre “Bicorial”

Conclusión: En el análisis multivariante se observó que la relación, hallada en el análisis bivariante, entre exposición (gestaciones TRA) y Apgar del 2º gemelo <7 a los 5 minutos, en la que las TRA eran factor protector, se encontraba sesgada por el efecto confusor de la corionicidad.

14. La relación entre **gemelares-TRA/gemelares esp. y muerte del 2º gemelo** pudo verse confundida por la **corionicidad** según se comprobó en el análisis de regresión logística univariante (**Tabla 104**).

Tabla 104. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre Apgar 5' <7 en el segundo gemelo y gestaciones gemelares-TRA vs. gemelares espontáneos.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	-0,491	0,418	0,612	0,186	2,011
Constant	-3,565	0,000	0,028		

Variable dependiente (resultado): Muerte del 2º gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos".

Tabla 105. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación Apgar 5' <7 en el 2º gemelo y gemelares-TRA vs. gemelares esp.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
gestarecat(1)	0,229	0,751	1,258	0,305	5,182
corion(2)	1,559	0,020	4,754	1,277	17,691
Constant	-4,400	0,000	0,012		

Variable dependiente (resultado): Muerte del 2º gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de gestación: "gemelares TRA" sobre "gemelares espontáneos".

2: Corionicidad: "Monocorial" sobre "Bicorial"

En este caso no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión (**Tabla 105**).

5.6. ESTUDIO DE LA COHORTE EXPUESTA. RESULTADOS PERINTALES SEGÚN SE TRATE DE IA O FIV/ICSI.

Las técnicas de estimulación ovárica con gonadotropinas o clomifeno junto a inseminación artificial son aceptadas, generalmente, como una primera línea de tratamiento en los casos de esterilidad debida a causa ovárica (desórdenes ovulatorios), endometriosis leves, infertilidad de origen desconocido y factor masculino de grado leve/moderado. Existen pocos artículos que comparen las gestaciones gemelares en dos grupos según sean tras IA o tras FIV/ICSI con resultados

contradictorios. Debido al aumento del riesgo de gestaciones múltiples tras IA se realizó el estudio retrospectivo del grupo expuesto en función de la técnica de reproducción asistida utilizada.

5.6.1. CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

No se encontraron diferencias entre las medias de edad materna según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada. En las gestaciones tras IA la media de edad materna fue de 33,84 con un rango de 22 a 41 años. En las gestaciones tras FIV/ICSI la media de edad fue de 34,69 con un rango de 23 a 45 años ($p = 0.848$). No se encontraron diferencias en cuanto al consumo de tóxicos. No se identificó ningún caso de alcoholismo y/o drogadicción en las cohortes a estudio. La incidencia de obesidad y de talla baja no reflejó ninguna diferencia estadísticamente significativa (**Tabla 106**)

Las pacientes que fueron sometidas a una técnica de FIV/ICSI presentaron más antecedentes reproductivos de interés que las sometidas a una inseminación artificial. No se encontraron diferencias en cuanto a los antecedentes médicos de las pacientes aunque se identificó mayor proporción de patología médica en el grupo sometido a FIV/ICSI.

Tabla 106. Características sociodemográficas de la cohorte expuesta según la técnica de reproducción aplicada (valores absolutos y porcentajes). Se muestra el RR de desarrollar una complicación en la cohorte de IA comparado con la cohorte FIV/ICSI (Prueba estadística X^2 de Pearson).

	IA 25 (100%)	FIV/ICSI 202 (100%)	P	IC 95% de OR
Tabaquismo	5 (20,0%)	26 (12,87%)	0,353	1,692 (0,585 – 4,899)
IMC \geq 30	1 (4,0%)	5 (2,48%)	0,508	1,642 (0,184 – 14,646)
Talla < 150 cm	1 (4,0%)	0 (0,0%)	0,110	0,106 (0,073 – 0,155)
Primigestas	20 (80,0%)	145 (71,78%)	0,384	1,572 (0,563 – 4,390)
Antecedentes médicos	1 (4,0%)	38 (18,81%)	0,088	0,180 (0,024 – 1,371)
Antecedentes reproductivos	14 (56%)	169 (83,66%)	0,002	0,249 (0,104 – 0,595) [†]

[†] Estadísticamente significativo.

[‡] Las variables se consideran como dicotómicas (Sí – Relevante; NO – No relevante).

5.6.2. EVOLUCION GESTACIONAL.

Tipo de placentación.

El 2,97% de las gestaciones tras FIV/ICSI y el 7,69% tras IA fueron monocoriales biamnióticas. El resto de los gemelares fueron bicoriales biamnióticos. No existió ningún embarazo monocorial monoamniótico.

Sólo se detectó un caso de STFF en una de las 6 gestaciones tras FIV/ICSI monocorial biamniótica.

Retraso del crecimiento intrauterino.

De los 16 casos de retrasos de crecimiento intrauterino ocurridos en las gestaciones obtenidas mediante reproducción asistida 12 casos se produjeron en el grupo de FIV/ICSI (5,94%) y 4 en el de IAC/IAD (16%) (**Tabla 107**).

Tabla 107. Incidencia de RCIU en las gestaciones obtenidas mediante reproducción asistida. Se muestra el RR de desarrollar un retraso del crecimiento en la cohorte de IA comparado con la cohorte FIV/ICSI.

	FIV/ICSI 202 (100%)	IA 25 (100%)	P	IC 95% de OR
RCIU	12 (5,94%)	4 (16,0%)	0,064	0,332 (0,098 – 1,121)
RCIU primer gemelo	5 (2,48%)	1 (4,0%)	0,654	1,642 (0,184 – 14,646)
RCIU segundo gemelo	8 (3,96%)	3 (12,0%)	0,077	3,307 (0,817 – 13,386)

* Estadístico X^2 de Pearson

Tampoco se hallaron diferencias en la edad de debut del retraso del crecimiento ni en el primer ni en el segundo gemelo:

- Edad gestacional debut RCIU del primer gemelo: $31,60 \pm 2,881$ semanas vs. 1 solo caso de RCIU tras IA en la semana 33 de gestación ($p = 0,680$).
- Edad gestacional debut RCIU del segundo gemelo: $30,88 \pm 5,357$ en las gestaciones tras FIV/ICSI vs. $31,67 \pm 3,512$ tras IA ($p = 0,785$).

Alteración del líquido amniótico. Polihidramnios y Oligoamnios.

La alteración del líquido amniótico tanto por exceso como por defecto se encontró en 22 gestaciones independientemente si se afectaba uno o los dos fetos. No se encontraron diferencias según el tipo de técnica de reproducción empleada.

Anomalías en la inserción placentaria. Placenta baja/oclusiva. Acretismo placentario.

Pese a que se podía presumir una mayor incidencia de anomalías en la inserción placentaria en el grupo de gestaciones FIV/ICSI comparado con las IA no se hallaron diferencias entre los grupos.

Diabetes gestacional.

De los 31 casos diagnosticados de diabetes gestacional 22 fueron tratados con dieta y 9 precisaron insulino terapia. Todos los casos que precisaron insulina correspondieron a gestaciones obtenidas tras FIV/ICSI.

Amenaza de parto prematuro.

Aunque ingresaron, por amenaza de parto prematuro, más gestaciones tras FIV/ICSI (26,24% vs 16%) la diferencia no resultó estadísticamente significativa. No se hallaron diferencias en la edad gestacional de debut de la APP (29,29 vs 30,0 semanas).

Enfermedad hipertensiva del embarazo.

Se ha estipulado que, debido a la manipulación ovocitaria, se podría desarrollar una mayor incidencia de alteraciones hipertensivas. No se encontraron diferencias en los grupos a estudio.

Tabla 108. Incidencia de complicaciones en la evolución gestacional según el tipo de técnica de reproducción asistida utilizada (valores absolutos y porcentajes). Se muestra el RR de desarrollar una complicación en la cohorte de IA comparado con la cohorte FIV/ICSI (Prueba estadística χ^2 de Pearson).

	FIV/ICSI 202 (100%)	Inseminación artificial 25 (100%)	P	IC 95% de OR
Gestación monocorial	6 (2,97%)	2 (7,69%)	0,216	0,352 (0,067 – 1,847)
STFF	1 (0,50%)	0 (0,0%)	1,000	0,889 (0,849 – 0,931)
RCIU	13 (6,45%)	4 (16,0%)	0,087	
Primer gemelo	5 (2,48%)	1 (4,0%)	0,508	1,642 (0,185 – 14,646)
Segundo gemelo	8 (3,96%)	3 (12,0%)	0,107	3,307 (0,817 – 13,386)
Diabetes gestacional	28 (13,86%)	3 (12,0%)	1,000	0,847 (0,238 – 3,019)
APP	53 (26,24%)	4 (16,0%)	0,265	0,535 (0,176 – 1,632)
RPM	41 (20,30%)	2 (7,69%)	0,180	0,341 (0,077 – 1,508)
Polihidramnios	15 (7,43%)	1 (4,0%)	1,000	0,519 (0,66 – 4,110)
Oligoamnios	5 (2,48%)	1 (4,0%)	0,508	1,642 (0,184 – 14,646)
Enfermedad hipertensiva del embarazo	14 (6,93%)	3 (12,0%)	0,411	1,831 (0,488 – 6,874)
Cerclaje cervical	2 (0,99%)	0 (0,0%)	1,000	0,889 (0,849 – 0,931)
Malformaciones fetales	5 (2,48%)	1 (4,0%)	0,508	1,642 (0,185 – 14,646)
Alteración de la placentación	5 (2,48%)	1 (4,0%)	0,508	1,642 (0,185 – 14,646)

Estadístico χ^2 de Pearson.

Incompetencia cervical

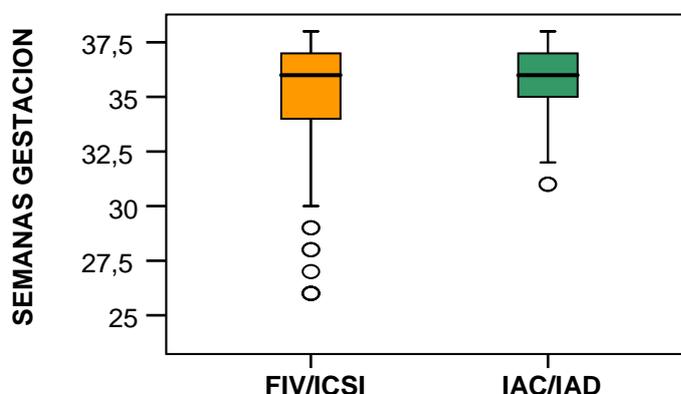
No se identificó ningún caso de incompetencia cervical en las gestaciones tras inseminación artificial. De los cuatro casos de incompetencia cervical en de las gestaciones obtenidas mediante FIV/ICSI se realizó cerclaje en 2 ocasiones.

5.6.3. RESULTADOS PERINATALES.

Edad gestacional al parto.

No se encontraron diferencias en la edad gestacional en el momento del parto al comparar las gestaciones obtenidas mediante los dos tipos de técnicas de reproducción asistida. La edad gestacional media en el parto de los gemelares tras FIV/ICSI fue de $34,89 \pm 2,661$ semanas y de $35,40 \pm 2,062$ semanas los gemelares tras IA ($p = 0,358$) (**Gráfico 18**). Como se observa en la **Tabla 109** no se hallaron diferencias en la tasa de prematuridad.

Gráfico 18. Edad media del parto de las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida.



Modo de inicio del parto

El parto se inició:

- De forma espontánea en el 45,54% (92 casos) de las gestaciones mediante FIV/ICSI y en el 32% (8 casos) en las gestaciones tras IAC/IAD ($p = 0,119$).
- Preciso ser inducido en el 14,36% (29 casos) de las gestaciones tras FIV/ICSI y en el 24% (6 casos) tras IAC/IAD ($p = 0,208$)

- Se realizó una cesárea programada en el 40,10% (81 casos) de los embarazos tras FIV/ICSI y en el 44% (11 casos) tras IAC/IAD ($p = 0,708$).

Tabla 109. Tasas de prematuridad según la técnica de reproducción asistida empleada. Se muestra el RR de desarrollar una complicación en la cohorte IA comparado con la cohorte FIV/ICSI.

	IAC/IAD 25 (100%)	FIV/ICSI 202 (100%)	P	RR (IC 95%)
Parto Prematuro				
SI	17 (68%)	144 (71,29%)	0,733	0,856 (0,350 – 2,092)
NO	8 (32%)	58 (28,71%)		
Parto prematuro <32 s.				
SI	2 (8%)	24 (11,88%)	0,747	0,645 (0,143 – 2,909)
NO	23 (92%)	178 (88,12%)		
Parto prematuro <28 s.				
SI	0 (0%)	6 (2,97%)	1,000	-----
NO	25 (100%)	196 (97,03%)		

* Estadístico X^2 de Pearson.

Presentación de ambos fetos al inicio del parto

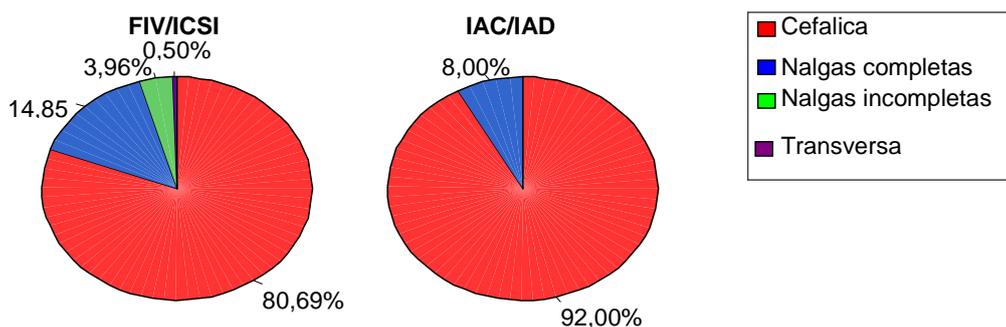
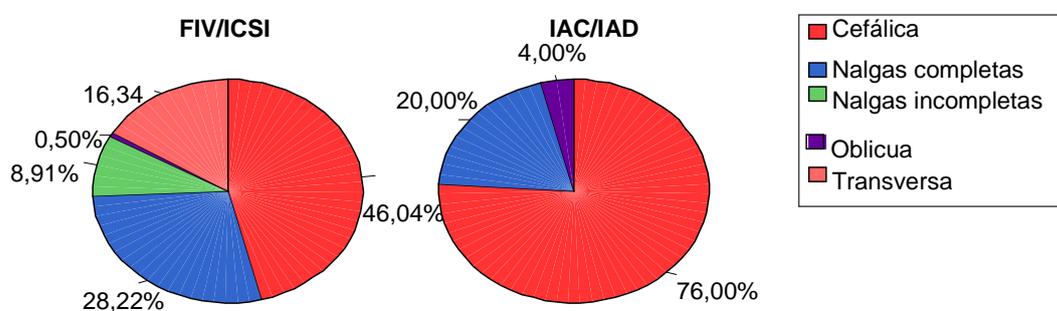
En la **tabla 110** y en los **gráficos 19** y **20** se indican las presentaciones del primer y del segundo gemelo al inicio del parto. Sólo se encontró una diferencia significativa en la mayor incidencia de presentaciones cefálicas del segundo feto en las gestaciones obtenidas mediante IAC/IAD.

Tabla 110. Presentaciones de ambos fetos al inicio del parto según los grupos de estudio en las gestaciones obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida.

Presentación de los fetos al inicio del parto	FIV/ICSI 202 (100%)	IAC/IAD 25 (100%)	p
Presentación del primer feto			
Cefálica	163 (80,69%)	23 (92%)	0,166
Podálica	38 (18,81%)	2 (8%)	0,289
Nalgas completas	8 (3,96%)	2 (8%)	0,680
Nalgas incompletas	1 (0,50%)	0 (0,0%)	0,212
Situación transversa / oblicua	1 (0,50%)	0 (0,0%)	0,212
Presentación del segundo feto			
Cefálica	93 (46,04%)	19 (76%)	0,005 [†]
Podálica	75 (37,13%)	5 (20%)	0,091
Nalgas completas	57 (28,22%)	5 (20%)	0,384
Nalgas incompletas	18 (8,91%)	0 (0,0%)	0,245
Situación transversa / oblicua	34 (16,83%)	1 (4%)	0,167

* Estadístico X^2 de Pearson

[†] Estadísticamente significativo

Gráfico 19. Presentación del primer feto al inicio del parto según se trate de FIV/ICSI o IA.**Gráfico 20.** Presentación del segundo gemelo al inicio del parto según se trate de FIV/ICSI o IA.**Finalización de la gestación:**

En 36 ocasiones (30 gestaciones tras FIV/ICSI y 6 tras IAC/IAD) se produjo el parto eutócico de ambos fetos, lo que, como se observa en la **tabla 111**, no resultó una diferencia estadísticamente significativa (RR = 0,588; IC 95% 0,107 – 3,244). El parto vía vaginal de ambos fetos se produjo en 75 ocasiones de las que en 62 (30,69%) fueron gestaciones FIV/ICSI y 13 (52%) tras IAC/IAD. (p = 1,000; RR = 0,827; IC 95% 0,745 – 0,917).

No se encontraron diferencias en cuanto al número de cesáreas electivas realizadas (RR = 0,670; IC 95% 0,290 – 1,548) ni en las cesáreas urgentes. De éstas últimas se destaca:

- En ambos fetos se realizaron 28 cesáreas urgentes (13,86%) en las gestaciones tras FIV/ICSI y 1 cesárea urgente (4%) en los gemelares tras IAC/IAD. (RR = 0,259; IC 95% 0,034 – 1,991).
- Se realizaron 2 cesáreas urgentes del segundo feto tras el nacimiento eutócico del primero. Ambas gestaciones provenían de FIV/ICSI. (RR = 0,230; IC 95% 0,030 – 1,662).

Tabla 111. Análisis del tipo de parto del primer y del segundo gemelo según la técnica de reproducción asistida utilizada.

Tipo parto primer gemelo	Tipo de parto segundo gemelo	FIV/ICSI	IAC/IAD	p
Parto eutócico	Parto eutócico	30 (14,98%)	6 (24%)	0,700
	Fórceps	4 (1,98%)	0 (0,0%)	0,924
	Vacum extractor	0 (0,0%)	1 (4%)	0,212
	Parto nalgas	11 (5,45%)	1 (4%)	0,866
	Cesárea urgente	2 (0,99%)	0 (0,0%)	0,525
	Total	47 (23,27%)	8 (32%)	0,336
Fórceps	Parto eutócico	9 (4,46%)	2 (8%)	0,776
	Cesárea urgente	1 (0,50%)	0 (0,0%)	0,212
	Total	10 (4,95%)	2 (8%)	0,520
Vacum extractor	Parto eutócico	3 (1,49%)	2 (8%)	0,036 [†]
	Fórceps	2 (0,99%)	0 (0,0%)	0,530
	Vacum extractor	1 (0,50%)	0 (0,0%)	0,212
	Parto nalgas	2 (0,99%)	1 (4%)	0,753
	Total	8 (3,96%)	3 (12%)	0,203
Cesárea electiva	Cesárea electiva	109 (53,96%)	11 (44%)	0,347
	Total	109 (53,96%)	11 (44%)	0,347
Cesárea urgente	Cesárea urgente	28 (13,86%)	1 (4%)	0,282
	Total	28 (13,86%)	1 (4%)	0,282
TOTAL		202 (100%)	25 (100%)	

[†] Estadísticamente significativo

* Estadístico X² de Pearson.

Peso al nacimiento

En las gestaciones tras FIV/ICSI la media de peso al nacimiento del primer gemelo fue de 2183,41 ± 514,609 g. y del segundo gemelo de 2160,41 ± 526,747 g. En las gestaciones obtenidas mediante IAC/IAD la media de peso resultó algo mayor: 2349,40 ± 423,262 en el primer gemelo y 2246,80 ± 454,200 g. (p = 0,123)

Aunque se encontró mayor incidencia de bajo peso al nacimiento en el primer gemelo en las gestaciones obtenidas mediante FIV/ ICSI (72,28%) que en las obtenidas tras inseminación artificial (56%), esta diferencia no resultó estadísticamente significativa (p= 0,092; RR = 2,048; IC 95% 0,878 – 4,781). En el segundo gemelo, la incidencia de bajo peso fue del 73,76% en las gestaciones tras FIV/ICSI y de 72% tras inseminación (p = 0,850; RR = 1,093; IC 0,432 – 2,764). Como se observa en las **tablas 112 y 113** ningún recién nacido de las gestaciones tras IAC/IAD pesó menos de 1000 g. lo que ocurrió en 7 ocasiones (3,47%) en el primer feto tras FIV/ICSI y en 10 (4,95%) en el segundo feto.

Tabla 112. Distribución por grupos de peso del primer gemelo según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada.

GRUPOS DE PESO PRIMER GEMELO (gr.)	FIV /ICSI 202 (100%)	IAC/IAD 25 (100%)	P
< 499	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
500 – 999	7 (3,47%)	0 (0,0%)	0,740
1000 – 1499	12 (5,94%)	1 (4,0%)	0,950
1500 – 1999	41 (20,30%)	4 (16,0%)	0,611
2000 – 2499	86 (42,57%)	9 (36,0%)	0,530
2500 – 2999	48 (23,76%)	11 (44,0%)	0,030
3000 – 3499	8 (3,96%)	0 (0,0%)	0,661
≥ 3500	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-

† Estadísticamente significativo

* Estadístico X^2 de Pearson**Tabla 113.** Distribución por grupos de peso del segundo gemelo según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada.

GRUPOS DE PESO SEGUNDO GEMELO (gr.)	FIV /ICSI 202 (100%)	IAC/IAD 25 (100%)	P
< 499	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
500 – 999	10 (4,95%)	0 (0,0%)	0,534
1000 – 1499	17 (8,42%)	2 (8,0%)	0,944
1500 – 1999	28 (13,86%)	5 (20,0%)	0,411
2000 – 2499	94 (46,53%)	11 (44,0%)	0,811
2500 – 2999	49 (24,26%)	5 (20,0%)	0,637
3000 – 3499	3 (31,49%)	2 (8,0%)	0,218
≥ 3500	1 (0,50%)	0 (0,0%)	0,212

* Estadístico X^2 de Pearson

En el 18,81% de las gestaciones tras FIV/ICSI (38 casos) y en el 20% (5 casos) tras IAC/IAD la diferencia de pesos entre los gemelos resultó ser igual o mayor a 500 g. ($p = 0,794$; RR = 1,179 IC 95% 0,381 – 3,057). En la **tabla 114** se describen la diferencia de peso entre gemelos en porcentajes. No se encontraron diferencias significativas en cuanto el número de gestaciones con discordancia de pesos mayor o igual al 20% ($p = 0,794$; RR = 1,079 IC 95% 0,381 – 3,057).

Tabla 114. Distribución por categorías en función de la discordancia de peso entre gemelos según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada.

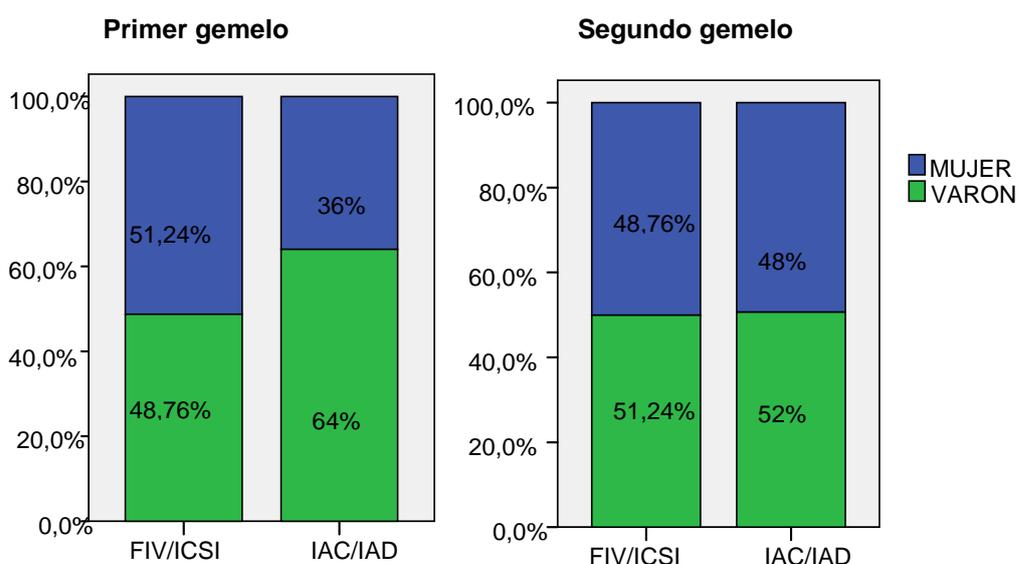
Categorías de diferencias de peso	FIV / ICSI 202(100%)	IAC/IAD 25 (100%)	P
Diferencia de pesos < 20%	164 (81,19%)	20 (80%)	0,886
Diferencia de pesos 20-29%	30 (14,85%)	4 (16%)	0,879
Diferencia de pesos 30-39%	5 (2,48%)	1 (4%)	0,832
Diferencia de pesos mayor/igual a 40%	3 (1,46%)	0 (0,0%)	0,753

* Estadístico X^2 de Pearson

Sexo fetal

El sexo del primer gemelo fue mujer en el 51,24% de los embarazos tras FIV/ICSI y fueron hombres en el 48,76%. En las gestaciones tras IAC/IAD resultaron mujeres en el 36% y hombres en el 64% ($p = 0,203$). En el segundo gemelo se identificaron mujeres en el 48,76% tras FIV/ICSI y en el 48% tras inseminación artificial ($p=1,000$) (**Gráfico 21**).

Gráfico 21. Distribución de los sexos de los recién nacidos según la técnica de reproducción utilizada



Test de Apgar al nacimiento

El test de Apgar a los 5 minutos del nacimiento, del primer gemelo (**Tabla 115**), fue menor a 7 en 3 casos (1,49%) en las gestaciones tras FIV/ICSI y en 1 ocasión (4%) en las gestaciones tras IAC/IAD ($p = 0,375$; RR = 2,764; IC 95% 0,276 – 27,635).

En el segundo gemelo (**Tabla 116**) 3 recién nacidos (1,49%) obtuvieron un Apgar menor a 7. Todos ellos provenían de gestaciones tras FIV/ICSI ($p = 1,000$; RR = 0,888; IC 95% 0,848 – 0,931).

Tabla 115. Puntuación en el test de Apgar del primer gemelo según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada.

	PRIMER GEMELO			
	FIV/ICSI 202 (100%)		IAC/IAD 25 (100%)	
	Apgar 1 ^r	Apgar 5 ^r	Apgar 1 ^r	Apgar 5 ^r
0	2 (0,99%)	0 (0,0%)	1 (4%)	1 (4%)
1	1 (0,49%)	0 (0,0%)	1 (4%)	0 (0,0%)
2	0 (0,0%)	1 (0,49%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
4	1 (0,49%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
5	3 (1,49)	1 (0,49%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
6	6 (2,97%)	1 (0,49%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
7	3 (1,49%)	3 (1,49%)	2 (8%)	0 (1,3%)
8	16 (7,92%)	3 (1,49%)	2 (7,9%)	1 (0,0%)
9	148 (73,27%)	28 (13,86%)	17 (68%)	2 (8%)
10	22 (10,89%)	165 (81,68%)	2 (8%)	21 (84%)

Tabla 116. Puntuación en el test de Apgar del segundo gemelo según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada.

	SEGUNDO GEMELO			
	FIV/ICSI 202 (100%)		IAC/IAD 25(100%)	
	Apgar 1 ^r	Apgar 5 ^r	Apgar 1 ^r	Apgar 5 ^r
0	3 (0,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
1	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
2	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
3	2 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
4	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
5	5 (1,9)	2 (0,99%)	3 (12%)	0 (0,0%)
6	7 (3,3%)	0 (0,0%)	2 (8%)	0 (0,0%)
7	5 (3,6%)	6 (2,97%)	1 (4%)	1 (4%)
8	21 (8,7%)	3 (1,49%)	3 (12%)	2 (8%)
9	140 (72,5%)	36 (17,82%)	14 (56%)	3 (12%)
10	16 (6,6%)	154 (76,24%)	2 (8%)	19 (76%)

Mortalidad perinatal

La tasa de mortalidad perinatal fue de 49,50‰ recién nacidos en las gestaciones tras FIV/ICSI, algo mayor que tras IA aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,358$). Tampoco se hallaron diferencias en la TMP internacional, tasa de mortalidad fetal o tasa de mortalidad neonatal precoz (**tabla 117**).

Tabla 117. Tasa de mortalidad perinatal y TMP internacional, TMF y TMN según el tipo de técnica de reproducción asistida empleada.

	FIV/ICSI 202 (100%)	IAC/IAD 25 (100%)	TOTAL 227 (100%)	P
Indice general	4,95%	4,0%	4,85%	-
TMP (Nº casos)	49,50‰ (10)	40,0‰ (1)	48,46‰ (11)	0,776
TMP internacional (Nº casos)	14,85‰ (3)	40,0‰ (1)	22,03‰ (5)	0,923
TMF (Nº casos)	4,95‰ (1)	40,0‰ (1)	8,81‰ (2)	0,526
TMN (Nº casos)	44,88‰ (9)	0,0‰ (0)	40,0‰ (9)	0,594

5.6.4. ANALISIS MULTIVARIANTE

Para completar el estudio secundario se realizó, al igual que en los resultados principales, un análisis multivariante que solventara los posibles sesgos de confusión.

Se analizaron las variables que pudieron actuar como factores de confusión debido a su relación con la variable exposición. Según los resultados descritos en el punto 5.6.1. de los resultados, las variables seleccionadas fueron:

- a. Antecedentes reproductivos de interés.
- b. Esterilidad ≥ 2 años.
- c. Cirugía por patología anexial.
- d. Corionicidad.

Se analizó la existencia de relación entre las variables enumeradas y las variables resultado. Las complicaciones para las que se analizaron estas relaciones fueron:

- a. Oligoamnios
- b. Polihidramnios
- c. RCIU
- d. Anomalías en la inserción placentaria.
- e. Malformaciones fetales
- f. Diabetes gestacional
- g. EHE
- h. APP
- i. Parto prematuro
- j. Parto prematuro < 32 s
- k. Parto prematuro < 28 s
- l. Cesárea
- m. Parto normal
- n. Bajo peso
- o. Apgar 5' < 7
- p. Muerte perinatal

Los resultados, en términos de significación estadística, de las variables del punto 1 y las variables del punto 2 fueron **(Tabla 118)**:

Tabla 118. Significación estadística para “pacientes con antecedentes reproductivos de interés” en relación con las complicaciones estudiadas.

	Antecedentes Reproductivos		Significación Estadística
	sí (n=233)	no (n=329)	
Oligoamnios	5 (2,15%)	23 (6,99%)	p=0,009*
Polihidramnios	20	31	p=0,733
RCIU 1º gemelo	5	14	p=0,173
RCIU 2º gemelo	11	23	p=0,266
Alteracion placenta	4	9	p=0,429
Malformaciones fetales	6	8	p=0,914
Diabetes gestacional	28	41	p=0,874
EHE	19	24	p=0,706
APP	61 (26,18%)	66 (20,06%)	p=0,087*
Prematuridad	171	226	p=0,228
Prematuridad <32 s.	28	32	p=0,386
Prematuridad <28 s.	8	6	p=0,228
Cesarea	167 (71,67%)	183 (55,62%)	p<0,001*
Parto normal 1º gemelo	54 (23,17%)	124 (37,69%)	p<0,001*
Parto normal 2º gemelo	43 (18,45%)	107 (32,52%)	p<0,001*
BPN 1º gemelo	163	223	p=0,584
BPN 2º gemelo	165	234	p=0,937
Diferencia de pesos (> 500 g)	42	49	p=0,321
Diferencias de pesos (≥20%)	43	59	p=0,874
Apgar 5´ < 7 1º gemelo	4	6	p=1,000
Apgar 5´ < 7 2º gemelo	5	12	p=0,301
Muerte 1º gemelo	7	7	p=0,511
Muerte 2º gemelo	5	8	p=0,824

* Diferencias estadísticamente significativas: posible factor confusor.

Con los resultados anteriores se decidió que relaciones se debían tener en cuenta para el estudio de la posible existencia de un sesgo de confusión. Se estudiaron las siguientes relaciones:

1. La relación entre **gestaciones gemelares tras FIV/ICSI vs. gestaciones gemelares tras IA y oligoamnios** pudo estar confundida por los **antecedentes reproductivos de interés**. El análisis multivariante realizado se describe en las **tablas 119 y 120**.

Tabla 119. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre Oligoamnios y las gestaciones obtenidas mediante FIV vs. las gestaciones obtenidas mediante IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I. for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	-0,496	0,657	0,609	0,068	5,434
Constant	-3,178	0,002	0,042		

Variable dependiente (resultado): Oligoamnios: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: “FIV” sobre “IA”

Tabla 120. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación Oligoamnios y gestaciones-FIV/ICSI vs. gestaciones-IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	-0,576	0,617	0,562	0,059	5,370
Atcdrepr(2)	-0,308	0,788	0,735	0,078	6,914
Constant	-3,053	0,006	0,047		

Variable dependiente (resultado): Oligoamnios: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de RA: "FIV" sobre "IA"

2: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes" sobre "Con antecedentes"

Conclusión: no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión.

- La relación entre **gestaciones gemelares tras IA vs. gestaciones gemelares tras FIV/ICSI y APP** pudo verse confundida por los **"antecedentes reproductivos de interés"**. El análisis multivariante realizado se describe en las **tablas 121 y 122**.

Tabla 121. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre APP y las gestaciones obtenidas mediante FIV/ICSI vs. gestaciones obtenidas mediante IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,625	0,272	1,867	0,613	5,691
Constant	-1,658	0,002	0,190		

Variable dependiente (resultado): APP: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: "FIV" sobre "IA".

Tabla 122. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación APP y gestaciones-FIV/ICSI vs. gestaciones-IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,606	0,295	1,833	0,589	5,702
Atcdrepr(2)	-0,068	0,866	0,934	0,421	2,072
Constant	-1,628	0,004	0,196		

Variable dependiente (resultado): APP: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de RA: "FIV" sobre "IA"

2: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes" sobre "Con antecedentes".

Conclusión: no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión

3. La relación entre **gestaciones gemelares tras IA vs. gestaciones gemelares tras FIV/ICSI y Cesárea** pudo estar confundida por los **“Antecedentes reproductivos de interés”**. El análisis multivariante realizado se describe en las **tablas 123 y 124**.

Tabla 123. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre “cesárea” y las gestaciones obtenidas mediante FIV/ICSI vs. gestaciones obtenidas mediante IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,895	0,037	2,446	1,056	5,664
Constant	-0,080	0,842	0,923		

Variable dependiente (resultado): Cesárea: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: “FIV” sobre “IA”.

Tabla 124. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación Cesárea y gestaciones-FIV/ICSI vs. gestaciones-IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,786	0,074	2,195	0,927	5,197
Atcdrepr(2)	-0,410	0,249	0,663	0,330	1,333
Constant	0,100	0,817	1,105		

Variable dependiente (resultado): Cesárea: “Sí” sobre “No”

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: “FIV” sobre “IA”.

2: Antecedentes reproductivos: “Sin antecedentes” sobre “Con antecedentes”.

Conclusión: Existió relación entre las variables sin efecto de confusión.

4. La relación entre **gestaciones gemelares tras IA vs. gestaciones gemelares tras FIV/ICSI y parto normal del 1^{er} gemelo** pudo estar confundida por los **“antecedentes reproductivos de interés”**. El análisis multivariante realizado se describe en las **tablas 125 y 126**.

Tabla 125. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre parto normal del primer gemelo y las gestaciones obtenidas mediante FIV/ICSI vs. gestaciones obtenidas mediante IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,440	0,339	1,552	0,630	3,823
Constant	0,754	0,079	2,125		

Variable dependiente (resultado): Parto normal del 1er gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: "FIV" sobre "IA"

Tabla 126. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación parto normal del primer gemelo y gestaciones-FIV/ICSI vs. gestaciones-IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,541	0,255	1,718	0,676	4,364
Atcdrepr(2)	0,372	0,382	1,451	0,630	3,339
Constant	0,596	0,198	1,815		

Variable dependiente (resultado): Parto normal del 1er gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: "FIV" sobre "IA".

2: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes" sobre "Con antecedentes".

Conclusión: no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión.

- La relación entre **gestaciones gemelares tras IA vs. gestaciones gemelares tras FIV/ICSI** y **parto normal del 2º gemelo** pudo estar confundida por los "**antecedentes reproductivos de interés**". El análisis multivariante realizado se describe en las **tablas 127 y 128**.

Tabla 127. Análisis de regresión logística univariante sobre la relación entre parto normal del segundo gemelo y las gestaciones obtenidas mediante FIV/ICSI vs. gestaciones obtenidas mediante IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,932	0,036	2,540	1,065	6,058
Constant	0,405	0,321	1,500		

Variable dependiente (resultado): Parto normal del 2º gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: "FIV" sobre "IA".

Tabla 128. Riesgo ajustado para las variables que actuaron como factor de confusión en la relación parto normal del segundo gemelo y gestaciones-FIV/ICSI vs. gestaciones-IA.

	B	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
				Lower	Upper
TRA(1)	0,706	0,127	2,026	0,819	5,012
Atcdrepr(2)	-0,859	0,021	0,423	0,204	0,880
Constant	0,801	0,078	2,227		

Variable dependiente (resultado): Parto normal del 2º gemelo: "Sí" sobre "No"

Variables independientes:

1: Tipo de TRA: "FIV" sobre "IA".

2: Antecedentes reproductivos: "Sin antecedentes" sobre "Con antecedentes".

Conclusión: no se observó relación entre exposición y resultado ni tampoco confusión.

6. DISCUSION

6.1. LIMITACIONES, SEGOS Y PUNTOS FUERTES DEL ESTUDIO.

6.1.1. TAMAÑO MUESTRAL. INFLUENCIA DE LA REPRODUCCION ASISTIDA SOBRE LAS GESTACIONES GEMELARES.

La muestra inicial se seleccionó a partir del registro de partos del Hospital Miguel Servet, que es centro de referencia de Neonatología y Cirugía Pediátrica de la Comunidad Autónoma de Aragón, La Rioja y Soria, por lo que las cifras de morbimortalidad resultan elevadas en comparación con otros centros. Existen dos objetivos principales en el estudio. En primer lugar, extraer inferencias poblacionales válidas de los resultados obtenidos en las muestras del estudio. En segundo lugar, conocer las características epidemiológicas de las gestantes de nuestro sector así como la incidencia de resultados adversos obstétricos y perinatales de las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA y compararlas con las gestaciones gemelares espontáneas.

Con el fin de disminuir el sesgo consecuente, por ser el HUMS centro de referencia para patología neonatal, dado que se trataban de pacientes o neonatos con mayor patología que la población general, se excluyeron las gestaciones trasladadas a nuestro Hospital desde otros centros. De este modo, también se disminuyó la posibilidad de error por el uso de diferentes fuentes de datos, instrumentos de medidas, y la dificultad en su comparación en el estudio. Sesgo que es posible encontrar en el caso de los estudios multicéntricos. Por lo tanto, en esta investigación, se asumió que al seleccionar la muestra de un solo centro, el número de casos va a disminuir respecto a la población elegida inicialmente.

En la **tabla 129** se describen los tamaños muestrales obtenidos en algunos de los trabajos más significativos existentes sobre las complicaciones asociadas a las gestaciones gemelares y las TRA así como el tipo de base de datos que se utilizó para el estudio.

El tamaño de la muestra seleccionada inicialmente resultó considerable (29.889 partos de los que 713 eran gestaciones gemelares). No se ha encontrado en la literatura nacional ningún estudio de esta magnitud. De las gestaciones excluidas (21,18% de la población inicial) el principal motivo fue el traslado o el control gestacional en otro centro.

Con la selección rigurosa de los pacientes se mejoró el control sobre los posible sesgos y otras variables de confusión aunque los resultados obtenidos sólo fueran representativos de las Áreas I y II del Servicio Aragonés de Salud (SAS).

Tabla 129. Tamaños muestrales y fuentes de datos de algunas de las principales publicaciones sobre las diferencias entre las gestaciones gemelares tras TRA comparadas con las gestaciones gemelares esp.

Autor	Tipo de estudio	Nº gestaciones incluidas (TRA vs. espontaneas.)	Año
Tan SL et al.	Caso-control. Registro extrahospitalario	125 vs. 21	1992
Bernasko J. et al.	Cohortes retrospectivas. Registro hospitalario	105 vs. 279	1997
Agústsson T et al.	Cohortes retrospectivas. Multicéntrico	69 vs. 453	1997
Fitzsimmons B.P. et al.	Cohortes retrospectivas. Registro hospitalario	56 vs. 108	1998
Dhont M. et al.	Caso- control. Registro extrahospitalario	1241 vs. 1241	1999
Daniel Y. et al.	Cohortes retrospectivas. Registro hospitalario	104 vs. 193	2000
Koudstaal J. et al.	Caso-control. Registro extrahospitalario	96 vs. 96 .	2000
Lambalk and van Hoof.	Cohortes retrospectivas. Registro hospitalario	480 vs. 613. Solo DZ	2001
Lynch A. et al.	Cohortes retrospectiva. Registro extrahospitalario	88 vs. 156	2001
Lynch A et al.	Cohortes retrospectivas. Registro hospitalario	193 vs. 369	2003
Kozinsky Z et al.	Caso control. Registro extrahospitalario	376 vs 376	2003
Lynch A. et al.	Cohortes retrospectivas. Registro extrahospitalario	193 vs. 369	2003
Nassar A. et al.	Caso-control Pareado por edad y paridad Hospitalario	56 vs. 112	2003
Pinborg A et al.	Caso control. Registro Extrahospitalario	3.438 vs. 10.362	2004
Luke B. et al.	Cohortes retrospectivas. Registro multicéntrico hospitalario	352 vs. 725	2004
Pinborg A	Cohortes retrospectivas. Registro extrahospitalario	1676 vs. 1773	2004
Helmerhorst F. et al.	Revisión	17 estudios – 10 pareados y 7 no pareados	2004
Boulet S. et al.	Cohortes retrospectivas. Registro hospitalario	1446 vs. 2729	2008

Como en la mayoría de los artículos revisados^(97, 119, 126), se eligió estudiar los resultados del parto e ignorar el desarrollo gestacional precoz ya que, como indican Helmerhorst et al.⁽⁹⁶⁾, se puede incurrir en un sesgo importante en los estudios dado el mayor seguimiento al que se someten en etapas tempranas a las pacientes que recurren a las técnicas de reproducción asistida. Esto no implica que los resultados al nacimiento estén exentos sesgos. Las mujeres que se someten a una TRA difieren de otras mujeres en muchas características que van a influir en el desarrollo gestacional, incluyendo en estas diferencias la edad, la paridad y el estatus socioeconómico. Además la infertilidad/esterilidad por si mismas van a influir en las diferencias.

Al excluir las gestaciones por debajo de la semana 22 se debe tener en consideración que en los resultados no se identificaron los gemelares afectos de STFF precoz, RCIU precoces ni malformaciones severas que hubieran causado la interrupción de la gestación de forma temprana.

La “epidemia” de las gestaciones múltiples

En los últimos años hemos asistido a un ascenso de la incidencia de las gestaciones múltiples en todo el mundo debido al auge de las TRA, tanto que ha provocado que se autores como Anne Lynch en su artículo “the contribution of assisted conception, chorionicity and other risk factors to very low birthweight in a twin cohort”⁽¹⁷⁹⁾ llegó a referirse a este aumento como a una “epidemia”. Sin duda, se trata de un problema de salud pública al que se debe dar mayor difusión ya que estas gestaciones son la principal causa del aumento de las tasas de resultados perinatales adversos.

De igual forma, en el HUMS hemos asistido a un incremento de las gestaciones múltiples cuya tasa se situó en el 3,02% en el año 2007. La tasa de gestaciones gemelares fue del 2,57% (**gráficos 3 y 4**).

En 1996, el CDC inició la recopilación de datos sobre los procedimientos de TRA realizadas en los Estados Unidos, según lo dispuesto en la Ley 102-493 (24 de octubre de 1992)⁽¹⁸⁰⁾ que exige, a cada centro médico de Estados Unidos que realice procedimientos de TRA remitir los datos al CDC anualmente. El CDC utiliza los datos para la realización de informes de vigilancia y tasas de éxito de los centros, así como para realizar otros análisis en profundidad sobre las TRA. Informes emitidos por dicho centro indican que más del 30% de los nacimientos derivados de la aplicación de TRA son múltiples, mientras que sólo lo son el 2% de las gestaciones de la población general⁽⁸⁵⁾.

En el año 2005 se realizaron en EEUU 134.260 ciclos de TRA (FIV/ICSI/donación de ovocitos/trasferencia de embriones congelados). De 52.041 recién nacidos-TRA el 49% (25.469) eran nacidos en partos múltiples. Aunque los recién nacidos concebidos con TRA en EEUU representaron el 1% del total de nacimientos en el 2005, la proporción de gestaciones gemelares obtenidos mediante TRA fue del 43,8%. La proporción de gemelares espontáneos en EEUU en 2005 fue del 3,2%. Con respecto al total de nacimientos, los gemelares TRA constituyeron el 16,2%. La alta incidencia de gestaciones múltiples que, aún en 2005, se han descrito en EEUU fue atribuible a la transferencia de un alto número de embriones⁽¹⁸⁰⁾, ya que se registraron transferencias de 5 ó más embriones.

La ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embriology)⁽¹⁸¹⁾ emitió un informe de los tratamientos llevados a cabo en 30 países de la Unión Europea en el año 2005. Se realizaron un total de 118.074 ciclos de FIV y 203.329 ciclos de ICSI. Se produjeron un total de 37.487 partos de gestaciones simples (85,6%), 1.191 gemelares (13,9%) y 38 triples (0,4%).

Según que fuentes se consulten ^(92, 182), la incidencia de gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA, en estudios tanto de cohortes como caso-control, oscilo entre el 36%⁽¹⁸²⁾ (estudios más antiguos) y el 28,9%⁽⁹²⁾ (estudio más reciente). Esta disminución ha sido, en gran parte, debida a la concienciación producida para lograr disminuir la incidencia de gestaciones múltiples.

El Servicio de Reproducción Asistida del HUMS realizó en el año 2007 492 trasferencias en 550 ciclos iniciados de FIV/ICSI. De éstas el 78,9% fueron gestaciones únicas, el 20,5% fueron gemelares y el 0,6% fueron triples (procedente de la transferencia de 2 embriones en un ciclo de ICSI). La tasa de gestación por transferencia fue del 32,7% y por ciclo del 29,3%. La tasa de gestación gemelar se ha mantenido más o menos constante, siendo su mínimo el 14,4% en el año 2003 y el máximo de 22,4% en el año 2006 (**gráfico 6**). Los años en que disminuyó la tasa de gestaciones gemelares se produjo a costa de aumentar la tasa de gestaciones múltiples de mayor número. Desde el año 2004 se aplican las recomendaciones sobre la transferencia selectiva de dos embriones, los casos de gestaciones triples se han producido en la transferencia de 2 embriones y no se han dado gestaciones de más número. Estos datos se deben interpretar de forma positiva para el HUMS dado que las tasas de gemelaridad y de gestación múltiple, en general, son menores que las obtenidas a nivel europeo y americano con buenas tasas de gestación por ciclo y por transferencia.

En cuanto a la IA, los datos de la ESHRE⁽¹⁸¹⁾, estratificados en función de la edad de la mujer, mostraron que:

- En mujeres de menos de 40 años, de 120.613 tratamientos realizados, se obtuvieron 15.154 embarazos (tasa de gestación del 12,6% por ciclo). El porcentaje de gestaciones simples, gemelares y trillizos fue de 87,9%; 11,0% y 1,1%.
- En mujeres mayores de 40 años la tasa de gestación disminuyó al 7,4%. (8.295 ciclos realizados). El porcentaje que se obtuvo en cuanto a tipo de gestaciones fue del 94,4% de gestaciones simples, 4,9% gemelares y 0,7% triples.

Los estándares de éxito en tratamientos de infertilidad son objeto actual de debate en los diferentes foros de medicina de la reproducción humana. La conclusión

general a la que se llega es que la alta tasa de gestaciones gemelares resultante de las TRA debe ser disminuida debido a las complicaciones consecuentes a estas gestaciones. El mecanismo más eficiente para reducir la tasa de gemelares es la transferencia selectiva de un embrión⁽¹⁸³⁾ que podría reducir la tasa de embarazos gemelares en más del 10%.

6.1.2. DEFINICION DE GRUPO DE RIESGO.

Uno de los problemas metodológicos al que nos enfrentamos fue la correcta definición de **grupo de riesgo**. Para saber qué se entiende como TRA se utilizó la definición del CDC: “cualquier procedimiento que incluya la manipulación de los ovocitos, espermatozoides y embriones con el propósito de lograr una gestación⁽⁶⁹⁾”. Por lo tanto:

- Al igual que la mayoría de autores^(92, 182, 207) se incluyeron como grupo de riesgo a las gestaciones obtenidas mediante estimulación ovárica farmacológica tanto con FSH y citrato de clomifeno y coito dirigido con y sin IA asociada. Esta técnica es comúnmente usada como primera línea de tratamiento en los casos de subfertilidad debida a alteraciones en la ovulación y de origen desconocido⁽¹⁵⁸⁾. Estudios clásicos como el de Weissman et al.⁽¹⁸⁴⁾ indicaban que la medicación para lograr la estimulación ovárica favorecía un aumento del grosor endometrial que pudiera resultar perjudicial para la gestación. Allen et al.⁽⁸⁵⁾ en la guía de la SOGC “Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology” indicaron que trabajos controlados en función de la edad y de la paridad de las gestantes que se someten a este tratamiento han demostrado un riesgo aumentado para parto pretérmino de 1 a 2 veces, así como de bajo peso al nacimiento de 1 a 3 veces comparado con la gestación espontánea.

Posteriormente otros investigadores^(116, 139), en el estudio de los resultados perinatales, han observado que la evolución de las gestaciones gemelares obtenidas mediante estimulación ovárica y CD no difieren de las espontáneas, tanto que algún autor decidió incluirlas en el grupo control⁽¹¹⁹⁾. En otros casos han sido estudiadas como grupo independiente^(127, 168) ó, incluso, fueron excluidas del trabajo^(97, 126) para que no actuaran como factor de confusión.

- Se excluyeron los casos provenientes de reducción embrionaria iatrogénica. Autores como Cheang et al.⁽¹⁸⁵⁾ en el artículo “A comparison of the outcomes between twin and reduced twin pregnancies produced thorough assisted reproduction” encontraron que las gestaciones que provinieron de reducción

embrionaria se asociaron con mayor incidencia de gran prematuridad, prematuridad, y bajo peso al nacimiento en comparación con las gestaciones no sometidas a la reducción. Además, estos hallazgos fueron más pronunciados entre los pacientes con mayor número de fetos inicial. Otros autores encontraron peores resultados de las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA que se someten a una reducción embrionaria en comparación con las gestaciones gemelares espontáneas pero, estos resultados eran comparables con las gestaciones gemelares TRA sin reducción⁽¹¹⁶⁾.

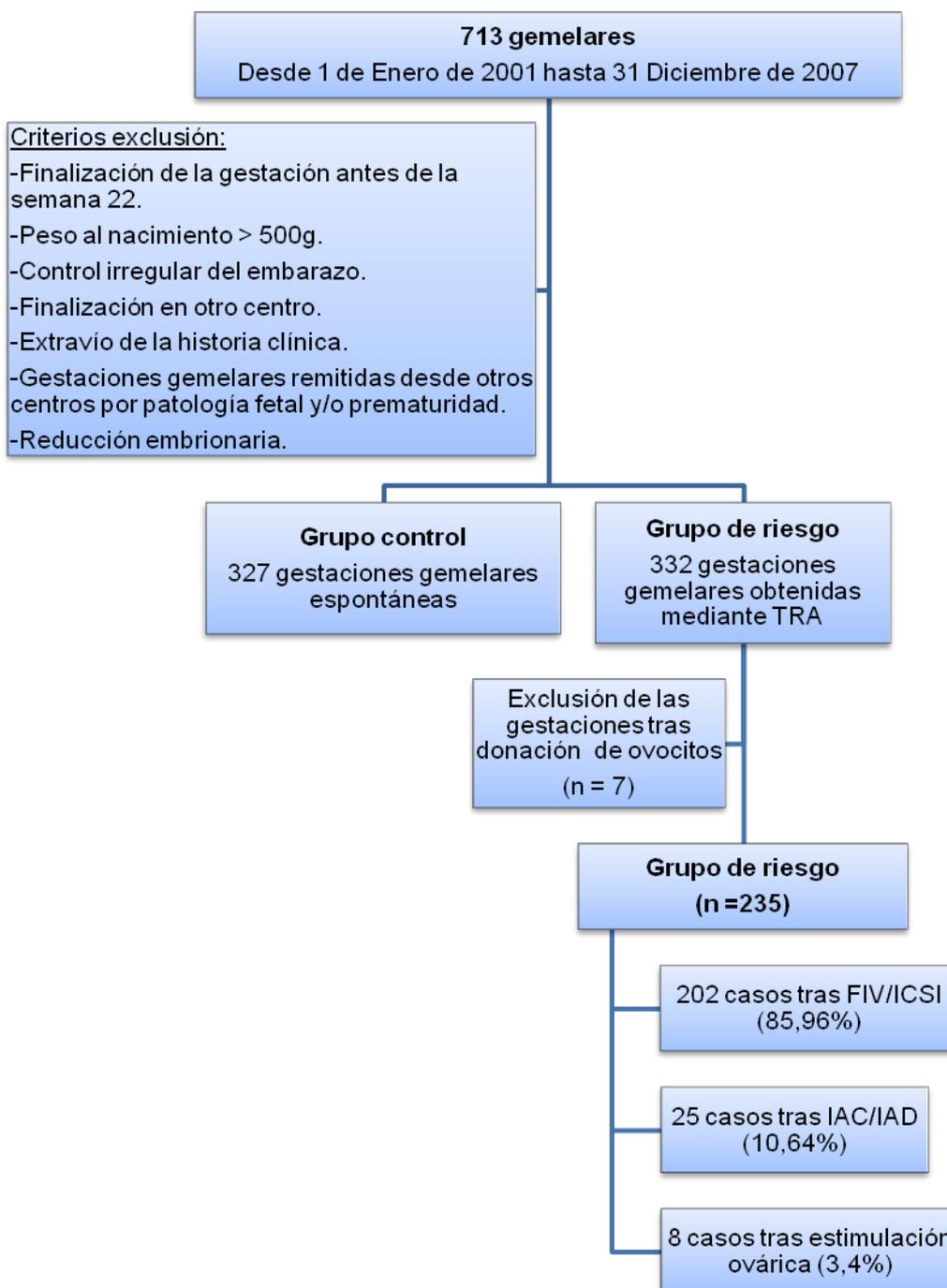
- En 1984 Lutjen et al.⁽¹⁸⁶⁾ describieron la primera gestación a término con donación de ovocitos (DO) en una mujer de 25 años con fallo ovárico prematuro. No son muchas las comunicaciones sobre los resultados obstétricos de estas gestaciones⁽¹⁸⁷⁾. La mayoría de los investigadores^(187, 189) han encontrado una alta incidencia de complicaciones durante la gestación, que ha sido explicada por la avanzada edad materna, la primiparidad y la alta incidencia de gestaciones múltiples. También debe ser tenido en cuenta que en, aproximadamente, el 20% de las gestaciones múltiples obtenidas mediante DO sufren una reducción espontánea, constatándose una mayor proporción de gemelo monozigotos (3,9% de los partos) en comparación con la incidencia de MZ en gestaciones FIV (1% de los partos)⁽¹⁸⁸⁾. Las gestaciones obtenidas mediante DO también se han asociado a una mayor incidencia de hipertensión asociada al embarazo⁽¹⁸⁹⁾.

Por lo anteriormente expuesto se extrae que la inclusión de las gestaciones tras DO se podrían comportar como un factor de confusión por lo que se decidió excluir los 7 casos hallados (todas ellas en los años 2005-2007). La donación de ovocitos no se encuentra recogida como prestación en el sistema del SAS. Antes del 2005 no se identificó ninguna gestación obtenida mediante esta técnica, posiblemente porque es a partir de este año en el que se comenzó a desarrollar, en mayor medida, en las clínicas privadas de Zaragoza. A nivel nacional la ESRHE (Human Reproduction, Mayo 2005) sitúa a España como el segundo país de Europa con más actividad de Donación de ovocitos después de UK⁽¹⁹⁰⁾. Hasta el 2007 tampoco se encontraron casos de gestaciones gemelares con embriones congelados.

Mediante esta selección se constituyó un grupo a estudio de 235 gestantes de gestaciones obtenidas mediante las diferentes técnicas de reproducción asistida:

inseminación intrauterina conyugal/semen de donante; fecundación in vitro, inseminación intracitoplasmática e inducción de la ovulación y coito dirigido (**Gráfico 22**).

Gráfico 22. Muestra estudiada y muestra final. Descripción de grupo de riesgo.



6.1.3. PLANIFICACION DEL ESTUDIO Y SEGOS.

Aunque los estudios de cohortes han sido reconocidos como los que presentan un diseño menos sujeto a errores o sesgos en comparación con otros estudios observacionales se debe tener en cuenta los posibles sesgos inherentes al mismo⁽¹⁹¹⁾:

Sesgo de selección: Que dan lugar a los errores tipo alfa: “probabilidad de que estando enfermo se considere como sano” o Beta: “probabilidad de que estando sano se considere enfermo”. Los sesgos de selección en una cohorte tienen que ver tanto con la validez interna como con la validez externa.

En la bibliografía revisada se puede observar como, en muchos casos, los grupos de riesgo y de control no son uniformes y no se encontraron correctamente definidos^(97, 168). En ocasiones se incluyeron a las gestaciones obtenidas mediante estimulación ovárica farmacológica y coito dirigido dentro de las gestaciones espontaneas. En otros casos se excluyeron del estudio las gestaciones obtenidas mediante dicho método. En otros artículos no quedó explícito si se excluyen o no las gestaciones obtenidas mediante reducción embrionaria y/o las donaciones de ovocitos. Además, en algún caso, se analizaron áreas geográficas distintas⁽¹¹⁹⁾, con protocolos diferentes de control gestacional y métodos dispares de recogida de información.

Estos hechos pueden dificultar la generalización de los datos y mermar la validez externa de los estudios. En esta investigación, al tratarse de una muestra poblacional controlada en el HUMS, se obtuvieron resultados representativos de este área geográfica⁽¹⁰²⁾.

Sesgo de información: “La introducción de errores sistemáticos que comprometan la validez interna del estudio, por el modo en que se obtuvo la información o por los datos de los participantes, se conoce como sesgo de información”^(169, 193).

En este trabajo desaparece el sesgo de información inherente a una encuesta o al utilizar bases de datos externas, situación común en los estudios multicéntricos. Se revisaron exhaustivamente cada una de las historias clínicas cuyos datos se extrapolaron a una base de datos exclusiva para el trabajo.

Como criterio de inclusión en el estudio todos los datos del control gestacional debían encontrarse correctamente registrados en la historia clínica, sin que existieran omisiones en la misma ni informaciones imprecisas, por lo que los datos de ambas cohortes, al obtenerse de igual manera, pueden ser comparados.

Sesgo de confusión: Para el correcto estudio de las muestras fueron necesarios los criterios de selección estrictos ya comentados. De esta forma se evitaron los posibles factores de confusión que pudieran ofrecer explicaciones alternativas a la hipótesis dada. Para solventar los sesgos de confusión que pudieran existir, se realizó un análisis multivariante.

Encontramos, como principales carencias del estudio, el no disponer de datos socioeconómicos de las pacientes ni de indicarse la raza de las gestantes. Estos datos pudieran ser de importancia sobre todo en el análisis del grupo de riesgo ya que, es posible, que las mujeres que se someten a una TRA pertenezcan a un nivel socioeconómico diferente, especialmente si ésta se había llevado a cabo en un centro privado.

Aunque tras aplicar los criterios de selección el número de pacientes de las cohortes del estudio era ligeramente inferior al estimado inicialmente, el tamaño de ambas cohortes seguía siendo suficiente para demostrar si existían diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de complicaciones materno-fetales. Los resultados obtenidos y su significación estadística corroboran la validez de la muestra poblacional elegida.

6.2. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS COHORTES. EPIDEMIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO PERINATAL.

6.2.1. EDAD MATERNA Y PARIDAD.

El análisis estadístico confirmaba la homogeneidad de las muestras para los diferentes factores de riesgo tales como hábitos tóxicos (tabaco y alcohol/drogas), talla e IMC excepto en dos puntos fundamentales: la edad materna y la paridad.

- EDAD MATERNA

En la edad de las mujeres gestantes se hallaron diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor la edad de las mujeres que se habían sometido a una TRA. Este resultado concuerda con los datos de la literatura^(32, 33) dado que las mujeres que se han sometido a TRA son, en mayor proporción:

- Primíparas añosas.
- Presentan menor reserva ovárica.
- Presentan enfermedades medico-quirúrgicas que, para un correcto control, es preciso que se retrase la edad de concepción.

- Presentan enfermedades autoinmunes que favorecen la infertilidad.

La edad materna media de la población de riesgo fue de 34,41 años (rango de 22 a 45 años), es decir, 3 años mayores que las mujeres con gestaciones espontáneas.

La edad materna avanzada (35 ó más años) ha sido ampliamente relacionada con peores resultados perinatales, tanto durante el embarazo como durante el parto así como con la gestación múltiple^(194, 195). Fox et al.⁽¹⁹⁶⁾ en un estudio de cohortes históricas sobre la evolución de las gestaciones gemelares en mujeres añosas encontraron un aumento de la tasa de cesáreas, pero no en la incidencia de EHE, RCIU, bajo peso al nacimiento, parto pretérmino ó diabetes gestacional. Otro estudio similar⁽¹⁹⁷⁾, pero con mayor población, observó que la evolución de la gestación gemelar resultó más favorable en primíparas mayores de 35 años ya que se identificó menor incidencia de parto pretérmino (OR=0,59; IC 95% 0,44-0,79) y menor bajo peso al nacimiento (OR=0,75; IC 95% 0,58-0,98). Posiblemente estos resultados fueran debidos a que el efecto de la edad materna avanzada, en la evolución gestacional del embarazo multifetal, pudo verse alterado por las TRA, dado un mejor control prenatal y por el avance en los cuidados neonatales⁽¹⁹⁸⁾. Dhont et al.⁽⁹⁷⁾ concluyó que en mujeres de la misma edad, las técnicas de reproducción asistida per se no van a marcar una peor evolución perinatal.

En el estudio del año 2001 de Lynch et al.⁽¹⁸²⁾ no encontraron que la edad materna avanzada fuese un factor de riesgo para gestación múltiple pero sí que fue más probable que las mujeres de mayor edad se sometieran a tratamientos de fertilidad. Asimismo indicaron un cambio tanto en los patrones reproductivos de nuestra sociedad (retraso en la edad de concepción o aumento del uso de las TRA) y en los comportamientos sociales como, por ejemplo, el aumento de los compañeros sexuales lo que ha conllevado el aumento de las enfermedades inflamatorias pélvicas. En este artículo sí encontraron asociación entre la multiparidad y la gestación múltiple, señalando que en comparación con las nulíparas, las mujeres con mayor paridad tuvieron un pequeño aumento del riesgo de embarazo múltiple.

- **PARIDAD.**

En nuestro trabajo existió una mayor proporción de mujeres primigestas-primíparas en el grupo que se sometió a una TRA que en el grupo control (73,19% vs. 43,73%). Esta diferencia, al igual que la mayor edad materna, resulta una constante en la literatura. Daniel et al.⁽¹¹⁶⁾ encontraron que las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA presentaban mayor riesgo para diversas complicaciones perinatales. El

autor aportó varias razones que pueden explicar estos hallazgos encontrándose entre ellos la edad y la paridad: “women treated by ART tend to be elderly primiparae who are known to be a high risk group for pregnancy complications, cesarean section, and less favorable outcome”. En este trabajo se encontró que la paridad fue la principal variable que, independientemente, podía predecir la evolución mientras que la edad materna resultó un factor menos predictivo.

El que varios estudios caso-control control⁽¹¹⁶⁾, pareados en función de la edad y la paridad, hayan observado peores resultados perinatales en las gestaciones concebidas mediante TRA sugería que otros factores habían influido en el desarrollo de estas gestaciones. Asimismo, enfatizaron en el riesgo inherente que conllevan las gestaciones tras TRA debido a que las gestaciones obtenidas mediante inducción de la ovulación tuvieron una incidencia similar de placentas bicoriales y presentaron mejor evolución que las gestaciones obtenidas con otras técnicas de reproducción asistida.

El estudio de Erez et al.⁽¹⁹⁹⁾ observó que las pacientes primíparas con gestaciones gemelares representaban una población con mayor tasa de infertilidad y mayores enfermedades que las múltiparas con gestaciones gemelares. La primiparidad constituyó un factor de riesgo independiente para prematuridad en gestaciones gemelares. Aunque las mujeres primíparas han mostrado un aumento en las complicaciones maternas, en la mortalidad perinatal no se observaron diferencias significativas comparadas con las mujeres múltiparas.

En nuestro estudio no encontramos diferencias en cuanto a el número de abortos previos en las cohortes que, de echo, resultó ligeramente mayor en el grupo control (18,04% vs. 17,87%). Este dato coincide con otros autores⁽¹⁰⁹⁾ que tampoco encontraron diferencias en la tasa de de abortos previos en el grupo de riesgo y el control (0,33 vs 0,21, p=0,09). De acuerdo con el análisis multivariante efectuado la primiparidad constituyó un factor de confusión del parto normal del primer gemelo.

6.2.2. INDICE DE MASA CORPORAL

En la población a estudio puede ser destacable la baja prevalencia de obesidad (un 2,3% de la población) en comparación con la prevalencia en España obtenida por el estudio SEEDO 2000⁽²⁰⁰⁾. Aranceta et al. señalaron que la tasa de obesidad obtenida por mujeres en edad fértil de hasta 34 años era la menor de toda la población con un 4,82%. Para explicar esta diferencia deben ser tenidas en cuenta las características específicas de nuestra población formada por mujeres jóvenes en edad reproductiva. Además, en las grandes ciudades se encontró menor obesidad en relación con la observada en zonas rurales y, aunque no se recogen datos específicos de la comunidad de Aragón, la región nordeste de España fue la que menor

prevalencia de obesidad tuvo en comparación con la región noroeste, sur-sureste peninsular y Canarias⁽²⁰⁰⁾.

6.2.3. ANTECEDENTES PERSONALES MEDICOS Y ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS.

La descripción detallada de los antecedentes médicos de ambos grupos mostró que no existían diferencias de interés. En cuanto a los antecedentes reproductivos, en las gestantes del grupo de riesgo se encontró que existía “algún antecedente reproductivo de interés” en mayor proporción que en el grupo control (80% vs. 13,76%). El principal antecedente reproductivo fue la esterilidad primaria.

Algunos investigadores han sugerido que la esterilidad “per se” puede incrementar el riesgo de bajo peso, RCIU, y parto pretérmino⁽¹¹⁶⁾. 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 “subfértiles” – aquellas parejas que han tardado en conseguir gestación más de un año - se ha encontrado que presentaban riesgo aumentado para parto pretérmino⁽²⁰¹⁾ y un crecimiento intrauterino subóptimo y, por lo tanto, un recién nacido con bajo peso⁽²⁰²⁾. También se ha relacionado con mayor incidencia de preeclampsia⁽¹⁰¹⁾. Por todo esto se concluyó que los peores resultados perinatales en las pacientes que se someten a una TRA no sólo han de atribuirse al procedimiento ni a la medicación del tratamiento de fertilidad. Estas complicaciones no han sido corroboradas por otros autores^(99,202).

En nuestro trabajo también se encontró otro antecedente más prevalente en la cohorte expuesta como fueron las cirugías anteriores por patología anexial tales como quistes endometriósicos - situación que se ha asociado a la subfertilidad por diversas hipótesis como la disfunción ovulatoria, alteración del sistema inmunitario, implantes endometriósicos que producen deformación anatómica de las trompas etc.⁽²⁰⁴⁾ -.

Al igual que otros autores⁽¹⁷⁹⁾ no se observaron diferencias en cuanto al antecedente de parto pretérmino que sí fue encontrado por el grupo de Koudstaal et al.⁽¹⁰⁹⁾ que indicaron que el antecedente de un parto prematuro anterior tendió a ser más común en las gestaciones tras FIV (6,3% vs. 1%, $p = 0,06$).

Los “antecedentes reproductivos de interés” constituyeron un factor de confusión en el análisis de la tasa de cesáreas y de parto eutócico.

6.2.4. CIGOSIDAD Y TIPO DE PLACENTACIÓN DE LAS COHORTES A ESTUDIO.

Como indicaron Schacher et al.⁽²⁰³⁾ la frecuencia de las gestaciones gemelares MZ tras TRA es del 1-2% frente al 30% en las gestaciones gemelares espontáneas, datos acordes a lo estimado por el grupo de Anja Pinborg que calcularon, para una población de 1676 pares de gemelos, una incidencia de 1,6% en las gestaciones TRA y de 31% en las gestaciones espontáneas. Este grupo partía de la hipótesis de que si se asume que existe mayor morbilidad y mortalidad perinatal en las gestaciones gemelares espontáneas MZ que en las DZ, puede ser también asumido que las gestaciones gemelares tras FIV conllevarán menor riesgo obstétrico que las gestaciones gemelares espontáneas.

Para estimar el número de gemelos dicigotos de nuestra población seguimos el modelo de Pinborg et al.⁽⁹⁹⁾ y se aplicó el método analítico diferencial de Weinber. En nuestro estudio se estimó que la incidencia de gestaciones MZ fue del 11,49% en el grupo TRA y de 45,57% en el grupo de gemelares espontáneos ($p < 0,001$).

La alta incidencia hallada de gestaciones MZ que se halló en nuestra población (además de que este se trata de un método teórico que asume que la proporción de sexos va a ser 50:50) puede ser reflejo de los cambios en las técnicas de reproducción asistida. Se ha especulado⁽²⁰⁵⁾ que el cultivo prolongado del embrión in vitro, la ICSI y las técnicas de disrupción de la zona pelúcida pueden derivar en un aumento de las gestaciones monocigotas. Además también se han asociado a la mayor edad materna⁽²⁰⁶⁾, criterio que cumplen las mujeres que se someten a una TRA en nuestra población.

Con los cambios en las tendencias en las TRA se ha revisado el papel de las mismas en las gestaciones MZ. En un metaanálisis realizado en el año 2009 se observó que el riesgo de una gestación monozigota tras TRA resultó 2,25 veces mayor que en las gestaciones espontáneas⁽²⁰⁷⁾.

Para evitar el sesgo que conllevan las gestaciones MZ por tener inherente mayor morbimortalidad autores como Dhont et al.⁽⁹⁷⁾ estudiaron sólo las gestaciones DZ obtenidas mediante TRA comparándolas con las espontáneas DZ sin encontrar diferencias en los resultados perinatales. Sin embargo Lambalk y van Hooff⁽²⁰⁸⁾ realizaron un estudio de cohortes retrospectivas obteniendo datos desde el año 1994 al 1996. Eligieron gestaciones cuyos fetos tuvieran sexos diferentes para asegurar la cigosidad y sólo seleccionaron mujeres primíparas. Obtuvieron 613 gestaciones gemelares espontáneas vs. 480 gemelares tras TRA. Concluyeron que las gestaciones gemelares tras TRA presentaban mayor tasa de mortalidad perinatal y bajo peso como resultado de una mayor tasa de prematuridad y, por lo tanto, que la gemelaridad en las

TRA evidentemente contribuyeron a la prematuridad. Afirmaron que existía un riesgo intrínseco a las TRA.

Además de la cigosidad, un factor clave en las gestaciones gemelares es el tipo de **placentación** pues son las monocoriales las que mayores complicaciones conllevan. Obtuvimos una incidencia de gestaciones monocoriales del 35,78% en los embarazos espontáneos frente al 3,40% ($p < 0,05$) que se encontró en las TRA. No se identificó ninguna gestación monocorial proveniente de estimulación ovárica farmacológica. Estos datos son concordantes con la incidencia en la literatura de gestaciones monocoriales, por ejemplo: Putterman et al.⁽¹²⁷⁾ encontraron que la incidencia de monocorionicidad en las gestaciones esp. fue del 25% vs. 6,8% en las gestaciones tras FIV ($p = 0,002$). De igual forma Koudstaal et al.⁽¹⁰⁹⁾ indicaron una cifra de gemelos bicorial del 97,7% de los casos tras FIV y del 76,8% de los controles ($p < 0,001$). Minakami et al.⁽¹⁴¹⁾ encontraron un riesgo relativo de las gestaciones obtenidas mediante TRA para placentación MC de 0,04 (95% CI 0,01-0,12), lo que equivalía al 2,2% de las TRA (3 casos) vs. 57% (41 casos) esp. En este estudio encontraron un riesgo para un resultado perinatal adverso de 2,8 veces mayor en MC gemelos que en DC.

6.3. INTERPRETACION INTERNA DE LOS RESULTADOS. ASOCIACION ENTRE LAS TRA Y LAS COMPLICACIONES OBSTETRICAS Y PERINATALES.

La principal causa del aumento de las tasas de resultados perinatales adversos observados en las gestaciones tras TRA son directamente atribuibles a los embarazos múltiples. Además incluso en las gestaciones simples, las TRA se han asociado a peores resultados perinatales, incluyendo aumento de las tasas de inducción del parto y de las tasas de cesáreas^(84,96). Schieve et al.⁽⁹⁵⁾ estimaron que la tasa de bajo peso al nacimiento en gestaciones simples a término concebidas con TRA fue de 2.6 veces mayor que en la población general. Estos resultados pueden ser parcialmente atribuidos a una variedad de factores parentales que contribuyen a la necesidad de recurrir a las TRA, así como a los posibles efectos de los propios tratamientos que se precisan^(104, 209).

Otro motivo por el que las parejas recurren a una TRA es la infertilidad. Esta causa ha sido relacionada con el retraso de crecimiento intrauterino y el parto prematuro, complicaciones no corroboradas por otros autores.

6.3.1. COMPLICACIONES OBSTETRICAS.

Dada la exhaustividad del presente trabajo las variables estudiadas fueron algo superiores a las referidas en otras investigaciones y, por lo tanto, han resultado difícilmente comparables. En la mayoría de las ocasiones sólo se reflejan los datos al nacimiento y las principales complicaciones obstétricas tales como preeclampsia e incidencia de tocurgia.

- STFF.

El STFF se desarrolla en, aproximadamente, el 10-15% de las gestaciones monocoriales, y por lo tanto se va a observar en menor medida en las gestaciones TRA⁽³⁸⁾.

En nuestra población la incidencia de STFF fue del 1,60% lo que significa un 7,2% de las gestaciones monocoriales. La diferencia entre los grupos no resultó estadísticamente significativa pese a que sólo se halló un caso en la cohorte expuesta (incidencia del 0,44%) y 8 en la cohorte control (incidencia del 2,39%). La ausencia de significación estadística pudiera deberse al pequeño tamaño muestral de esta complicación ya que muchas gestaciones, al ser derivadas al centro de referencia, no finalizaron el embarazo en nuestro centro. La incidencia global del STFF puede haberse minusvalorado. Al quedar excluidas del estudio las gestaciones que finalizaron antes de la semana 22 se pueden haber excluido casos graves de inicio precoz.

En la cohorte de riesgo se identificó una incidencia menor que la indicada por Pinborg et al.⁽⁸⁷⁾ que fue del 2,1%. En la cohorte control la incidencia resultó de 2,45% vs. el 6% hallado por el mismo grupo. Solo el grupo de Cerrillo et al.⁽¹¹⁷⁾ no encontraron diferencias en la incidencia del STFF entre los grupos aunque este dato deber ser tomado con precaución dado el pequeño tamaño muestral de este estudio.

Es interesante remarcar que el único caso que se observó de STFF en una gestación TRA fue obtenida mediante ICSI lo que apoyaría, junto al echo de que las gestaciones triples existentes hayan provenido de ICSI, la asociación entre esta técnica y el aumento de gestaciones monocigotas monocoriales^(206, 210). Asimismo el desarrollo de las técnicas para disminuir el número de gestaciones múltiples – transferencia selectiva – puede haber contribuido a la baja incidencia de gestaciones múltiples con un STFF.

- ALTERACION DEL VOLUMEN DEL LIQUIDO AMNIOTICO. POLIHIDRAMNIOS Y OLIGOAMNIOS

El volumen del líquido amniótico refleja el balance entre los elementos que lo producen (tractos urinario y respiratorio fetales), los que favorecen el paso de fluidos (corion frondoso y piel fetal), y los que intervienen en su reabsorción (tracto gastrointestinal y respiratorio fetal junto a la absorción intramembranosa)⁽²¹¹⁾. La cuantificación del líquido amniótico resulta crucial en las gestaciones gemelares desde etapas tempranas de su desarrollo ya que la identificación de un STFF se basa en la identificación de una gestación monocorial con la secuencia polihidramnios-oligoamnios⁽³⁸⁾. El oligoamnios también es un factor altamente sugestivo de retraso del crecimiento intrauterino.

En todos los casos del presente estudio el diagnóstico fue realizado mediante exploración ultrasonográfica. Se identificó mayor incidencia de oligoamnios en la cohorte no expuesta con un riesgo de padecerlo de 3,86 veces mayor que la expuesta. Esta diferencia desapareció al excluir del estudio las gestaciones diagnosticada con STFF ya que, como se ha indicado, la identificación de la secuencia oligoamnios-polihidramnios es criterio diagnóstico de esta patología propia de las gestaciones monocoriales. Tras excluir del análisis a las gestaciones que padecían un STFF se comprobó que el resto de las gestaciones con una alteración en el volumen de líquido amniótico no tuvieran ninguna otra patología ni malformación que justificara su aparición. Aunque la frecuencia resultó mayor en las gestaciones espontáneas la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto mismo se comprobó en el análisis multivariante. Se observó como la corionicidad y la esterilidad mayor de 2 años resultaron factores de confusión para oligoamnios **(Tabla 76)**.

En nuestra población, la incidencia de polihidramnios sin causa aparente (tras excluir los casos de STFF) fue de 8,01%. En el análisis multivariante se observó que no existían factores de confusión sobre los resultados hallados.

Ambas patologías se detectaron en mayor medida en la cohorte no expuesta, aunque de forma no significativa.

Existen pocas publicaciones que hagan referencia a la incidencia de alteración del líquido amniótico⁽⁹²⁾.

- DIAGNOSTICO DE RCIU Y PESO INFERIOR AL PERCENTIL 10. ANALISIS DE LA DISCORDANCIA DE PESOS ENTRE LOS GEMELOS.

Uno de los problemas a los que nos enfrentamos en la comparación de estos datos con los existentes en la literatura son las diferentes definiciones que dan los autores. Muchos de ellos^(127, 139), como nosotros, equipararon el diagnóstico de RCIU al

feto cuyo peso estimado se encontraba por debajo del percentil 10 para la edad gestacional. En otras ocasiones como RCIU se han estudiado los casos con un peso estimado menor al 5º percentil para la edad gestacional⁽¹⁷⁹⁾ (**tabla 130**).

Los gemelares tienen una incidencia mayor de restricción del crecimiento fetal por lo que su crecimiento debe ser cuidadosamente evaluado en la consulta de Medicina Materno-fetal⁽²¹²⁾. El retraso de crecimiento selectivo ocurre en el 12% de los gemelos⁽³⁷⁾.

Tabla 130. Incidencia de diagnóstico de retraso de crecimiento intraútero entendido como P<10 de, al menos, un feto en la cohorte de riesgo. RR al comparar esta incidencia con la observada en las gestaciones espontáneas. Comparativa de algunos trabajos publicados.

Autor, año	RCIU	RR (IC 95%)	P
Olivennes F. et al. 1996	36,1%	0,74 (0,44-1,25)	NS
Bernasko et al., 1997	12,6%	1,01 (0,55-1,85)	NS
Daniel Y. et al., 2000	7,7%	No consta	<0,05
Lynch A. et al., 2003	11%	1,2 (0,6 – 2,4)	NS
Putterman S. et al., 2003	10%	1,29 (0,55 – 3,019)	NS
Kozinszky K. et al., 2003	18,7%	No consta	NS
Nassar A. et al., 2003	25%	No consta	<0,05
Luke B et al., 2004	20%	1,00 (0,62-1,63)	0,99
Andrés MP. 2010	7,23%	1,375 (0,733-2,578)	NS

NS: no significativo

En nuestra población la incidencia de RCIU fue del 9,43%. No se encontraron diferencias entre las cohortes en cuanto a la incidencia de RCIU ni en cuanto a la edad gestacional media de aparición que, en la cohorte expuesta, fue de 31,83 semanas en el primer gemelo y de 30,77 semanas en el segundo; en la cohorte no expuesta la edad media de diagnóstico en el primer y el segundo gemelo fue de 31,85 y 30,57 semanas respectivamente. Se comprobó que no existían factores de confusión que alterasen los resultados obtenidos.

Dado que en la evolución del STFF puede aparecer retraso del crecimiento de los fetos se calculó la incidencia del RCIU en este grupo de afectados por el síndrome resultando del 11,76%. Todos los casos se dieron en gestaciones espontáneas. Tampoco se hallaron diferencias en la incidencia de RCIU entre los grupo una vez se excluyeron los casos con STFF.

Autores como Daniel et al.⁽¹¹⁶⁾ encontraron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de un retraso del crecimiento intrauterino siendo de 7,7% en el grupo de TRA y de 2,6% en las gestaciones espontáneas. Otros autores han

avalado este hallazgo ^(108, 109). Por el contrario Nassar et al.⁽¹²⁶⁾ encontraron menor aparición de retraso de crecimiento en el grupo de riesgo que el grupo control resultando la incidencia de 25% vs. 36,6% ($p < 0,05$). Este hecho pudo ser consecuencia de la mayor incidencia de gestaciones gemelares monocoriales en el grupo control.

- DIABETES GESTACIONAL.

En esta investigación no se encontraron diferencias significativas entre las cohortes en la incidencia de aparición de diabetes gestacional (11,31% cohorte control vs. 13,62% cohorte expuesta) ni en cuanto al tratamiento que precisaron (dieta o insulina). La incidencia hallada en la literatura con respecto a la diabetes gestacional oscila entre el 4,8%⁽¹¹⁶⁾ al 25%⁽¹¹⁷⁾.

Ha sido establecida la asociación entre la insulinoresistencia e hiperinsulinismo en situaciones como la infertilidad⁽²¹³⁾ y con en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP).

En el SOP ha sido observada una disfunción en el metabolismo de los carbohidratos por resistencia a la acción de la insulina. Los niveles elevados de insulina pueden actuar a nivel ovárico favoreciendo la síntesis de andrógenos. El 50% de las pacientes con SOP presentan amenorreas y hasta en un 30% presentan irregularidades menstruales secundarias a anovulación.

Como se observa en la **tabla 47** las pacientes que han sido sometidas a una técnica de reproducción asistida no han padecido mayor incidencia de diabetes gestacional por lo que se puede sugerir que la insulinoresistencia y el hiperinsulinismo sí que pueden condicionan el comienzo de la gestación pero no el transcurso de la misma, ni favorecen la diabetes gestacional en nuestra población.

La mayoría de los artículos revisados coinciden con nuestros datos^(87, 92, 126, 127). En el artículo de un grupo de investigadores españoles del Hospital de Albacete⁽¹¹⁷⁾ sobre 44 gestaciones gemelares obtenidas por FIV-ICSI comparado con 106 gemelares espontáneos se encontró mayor incidencia de diabetes gestacional en el grupo de TRA (25% vs. 9,7%) con una OR cruda del 3,3 (IC 95% 1,2 - 5,4), lo que se atribuyó a la mayor edad materna de las mujeres gestantes sometidas a TRA. En el análisis de regresión logística que realizaron la diferencia entre los grupos se redujo y se hizo no significativa (OR 2,5; IC 95%, 0,9 - 6,8). Sin embargo este equipo argumentó que “la amplitud del IC no permito aceptar que la mayor frecuencia de diabetes gestacional sea sólo consecuencia de la diferencia de edad”. En nuestro

estudio se comprobó que la edad materna ≥ 35 años no actuaba como factor de confusión (**Tabla 84**).

- ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO.

La incidencia de EHE (incluyendo preeclampsia) en gestaciones gemelares-TRA en nuestra casuística fue del 7,66% sin existir diferencias con respecto a la cohorte control, cuya incidencia fue del 7,65%. La incidencia de EHE ha resultado una de las más bajas en comparación con otros artículos publicados^(92, 109, 117, 126, 214) (**Tabla 131**). La incidencia de hipertensión en el embarazo se ve modificada por factores poblacionales, geográficos y por factores intrínsecos como la influencia genética⁽²¹⁵⁾ que pudieran intervenir en las diferencias observadas.

Se han asociado la nuliparidad y las técnicas de reproducción asistida como factores de riesgo significativamente asociados a preeclampsia, así como la edad materna⁽¹⁶⁸⁾. Otros autores han coincidido con esta hipótesis como Tallo et al.⁽²¹⁶⁾ que encontraron un 21% de EHE en las madres sometidas a TRA en comparación con un 4% de las gestaciones espontáneas en un estudio caso-control ajustado por edad y número de fetos. Daniel et al.⁽¹¹⁶⁾ también encontraron mayor incidencia en las gestaciones TRA que alcanzaba el 18,3% vs. el 9,3% de las espontáneas pero sin ser estadísticamente significativa la diferencia ($p = 0,07$).

Lynch et al.⁽¹⁶⁸⁾ realizó un análisis multivariable de regresión logística sobre una cohorte de 528 gestaciones múltiples para estimar el riesgo de preeclampsia. El grupo de estudio lo formaron 502 gemelares (98%), 25 trillizos (4,7%) y una gestación de cuatrillizos. De éstos 330 fueron gestaciones espontáneas o tras inducción de la ovulación y 198 tras reproducción asistida. Encontraron que las TRA y la nuliparidad eran los únicos factores de riesgo significativamente asociados a preeclampsia. (OR 2.8; 95% CI 1.1-7) (OR 2; 95% CI 1.2-3.2). Ante esto realizaron una nueva selección en función de la edad materna y de la paridad resultando una OR para preeclampsia de 2.1 (95% CI 1.1-4.1). La nuliparidad y la edad materna fueron identificados como factores de confusión en la relación entre TRA y preeclampsia. Posiblemente en estos resultados también influyeron otros factores tales como la infertilidad, los tratamientos que precisaron las pacientes que se sometieron a una TRA, las donaciones de ovocitos, las donaciones de esperma etc. de tal forma que solos o en la combinación de varios factores se pueda iniciar los eventos vasculares asociados a preeclampsia.

Otros autores⁽⁸⁷⁾ encontraron que la tendencia de las gestantes de gemelos tras TRA a desarrollar una preeclampsia (13,4% vs 6,2% las gestaciones simples-TRA vs 8,7% gestaciones gemelares espontáneas) desapareció al ajustar en función de la edad y la paridad.

Por el contrario, en otros artículos no se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de EHE en las gestaciones TRA. Lambalk y Van Hoof⁽²⁰⁸⁾ observaron que la media de la presión diastólica de las gestaciones gemelares-TRA era menor que la de las gestaciones gemelares espontáneas. La incidencia de EHE en las gestaciones gemelares espontáneas fue del 36,6% (221 casos) vs. 28,8% (87 casos) en las TRA, siendo la OR de 0,68 95% IC 0,49 – 0,95 ($p < 0,05$). Esta diferencia estadísticamente significativa sugiere que alteraciones hipertensivas como la preeclampsia sean menos frecuentes en las gestaciones gemelares tras TRA. Patogénicamente, este hallazgo, podría deberse a una mayor adaptación inmunológica de las parejas subfértiles, vía seminal, ya que precisan más tiempo de relaciones para conseguir una gestación.

Tabla 131. Incidencia de EHE en gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA. Riesgo de esta complicación al comparar esta incidencia con la observada en gestaciones gemelares espontáneas. Comparativa de algunos trabajos publicados.

Autor, año	EHE/Preeclampsia	RR (IC 95%)	P
Daniel Y. et al. 2000	18,3%	No consta	NS
Pinborg et al. 2003	13,3%	1,0 (0,7 - 1,6)	NS
- Ajustado por edad y paridad		0,8 (0,5 - 1,3)	NS
Luke B et al. 2004	20%	1,24 (0,86 - 1,81)	NS
Lynch A et al. 2002	39%	3,2 (2,1 - 4,9)	< 0,05
- Ajustado por edad y paridad		2,1 (1,1 – 4,1)	<0,05
Kozinszky K. et al. 2003	21,3%	No consta	NS
Cerrillo M. et al. 2007	6,8%	No consta	NS
Baxi A. et al. 2008	22,2%	No consta	NS
Andrés MP, 2010	7,66	1,002 (0,533 – 1,882)	NS

- ANOMALIAS EN LA INSERCIÓN PLACENTARIA. METRORRAGIA DE TERCER TRIMESTRE.

Se ha asociado el aumento del bajo peso de las gestaciones gemelares (a consecuencia de la prematuridad, del retraso del crecimiento o de la combinación de ambos) así como a la discordancia de peso entre los fetos con alteraciones en la inserción del cordón en la placenta⁽²¹⁷⁾ tales como inserción marginal y vasa previa⁽²¹⁸⁾.

En el estudio de Romundstad et al.⁽²¹⁹⁾ desarrollado sobre 7568 gestaciones tras TRA comparados con embarazos espontáneos encontraron un aumento del riesgo para placenta previa, en las gestaciones simples, 6 veces mayor en las gestaciones tras TRA.

En nuestra cohorte de riesgo aunque se hallaron más casos anteparto con anomalías en la inserción placentaria, no resultó estadísticamente significativo: RR = 1,643; IC 95% 0,545 - 4,952.

Varios autores han coincidido con nuestros hallazgos, ya que al analizar estas anomalías en las gestaciones obtenidas mediante TRA no han encontrado diferencias significativas^(109, 126, 127, 220). Choi et al.⁽²²¹⁾ sí que encontraron una mayor frecuencia de placenta previa en las gestaciones monocoriales tras FIV (0% en las gestaciones monocoriales espontáneas vs. 11,8% en las MC-FIV; $p < 0,001$). No hallaron diferencias en la incidencia de abrupcio placentae.

- AMENAZA DE PARTO PRETÉRMINO Y ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS.

Amenaza de parto pretérmino:

La gestación múltiple es un factor de riesgo establecido para parto prematuro así como las gestaciones simples obtenidas tras la aplicación de TRA. A pesar de los progresos en los últimos años el mecanismo fisiológico del desencadenamiento del parto sigue siendo desconocido⁽²²²⁾.

El 50%, aproximadamente, de las amenazas de parto prematuro (presencia de contracciones uterinas asociadas a modificación cervical) resultan fácilmente controlables⁽²²²⁾. Cuando una paciente acudió al HUMS refiriendo clínica compatible con una amenaza de parto prematuro se realizaron, de forma protocolizada, el test de fibronectina, valoración de la longitud cervical mediante ecografía y control de dinámica uterina. Según los resultados se siguió el siguiente procedimiento:

- Test fibronectina negativo, no acortamiento de la longitud cervical, no dinámica uterina – domicilio.
- Test fibronectina positivo, no acortamiento de la longitud cervical, no dinámica uterina – reposo relativo domiciliario.
- Test fibronectina positivo, no acortamiento de la longitud cervical, dinámica uterina – reposo.
- Test fibronectina positivo, acortamiento de la longitud cervical (menos de dos centímetros antes de la semana 30), no dinámica uterina – reposo hospitalario al no poder identificar de forma fiable los casos de alto y bajo riesgo y monitorización de la dinámica uterina. Se mantuvo el ingreso 48 horas en las que se realizó tratamiento con corticosteroides tras lo que se reevaluó la cervicometría. Si no existía modificación se procedió al alta.
- Test fibronectina positivo, acortamiento de la longitud cervical, dinámica uterina – Ingreso, tratamiento tocolítico intravenoso y maduración pulmonar fetal con corticoides. Si la dinámica uterina cedió se mantuvo en ingreso 24 horas tras terminar el tratamiento intravenoso. Si no volvió a reanudarse la

dinámica uterina se reevaluó la cervicometría. En caso de no existir modificación se procedió al alta.

- Test fibronectina negativo, acortamiento de la longitud cervical y dinámica uterina – Se procedió igual que en el supuesto anterior.

En nuestra población, durante el periodo de estudio, 127 pacientes ingresaron en nuestro servicio por amenaza de parto prematuro para recibir tratamiento tocolítico y maduración pulmonar fetal con corticosteroides antenatales. Aunque una mayor proporción del grupo de riesgo precisó el ingreso (25,53%) no se hallaron diferencias significativas con el grupo control (20,49%).

La eficacia del tratamiento tocolítico intravenoso – considerando como tal el detener el parto, al menos, 48 horas para poder inducir la maduración pulmonar con corticoides - con ritodrine o atosibán fue del 71,65%, similar en ambos grupos. No se observaron efectos secundarios de interés con la medicación tocolítica. Son pocos los autores que han recogido en su estudio la necesidad de ingreso hospitalario y tratamiento tocolítico. En general no se encontraron diferencias entre los grupos^(127, 139).

Tampoco existieron diferencias (aunque se encontró una p muy próxima a la significación) en la edad gestacional en la que se diagnosticó la APP que resultó algo menor en las gestaciones que se obtuvieron mediante TRA (29,37 semanas vs. 30,33 semanas).

Rotura prematura de membranas:

Se estima que la RPM ocurre del 10 al 17,5% del total de los embarazos⁽²²³⁾. 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⁽²²⁴⁾. 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. El parto pretérmino se asocia con gran frecuencia (10-15%) a la rotura prematura de membranas⁽²²⁵⁾.

En el presente estudio se encontró una incidencia de RPM del 18,72%. No se hallaron diferencias en la existencia de la RPM pretérmino entre los grupos: RR = 1,276; IC 95% 0,818 – 1,992. En 55 casos (58,51% de las RPM) la RPM se asoció a

amenaza de parto prematuro y en éstos la eficacia del tratamiento tocolítico disminuyó del 71,65% al 46,15% (**Tabla 132**).

Tabla 132. Incidencia de RPM en las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA. Riesgo de esta complicación al comparar la incidencia con la observada en pacientes con gestaciones gemelares espontáneas. Comparativa de algunos trabajos publicados.

Autor, año	RPM	RR (IC 95%)	P
Olivennes F. et al. 1996	12,5%	1,66 (0,62-4,41)	NS
Putterman S. et al., 2003	25%	1,07 (0,48-2,39)	NS
Kozinszky K. et al., 2003	41,3%	No consta	NS
Nassar A. et al., 2003	5,4%	No consta	NS
Luke B et al., 2004	No consta	1,09 (0,76-1,58)	NS
Baxi A. et al. 2008	11,1%	No consta	NS
Andrés MP, 2009	18,72%	1,276 (0,818 – 1,992)	NS

6.3.2. RESULTADOS PERINATALES.

- EDAD GESTACIONAL EN EL PARTO. ANÁLISIS DE LA PREMATURIDAD.

El aumento del riesgo de parto prematuro comúnmente observado en las gestaciones obtenidas mediante TRA se debe a la alta prevalencia de gestaciones múltiples⁽⁹³⁾.

La tasa de mortalidad en prematuros ha disminuido considerablemente gracias a la introducción de la administración sistemática de corticoides en los casos de amenaza de parto prematuro⁽²²⁶⁾. Blickstein et al⁽²²⁷⁾. en el año 2006 realizaron un estudio sobre 5022 gestaciones de feto único, 2032 gemelares y 582 triples entre semana 24-32 y dividieron el tratamiento con corticoides en completo (se administran las dos dosis habituales antes del parto), parcial (sólo se administra una dosis antes del parto) o no administrado. En los resultados se observó que la menor incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) grado III-IV la tuvieron las gestaciones simples con tratamiento corticoideo completo (6,8%) mientras que la máxima incidencia apareció en gestaciones triples sin tratamiento con corticoides (29,3%). Concluyeron que el tratamiento completo con corticoides reduce la incidencia de HIV en todos los grupos y es, por lo tanto, un factor independiente asociado a la disminución de HIV severa en gestaciones únicas y en múltiples en recién nacidos con bajo peso.

Otros estudios como el de Battista et al.⁽²²⁸⁾ compararon la efectividad del tratamiento con betametasona en las 16 gestaciones gemelares entre la semana 24 y 34 frente a 60 gestaciones controles (simples) en las mismas semanas. No

encontraron diferencias en Apgar, necesidad de ventilación mecánica, días de ventilación, hemorragia intraventricular grado III ó IV, enterocolitis necrotizante, sepsis, días en UCI ó muertes neonatales. Por lo que se concluyó que la dosis administrada es efectiva por igual en gestaciones simples y en múltiples. Pese a estos avances la prematuridad sigue siendo la causa principal de mortalidad en la gestación gemelar⁽²²²⁾.

En el estudio de Daniel et al.⁽¹¹⁶⁾ que incluyeron 297 partos gemelares (104 TRA vs 193 espontáneos) encontraron una edad gestacional significativamente menor en el grupo de estudio ($32 \pm 4,8$ vs. $30,4 \pm 4,9$ $p = 0,002$), especialmente en el estudio de los partos menores de 34 semanas. Por el contrario, el grupo de Cerrillo et al.⁽¹¹⁷⁾ identificaron mayor prematuridad en la cohorte de gestaciones gemelares espontáneas (52% de las gestaciones tras FIV vs. el 75% de las gestaciones espontáneas, siendo la diferencia estadísticamente significativa). Pese a este aumento de la incidencia de prematuridad en las gestaciones espontáneas no encontraron diferencias en la repercusión clínica ya que, la mayoría de los partos pretérmino (el 57,7%) de esta cohorte, se produjeron entre la semana 34 y 37. Solamente el 16,5% de los partos gemelares espontáneos fueron antes de la semana 34 frente a un 21% del grupo de las gestaciones gemelares-TRA.

Para evitar factores de confusión Lambalk y van Hooff⁽²⁰⁸⁾ realizaron un estudio retrospectivo en el que revisaron gestaciones dicigotas (solamente en recién nacidos con diferentes sexos) y gestantes primíparas. Encontraron una incidencia mayor de parto pretérmino (< 29 semanas) en las gestaciones gemelares tras TRA ($34,9$ s. $\pm 4,0$ s. vs $35,4$ s. $\pm 3,8$ s. $p < 0,02$). Esta diferencia no se mantuvo en el estudio de los partos por debajo de la semana 26. La prematuridad en gestaciones gemelares tras TRA resultó la principal causa de mortalidad perinatal.

Dhont et al. no encontraron diferencias, en las gestaciones gemelares, en cuanto a la edad gestacional ($35,9 \pm 2,7$ vs. $35,9 \pm 2,9$ semanas). Otros autores encontraron resultados similares^(94, 97, 118, 119), incluso al realizar el estudio estratificado por semanas. En un artículo del año 2009⁽²²⁹⁾ en el que se estudiaron 102 gestaciones gemelares tras TRA bicoriales biamnióticas de mujeres caucásicas entre los 20 y los 40 años comparado con 102 gestaciones gemelares esp. de idénticas características (± 1 año de la edad materna) encontraron que el riesgo de prematuridad fue similar en ambos grupos y se encontraba influenciado por la edad materna.

Helmerhorst et al.⁽⁹⁶⁾ realizaron una revisión sistemática de los estudios realizados entre 1985 y 2002. Se seleccionaron 17 artículos sobre gestaciones gemelares. Incluyeron 10 estudios de casos y controles pareados y 7 no apareados. En los estudios pareados para gestaciones gemelares, el riesgo relativo fue de 0,95

(IC 95% 0,78 – 1,15) para parto por debajo de la semana 32 y de 1,07 (IC 95% 1,02-1,13).

En nuestro estudio la edad gestacional media en el momento del parto fue de 34,93 semanas, sin que existieran diferencias significativas entre los grupos. Encontramos que en el 70,6% de las gestaciones gemelares el parto se produjo en la semana 36 o por debajo de ésta. El grupo que concentra la mayor morbilidad, los nacidos con menos de 32 semanas, lo formaron el 10,68% de los partos prematuros. En el análisis de riesgos no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de prematuridad entre los grupos, ni por debajo de la semana 32 ni en el estudio de los nacidos extremadamente prematuros. Nuestros resultados concuerdan con los hallazgos de otros investigadores (**tablas 133 y 134**)^(92, 97, 108, 127, 141, 179).

Autores como Joseph et al.⁽⁴²⁾ han atribuido el aumento de la prematuridad en gemelares al aumento de las cesáreas/inducciones entre la semana 34-36, lo que se acompañó de una reducción significativa de la mortalidad en su estudio. Este aumento se ha atribuido al excesivo celo por parte de los obstetras sobre las gestaciones obtenidas por TRA⁽⁸⁷⁾, influenciados por la ansiedad de las familias por la evolución del embarazo.

Cerrillo et al.⁽¹¹⁷⁾ encontraron mayor incidencia de parto pretérmino en el grupo de gestaciones espontáneas ($p = 0,006$). En este trabajo también se observó que el parto pretérmino de los gemelares espontáneos se produjo principalmente entre las semanas 34 y 37 (77% los esp. frente a 56% los TRA). Esta autora revisó la mortalidad de las gestaciones menores de 34 semanas sin encontrar diferencias en la morbilidad en general, ni en la incidencia de enfermedad de membrana hialina.

Se realizó un estudio pormenorizado en nuestra población comparando las semanas del parto de ambas cohortes sin hallar, en ningún caso, diferencias significativas entre los grupos. Según los datos obtenidos, en el HUMS, la edad gestacional al parto no varió entre las cohortes ni se encontraron diferencias en cuanto a la prematuridad.

Otros autores⁽¹³⁹⁾ compararon las gestaciones obtenidas mediante FIV con las obtenidas exclusivamente de estimulación ovárica y con las gemelares espontáneas. No se obtuvo ninguna diferencia salvo una mayor incidencia, no estadísticamente significativa, de prematuridad por debajo de la semana 32 en las gestaciones tras FIV (38,9%) comparado tanto con las espontáneas (8,3%) como las obtenidas mediante estimulación ovárica farmacológica (4,9%).

En el estudio multicéntrico del grupo de Schieve et al.⁽²³⁰⁾ sí se encontró una clara diferencia en cuanto a la edad del parto en las gestaciones TRA con un riesgo para parto prematuro 4 veces mayor que las gestaciones espontáneas. No

consideramos estos hallazgos comparables con nuestro estudio ya que esta autora no separó las gestaciones obtenidas mediante TRA en función del número de fetos de cada gestación por lo que los datos estarán influidos por el número de gestaciones múltiples.

Tabla 133. Edad gestacional al parto del grupo de riesgo comparado con el grupo control. Incidencia de de parto prematuro en las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA. Riesgo de esta complicación al comprar esta incidencia con la observada en pacientes con gestaciones gemelares espontáneas.

Autor. Año	EG media al parto (TRA vs. espontaneas)	EG < 37 s.	p
Bernasko et al. 1997	35,5±3 vs. 35,9±3	0,78 (0,52-1,14)	NS
Dhont et al. 1999	35,9±2,7 vs. 35,9±2,9	1,04 (0,98-1,10)	NS
Isaksson et al. 2002	36,5±2,8 vs. 36,4±3,0	0,85 (0,54-1,34)	NS
Lynch et al. 2003	No consta	1,95 (0,9-1,2)	NS
Putterman et al. 2003	35,9±3,7 vs. 35,9±3,4	0,75 (0,37-1,59)	NS
Kozinszky et al. 2003	35,5±3,0 vs. 35,5±3,0	No consta	NS
Nassar et al. 2003	35±3 vs. 36±3	No consta	0,003
Pinborg et al. 2004 (sin estratificar)	35,9±2,9 vs. 36,1±2,8	1,10 (1,02-1,19)*	0,02
-Estratificado edad y paridad		0,95 (0,87-1,04)	NS
Luke et al. 2004	No consta	1,27 (0,96-1,99)	NS
Minakami et al. 2005	35,6±2,4 vs. 35,3±2,4	No consta	NS
Choi S.J. et al. 2006	No consta		
- Bicoriales		1,35 (0,95 – 1,90)	NS
- Monocoriales		1,22 (0,68 – 2,21)	NS
Baxi et al. 2008	34,5±3,1 vs. 36,8±2,5	No consta	<0,05
Andrés MP. 2009	34,9±2,6 vs. 35±2,6	1,07 (0,74-1,55)	NS

* Estadísticamente significativo

Tabla 134. Edad gestacional al parto del grupo de riesgo comparado con el grupo control. Incidencia de de parto muy prematuro en las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA. Riesgo de esta complicación al comprar esta incidencia con la observada en pacientes con gestaciones gemelares espontáneas.

Autor. Año	EG < 32 s.	P
Bernasko et al. 1997	1,04 (0,53-2,02)	NS
Dhont et al. 1999	No consta	NC
Isaksson et al. 2002	No consta	NC
Lynch et al. 2003	0,7 (0,4-1,2)	NS
Putterman et al. 2003	1,14 (0,39-3,25)	NS
Kozinszky et al. 2003	No consta	NC
Nassar et al. 2003	No consta	NS
Pinborg et al. 2004 (sin estratificar)	1,10 (0,95-1,17)	NS
-Estratificado edad y paridad	0,94 (0,80–1,10)	NS
Luke et al. 2004	1,20 (0,78-1,84)	NS
Minakami et al. 2005	No consta	NC
Baxi et al. 2008	No consta	NC
Andrés MP. 2009	1,34 (0,79–2,30)	NS

NC: No consta

NS: No significativo

- PESOS FETALES. DISCORDANCIA DE PESOS ENTRE GEMELOS. INCIDENCIA DEL BAJO PESO AL NACIMIENTO.

La diferencia de pesos entre gemelos definida como una proporción entre el pesos del mayor menos el feto del menor dividido entre el peso del mayor ha sido relacionado con peores resultados perinatales como muerte perinatal, parto pretérmino y abruptio⁽²³¹⁾. En la literatura existente no se observa un acuerdo unánime en cuanto a que porcentaje de discordancia de peso entre los gemelos que va a marcar peores resultados perinatales. La definición más utilizada es la discordancia mayor del 20%⁽⁸⁴⁾. Este desacuerdo en la definición hace que los datos sean difícilmente comparables. Aunque algunos estudios han demostrado un aumento del riesgo para morbilidad perinatal otros no han encontrado tales complicaciones⁽²³²⁾.

El estudio de Bernasko et al.⁽¹⁰⁸⁾ encontró por primera vez asociación entre las TRA y la discordancia de pesos, pese a la mayor proporción de gestaciones bicoriales. Este hallazgo se atribuyó al diferente potencial genético de las gestaciones bicigotas. Posteriormente Pinborg et al.⁽⁹⁹⁾, en una de las series más largas que existen a este respecto en la literatura, revisaron los resultados al nacimiento de 3393 gestaciones gemelares obtenidas tras FIV/ICSI vs. 10.239 gemelares espontáneos. Este grupo encontró reducción significativa en cuanto a la media de peso de las gestaciones FIV/ICSI comparado con el grupo de control de gemelares espontáneos. Esta diferencia se mantuvo tras estratificar en función de la edad materna pero desapareció al realizar el análisis añadiendo la paridad y la edad materna (OR: 0.88; 95% CI 0.80-0.96). Para excluir los gemelares MZ se realizó un subanálisis solamente con fetos de sexo diferente obteniendo resultados similares (**tabla 135**).

En nuestra investigación la media de peso del primer feto fue de 2225,01 ± 512,65 g. y del segundo 2183,19 ± 547,16 g. No se encontraron diferencias en cuanto al peso al nacimiento en los grupos de estudio. Tampoco se hallaron en el estudio de la incidencia del bajo peso ni del muy bajo peso al nacimiento. La incidencia, en nuestra población, de bajo peso ascendió al 69,84% de las gestaciones y la de muy bajo peso del 22,60%. Se realizó un estudio por rangos de peso entre los recién nacidos mediante la aplicación de TRA y los recién nacidos espontáneos sin hallarse diferencias en ningún rango de peso en el primer ni en el segundo feto. Estos resultados fueron concordantes con los de otros autores^(94, 97, 119, 179) (**Tabla 136**).

Tabla 135. Gestaciones FIV/ICSI gemelares (n=3393) vs gemelares control (n=10.239). Gemelos de distinto sexo en gestaciones FIV/ICSI (n=1650) vs gemelos de distinto sexo del grupo control (n=3.546).

Criterio de estratificación	Peso fetal (g.)		Edad gestacional	
	<1500	<2500	<32 semanas	<37 semanas
Todos los gemelos				
Sin estratificar	1.10 (0.95-1.29)	1.08 (0.99-1.17)	1.10 (0.95-1.27)	1.10 (1.02-1.19)*
Edad materna	1.20 (1.3-1.41)*	1.13 (1.04-1.23)*	1.22 (1.06-1.42)*	1.15 (1.06-1.25)*
Edad materna y paridad	0.94 (0.80-1.12)	0.88 (0.80-0.96)*	0.94 (0.80-1.10)	0.95 (0.87-1.04)
Gemelos de sexos diferentes				
Sin estratificar	1.16 (0.92-1.46)	1.25 (1.11-1.40)*	1.29 (1.03-1.60)*	1.22 (1.09-1.38)*
Edad materna	1.27 (1.00-1.61)	1.28 (1.13-1.45)*	1.40 (1.12-1.75)*	1.27 (1.12-1.43)*
Edad materna y paridad	0.98 (0.76-1.26)	1.03(0.90-1.18)	1.11 (0.88-1.41)	1.05 (0.92-1.21)

Fuente: Pinborg A. et al., 2004⁽⁹⁹⁾

* Estadísticamente significativo.

Edad materna en intervalos de 5 años (<30, 30-34, 35-39 ó ≥40 años)

Paridad dividida en 0 ó ≥ 1 parto previo

Tabla 136. Incidencia del bajo peso y del muy bajo peso al nacimiento en las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA. Riesgo de esta complicación al comparar esta incidencia con la observada en gestaciones gemelares espontáneas. Comparativa de algunos trabajos publicados.

Bajo peso y muy bajo peso al nacimiento				
Autor, año	< 2500	P	< 1500	p
Olivennes F. et al. 1996	1,09 (0,72 - 1,64)	NS	1,51 (0,64 - 3,59)	NS
Bernasko J. et al., 1997	1,68 (0,98 - 2,79)	NS	No consta	NC
Lynch A. et al., 2003	0,8 (0,5 - 1,4)	NS	No consta	NC
Putterman S. et al., 2003	0,59 (0,35 - 0,98)	0,03	1,80 (0,83 - 3,88)	NS
Nassar A. et al., 2003	No consta	0,031	No consta	NC
Pinborg A et al., 2004				
- datos sin estratificar	1,08 (0,99 - 1,17)	NS	1,10 (0,95 - 1,29)	NS
- estratificado edad y paridad	0,88 (0,80 - 0,96)*	<0,05	0,94 (0,80 - 1,12)	NS
Pinborg et al. 2004				
- datos sin estratificar	1,09 (0,89 - 1,34)	NS	2,06 (1,40 - 3,05)	NC
- estratificada edad y paridad	0,94 (0,74 - 1,19)	NS	1,55 (1,00 - 2,42)	NS
Luke B. et al. 2004	1,33 (0,98 - 1,79)	NS	1,11 (0,69 - 1,77)	NS
Helmerhorst et al. 2005				
- artículos pareados	1,03 (0,99 - 1,08)	NC	0,89 (0,74 - 1,07)	NC
- artículos no pareados	1,12 (1,06 - 1,19)	NC	1,46 (1,01 - 2,11)	<0,05
Boulet S. et al. 2008	0,89 (0,58-1,79)	NS	0,75 (0,58 - 0,95)	<0,05
Andrés MP. 2009				
- Primer feto	0,855 (0,594 - 1,229)	NS	1,050 (0,594-1,858)	NS
- Segundo feto	0,773 (0,532 - 1,124)	NS	0,909 (0,554-1,494)	NS

NS: No significativo.

NC: No consta.

La incidencia de discordancia de pesos entre los gemelos mayor de 500 g. fue del 17,45% en la cohorte expuesta y del 15,60% en la no expuesta ($p = 0,697$). La discordancia de pesos mayor o igual al 20% se halló de forma similar en ambas cohortes (en el 18,15% de las gestaciones tras TRA y en el 17,73% de las gestaciones espontáneas). No se hallaron diferencias en el estudio por categorías de discordancia de pesos.

Se comprobó mediante el análisis multivariante que no existieron factores de confusión que alteraran los resultados obtenidos para el bajo peso de ambos gemelos ni para la discordancia de pesos $> 20\%$. En la **tabla 137** se muestra una comparativa de la incidencia de discordancia mayor al 20% con algunos de los trabajos publicados.

Boulet et al.⁽¹²⁸⁾ encontraron que las gestaciones tras técnicas de reproducción asistida tuvieron menor probabilidad de muy bajo peso al nacimiento (RR 0,75; 95% CI 0,58-0,95) así como menor parto pretérmino (RR 0,75 95% IC 0,58-0,97). Tras ajustar por edad, raza, tabaquismo y otros factores las gestaciones tras TRA se asociaron a menor OR para muy BPN (OR ajustada 0,75; 0,58-0,97).

Nassar et al.⁽¹²⁶⁾ observaron que, en las gestaciones tras TRA, ambos fetos fueron de media, aproximadamente, 230 g menores que el grupo control, lo que resultó estadísticamente significativo. Paradójicamente se diagnosticaron más retraso del crecimiento intraútero en el grupo control (36,6% vs 25% $p=0,044$), posiblemente debido a la mayor incidencia de gestaciones MC.

Tabla 137. Incidencia de discordancia mayor al 20% entre los gemelos en las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA. Riesgo de esta complicación al comparar esta incidencia con la observada en gestaciones gemelares espontáneas. Comparativa de algunos trabajos publicados.

Autor, año	Discordancia $> 20\%$ entre gemelos			p
	Grupo control	Grupo de riesgo	RR (IC 95%)	
Pingorg A et al., 2004	15,7%	20,6%	No consta	$<0,001$
Bernasko J. et al., 1997	14%	23%	2,11 (1,14-3,91)	No consta
Lynch A. et al., 2003 ^ç	33%	17%	1,0 (0,6 – 1,7)	NS
Putterman S. et al., 2003	18,8%	16,7%	0,86 (0,34-2,15)	NS
Nassar A. et al., 2003	14,3%	10,7%	No consta	NS
Koudstaal J. et al., 2000 ^ç	11,5%	22,9%	No consta	$<0,05$
Boulet S. et al., 2008 ^ç	9,13%	7,84%	0,99 (0,77 – 1,27)	NS
Andrés MP. 2009	18,15%	17,73%	1,648 (0,693-1,648)	NS

^ç Diferencia de pesos considerada como $\geq 25\%$

Otros estudios no han hallado ninguna diferencia en cuanto a el bajo peso al nacimiento, tanto en pretérminos como en fetos a término gemelares^(94, 139), aunque en muchos casos esta diferencia sí se encontró en gestaciones simples^(95, 97). Putterman et al.⁽¹²⁷⁾ encontraron menor proporción de neonatos con bajo peso al nacimiento en

las gestaciones mediante FIV (29,2%) que en las espontáneas (41,1%) (OR 0.59; 95% IC 0.35-0.98), aunque llamativamente, el grupo de los recién nacidos con muy bajo peso sí que resultó mayor en el grupo FIV (14.2% vs 8.4%). Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

6.3.3. VIA DE PARTO. ESTUDIO DE LA INCIDENCIA DE TOCURGIA Y DE LAS CESAREAS REALIZADAS.

- INICIO DEL PARTO Y PRESENTACIONES FETALES.

El inicio del parto comenzó de forma similar en ambas cohortes. De la población a estudio iniciaron el parto espontáneamente 257 casos (45,73%), se realizaron 90 inducciones (16,01%) y 215 cesáreas programadas (38,26%). Aunque la proporción de cesáreas programadas fue algo superior en la cohorte expuesta (40,85 vs. 36,39%) esta diferencia no resultó estadísticamente significativa.

Las complicaciones del parto se han demostrado más frecuentes en embarazos gemelares que en gestaciones simples por lo que son gestaciones que deben ser atendidas en un centro con un equipo especializado, monitorización continua y acceso inmediato al área quirúrgica. Es fundamental al comienzo del parto conocer la posición y presentación de cada feto. En nuestro estudio se encontró:

- Presentación cefálica/cefálica: 43,42% de los casos.
- Presentación cefálica/no cefálica: 36,83% de los casos.
- Presentación no cefálica del primer feto: 19,75% de los casos.

Se realizó un análisis para comprobar la presentación de ambos fetos al comienzo del parto sin observarse diferencias significativas en los grupos en ninguno de los dos fetos (**tabla 51**).

- TIPO DE PARTO. ANALISIS DE LAS CESAREAS REALIZADAS.

Parto vaginal:

En cuanto a la finalización de la gestación, el parto vaginal de ambos gemelos se produjo en el 37,72% de la población. En los casos en los que el primer gemelo se encontraba en presentación cefálica el parto eutócico del primer gemelo resultó menor, de forma estadísticamente significativa, en las gestaciones tras TRA (57 casos vs. 119 casos). Según los resultados obtenidos, en nuestra población las gestaciones espontáneas tuvieron el doble de oportunidades en tener un parto eutócico del primer gemelo y 1,5 veces más de parto vaginal, bien sea eutócico o instrumental, que las

gestaciones obtenidas mediante TRA. El parto vaginal del segundo gemelo también resultó mayor en las gestaciones espontáneas RR 1,576; IC 95% 1,081 – 2,300).

La existencia de una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la probabilidad de tener un parto vaginal del primer gemelo entre las cohortes de estudio nos llevó a la realización de un análisis multivariante en el que, tras ajustar los resultados en función de la edad materna ≥ 35 años, la paridad y los antecedentes reproductivos (cirugías uterinas anteriores, esterilidad primaria...) se observó que dicha significación era debida a los factores de confusión citados siendo el RR ajustado de 0,933 (IC 95% 0,547 – 1,591) (**tabla 92**). No existieron factores de confusión que influyeran sobre los datos obtenidos del parto eutócico del segundo gemelo.

Como se ha evidenciado en el análisis multivariante la menor tasa de parto eutócico, en el primer gemelo de la cohorte expuesta, está influido por la mayor proporción de primíparas y de primíparas añosas que precisaron un parto instrumental. Pero la asociación de la menor tasa de parto eutócico, una menor tasa de parto vaginal de las gestaciones tras TRA y la mayor proporción de cesáreas electivas, habiendo comprobado que las presentaciones fetales no variaban entre los grupos, pudo indicar una excesiva iatrogenia por sobreprotección parte de los obstetras al enfrentarse a una gestación gemelar obtenida mediante TRA y por el desarrollo de una mayor ansiedad de las familias por la evolución de estas gestaciones.

El tipo de parto del segundo gemelo, si la presentación de éste no era cefálica, no consta claramente en la mayoría de los artículos ni cuál fue la actitud de los grupos ante esta circunstancia. Los estudios realizados entre los años 70 y 80 desaconsejaban la vía vaginal cuando el segundo gemelo no se encontraba en cefálica y abogaban por la cesárea electiva sobre todo, por el aumento de la morbimortalidad en el segundo gemelo. En los años 80, con el desarrollo de la ecografía, se cuestionaron los anteriores trabajos ya que se podía conocer anteparto el peso fetal y su estática, así como monitorizar el bienestar fetal. En 1987 Rabinovici el al.⁽²³³⁾ realizaron un estudio prospectivo randomizado en 60 gestaciones de ≥ 35 semanas dividiendo los grupos entre la realización de una cesárea electiva o parto vía vaginal. No encontraron diferencias en el Apgar, ni en la morbimortalidad en función de la vía de parto. La Cochrane, en el año 2000⁽²³⁴⁾, en una revisión realizada por Crowther, indicó que la información existente es insuficiente para poder ofrecer una recomendación. En estos partos se debe tener en cuenta la edad gestacional y el peso estimado, la discordancia de pesos y la experiencia del equipo médico en la realización de partos de nalgas y de la versión y gran extracción.

Cuando el primer feto se encuentra en cefálica, independientemente de la presentación del segundo y si el **peso es menor a 1.500 g.** se acepta la realización de una cesárea. El punto de corte de los 1.500 g también ha sido objeto de discusión. Davison et al.⁽²³⁵⁾, en 1992 no encontraron diferencias en los resultados perinatales (mortalidad, distress, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneal) con pesos estimados entre 750 y 2.000 g. en los partos vía vaginal cuando se producía el parto del segundo en podálica en comparación con la realización de una cesárea electiva.

Cuando el peso estimado es mayor a 1.500 g en general se recomienda la vía vaginal con precaución en el caso de que el peso del segundo sea mayor al 25% del primero. Chauhan et al.⁽²³⁶⁾ en un metanálisis de 683 extracciones en podálica del segundo feto se obtuvo una tasa de éxito del 98% con un 1% de complicaciones como la fractura de húmero, distrés, prolapso de cordón etc. Diferentes autores^(237, 238) han indicado que la cesárea de rutina en los fetos con presentación en cefálica-podálica no es necesaria si no existe otra patología concomitante que la indique. La experiencia del equipo médico es fundamental para la decisión de la vía de parto.

Cesáreas:

La incidencia de la tasa de cesáreas (independientemente de si éstas fueron electivas o urgentes) resultó significativamente superior en el grupo de riesgo (67,23% vs. 58,72%). Según los resultados obtenidos las gestaciones gemelares tras TRA tuvieron un riesgo 1,4 veces mayor que las espontáneas para la realización de una cesárea. Este riesgo desapareció al ajustar los datos en función de los antecedentes reproductivos (RR 0,845; IC 95% 0,526 – 1,359). A raíz de estos resultados se desprende que fue la mayor incidencia de antecedentes reproductivos de interés (entre los que se incluyeron las cirugías uterinas previas, la infertilidad y especialmente el antecedente de esterilidad primaria), y no las propias TRA, los que influyeron en la mayor tasa de cesáreas en las gestaciones gemelares-TRA.

La mayor tasa de cesáreas en las gestaciones gemelares-TRA se ha comprobado en anteriores estudios como en el de Daniel et al.⁽¹¹⁶⁾ que, tras comprobar que la distribución en ambos grupos de la presentación cefálica /no cefálica resultaba similar, encontraron que la tasa de cesárea fue mayor en el grupo de estudio. Las complicaciones periparto como la hemorragia también resultaron comparables entre los grupos. Otros autores también han encontrado mayor tasa de cesáreas en las gestaciones gemelares-TRA^(96, 108). Pinborg et al.⁽⁸⁷⁾ encontraron que las gestaciones TRA presentan 1,5 veces más riesgo de cesárea (52,9% vs 42,7%) pero esta diferencia desapareció al ajustar en función de la edad y paridad⁽²⁰⁸⁾. En el estudio de Nassar et al.⁽¹²⁶⁾ no encontraron diferencias en el modo de inicio del parto ya que el

número de inducciones, el número de partos que comenzaron de forma espontánea, y la tasa de cesáreas electivas fueron similares, pero sí que se observó una mayor incidencia, de forma estadísticamente significativa, en la realización de cesáreas en el grupo de gestaciones TRA (76,8% vs. 58%). En este estudio se encontró una evolución de los resultados perinatales tras FIV algo peor que las espontáneas pese a una mayor tasa de placentas monocoriales en el grupo control. Esta peor evolución vino, sobre todo, dada por un mayor riesgo de parto pretérmino y por lo tanto menor peso al nacimiento. Dhont et al.⁽⁹⁷⁾ comprobaron que no existieron diferencias en el porcentaje de fetos con presentación no cefálica, ni en las inducciones del parto pero sí en la realización de cesáreas siendo del 45% en las gestaciones tras TRA y del 36,8% en las espontáneas. Una revisión de 11 artículos realizada por Shebl et al.⁽²³⁹⁾ encontró mayor tasa de cesáreas en las gestaciones gemelares-TRA. Los resultados fueron similares cuando además de en función de la edad y la paridad se estudiaron los fetos con diferente sexo. Otros autores no han encontrado diferencias en la forma de inicio del parto ni en el modo de finalización del mismo^(92, 116, 127) (**tabla 138**). Olivennes et al.⁽¹³⁹⁾, a diferencia de otros artículos, encontraron mayor tasa de cesáreas urgentes en el grupo de FIV comparado con los espontáneos y con los obtenidos mediante estimulación farmacológica de la ovulación.

No existieron diferencias en cuanto a la realización de cesáreas electivas entre las cohortes (53,19% los gemelares-TRA vs. 49,85% gemelares espontáneos). Aunque se evidenció una mayor proporción de cesáreas urgentes en la cohorte expuesta (14,04% vs. 8,87%) esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. En nuestro centro, todas las mujeres con una gestación múltiple reciben unos cuidados y controles prenatales sistematizados en la consulta de alto riesgo obstétrico desde donde se indicaron las cesáreas electivas en caso de ser necesarias. Esto puede explicar las similares tasas de cesárea electiva tanto en los gemelares tras TRA como en los gemelares espontáneos.

La indicación más frecuente de las cesáreas fue la presentación anómala de uno o ambos fetos, lo que coincide con la literatura existente⁽¹⁰⁸⁾. La segunda indicación más frecuente del grupo de riesgo fue la amniorrexis. Las gestantes que se han sometido a una TRA tenían más antecedentes quirúrgicos entre los que se encontraba la cirugía uterina previa que, junto a la amniorrexis, si el test de Bishop no era favorable, formaron la indicación completa para la cesárea, ya que se recogieron más de una indicación en el caso de que éstas existieran. No se observaron diferencias en cuanto a las indicaciones de cesáreas urgentes entre las cohortes a estudio. La indicación de cesárea por RPBF resultó similar en ambos grupos.

De forma contraria a los estudios indicados, Nassar et al. ⁽¹²⁶⁾ en un estudio de casos y controles de 56 gestaciones tras FIV comparado con 112 espontáneas, encontraron mayor tasa de cesáreas en las gestaciones gemelares-TRA (76.8% vs 58%, $p=0,026$) pero no de cesáreas electivas, aunque la incidencia se mantuvo más elevada en las gestaciones TRA (34.4% vs 14.3%; $p=0,078$). En este estudio, la incidencia de presentaciones anómalas y de cirugía uterina previa fue similar en los dos grupos.

Otros autores no encontraron diferencias en la tasa de cesáreas ni de otras complicaciones perinatales ^(109, 127).

Tabla 138. Incidencia de cesáreas en las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA. Riesgo de esta complicación al comparar esta incidencia con la observada en gestaciones gemelares espontáneas. Comparativa de algunos trabajos publicados.

Autor, año	Cesárea	RR (IC 95%)	P
Tan S-L. et al., 1992	64%	0,98 (0,69-1,40)	NS
Olivennes F. et al., 1996	54,2%	1,55 (0,85-2,81)	NS
Bernasko et al., 1997	50,5%	0,99 (0,79-1,24)	NS
Dhont M. et al., 1999	45%	1,41 (1,19-1,66)	<0,001
Daniel Y. et al., 2000	43,4%	No consta	< 0,05
Koudstaal J. et al., 2000	40,1%	No consta	0,17
Lambalk & van Hooff., 2001			
- Cesárea "primaria"	17%	1,06 (0,75-1,49)	NS
- Cesárea "secundaria"	20%	1,18 (0,85-1,64)	NS
Lynch A. et al., 2003	18%	1,4 (0,9-2,3)	NS
Putterman S. et al., 2003	58,3%	No consta	NS
Kozinszky K. et al., 2003	66,7%	No consta	NS
Nassar A. et al., 2003	76,8%	No consta	0,026
Pinborg et al., 2004	58,1%	1,1 (0,8-1,6)	NS
Pinborg et al., 2004	52,9%	1,5 (1,3-1,7)	NS
- Ajustado por edad y paridad		1,1 (1,0-1,2)	NS
Helmerhorst et al., 2005			
- estudios pareados	NC	1,21 (1,11-1,32)	NS
- estudios no pareados	NC	1,17 (1,06-1,29)	NS
Cai L. et al., 2006	42%	No consta	NS
Baxi et al. 2008	94,4%	No consta	<0,001
Andrés MP., 2010	67,23%	1,443 (1,016 – 2,048)	<0,05
- Ajustado por antecedentes reproductivos		0,845 (0,526 – 1,359)	NS

NS: No significativo

Otro dato que resultó difícil encontrar en la literatura es el porcentaje de cesáreas del segundo gemelo tras parto vaginal del primero. Koudstaal et al. ⁽¹⁰⁹⁾ indicaron que de los 192 neonatos de cada grupo se tuvieron que realizar 3 cesáreas del segundo gemelo en las gestaciones gemelares-TRA y 3 en los controles. En nuestro caso, la tasa de cesárea urgente del segundo gemelo, tras el parto vaginal del primero, fue del 0,71% (4 casos) sin que se hallaran diferencias significativas entre los grupos (1,28% en la cohorte de riesgo vs. 0,31% en la cohorte control).

Inducción médica del parto.

Se realizaron 90 inducciones médicas del parto con prostaglandinas y posteriormente oxitocina y amniotomía ó directamente con amniotomía e instilación intravenosa de oxitocina en los casos en los que el Bishop era favorable⁽²⁴⁰⁾. Se realizó en la semana 38 de gestación en los casos en los que no existiera otra patología concomitante por lo que se indicara antes la inducción. Estos datos coinciden con la mayoría de los artículos revisados al respecto^(108, 119, 127, 208). Lynch et al.⁽¹⁷⁹⁾ sí que encontraron un mayor número de pacientes gestantes-TRA son sometidas a una inducción médica del parto, siendo estas mujeres de mayor edad gestacional a las que no se les induce.

6.3.4. MORBIMORTALIDAD FETAL.

En cuanto a la morbilidad fetal nos ajustamos a dos puntos: la mortalidad perinatal y el test de Apgar <7 a los 5´ de vida.

- TEST DE APGAR < 7 A LOS 5´DE VIDA

Se podría interpretar, por lo próximo del resultado a la significación estadística ($p = 0,05$), que las gestaciones obtenidas mediante TRA fueron un factor protector, en comparación con las gestaciones espontáneas ($RR = 0,303$; IC 95% 0,086 – 1,068). El margen tan ajustado en el intervalo de confianza hizo que se revisara este resultado analizando la existencia de algún factor de confusión. En el análisis multivariante se observó que la corionicidad actuaba como factor confusor siendo el RR ajustado por la corionicidad de 0,460; IC 95% 0,116 – 1,1819 ($p = 0,268$). Estos datos coinciden con los de la literatura médica existente ya que se conoce que el pronóstico de las gestaciones múltiples está influenciado por el tipo de placentación, siendo peor el de las gestaciones monocoriales^(29, 241). Como ya se ha descrito sí que se encuentran diferencias en cuanto a la corionicidad en ambos grupos ya que la mayoría de las gestaciones obtenidas mediante TRA.

La mayoría de los autores no han encontrado diferencias significativas en los resultados del test de Apgar^(109, 117, 126).

Koudstaal et al.⁽¹⁰⁹⁾ también encontraron más casos de test de Apgar menor o igual a 7 a los 5 minutos mayor en los fetos tras TRA que en los controles (Primer gemelo: 9.8% grupo TRA vs 5.2% controles; $p=0,5$), sobre todo en el segundo gemelo, aunque las diferencias no resultaron significativas (10.1% grupo TRA vs 6.3% controles; $p=0,58$)

- MORTALIDAD PERINATAL.

Se encontró un importante problema a la hora de comparar los datos de mortalidad obtenidos en el presente estudio con los publicados por otros autores dado que algunas publicaciones no dejan claro la tasa de mortalidad analizada, e incluso existen casos en los que se calcula tanto desde la semana 16 de gestación⁽¹¹⁹⁾.

En general no se encontraron diferencias significativas entre la mortalidad perinatal de los gemelares-TRA y los gemelares esp. lo que se corroboró en el análisis realizado sobre gemelos de sexo diferente. Al igual que en otros artículos⁽¹⁰⁷⁾ la mayoría de las muertes neonatales se produjeron en la primera semana de vida. La mayor mortalidad fetal en las gestaciones esp. se pudo atribuir a la mayor incidencia de placentación MC. A partir de los datos recogidos en la literatura médica sabemos que la tasa de mortalidad perinatal en el embarazo múltiple difiere según el tipo de embarazo gemelar: - Los gemelos monocoriales tienen una mortalidad perinatal entre 3 y 5 veces mayor que la de los bicoriales⁽¹¹⁷⁾.

Algunos autores han descrito menor tasa de mortalidad en el grupo TRA debido a la menor tasa de gestaciones MZ⁽⁸⁷⁾. Por el contrario Lambalk & van Hoof⁽²⁰⁸⁾ observaron mayor mortalidad en el grupo TRA con una OR de 1,47 (IC 95% 1,01-2,15), que se debió a la mayor tasa de parto muy prematuro.

En la revisión realizada por Helmerhorst⁽⁹⁶⁾ un estudio pareado dominó sobre los demás ya que contribuyó con el 78% de los casos. Dicho artículo (escrito por Dhont et al.⁽⁹⁷⁾ se trataba de un estudio caso-control a lo largo de 6 años comparando gestaciones gemelares tras TRA, simples (n=3057) y gemelares espontáneos(n=1241) con sus grupos control apareados en función de la edad (± 2 años para gestaciones simples y ± 5 años para gestaciones gemelares), paridad, sexo fetal, infertilidad, número de fetos y fecha del parto (aceptando 31 días de diferencia en las gestaciones únicas y 365 días en las gemelares). Se excluyeron las inducciones de la ovulación y las gestaciones de mayor número. No se realizó distinción entre FIV e ICSI. No se encontraron diferencias entre la edad gestacional al parto, incidencia de morbi-mortalidad perinatal, o malformaciones congénitas. Para excluir el sesgo de la corionicidad – mayor representación de gestaciones monocoriales en las espontáneas – reanalizaron los datos tras excluir los recién nacidos de igual sexo. De nuevo, no se encontraron diferencias.

Otros autores como Fitzzimmons et al.⁽⁹⁴⁾ no encontraron diferencias en la media de pesos ni en la edad gestacional al parto aunque sí que halló una mayor mortalidad perinatal entre los espontáneos. En el grupo de gestaciones tras TRA se produjeron 2 casos de muerte neonatal precoz vs. 13 casos de fetos muertos y 11 de muerte neonatal precoz en las gestaciones espontáneas. En el grupo control se

documentaron 10 casos de STFF de los que murieron 5 pares de gemelos y un caso en el que murió uno sólo de los fetos. La mortalidad perinatal persistió elevada cuando los datos se revisaron en función de la placentación (0 vs. 12; $p=0.01$). La causa de la mayor mortalidad en las gestaciones gemelares espontáneas fue la prematuridad⁽¹⁴¹⁾. Helmerhosrt et al.⁽⁹⁶⁾ también demostraron menor mortalidad de las gestaciones gemelares obtenidas mediante TRA pese un aumento de 1-2 veces de parto pretérmino.

Otros estudios, como el de Nassar et al.⁽¹²⁶⁾ identificaron más ingresos en UCI y mayor distrés (relacionado con el menor peso al nacimiento de las gestaciones TRA). Por el contrario, artículos más antiguos como el de Tan et al.⁽¹⁴²⁾ identificaron menor distrés respiratorios en el recién nacido gemelar tras TRA que en el espontáneo, posiblemente por la realización de más cesáreas en este grupo.

- MALFORMACIONES.

Algunos autores han observado un aumento de anomalías y secuelas neurológicas, incluida parálisis cerebral asociada a las TRA, lo que se ha interpretado debido, principalmente, a la alta incidencia de gemelares⁽²⁴²⁾.

Se ha especulado con la posibilidad de que los gemelares TRA padezcan mayor tasa de malformaciones congénitas que los espontáneos⁽²⁰⁷⁾.

Los resultados del presente estudio sugieren que el desarrollo neonatal de los gemelos concebidos mediante TRA es, en general, comparable con aquellos gemelares concebidos espontáneamente. Tampoco se encontraron diferencias al reanalizar los datos excluyendo a los fetos de igual sexo. La mayoría de los autores coinciden con este hallazgo^(97, 126).

6.4. GRUPO DE RIESGO. ESTUDIO DE LAS DIFERENCIAS ENTRE IA Y FIV/FIV-ICSI.

No quedan dudas a respecto de que la principal complicación de las TRA son las gestaciones múltiples. Autores como Ombetel et al.⁽¹⁶³⁾ compararon la estimulación e inducción de la ovulación y la IA con las gestaciones espontáneas observaron una mayor mortalidad perinatal (3,15% vs. 2,45%) y mortalidad neonatal en el grupo de riesgo en comparación con los gemelares esp. aunque no de forma estadísticamente significativa (OR=1,22; IC 95% 1,18 – 3,20). La guía de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología Canadiense (SOGC)⁽⁸⁵⁾ señaló un aumento del riesgo de 1 a 2 veces

mayor para prematuridad en las gestaciones simples tras inducción de la ovulación e IA y para BPN de 1 a 3 veces mayor en comparación con las gestaciones espontáneas. No se indicó en esta guía el caso de las gestaciones gemelares-IA en comparación con las gemelares-FIV/ICSI como fue el motivo del presente estudio.

Existen pocos artículos que hallan comparado las gestaciones gemelares obtenidas mediante las TRA “leves” (IA) con las TRA “fuertes” (FIV/ICSI)^(162, 164, 242). Huang et al.⁽¹⁶²⁾ no encontraron diferencias entre los grupos excepto una mayor RPM en las gestaciones tras IA ($p = 0,34$). Noujua Huttunen et al.⁽¹⁶⁴⁾ concluyeron que la IA complicaba el desarrollo de la gestación comparado con las espontáneas y las FIV.

Huang et al.⁽¹⁶²⁾ compararon la evolución de 194 gestaciones gemelares de las que 50 eran espontáneas, 63 provenían de IIU y 81 de FIV/ICSI. No encontraron diferencias en la evolución gestacional excepto una menor incidencia de RPM en las gestaciones tras IIU (3,2% vs. 18% en las espontáneas y 13,6% en FIV/ICSI) – posiblemente debido al pequeño tamaño muestral - y una mayor tasa de cesáreas en los gemelares provenientes tanto de IIU como de FIV/ICSI. De igual forma el grupo de Noujua-Huttunen et al.⁽¹⁶⁴⁾ no encontraron diferencias en los resultados perinatales al comparar las gestaciones tras IIU con los controles. Gaudoin et al.⁽²⁴³⁾ sí encontraron un aumento de la prematuridad y del muy bajo peso al nacimiento de las gestaciones gemelares tras IA comparado con los concebidos de forma natural.

Para investigar que diferencias se encontraban entre FIV/FIV-ICSI e IA nos planteamos reanalizar los datos del grupo de riesgo para observar si existían diferencias. Como se podía esperar, las pacientes que se sometieron a una FIV-ICSI padecían más antecedentes reproductivos de interés que las que consiguieron una gestación a través de una IA, posiblemente debido a que las técnicas de FIV/ICSI son utilizadas como segunda línea tras el fracaso de las inseminaciones o como primera opción en los casos de factor tubárico, endometriosis graves o factor masculino severo. Las pacientes tratadas con FIV/ICSI habían sido sometidas a más intervenciones quirúrgicas tanto a nivel exploratorio, para hallar la causa de la esterilidad, como terapéutico, para tratar la causa o elementos favorecedores de la misma.

En general, no se hallaron diferencias entre las diferentes TRA en la evolución gestacional, incluida la RPM. Se plantearon dos puntos fundamentales en el estudio de la evolución gestacional a la hora de comparar los dos tipos de TRA: las alteraciones en la placentación y la EHE.

- ALTERACIONES EN LA PLACENTACION Y EHE.

La implantación embrionaria es uno de los momentos más críticos para el posterior desarrollo de una gestación normal tanto en los embarazos espontáneos como en los obtenidos mediante TRA y parece ser un punto clave en la etiología de varias complicaciones tales como la preeclampsia, las alteraciones en el crecimiento fetal, placenta previa y abrupcio⁽²⁴⁴⁾. El momento de la implantación es, actualmente, una de las mayores barreras para mejorar las tasas de embarazo en las TRA⁽²⁴⁵⁾.

Varios autores han encontrado un aumento del riesgo de preeclampsia en las gestaciones FIV-ICSI, que no se halló en la IA^(246, 247). En nuestro estudio no se hallaron diferencias significativas en las alteraciones de la placentación ni en la EHE. Se comprobó que no existieron factores de confusión que alterasen los resultados obtenidos

Se ha estipulado que pudieran darse más casos de alteraciones en la inserción placentaria en el grupo de FIV/ICSI. Este hecho pudiera estar relacionada con la mayor prevalencia de cirugías uterinas anteriores, ampliamente asociada a las anomalías de la inserción placentaria^(248, 250). No encontramos esta diferencia en nuestro estudio, pese a la mayor incidencia de antecedentes reproductivos de interés, en el caso de las gestaciones tras FIV/ICSI que en las IA.

- RESULTADOS PERINATALES

No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional en el momento del parto ni en las tasas de prematuridad. En las gestaciones obtenidas mediante IA no se produjeron partos por debajo de la semana 28 de gestación pero este dato ha de ser interpretado con precaución dado el pequeño tamaño muestral de este grupo. La forma de inicio del parto fue similar en ambos grupos. Destacó una mayor proporción de presentaciones cefálicas del segundo feto en las gestaciones tras IA (76% vs. 46,04%), de forma estadísticamente significativa, lo que se tradujo en un RR para parto vaginal de ambos fetos en las gestaciones-FIV/ICSI comparado con las gestaciones-IA de 0,827 (IC 95% 0,745 – 0,917). La mayor tasa de parto vaginal se produjo debido a una mayor instrumentación con vacuum extractor en los gemelares-IA (**tabla 111**). En el análisis multivariante se comprobó que no existieron factores de confusión que alteraran los resultados obtenidos sobre los datos del tipo de parto en ambos grupos.

Wang et al.⁽²⁵¹⁾ estudió las IA vs. FIV/ICSI/GIFT en gestaciones simples. Concluyó que FIV/ICSI/GIFT tenían dos veces más de riesgo de parto pretérmino. Los resultados de IA fueron similares a los controles espontáneos. En este estudio se

excluyeron las gestaciones múltiples por ser el mayor factor de confusión para parto prematuro.

Un estudio Finlandés⁽¹⁶⁴⁾ que comparó las gestaciones obtenidas mediante IA (tanto simples como múltiples) con las obtenidas mediante FIV no encontró diferencias significativas en la tasa de cesáreas (57,9% en las gestaciones múltiples-IA vs. 64,9% en las gestaciones múltiples-FIV). Tampoco se encontraron diferencias en los resultados en el test de Apgar <7 a los 5 minutos y de las tasas de mortalidad.

6.5. ESTRATEGIA PARA UN MANEJO ÓPTIMO.

Los cambios sociales, junto a la implantación de las técnicas de reproducción asistida, han hecho que aumente la incidencia de embarazo múltiple, siendo el embarazo gemelar una de las situaciones de alto riesgo obstétrico a las que más frecuentemente se va a enfrentar el obstetra.

La gestación múltiple y, en concreto la gemelar, cursa con una serie de peculiaridades, producidas unas por la mayor sobrecarga gravídica, otras por problemas mecánicos en su desarrollo y, finalmente, por la mayor frecuencia de complicaciones perinatales. Entre estas complicaciones se debe destacar el aumento del parto pretérmino debido a que, pese a que el pronóstico de los pretérminos tardíos (semanas 32-36) haya mejorado substancialmente, todavía tienen mayor riesgo de morbi-mortalidad comparado con los fetos a término⁽¹¹⁾. La prematuridad y el aumento de las alteraciones del crecimiento intrauterino son las consecuencias adversas más importantes de las gestaciones múltiples⁽¹³⁴⁾. Estas gestaciones también presentan un aumento de las malformaciones congénitas.

Actualmente no es correcto hablar de gestación gemelar sin definir la corionicidad de la misma. En los embarazos monocoriales siempre existe una conexión vascular entre los dos sistemas que va a condicionar un riesgo fetal anormalmente elevado con respecto a la placentación bicorial⁽³⁾. Se ha estimado que, aproximadamente, el 30% de los neonatos de gestaciones monocoriales presentan signos compatibles con lesión cerebral, mientras que esto sucede en el 3% de las bicoriales⁽²⁴⁾. Estas anastomosis vasculares hacen que las gestaciones MC sean poseedoras de patología propia: la comunicación vascular interfetal, el STFF, el gemelo acardias y la secuencia TRAP.

Varios estudios⁽⁹²⁻⁹⁵⁾ han demostrado que las gestaciones obtenidas mediante TRA están asociadas a peores resultados obstétricos y neonatales tales como aumento de la incidencia de hipertensión inducida por el embarazo, placenta previa,

parto pretérmino, inducciones, cesáreas, bajo peso al nacimiento y fetos pequeños para la edad gestacional e incluso un aumento en la mortalidad perinatal⁽⁹⁶⁾.

Este trabajo confirma que el grupo de pacientes que se somete a una TRA es sustancialmente diferente a las mujeres que gestan un embarazo gemelar de forma espontánea. Este resultado concuerda con los datos de la literatura^(32, 33) dado que las mujeres que se han sometido a TRA son, en mayor proporción: primíparas añosas, presentan menor reserva ovárica, presentan enfermedades medico-quirúrgicas que, para un correcto control, es preciso que sea retrasada la edad de concepción, presentan enfermedades autoinmunes que favorecen la infertilidad y los peores resultados perinatales.

Allen et al.⁽⁸⁵⁾ indicaron que las gestaciones obtenidas mediante TRA pueden conllevar un aumento de las complicaciones obstétricas y perinatales pero, a raíz de los resultados observados, no consideramos que sea debido a las propias técnicas de reproducción asistida sino a los factores concomitantes como a la esterilidad/infertilidad, cirugías previas, edad de la paciente etc. lo que deja una puerta abierta a futuras investigaciones que incidan sobre la etiología y la patogenia de estas complicaciones.

Aunque no existe unanimidad en los intervalos de consultas y de control ecográfico al que se debe someter a una gestación gemelar⁽²²⁾ todos los foros están de acuerdo en que se debe individualizar cada gestación⁽¹¹³⁾ debido a la alta incidencia de patología que pueden presentar estas gestaciones. El protocolo de monitorización ecográfica que se sigue en la Unidad de Medicina Materno-Fetal del HUMS (**Tabla 30**, apartado material y métodos) se adecua a las recomendaciones realizadas por las principales sociedades científicas^(15,172). En todas las gestaciones se recomienda una ecografía antes de la semana 15, para visualizar en pliegue nucal y para la correcta identificación de la corionicidad ya que en estas semanas los signos ecográficos tienen una sensibilidad y especificidad próximos al 100%⁽⁵⁴⁾. En las gestaciones monocoriales resultan de especial interés las recomendaciones del programa Eurofetus⁽²⁹⁾ para el seguimiento de las mismas.

En la atención intraparto consideramos fundamental la experiencia de un equipo médico formado por dos obstetras en la decisión de la vía del parto, especialmente si el segundo feto no se encuentra en presentación cefálica^(91, 92). Es necesaria la realización de estudios en los que se indique claramente la actitud seguida con los segundos gemelos. Como se ha evidenciado en nuestro estudio la menor tasa de parto eutócico en las gestaciones gemelares tras TRA estuvo influida por la mayor proporción de primíparas y de primíparas añosas que precisaron un parto instrumental. La menor tasa de parto vaginal y la mayor proporción de cesáreas

electivas pudo indicar una excesiva iatrogenia por sobreprotección parte de los obstetras al enfrentarse a una gestación gemelar obtenida mediante TRA y por el desarrollo de una mayor ansiedad de las familias por la evolución de estas gestaciones.

En las gestaciones gemelares en general, y especialmente en las obtenidas mediante TRA (debido a la alta carga emocional que han soportado estas parejas hasta lograr una gestación⁽¹¹⁴⁾), consideramos que es fundamental una correcta información sobre los riesgos específicos en función del tipo de gestación gemelar y de las características de la paciente. Las parejas que esperan una gestación gemelar, concebida tanto de forma espontánea como tras una TRA, deben ser informadas de que el mayor riesgo de una gestación gemelar es ser gemelar.

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia global de complicaciones obstétricas y perinatales en las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida no difiere de las gestaciones gemelares espontáneas.
2. Las pacientes con una gestación gemelar obtenida mediante una técnica de reproducción asistida conforman un grupo diferente al de las mujeres con gestaciones gemelares espontáneas en cuanto a edad, paridad y antecedentes reproductivos de interés.
 - a. Son de mayor edad que las gestantes con un embarazo gemelar espontáneo (edad media 34,41 años vs. 31,56 años; $p < 0,001$)
 - b. Existen más primigestas ($p < 0,001$) en las pacientes sometidas a una técnica de reproducción asistida (73,19%) comparado con las gestantes que logran embarazo de forma espontánea (43,73%).
 - c. El riesgo relativo de las pacientes con gestaciones gemelares tras técnicas de reproducción asistida para padecer algún “antecedente reproductivo de interés” en comparación con las gestaciones gemelares espontáneas es de 25,067. Entre los antecedentes reproductivos destaca la esterilidad mayor a 2 años de evolución.
3. Las gestaciones gemelares obtenidas mediante técnicas de reproducción asistida son bicoriales (95,58%) de forma más frecuente que las gestaciones gemelares espontáneas (64,22%) ($p < 0,001$). La menor tasa de embarazos monocoriales se traduce en una menor incidencia del STFF en las gestaciones gemelares tras TRA ($p = 0,091$).
4. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las principales complicaciones materno-fetales en las gestaciones gemelares tras TRA tales como retraso del crecimiento intraútero, anomalías en la inserción placentaria, diabetes gestacional, malformaciones fetales, amenaza de parto prematuro, parto pretérmino, bajo peso al nacimiento y discordancia de pesos entre los gemelos $> 20\%$ cuando se comparan con los embarazos gemelares concebidos espontáneamente.
5. La tasa de parto eutócico del primer gemelo estuvo sesgada por los factores de confusión “edad igual o mayor a 35 años”, “gestantes primíparas” y “antecedentes reproductivo”. El riesgo relativo ajustado por estos factores fue de 0,933 (95% IC 0,547 – 1,591)
6. Las gestaciones gemelares tras técnicas de reproducción asistida tuvieron un riesgo 1,4 veces superior, de forma estadísticamente significativa, que las gestaciones gemelares espontáneas para la realización de una cesárea (independientemente de si éstas fueron electivas o urgentes). Este riesgo

- desapareció al ajustar los datos en función de los antecedentes reproductivos (RR 0,845; IC 95% 0,526 – 1,359).
7. El RR ajustado, en función de la corionicidad para la variable Apgar a los 5' < 7 en el segundo gemelo, en las gestaciones obtenidas mediante TRA fue de 0,460 (IC 95% 0,116 – 1,819) por lo que las TRA no actuaron como factor protector frente a las gestaciones gemelares espontáneas
 8. En comparación con la IA, el tratamiento mediante FIV/ICSI no es una influencia negativa para el desarrollo de las gestaciones gemelares. No se hallaron diferencias en la evolución gestacional. En los resultados perinatales destacó un RR de 0,827 para parto vaginal de ambos fetos en las gestaciones FIV/ICSI en comparación con las gestaciones obtenidas mediante IA (IC 95% 0,745 – 0,917)

8. BIBLIOGRAFIA.

1. Miranda JA, Puertas A, Mozas J. Embarazo y parto múltiples. En: Cabero L, director. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 553-8.
2. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. Human Reproduction. 2000;15(7):1856-64.
3. Gratacós E. Embarazo múltiple. En: Cabero L, director. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 544-52.
4. Lichtenstein P, Olausson PO, Kallen AJ. Twin births to mothers who are twins. Br Med J. 1996;12: 979-81.
5. Derom R, Vlietinck R, Derom C, Thiery M, Van Maele G, Van den Berghe H. Perinatal mortality in the East Flanders Prospective Twin Survey. Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol. 1991; 41(1): 25-6.
6. Miki AA, Jun SH, Hinckley D, Behr B, Giudice LC, Westphal LM. Incidence of monozygotic twinning with blastocyst transfer compared to cleavage-stage transfer. Fertil Steril. 2003; 79: 503-6.
7. Romeu A, Monzó A, Fernández-Colom PJ, Oehninger S. Gestación múltiple: ¿Hasta que punto es un problema? Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana. 2002; 19(3): 181-94.
8. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Embarazo múltiple. En: Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap III LC, Hauth JC, Wenstrom KD, editores. Williams Obstetricia 21ªed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. p. 655-94.
9. Luke B, Brown MB, Nugent C, González-Quintero VH. Risk factors for adverse outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. Fertility and Sterility 2004;81:315-9.
10. Macfarlae A, Blondel B. Demographic trends in Western European countries. En: Blickstein I, Keith LG, editores. Multiple pregnancy: Epidemiology, Gestation & Perinatal Outcome, 2ª ed: Thomson Publishing Services; 2005. p. 11-25.
11. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, Lapinski RH, Gaddipati S. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome?. Obstet Gynecol. 2004;103:71-6.
12. European Perinatal Health Report [sede Web]*. Por EURO-PERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT & EURONEONET [citado 4 de Junio de 2009]. Disponible en: URL: <http://www.euoperistat.com>.
13. Martin JA, Kung HC, Mathews TJ, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B, Sutton SR. Annual Summary of Vital Statistics:2006. Pediatrics. 2008;121:788-801.

14. González-González NL, Medina V, Jiménez A, Gómez Arias J, Ruano A, Perales A, Pérez-Mendaña JM, Melchor JC. Base de datos perinatales nacionales 2004. *Prog Obstet Ginecol.* 2004;49(11):645-55.
15. ACOG Practice Bulletin. Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. Number 56. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct;104(4):869-83.
16. Wong AY, Kulandavelu S, Whiteley KJ, Qu D, Langille BL, Adamson SL. Maternal cardiovascular changes during pregnancy and postpartum in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002 Mar;282(3):H918-25. Disponible en: URL:<http://www.ajpheart.org>.
17. Campbell DM, MacGillivray I. Preeclampsia in twin pregnancies: incidence and outcome. *Hypertens Pregnancy.* 1999;18(3):197-207.
18. Sociedad española de Ginecología y Obstetricia [sede Web]*. Protocolos asistenciales. Obstetricia. Hemorragia postparto precoz (actualizado en 2006). Disponible en URL:<http://www.sego.es/>.
19. Cerqueira MJ, Peñalosa L, de la Fuente P, Quero J, González N. Embarazo múltiple. En: Ezcurdia M, editor. Documentos de consenso SEGO 1999. Madrid: Medites; 2000. p. 9-51.
20. Simón C, Pellicer A. Encuentro de expertos sobre gestaciones múltiples. *Revista Iberoamericana de Fertilidad.* 2005;22(5):307-10.
21. American Society for Reproductive Medicina [sede Web]*. Complicaciones de la gestación múltiple. Birmingham, Alabama.2002 [citado el 22 de Noviembre de 2008].Disponible en URL: http://www.reproductivefacts.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets/complicaciones.pdf
22. Cabero LI, Cerqueira M^aA. Embarazo múltiple. En: Cabero LI, Cerqueira M^aA editores, Protocolos de Medicina Materno-fetal: Ediciones Ergon; 2008. p. 166-8.
23. Arabin B, Van Eyck J. The role of ultrasound in multiple pregnancy. *Twin Res* 2001;4(3):141-5.
24. Béjar R, Vigliocco G, Gramajo H, Solana C, Benirschle K, Berry C et al. . Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants.II Multiple gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1230-3.
25. Challis G, Deprest J. Cord occlusion techniques for selective termination in monochorionic twin gestation. *J Perinatal Medicine.* 1999;27:327-38.
26. Cordero L, Franco A, Joy SD, O'Shaughnessy RW. Monochorionic diamniotic infants without twin-to-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 2005;25(12):753-8.
27. Mari G, Roberts A, Deti L, Kovanci E, Stefos T, Bahado-Singh RO, et al. . Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome :

results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:708-15.

28. Jones KL. Recognizable Patterns of Human Malformation. En: Jones KI editor. 5ª ed. Philadelphia: Saunders; 1997.

29. Higuera T. Incidencia e implicaciones en la salud de la gestación múltiple en España. Complicaciones en gestaciones monocoriales. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*. 2005;22(5):313-4.

30. Fabre E, González de Agüero R, Pérez P. Concepto de división de la patología perinatal. Causas de mortalidad perinatal. En: Cabero L, director. *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción*. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 848-54.

31. Fabre E, González de Agüero R, De Agustín JL. Embarazo de alto riesgo. Mortalidad perinatal. En: González Merlo J, Del Sol JR, editores. *Obstetricia*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 1992. p. 645-55.

32. Ngoc NTN, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, et al. Causas de mortinatalidad y de mortalidad neonatal precoz: datos de 7993 embarazos en seis países en desarrollo. *Bulletin of the World Health Organization*. 2006;84:699-705.

33. Little RJ, Rubin DB. Causal effects in clinical and epidemiological studies via potential outcomes: concepts and analytical approaches. *Annu Rev Public Health*. 2000;21:121-45.

34. Hanley L, Ananth V, Shen-Schwarz MD, Smulian C, Lai RNC, Vintzileos M. Placental cord insertion and birth weight discordance in twin gestations. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):477-82.

35. Blickstein I. Monozygosity following assisted reproduction: unanswered questions. En: Blickstein I, Keith LG, editores. *Multiple pregnancy: Epidemiology, Gestation & Perinatal Outcome*, 2ª ed: Thomson Publishing Services; 2005. p.308-10

36. Cande V, Ananth P, Kitaw D, Maryellen L. Birth weight discordancy and adverse perinatal outcomes among twin gestations in the United States: The effect of placental abruptio. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:954-60.

37. Valenzuela P, Becker J, Carvajal J. Pautas de manejo clínico de embarazos gemelares. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2009;74(1):52-68.

38. Gratacós E, Eixarch E. Embarazo y parto gemelar. En: Cabero L, Saldivar R, Cabrillo E, directores. *Obstetricia y medicina materno-fetal*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 629-34.

39. Fox NS, Saltzma DH, Klauser CK, Peress D, Gutierrez CV, Rebarber A. Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies with the use

of combined fetal fibronectin and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):313-5.

40. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Tolosa JE, Limpongsanurak S, Pereira L, Lumbiganon P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004733.

41. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman AM. A trial of 17 alpha-hydroxiprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med.* 2007;357:454-61.

42. Joseph KS, Alexander C, Dodds L, Vincer M.J, Armson BA. Causes and consequences of recent increases in preterm birth among twins. *Obstet Gynecol.* 2001;98:57-64.

43. Sheay W, Cande V, Ananth, Kinzler WL. Perinatal Mortality in first and second born twins in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;103:63-70.

44. who.int [sede Web]*. Las mejores prácticas en salud reproductiva. Nuevo modelo de control prenatal de la OMS. [citado el 12 de Febrero de 2009]. Disponible en: URL: http://apps.who.int/rhl/pregnancy_childbirth/es/

45. Dodd JM, Crowther CA. Consultorios especializados prenatales para mujeres con embarazo múltiple con el fin de mejorar los resultado maternos y neonatales (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus. 2008 N° 2. Oxford: Update Software. Disponible en URL: <http://www.update-software.com>.

46. Lapresta M. Nivel elevado de alfa-fetoproteina en suero materno durante el segundo trimestre de embarazo: utilidad como marcador de riesgo obstétrico y como predictor de resultados perinatales adversos. [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2005.

47. Fortuny A. Marcadores bioquímicos de cromosomopatías. En: Cabero L, director. Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción. 1ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003. p. 1009-15.

48. Wald N, Kennard A, Hacksaw A, McGuire A. Antenatal screening for Down's syndrome. *J Med Screening.* 1997;4:189-246.

49. Frishman GN, Canick JA, Hogan JW, Hackett RJ, Kellner LH, Saller DN Jr. Serum triple-marker screening in in vitro fertilization and naturally conceived pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997;90:98-111.

50. Barkai G, Goldman B, Ries L, Chaki R, Dor J, Cuckle H. Down's syndrome screening marker levels following assisted reproduction. *Prent Diagn.* 1996;16:1111-4.

51. Maymon R, Dreazen E, Weinraub Z, Bukovsky I, Herman A. Antenatal screening for Down's syndrome in assisted reproductive pregnancies. *Human Reproduction Update.* 1999;5(5):530-4.

52. Hong S, Berkowitz G, Wang W, Stone J, Ainbender E. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and pregnancy outcome in twins. *Obstet Gynecol.* 1996;88:337-42.
53. Lepage N, Chitayat D, Kingdom J, Guang T. Association between second-trimester isolated high maternal serum human chorionic gonadotropin levels and obstetric complications in singleton and twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1354-9.
54. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *JOGC.* 2008;217:918-32.
55. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nýberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-11.
56. Sociedad española de Ginecología y Obstetricia [sede Web]*. Protocolos asistenciales. *Obstetricia. Embarazo múltiple.* 2004. [citado el 4 de Marzo de 2009]. Disponible en URL: <http://www.sego.es>.
57. Rayburn WF, Lavin JP Jr., Miodovnik M, Varner MW. Multiple gestation: time interval between delivery of the first and second twins. *Obstet Gynecol.* 1984 Apr;63(4):502-6.
58. Adam C, Allen AC, Baskett TF. Twin delivery: influence of the presentation and method of delivery on the second twin. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Jul;165(1):23-7.
59. Leung TY, Tam WH, Leung TN, Lok IH, Lau TK. Effect of twin-to-twin delivery interval on umbilical cord blood gas in the second twins. *BJOG.* 2002 Jan;109(1):63-7.
60. Yang Q, Wen SW, Chen Y, Krewski K, Fung Dee Fung K, Walter M. Neonatal mortality and morbidity in vertex-vertex second twins according to mode of delivery and birth weight. *Journal of Perinatology.* 2006;26:3-10.
61. Cruikshank DP. Intrapartum management of twin gestations. *Obstet Gynecol.* 2007 May;109(5):1167-76.
62. Blickstein I, Goldman RD, Kupferminc M. Delivery of breech first twins: a multicenter retrospective study. *Obstet Gynecol.* 2000 Jan;95(1):37-42.
63. Blickstein I. Cesarean section for all twins? *J Perinat Med.* 2000;28(3):169-74.
64. Hogle KL, Kilburn L, Hewson S, Gafni A, Wall R, Hannah ME. Impact of the international term breech trial on clinical practice and concerns: a survey of centre collaborators. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003 Jan;25(1):14-6.
65. Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, Barrett JF, Hannah ME. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Jan;188(1):220-7.

66. Sentilhes L, Goffinet F, Talbot A, Diguët A, Verspyck E, Cabrol D, et al. Attempted vaginal versus planned cesarean delivery in 195 breech first twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(1):55-60.
67. SOGC clinical practice guidelines. Martel MJ, Mackinnon CJ, autores principales. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. *JOGC.* 2005;155:164-74.
68. Ramsey PS, Harris DY, Ogburn PL, Jr., Heise RH, Magtibay PM, Ramin KD. Comparative efficacy and cost of the prostaglandin analogs dinoprostone and misoprostol as labor preinduction agents. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Feb;188(2):560-5.
69. Centers for Disease Control and Prevention [sede Web]*. Fertility Clinic Success Rate and Certification Act. 1992. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/ART/>.
70. Sociedad española de Ginecología y Obstetricia [sede Web]*. Reproducción Asistida. En: Documentos de Consenso SEGO 2000. Madrid. ed Medites; 2000. Disponible en: URL: http://www.prosego.com/docs/documentos_consenso/consenso2000/marco.htm
71. Nuñez R. Hatching ¿desasistido...? *Revista Iberoamericana de Fertilidad.* 2004;21(5):297-8.
72. ASEBIR. Cuadernos de Embriología clínica II. Criterios de Valoración morfológico de ovocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. 2007. Disponible en: URL: <http://www.rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/9436/1/ICIRA%202006.pdf>
73. Peinado JA, Bolumar F. Esterilidad e infertilidad: aproximación a su incidencia y a la demanda posible de servicios. En: Remohí J, Somón C, Pellicer A, Bonilla F, editores. *Reproducción humana.* Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 235-45.
74. Herrero J, Alvarez E, Valdés O. Gestación postfertilización in vitro. En: Cabero L, Saldivar D, Cabrillo E, editores. *Obstetricia y medicina materno fetal.* Madrid: Ed. Médica Panamericana. p. 889-91.
75. Navarro JL, Martínez L, Castilla JA, Hernández E. Costes de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. *Gac Sanit [periódico en internet].* 2000;20(5):382-90. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/scielo>.
76. Nicolas M, Ballesteros A, Landeras J, Fernández L, Villarquirán A.M, Mollá M Remohí J. Inseminación artificial. En: Remohí J, Cobo A, Romero JLL, Pellicer A, Simón C, editores. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana.* 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana 2005. p. 142-56.

77. Centers for Disease Control and Prevention [sede Web]*.[citado el 8 de Mayo de 2009]. Disponible en: URL: <http://cdc.gov/nccdhp/drh/ARTS>.
78. Marqueta J, Castilla JA, Hernández J, Cabello Y, Pajuelo N, Coroleu B. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2004. Revista Iberoamericana de Fertilidad. 2007;24(2):11-28.
79. Hernández J, Cabello Y, Castilla JA, Marqueta J, Pajuelo N, Coroleu B. Registro de Inseminaciones (IAC-IAD) de la SEF. Año 2004. Revista Iberoamericana de Fertilidad. 2007;24(2):29-38.
80. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancies y clomiphene citrate induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 1992;57:613-9.
81. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Setin AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycle. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:1522-34.
82. Dodson WC, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertility and Sterility*. 1991;55:457-67.
83. American College of Obstetrics and Gynecology Committee on Ethics. Nonselective embryo reduction: ethical guidance for the obstetrician-gynecologist. *ACOG Committee Opinion*. 1999;215.
84. Grupo de interés "Salud embrionaria". Revisión crítica de las comunicaciones sobre embarazo múltiple y transferencia selectiva de embriones presentadas en el XXVII congreso nacional de la SEF [editorial]. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*. 2008;25(6):369-71.
85. Allen VM, Wilson RD. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(3):220-33.
86. Sociedad Española de Fertilidad [sede Web]*. Proyecto: "Un embarazo, un niño: la transferencia embionaria selectiva de un embrión (TES-1) puede ser una alternativa". Disponible en <http://nuevosefertilidadcom/quienessoms/saludembionariaphp>.
87. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Andersen AN. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:75-84.
88. Ardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Sclenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13:3434-40.

89. Chow JS, Carol B, Benson B, Racowsky C, Doubilet PM, Ginsburg E. Frequency of a monozygotic pair in multiples gestations. *J Ultrasound Med.* 2001;20(757-60).
90. Sheiner E, Kivilevitch Z, Levitas E, Sonin Y, Albotiano S, Har-Vardi I. Monozygotic twins following blastocyst transfer: a report of two cases. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 2001;98:135-8.
91. Behr B, Fisch JD, Racowsky C. Blastocyst-ET and monozygotic twinning. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17:349-51.
92. Kozinsky Z, Zádori J, Orvos H, Katona M, Pál A, Kovács L. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:850-6.
93. Berg T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren K, Wennerholm UB. Deliveries in children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999;354(1579-85).
94. Fitzsimmons BP, Bebbington MW, Fluker MR. Perinatal and neonatal outcomes in multiple gestations: Assisted reproduction versus spontaneous conception. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1162-7.
95. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *The new England Journal of Medicine.* 2002;346(10):731.
96. 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.
97. Dhont M, De Sutter P, Ruysinck G, Martens G, Bekaert A. Perinatal outcome of pregnancies after assisted reproduction: A case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;179:1162-7.
98. Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod.* 2002;17(7):1755-61.
99. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schimidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, Andersen AN. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10.362 no-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod.* 2004;19(2):435-41.
100. Tarlatzis B, Grimbizis G. Pregnancy and child outcome after assisted reproduction techniques. *Hum Reprod.* 1999;14(1):231-42

101. Basso O, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ, Olsen J. Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol.* 2003;157:1286-92.
102. Toye B, Laferriere C, Claman P, Jessamine P, Peeling R. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. *J Infect Dis.* 1993;168:1236-40.
103. Williams MA, Goldman MB, Mittendorf R, Monson RR. Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril.* 1991;54(4):668-71.
104. Basso O, Baird DD. Infertility and preterm delivery, birthweight, and caesarean section: a study within the Danish National Birth Cohort. *Hum Reprod.* 2003;18(11):2478-84.
105. Woolf SH, Battista R, Argerson GM, Logan G, Eel W. Canadian task force on the periodic health exam. Ottawa: Canada communication group: xxxviii. 1994.
106. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. The impact of multiple gestations on late preterm (near-term) births. *Clin Perinatol.* 2006 Dec;33(4):777-92.
107. Pinborg A, Loft A, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Andersen AN. Maternal risks and perinatal outcome in a Danish national cohort of 1005 twin pregnancies: the role of in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004 Jan;83(1):75-84.
108. Bernasko J, Lynch L, Lapinski R, Berkowits L. Twin pregnancies conceived by assisted reproductive techniques: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 1997;89:368-72.
109. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JPW, Willemsen WNP, Visser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in vitro fertilization: a matched control study in four Dutch University hospitals. *Hum Reprod.* 2000;15(4):935-40.
110. Zádori J, Kozinsky Z, Orvos H, Katona M, Kaáli S.G, Pál A. Birth weight discordance in spontaneous versus induced twins: Impact on perinatal outcome [Short communication] *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2004;21(3):85-8.
111. Vitthala S, Gelbaya TA, Brison DR, Fitzgerald CT, Narde LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod update.* 2008;15:45-55.
112. Toledo MG. Is there increased monozygotic twinning after assisted reproductive technology. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45(5):360-4.
113. Herhlang A, Paine T, Cooper GW, Scholl GM, Rawlinson K, Kwopil G. Monozygotic twinning associated with mechanical assisted hatching. *Fertil Steril.* 1999;71:144-6.
114. OMS Bulletin. Beck S, Wokdylo D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Harris J, Rubens C, Meenon R, Van Look P. The worldwide incidence of preterm birth: a

systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88:31-8.

115. Prats R, Cortés M, Fernández R, Jané M. Análisis de la problemática del parto prematuro. Una visión epidemiológica. En: Cabero L, editor. *Parto prematuro*. Madrid: Editorial panamericana; 2004. p. 1-10.

116. 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 Steril.* 2000;74(4):683-8.

117. Cerrillo M, González E, Díaz MD, Tello A, González G. Pronóstico perinatal y materno de las gestaciones gemelares concebidas mediante fecundación in vitro, en relación con las obtenidas espontáneamente. *Prog Obstet Ginecol.* 2006;50(2):88-97.

118. Petersen K, Hornnes PJ, Ellingsen S, Jensen F, Brocks V, Starup J. Perinatal outcome after in vitro fertilization. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74(129-31).

119. Agústsson T, Geirsson RT, Mires G. Obstetric outcome of natural and assisted conception twin pregnancies is similar. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997;76:45-9.

120. Hollier LM, Mclenire DD, Leveno KJ. Outcome of twin pregnancies according to intraparto birth weight difference. *Obstet Gynecol.* 1999;94:1006-10.

121. Hartley RS, Hitti J, Emanuel I. Size-discordant twin pairs have higher perinatal mortality rates than nondiscordant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1173-8.

122. González-Quintero VH, Luke B, O'Sullivan MJ, Misiunas R, Anderson E, Nugent C, et al. Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:813-7.

123. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 Oct;146(2):138-48.

124. Shebl O, Ebner T, Sommergruber M, Sir A, Tews G. Risk in twin pregnancies after the use of assisted reproductive techniques. *J Reprod Med.* 2008 Oct;53(10):798-802.

125. Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, Ferre C, Devine O, Cohen B, et al. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Hum Reprod.* 2008 Aug;23(8):1941-8.

126. Nassar AH, Usta IM, Rechdam JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:513-8.

127. Putterman S, Figueroa R, Garry D, Maulik D. Comparison of obstetric outcomes in twin pregnancies after in vitro fertilization, ovarian stimulation and spontaneous conception. *The Journal of maternal-fetal and neonatal medicine* 2003;14:237-40.

128. Boulet SL, Schieve LA, Nannini A, Fere C, Devine O, Cohen B, Zhang Z, Wright V, Macaluso M. Perinatal outcomes of twin births conceived using assisted reproduction technology: a population-based study. *Human Reproduction*. 2008.
129. MacKay A, Berg C, Atras H. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol*. 2001;97:533-8.
130. Moldenhauer JS, Sibai BM. Trastornos hipertensivos del embarazo. En: Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, editores. Danforth. Tratado de Obstetricia y Ginecología. 9ª ed. Mexico DF: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 273-88.
131. Frydman R, Belaisch-Allart J, Fries N, Hazaout A, Glissant A, Testart J. An obstetric assessment of the first 100 births from in vitro fertilization program at Clamart, France. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;154:550-5.
132. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol*. 1995;86:188-92.
133. Dode MA, Dos Santos IS. Non classical risk factors for gestational diabetes mellitus: a systematic review of the literature. *Cad Saude Publica*. 2009;25 Suppl 3:S341-59.
134. Smithers PR, Halliday J, Hale L, Talbot J.M, Breheny S, Healy D. High frequency of cesarean section, antepartum hemorrhage, placenta previa, and preterm delivery in in vitro fertilization twin pregnancies. *Fertil Steril*. 2003;80:666-8.
135. Jepson HA, Talashek RN, Tichy AM. The Apgar score: evolution, limitations, and scoring guidelines. *Birth*. 1991;18(2):83-92.
136. Hübner ME, Juárez M. The Apgar Score. Is it still valid after a half century? *Rev Med Chil*. 2002;130(8):925-30.
137. Finster M, Wood M. The Apgar score has survived the test of time. *Anesthesiology*. 2005;102(4):855-7.
138. Ehrenstein V, Pedersen L, Grijota M, Nielsen GL, Rothman KJ, Sorensen HT. Association of Apgar score at five minutes with long-term neurologic disability and cognitive function in a prevalence study of Danish conscripts. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2009;9:14.
139. Olivennes F, Kadhel P, Rufat P, Fanchin R, Fernandez H, Frydman R. Perinatal outcome of twin pregnancies obtained after in vitro fertilization: comparison with twin pregnancies obtained spontaneously or after ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*. 1996;66(1):105-9.
140. Skeie A, Froen F, Ashild V, Stray-Pedersen B. Cause and risk of stillbirth in twin pregnancies: a retrospective audit. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:1010-6.

141. Minakami H, Sayama M, Honma Y, Matsubara S, Koike T, Sato I, et al. Lower risks of adverse outcome in twins conceived by artificial reproductive techniques compared with spontaneously conceived twins. *Hum Reprod.* 1998;13(7):2005-8.
142. Tan SL, Doyle P, Campbell S, Beral V, Rizk B, Brinsden P, et al. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:778-84.
143. Hansen 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(10):725-31.
144. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet.* 1992 Jul 4;340(8810):17-8.
145. Lanzendorf S, Maloney M, Ackerman S, Acosta A, Hodgen G, Rosenwaks Z. . Fertilizing potential of acrosome-defective sperm following microsurgical injection into eggs. *Gamete Res.* 1988(19):329-37.
146. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin D, Nilsson L, Wikland M. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod.* 2000;17:2600-14.
147. Bonduelle M, Ponaert I, Van Steirteghem A, Derde MP, Devroey P, Lie I. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Human Reproduction.* 2003;18(2):342-50.
148. Gil-Salom M, Romero JL, Fernández A, Remohí J, Pellicer A. Estado actual de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). En: En Pellicer A, Simon C, editores. *Cuadernos de Medicina Reproductiva Reproducción asistida del siglo XXI*: Ed. Panamericana; 2000. p. 168-89.
149. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelare D, Caus M, Devroey P. Neonatal data of a cohort of 2.889 infants born after ICSI (1991-1999) and 2.995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod.* 2002;17:671-94.
150. Ericson A, Källen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod.* 2001;16:504-9.
151. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinted genes, and assisted reproductive technology. *The Lancet.* 2003;361:1975-7.
152. Amor DJ. Genomic imprinting, small babies and assisted reproduction. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jan;17(1):1-2.
153. Owen CM, Segars JH Jr. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med.* 2009 Sep;27(5):417-28.

154. Shiota K, Yamada S. Intrauterine environment-genome interaction and children's development (3): Assisted reproductive technologies and developmental disorders. *J Toxicol Sci.* 2009;34 Suppl 2:SP287-91.
155. Amor DJ, Halliday J. A review of known imprinting syndromes and their association with assisted reproduction technologies. *Hum Reprod.* 2008 Dec;23(12):2826-34.
156. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol.* 2004 Jun;103(6):1154-63.
157. Neelanjana M, Sabaratnam A. Malignant conditions in children born after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63(10):669-76.
158. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction - the Belgian project. *Hum Reprod Update.* 2005;11(1):3-14.
159. Cohlen BJ. Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59:3-13.
160. Lambert RD. Safety issues in assisted reproductive technology: aetiology of health problems in singleton ART babies. *Human Reproduction.* 2003;18:1987-91.
161. Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R. Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):611-6.
162. Huang Ch, Au H, Chien L, Chang Ch, Chien Y, Tzeng Ch. Twin pregnancy outcome among cases of spontaneous conception, intrauterine insemination and in vitro fertilization (intracytoplasmic sperm injection). *Fertility and Sterility.* 2006;86(4):1017-9.
163. Ombelet W, Martens G, De Sutter P, Gerris J, Bosmans E, Ruysinck G, et al. Perinatal outcome of 12021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Human Reproduction.* 2006;21(4):1025-32.
164. Nuojua-Huttunen S, Gissler M, Martikainen H, Tuomivaara L. Obstetric and perinatal outcome of pregnancies after intrauterine insemination. *Human Reproduction.* 1999;14(8):2110-5.
165. 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. p. 127-39.
166. Blickstein I, Keith L. Embarazos múltiples [Prefacio]. En: Blickstein I, Keith L, editores. *Clínicas obstétricas y ginecológicas de norteamérica Embarazos múltiples.* Barcelona: Masson. 2005.

167. Roca M, Gutierrez J, Gris JM. Psychosocial risks associated with multiple births resulting from assisted reproduction: a Spanish sample. *Fertil Steril*. 2009 Sep;92(3):1059-66
168. Lynch A, McKuffie R, Murphy J, Kennet F, Orleans M. Preeclampsia in multiple gestation: The role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):445-51.
169. Lazcano-Ponce E, Fernández E, Salazar-Martinez E, Hernández-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicaciones. *Salud Publica Mex*. 2000;42(3):230-41.
170. Ayuntamiento de Zaragoza. [sede Web]*. Cifras de población y censo demográfico, año 2008. [citado de 15 de Marzo de 2010]. Disponible en: URL: http://www.zaragoza.es/ciudad/estadistica/pob_total.htm.
171. Servicio Aragonés de Salud [sede Web]*. Sectores sanitarios. [citado de 15 de Marzo de 2010]. Disponible en [URL:http://www.portal.aragon.es](http://www.portal.aragon.es)
172. Deprest JA, Lerut TE, Vandenberghe K. Operative fetoscopy: new perspective in fetal therapy? *Prenatal Diagnosis*. 1997;17(13):1247-60
173. Metzger BE, Constant DR. Summary and recommendantions of the fourth international workshop conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1998;Suppl 2:161-7.
174. García JA, Fabre E. Identificación del embarazo de alto riesgo. En: Fabre E, editor. *Manual de asistencia al embarazo y parto normal*. 2ª ed. Zaragoza: INO;2001. p. 171-95.
175. Milton JS, Toscos JO. *Estadística para biología y ciencias de la salud*. Madrid: Interamericana Mc Graw Hill; 2001.
176. Rubio E, Martínez T, Rubio E. *Bases bioestadísticas para personal sanitario*. Zaragoza: Cogeyser; 1987.
177. Doménech JM. *Fundamentos de diseño y estadística*. Unidad didáctica 15: Síntesis del curso. Barcelona: Signo; 2003.
178. Peña D. *Análisis multivariante de datos*. Madrid: Mc Graw Hill; 2002.
179. Lynch A, McDuffie R, Stephens J, Murphy J, Faber K, Orleans M. The contribution of assisted conception, chorionicity and other risk factors to very low birthweight in a twin cohort. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003;110:405-10.
180. Centers for Disease Control and Prevention [sede Web]*. Clay V CJ, Jeng G, Macaluso M. Assisted reproductive Technology surveillance ---United States, 2005. Disponibe en: URL:<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5705a1.htm>

181. Nyboe A, Goossen V, Bhattacharya S, Ferraretti AP, Kupka MS, de Mouzon J, Nygren KG, and the European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.* 2009;11(1):1-21.
182. Lynch A, McDuffien R, Murphy J, Faber K, Leff M, Orleans M. Assisted Reproductive Interventions and Multiple Birth. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):195-200.
183. Vilska S. Prevention of multiple pregnancies in assisted reproduction. *European Clinics in Obstetrics and Gynaecology.* 2005;1(3):177-83.
184. Weissman A, Gotlieb L, Casper RF. The detrimental effect of increased endometrial thickness on implantation and pregnancy rates and outcome in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1999;71:147-9.
185. Cheang CU, Huang LS, Lee TH, Liu CH, Shih YT, Lee MS. A comparison of the outcomes between twin and reduced twin pregnancies produced through assisted reproduction. *Fertil Steril.* 2007 Jul;88(1):47-52.
186. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. *Nature.* 1984;307:174-5.
187. Ramon O. Donación de ovocitos. *Ginecología clínica y quirúrgica.* 2002;3(2):72-86
188. Wenstrom KD, Syrop CH, Hammit DG, Van Voorhis BJ. Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1993;60:510-14.
189. Keegan DA, Krey LC, Chang HC, Noves N. Increased risk of pregnancy-induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril.* 2007;87(4):776-81.
190. Nadal J. La donación de óvulos hoy. *Revista Iberoamericana de Fertilidad.* 2006;23(6):343-5.
191. Bernal M. Epidemiología analítica. En Bernal M, editores. *Método epidemiológico.* Zaragoza:MIRA editores;1994.
192. Home PD. Técnicas para asegurarse de que su próximo trabajo nunca se llegue a publicar. *Bol Of Sanit Panam.* 1992;113:150-6
193. Pita S. Tipos de estudios clínicos epidemiológicos. En: Unidad de epidemiología clínica, departamento de Medicina y Psiquiatría. Universidad de Alicante, editor. *Tratado de epidemiología clínica.* Madrid: DuPhont Pharma S A; 2001. p. 25-47.

194. Guido M. Gestación en edad avanzada. *Ginecol Obstet (Perú)*. 2001;47(3):166-79.
195. Reynolds M, Schieve L, Martin J, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics*. 2003;111(5):1159-62.
196. Fox NS, Rebarber A, Dunham SM, Saltzman DH. Outcomes of multiple gestations with advanced maternal age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(7):593-6.
197. Delbaere I, Vertraelen H, Goetgeluk S, Martens G, Derom C, De Bacquer D, Temmerman M. Perinatal outcome of twin pregnancies in women of advanced age. *Hum Reprod*. 2008;23(10):2387-0.
198. Zhang J, Meikle S, Grainger DA, Trumble A. Multifetal pregnancy in older women and perinatal outcomes. *Fertil Steril*. 2002;78(3):562-8.
199. Erez O, Mayer A, Shoham-Vardi I, Dukler-Moshe D. Primiparity, assisted reproduction, and preterm birth in twin pregnancies: a population based study. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;277:311-7.
200. Aranceta J, Pérez 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(16):608%12.
201. Henrikse TB, Baird DD, Olsen J, Hedegaard M, Secher NJ, Wilcox AJ. Time to pregnancy and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1997;89:594-9.
202. Li TC, Macleod I, Singhal V, Dncan 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;98:1087-92.
203. Schacher M, Raziel A, Shevach F, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Monozygotic twinning after assisted reproductive techniques: a phenomenon independent of micromanipulation. *Human Reproduction*. 2001;16:1264-9.
204. Duque A, Ordoñez D, Muñoz-Galligo E. Endometriosis. En: Bajo JM, Laila JM, Xercavins J, editores. *Fundamentos de ginecología*. Madrid: SEO; 2009. p. 255-64.
205. Steinman G. Mechanism of twinning. IV. Genetics and the etiology of monozygotic twinning in in vitro fertilization. *J Reprod Med*. 2003;48:583-90.
206. Esfandiari N, Kapoor M, Buriag H, Chang P, Gotlieb L, Casper RF. Monozygotic twins in infertile patients with advanced maternal age: case reports and review of the literature. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1168-12.

207. Vitthala S, Gelbaya T, Brison DR, Fitzgerald CT, Narde LG. The risk of monozygotic twins after assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod update*. 2009;15(1):45-55.
208. Lambalk CB, Van Hoof M. Natural versus induced twinning and pregnancy outcome: a Dutch nationwide survey of primiparous dizygotic twin deliveries. *Fertil Steril*. 2001;75(4):731-5.
209. Green NS. Risks of birth defects and other Adverse Outcomes Associated with assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2004;114(1):256-9.
210. Aston K, Peterson C, Carrel D. Monozygotic twinning associated with assisted technologies: a review. *Reproduction*. 2008;136:377-86.
211. Ross MG, Brace RA. National Institute of Child Health and Development Conference summary: amniotic fluid biology-basic and clinical aspects. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2001;10:2-19.
212. Ananth CV, Vintzileos AA, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lai YL. Standards of birth weight in twin gestations stratified by placental chorionicity. *Obstet Gynecol*. 1998;91:917-24.
213. Craig LTB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insuline resistance in women with a history of recurrent pregnanc loss. *Fertility and Sterility*. 2002;78:487-90.
214. Baxi A, Kaushal M. Outcome of twin pregnancies conceived after reproductive techniques. *J Hum Reprod Sci*. 2008;1:25-8.
215. Gratacós E, Llurba E. Estados hipertensivos del embarazo. En: Cabero L, Cabrillo E, Coordinadores. *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Madrid: Ed. Panamericana; 2003. p. 619-29
216. Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning RV,. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr*. 1995;127:794-800.
217. Hanley ML, Ananth CV, Shen-Schwarz S, Smulian JC, Lay Y-L, Vintzileos M,. Placental cord insertion and birth weight discordancy in twin gestations. *Obstet Gynecol*. 2002;99(3):477-82.
218. Andres MP, Gil O, Lapresta M, Crespo R, Marquina I, Tobajas JJ. Inserción velamentosa de cordón umbilical y rotura de un vaso previo con evolución neonatal favorable. *Clin Invest Gin Obst*. 2007;34(2):74-6.
219. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von During V, Skjaerven R, Vatten LJ. Increased risk of placenta previa in pregnancies following IVF/ICSI; a comparison of ART and non-ART pregnancies in the same mother. *Hum Reprod*. 2006 Sep;21(9):2353-8.

220. Cai LY, Izumi S, Koido S, Uchida N, Suzuki T, Matsubayashi H, et al. Abnormal placental cord insertion may induce intrauterine growth restriction in IVF-twin pregnancies. *Hum Reprod.* 2006 May;21(5):1285-90.
221. Choi SJ, Kim HS, Roh CR. Pregnancy outcomes of twins after in vitro and spontaneous fertilization. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 Jul;94(1):49-51.
222. Gratacós E, Figueroa H. El impacto de la gemelaridad y multigestación en los sistemas sanitarios. En: Cabero L, editor. *Parto prematuro.* Madrid: Editorial panamericana; 2004. p. 233-7.
223. Vadillo F, Zaga V, Estrada G., Mecanismos moleculares de la rotura prematura de membranas. En: Cabero L, editor. *Parto prematuro.* Madrid: Editorial panamericana; 2004. p. 239-49.
224. Parry S, Strauss JF. Premature rupture of the fetal membranes. *N Engl J Med.* 1998;338:663-8.
225. López A. Causas del inicio del parto prematuro. En: Cabero L, editor. *Parto prematuro.* Madrid: Editorial panamericana; 2004.p. 33-45.
226. Vidaeff AC, Delu AN, Silva JB, Yeomans ER. Monoamniotic twin pregnancy discordant for body stalk anomaly: case report with nosologic implications. *J Ultrasound Med.* 2005 Dec;24(12):1739-44.
227. Blickstein I, Reichman B, Lusk A, Shinwell ES. Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May;194(5):1329-33.
228. Battista L, Winovitch KC, Rumney PJ, Davis E, Hagemann C, Wing DA. A case-control comparison of the effectiveness of betamethasone to prevent neonatal morbidity and mortality in preterm twin and singleton pregnancies. *Am J Perinatol.* 2008 Aug;25(7):449-53.
229. Weghofer A, Klein K, Stammer-Safar M, Barad DH, Worda C, Husslein P, et al. Severity of prematurity risk in spontaneous and in vitro fertilization twins: does conception mode serve as a risk factor? *Fertil Steril.* 2009 Dec;92(6):2116-8.
230. Schieve LA, Cohen B, Nannini A, Ferre C, Reynolds MA, Zhang Z, et al. A population-Based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Matern Child Health J.* 2007;11:517-25.
231. Klam SL, Rinfet D, Leduc L Prediction of growth discordance in twins with the use of abdominal circumference ratios. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:247-51.
232. Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Growth abnormalities and multiple gestation. *Seminars in perinatology.* 2008;32(3):206-12.

233. Rabinovici J, Barkai G, Reichman B, Serr DM, Mashiach S. Randomized management of the second nonvertex twin: vaginal delivery or cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1987 Jan;156(1):52-6.
234. Crowther CA. Parto por cesárea para el segundo gemelo. (Revisión Cochrane traducida) En: Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4 : Oxford: Update Software Ltd Disponible en : <http://www.update-software.com>. 2000.
235. Davison L, Easterling TR, Jackson JC, Benedetti TJ. Breech extraction of low-birth-weight second twins: can cesarean section be justified? *Am J Obstet Gynecol.* 1992 Feb;166(2):497-502.
236. Chauhan SP, Roberts WE, McLaren RA, Roach H, Morrison JC, Martin JN Jr. Delivery of the nonvertex second twin: breech extraction versus external cephalic version. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1015-20.
237. Mazor M, Leiberman JR, Dreval D, Wiznitzer A, Alyagon A, Insler V. Management and outcome of vertex-breech and vertex-vertex presentation in twin gestation: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986 Jun;22(1-2):69-75.
238. Dufour P, Vinatier D, Bennani S, Tordjeman N, Ducloy JC, Nihous F, et al. Internal version and breech extraction of the second twin. A series of 35 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;25(6):617-22.
239. Shebl O, Ebner T, Sir A, Sommergruber M, Tews G. The role of mode of conception in the outcome of twin pregnancies. *Minerva Ginecol.* 2009 Apr;61(2):141-52.
240. Sociedad española de Ginecología y Obstetricia [sede Web]*. Protocolos asistenciales. Obstetricia. Inducción de parto. 2003 [citado de 20 de Enero de 2010] Disponible en URL: <http://www.sego.es>.
241. Bernirschke K. The monozygotic twinning process, the twin-twin transfusion syndrome and acardiac twins. *Placenta.* 2009;30:923-8.
242. Hellberg D, Blennborn M, Nilsson S. Defining women who are prone to have twins in in vitro fertilization - a necessary step towards single embryo transfer. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics.* 2005;22(5):199-202.
243. Gaudonin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R. Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):611-6.
244. Vitiello D, Patriccio P. Implantation and early embryonic development: implications for pregnancy. *Seminars in Perinatology.* 2007;31(4):204-7.

245. Myers LB, Watcha MF. Epidural versus general anesthesia for twin-twin transfusion syndrome requiring fetal surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2004 May-Jun;19(3):286-91.
246. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(1):1-12.
247. Shevell T, Malone F, Vidaver J, Porter TF, Luthy D, Comstock C H, et al. Assisted Reproductive Technology and Pregnancy Outcome. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5):1039-45.
248. Bencaiova G, Burkhardt T, Beinder E. Abnormal placental invasion experience at 1 center. *J Reprod Med.* 2007 Aug;52(8):709-14.
249. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006 Apr;107(4):927-41.
250. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. *Obstet Gynecol.* 2006 Apr;107(4):771-8.
251. Wang JX, Norman R, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod.* 2002;17(4):945-9.

9. ABREVIATURAS

A-A: Arterio-Arterial.

ACOG: Asociación Americana de Obstetricia y Ginecología.

AFP: Alfa-fetoproteína.

AFS: Sociedad Americana de Fertilidad.

APP: Amenaza de parto prematuro.

A-V: Arterio-Venoso.

BC: Bicolorial

BPN: Bajo peso al nacimiento

CME: Centro Médico de Especialidades.

DZ: Dicotilo.

E.S.: Estadísticamente significativo.

EEUU: Estados Unidos.

EHE: Hipertensión inducida por el embarazo.

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology.

ESP: Espontáneas.

FIV: Fecundación in vitro.

FSH: Hormona foliculoestimulante.

G: Gramos.

GIFT: Transferencia de gametos intratubárica.

GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas.

H: Horas.

hCG: Gonadotropina Coriónica humana.

HIV: Hemorragia Intraventricular.

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet.

IA: Inseminación artificial.

IAD: Inseminación artificial con semen de donante.

IAH ó IAC: Inseminación artificial homóloga o conyugal.

IC: Intervalo de confianza.

ICSI: Microeyección intracitoplasmática de espermatozoides.

IMC: Índice de Masa Corporal.

LH: Hormona luteinizante.

MC: Monocorial

ML: mililitro.

MZ: Monocigoto.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: Odd Ratio.

PAPP-A: Proteína asociada al embarazo.

PERISTAT: Perinatal Indicator Project.

Pg: Picogramos.

PRL: Prolactina.

RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino.

RPM: Rotura prematura de membranas amnióticas.

RR: Riesgo Relativo

S: Semanas

SAS: Sistema Aragonés de Salud

SEF: Sociedad Española de Fertilidad.

SEGO: Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología.

SHBG: Globulina fijadora de Hormonas Sexuales.

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

SOGC: Sociedad de Ginecología y Obstetricia Canadiense.

STFF: Síndrome de transfusión feto-fetal.

TMF: Tasa de mortalidad fetal.

TMNP: Tasa de mortalidad neonatal precoz.

TMP: Tasa de mortalidad perinatal.

TN: Traslucencia nugal.

TRA: Técnicas de reproducción asistida.

TRAP: Twin Reverse Arterial Perfusion.

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

V-V: Veno-Venoso.

ZIFT: Transferencia de cigotos intratubárica.