



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

**Complicaciones obstétricas en gestantes con edad materna  
avanzada sometidas a Fecundación *In Vitro***

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:  
MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORA:**

Figuroa Díaz, Cindy Stephany (ORCID: 0000-0001-6053-1223)

**ASESOR:**

Dr. Bazo Álvarez, Juan Carlos (ORCID: 0000-0002-6169-8049)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

**SALUD MATERNA**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2021**

## DEDICATORIA

A los mejores padres que Dios me pudo conceder, Luis Jhony Figueroa Diestra e Yrma Teresa Díaz Díaz, pilares fundamentales de mi existencia y forjadores de mi camino, tanto académica como personal, por su amor y apoyo incondicional en todo momento. Agradecida infinitamente por cada una de las oportunidades que me brindan siempre.

A mi mejor compañera de vida, mi hermana, Brigith Paola Figueroa Díaz, por permanecer siempre a mi lado, apoyándome en las buenas y en las malas, mi mayor ejemplo. Gracias por todos tus consejos y sobre todo por tu amor y apoyo incondicional.

A los angelitos más bellos que tengo en el cielo, mis abuelitos maternos Sebastián Díaz Pretel (QEPD) y Rosa Díaz Florían (QEPD), y mis abuelitos paternos Eloy Figueroa Minchola (QEPD) y Teresa Diestra Romero (QEPD), por anhelar con todo su corazón el cumplimiento de cada uno de mis sueños, tanto como yo misma lo deseo.

## AGRADECIMIENTO

A Dios, mi padre celestial, por regalarme el don de la vida y por cuidarme en todo momento, por guardar los más grandes deseos de mi corazón e iluminar siempre mi mente, y agradecida de corazón por siempre colocar en mi vida a maravillosas personas que se convierten en mi mayor soporte y motivación.

A mis docentes, personas con gran sabiduría y dedicación, que, a través del compartir de sus conocimientos he podido y espero seguir logrando objetivos importantes en mi vida profesional y personal, siendo uno de ellos, lograr con éxito la aprobación de mi tesis y obtener una titulación profesional merecida.

A mis asesores, por su entrega, paciencia, dirección y consejos valiosos durante todo el desarrollo de mi tesis, los cuales me permitieron alcanzar cada uno de los objetivos de la presente y aprender más de lo planteado en el proyecto.

A la Universidad César Vallejo, digna institución que me otorgó la oportunidad académica para la realización de mis estudios profesionales, recibiendo constantemente el apoyo para terminar de la manera más exitosa mi carrera profesional y poder estar al servicio de la sociedad.

## ÍNDICE

|  |     |
|--|-----|
| Carátula.....  |     |
| Dedicatoria.....   | ii  |
| Agradecimiento.....  | iii |
| Índice de contenidos.....                                  | iv  |
| Resumen.....   | v   |
| Abstract.....  | vi  |
| I. INTRODUCCIÓN.....                                       | 1   |
| II. MARCO TEÓRICO.....                                     | 4   |
| III. METODOLOGÍA.....                                      | 13  |
| 3.1. Tipo y diseño de investigación.....                   | 13  |
| 3.2. Variables y operacionalización.....                   | 15  |
| 3.3. Población, muestra, muestreo, unidad de análisis..... | 19  |
| 3.4. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....  | 20  |
| 3.5. Procedimientos.....                                   | 20  |
| 3.6. Método de análisis de datos.....                      | 20  |
| 3.7. Aspectos éticos.....                                  | 21  |
| IV. RESULTADOS.....  | 22  |
| V. DISCUSIÓN.....  | 27  |
| VI. CONCLUSIONES.....                                      | 29  |
| VII. RECOMENDACIONES.....                                  | 30  |
| REFERENCIAS.....   | 31  |
| ANEXOS.....  | 36  |

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar el riesgo de complicaciones obstétricas en gestantes sometidas a Fecundación *In Vitro* en comparación con gestantes de concepción espontánea, y así mismo, en gestantes con edad materna avanzada en comparación con gestantes más jóvenes.

**Material y Métodos:** Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, analítico, tipo casos y controles, estuvo constituido por 1854 gestantes de 18 a 49 años observadas en la Clínica y en el Hospital entre el periodo 2014 – 2019.

**Resultados:** Se evaluaron 1854 mujeres entre 18 a 49 años. De éstas, el 93,7 % (1738) logró una concepción espontánea y el 6,3% (116) se sometió a Fecundación *In Vitro*, encontrándose que éstas últimas tienen menos probabilidades de desarrollar complicaciones obstétricas (OR = 0.56; IC = 0.35-0.92; p = 0.023/ AOR = 0.13; IC 95% = 0.07-0.23; p = 0.000), en comparación con las concepciones espontáneas. Por otro lado, del total de la población de estudio, 1360 (73.4%) fueron mujeres con edad materna joven y 494 (26.6%) con edad materna avanzada, encontrándose que éstas últimas tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones obstétricas (OR = 3.96; IC 95% = 3.17-4.95; p = 0.000/ AOR = 1.04; IC 95% = 1.01-1.07; p = 0.004), en comparación con las mujeres más jóvenes.

**Conclusiones:** Las gestantes sometidas a Fecundación *In Vitro* comparadas con aquellas de concepción espontánea presentaron menor riesgo de complicaciones obstétricas y, por otro lado, las gestantes con edad materna avanzada comparadas con aquellas más jóvenes presentaron mayor riesgo de complicaciones obstétricas.

**Palabras Clave:** Complicaciones obstétricas, resultados obstétricos adversos, edad materna avanzada, gestantes añosas, Fecundación *In Vitro*, tecnología de reproducción asistida.

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the risk of obstetric complications in pregnant women undergoing *In Vitro* Fertilization compared to spontaneously conceived pregnant women, and likewise, in pregnant women with advanced maternal age compared to younger pregnant women.

**Material and Methods:** A retrospective, observational, analytical, case-control type study was carried out, consisting of 1854 pregnant women between 18 and 49 years old observed in the Clinic and in the Hospital between the period 2014 - 2019.

**Results:** 1854 women between 18 and 49 years old were evaluated. Of these, 93.7% (1738) achieved a spontaneous conception and 6.3% (116) underwent *In Vitro* Fertilization, finding that the latter are less likely to develop obstetric complications (OR = 0.56; CI = 0.35 -0.92;  $p = 0.023$  / AOR = 0.13; 95% CI = 0.07-0.23;  $p = 0.000$ ), compared with spontaneous conceptions. On the other hand, of the total study population, 1,360 (73.4%) were women of young maternal age and 494 (26.6%) of advanced maternal age, finding that the latter are more likely to develop obstetric complications (OR = 3.96; 95% CI = 3.17-4.95;  $p = 0.000$  / AOR = 1.04; 95% CI = 1.01-1.07;  $p = 0.004$ ), compared to younger women.

**Conclusions:** Pregnant women undergoing IVF compared to those with spontaneous conception had a lower risk of obstetric complications and, on the other hand, pregnant women with advanced maternal age compared to younger women had a higher risk of obstetric complications.

**Key Words:** Obstetric complications, adverse obstetric outcomes, advanced maternal age, elderly pregnant women, In Vitro Fertilization, assisted reproductive technology.

## I. INTRODUCCIÓN

Existe un número de mujeres que va en aumento que deciden posponer tanto el matrimonio como la maternidad en el siglo XXI<sup>(1)</sup>, esto por lograr obtener un mayor crecimiento a nivel personal, social, educacional, profesional y económico; para ello, vienen realizando diversas luchas, exigiendo ante la ley, una igualdad de oportunidades sin discriminación de género, una igualdad en el derecho a la salud, a la educación y a competir por la misma oportunidad laboral<sup>(2)</sup>; otorgándoles de ésta manera, la misma posibilidad que los hombres de desempeñar cargos políticos, públicos y empresariales, lo que está logrando que las mujeres sean más independientes, autosuficientes y dueñas de su propio camino.

Frente a la maternidad tardía, es inevitable tener algunas preocupaciones propio de este escenario, puesto que se ha evidenciado, por un lado, un aumento significativo en las diversas complicaciones obstétricas y neonatales, así como en la incidencia de infertilidad, y, por otro lado, una disminución significativa de las tasas de embarazo y nacidos vivos con la edad materna avanzada.<sup>(1)</sup> La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en el año 1958, propuso la definición de “edad materna avanzada” refiriéndose a aquellas mujeres embarazadas con  $\geq 35$  años, constituyendo un embarazo de alto riesgo.<sup>(3)</sup>

El número de mujeres primíparas con una edad materna avanzada (EMA) está aumentando tanto en los países desarrollados: Canadá<sup>(1)</sup>, Estados Unidos<sup>(4)</sup>, Australia<sup>(1)</sup>, Nueva Zelanda<sup>(1)</sup> y China<sup>(1)</sup>, como en los subdesarrollados, y Perú no es la excepción. En Estados Unidos, entre 1991 y 2001, se observó un aumento de primíparas en un 36% del grupo de mujeres con 35 a 39 años y en un 70% del grupo de mujeres con 40 a 44 años.<sup>(5)</sup> En Latinoamérica, la frecuencia de primíparas añosas oscila alrededor de 12% en Cuba<sup>(5)</sup>, 0.42% en Venezuela<sup>(6)</sup> y 4.5% en Chile<sup>(7)</sup>.

En Perú, de acuerdo al Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), en el 2016 se tuvo 21983 nacimientos, de todos ellos 4300 fueron dados a luz por mujeres de  $\geq 35$  años y 1222 por mujeres de  $\geq 40$  años, representando así un 19,56% y un 4,89% respectivamente, de todas las gestantes con EMA.<sup>(8)</sup>

La edad avanzada está asociada al riesgo de complicaciones obstétricas; aquellas mujeres que tienen 45 años, a comparación de las más jóvenes, tienen 10 veces, 3.8 veces, 2.7 veces y 1.89 veces más posibilidades de desarrollar diabetes gestacional, diabetes mellitus, hipertensión crónica e hipertensión gestacional, respectivamente<sup>(9)</sup>; y específicamente, aquellas gestantes de  $\geq 40$  años enfrentan en el futuro un riesgo mayor de accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedades cardíacas<sup>(10)</sup>.

Por otro lado, en las mujeres con edad avanzada la fecundidad disminuye y hay un aumento de la incidencia de infertilidad: 6% entre los 20 y 24 años, 9% entre los 25 y 30 años, 15% entre los 30 y 35 años, 30% entre los 35 y 40 años y 64% entre 40 y 45 años.<sup>(11)</sup> La principal razón de dicha disminución es que tanto la reserva ovárica como la calidad de ovocitos disminuyen a medida que avanza la edad, pero también influye el desarrollo de enfermedades uterinas, tales como leiomioma, adenomiosis y lesiones endometriales.<sup>(11)</sup> Es por ello que, algunas de ellas solicitan ayuda a especialistas, que a través de la tecnología de reproducción asistida (TRA) logran la concepción que tanto desean dichas mujeres.

La TRA constituye una gama de tecnologías que ayudan a parejas infértiles a lograr la concepción, a través del manejo de los gametos y los embriones por medio de técnicas de micromanipulación, como fecundación *In Vitro* que es el proceso mediante el cual un óvulo es fertilizado por el semen fuera del organismo y por fecundación no *In Vitro* que incluyen inducción de la ovulación, inseminación artificial e inseminación intrauterina<sup>(12)</sup>; mejorando de ésta manera las tasas de embarazo y natalidad con efectividad, en especial para aquellas mujeres con edad materna avanzada. Sin embargo, existen algunos estudios que asocian la TRA con un elevado riesgo de complicaciones obstétricas, mientras que otros han mostrado lo contrario, ante ésta disyuntiva es necesario tratar de aclarar cuál es la verdadera relación entre las mismas.

Por todo lo antes mencionado, se formularon los siguientes problemas: **¿Existe un mayor riesgo de complicaciones obstétricas en gestantes sometidas a Fecundación *In Vitro* en la Clínica en comparación con gestantes de concepción espontánea en el Hospital entre el periodo 2014 - 2019? ¿Existe un mayor riesgo de complicaciones obstétricas en gestantes con edad**



## **materna avanzada en comparación con gestantes más jóvenes en la Clínica y en el Hospital entre el periodo 2014 - 2019?**

En las últimas décadas, se ha observado un aumento de mujeres que retrasan el embarazo, lo cual viene incrementándose de manera constante, y por diversos motivos, recién optan por tener un hij@ a partir de los 35 a 40 años e incluso a los 45 años o más, corriendo el riesgo de enfrentar complicaciones en el embarazo y en el parto. Sumado a ello, la tasa de factores de riesgos asociados a la edad materna avanzada sigue siendo más alta que en la edad materna joven, a pesar de hacer un ajuste por factores sociodemográficos.

Sabiendo, además, que la fertilidad disminuye con el aumento de la edad materna, hoy en día, esto no es un problema para las mujeres añosas, puesto que la tecnología de reproducción asistida (TRA), ya sea a través de donación de gametos, donación de embriones y fertilización *in vitro* (FIV), es una alternativa disponible en la mayoría de países y, por ende, existe mayor posibilidad de que las mujeres con edad materna avanzada queden embarazadas, brindando de esta manera la oportunidad de que formen la familia que tanto anhelan.

Sin embargo, en los últimos años, se viene considerando a la TRA como factor de riesgo para resultados obstétricos y neonatales adversos en comparación con las concepciones espontáneas. A pesar de ello, se sabe poco sobre el efecto de interacción entre los riesgos asociados con la edad materna avanzada y los asociados con la TRA, es por eso que, resulta indispensable realizar investigaciones en este grupo con dichas características.

Por todo lo expuesto, es que la presente investigación tiene la finalidad de que las mujeres, sin distinción alguna, sean conscientes de todas las posibles complicaciones obstétricas que puede conllevar un embarazo a una edad tardía ( $\geq$  35 años) con la utilización de la TRA, y de esta manera, puedan tomar la mejor decisión sobre cuándo es el mejor momento para gestar, contribuyendo así con la reducción de la morbilidad y la mortalidad materna a largo plazo, y a la vez, teniendo como objetivo prevenir, promover, diagnosticar oportunamente y tratar precozmente las posibles complicaciones obstétricas.

Por consiguiente, se plantearon las siguientes hipótesis, H1: Las gestantes sometidas a Fecundación *In Vitro* tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas. H2: Las gestantes con edad materna avanzada tienen mayor riesgo de complicaciones obstétricas.

Con el fin de comprobar lo antes planteado, se propuso el siguiente objetivo general: **Evaluar el riesgo de complicaciones obstétricas en gestantes sometidas a Fecundación *In Vitro* en comparación con gestantes de concepción espontánea, y así mismo, en gestantes con edad materna avanzada en comparación con gestantes más jóvenes.**

De manera subsiguiente, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- Comparar las complicaciones obstétricas entre ambos grupos de tipo de concepción y edad materna.
- Evaluar si el riesgo de complicaciones obstétricas está más determinado por Fecundación *In Vitro* o por edad materna avanzada.

## II. MARCO TEÓRICO

Ganer H, et al. (Israel, 2021), evaluaron la correlación entre FIV y complicaciones de la 3º etapa del parto, donde se obtuvo que las concepciones por FIV se caracterizaron por edad materna avanzada, menor paridad, edad gestacional temprana y mayor tasa de trastornos hipertensivos, diabetes, anomalías placentarias, parto inducido, corioamnionitis y parto instrumental; ocurriendo las complicaciones de la 3º etapa del parto en el 5.9% de las concepciones por FIV y en el 2.8% de las CE, y de la misma manera, la transfusión de sangre fue más común en las gestaciones de FIV.<sup>(13)</sup>

Jiang F, et al. (China, 2021), compararon los resultados maternos y neonatales de las gestaciones gemelares concebidos espontáneamente y mediante TRA, donde se obtuvo que las incidencias de DM gestacional ([AOR = 1,42, IC del 95%: 1,10-1,83, p = 0,007), RPMP (AOR = 1,65, IC del 95%: 1,21-2,25, p = 0,002), placenta accreta (AOR = 2,12, IC del 95% 1,42 a 3,17, p <0,001) y hemorragia posparto (AOR = 1,38, IC del 95%: 1,02 a 1,86, p = 0,037) fueron significativamente mayores en el grupo de TRA (FIV / ICSI) que en el grupo de concepción espontánea; y por

otro lado, se reveló que el tipo de concepción no constituía un factor de riesgo para los resultados neonatales.<sup>(14)</sup>

Rahu K, et al. (Estonia, 2019), resumieron las diferencias en los resultados entre embarazos concebidos por FIV y los concebidos espontáneamente, donde se obtuvo que los fetos únicos de FIV experimentaron mayor riesgo de parto prematuro (RR 1,51; IC 95% 1,28-1,78), parto muy prematuro (RR 1,49; IC 95% 1,00 -2,23), parto prematuro iatrogénico (RR 1,62; IC 95% 1,32-1,98), bajo peso al nacer (RR 1,47; IC 95% 1,20-1,80), anomalías congénitas (RR 1,51; IC 95% 1,08-2,11) e ingreso a UCIN (RR 1,13; IC 95% 1,01-1,26 ); mientras que las mujeres con FIV tenían mayor riesgo de placenta previa (RR 7,15; IC del 95%: 4,04 a 12,66), DPP (RR 2,12; 1,43 a 3,14) y CS (RR 1,28; IC del 95%: 1,20 a 1,37); el riesgo de PE estaba en el límite (RR 1,25; IC del 95%: 0,98 a 1,59); después del ajuste por edad materna se atenuó la asociación entre FIV y resultados adversos.<sup>(15)</sup>

Rakic S, et al. (Croacia, 2017), determinaron la tasa de complicaciones obstétricas y neonatales en mujeres que utilizaron FIV, donde se obtuvo que las complicaciones del embarazo se dieron en el 86,21% de las madres del grupo de estudio (FIV) y en el 46,87% de las madres del grupo control (CE); y específicamente, la proporción de cesáreas fue del 84,62% en el grupo de estudio y del 21,87% en el grupo control, de igual forma, en el grupo de estudio el peso al nacer <1.500 g y <2.500 g estuvo presente en el 17,16% y el 22,86% de RN, respectivamente, a comparación del grupo control, donde el peso al nacer <1500 g y <2500 g estuvo presente en el 5,55% y el 8,33% de RN, respectivamente, y de la misma manera, los ingresos a la UCIN incluyeron un 22,86% de RN del grupo de estudio a comparación de un 8,33% del grupo control.<sup>(16)</sup>

Fitzpatrick K, et al. (Reino Unido, 2017), describieron características, manejo y resultados de las madres con EMA ( $\geq 48$  años), donde se obtuvo que las mujeres añosas tenían mayor probabilidad que las mujeres más jóvenes de ser nulíparas (53% versus 44%,  $p = 0.0299$ ), tener sobrepeso (33% versus 23%,  $p = 0.0011$ ), obesidad (23% versus 19%,  $p = 0.0318$ ), comorbilidades (44% versus 28%,  $p < 0,0001$ ), embarazo múltiple (18% versus 2%,  $p < 0,0001$ ) y concebir mediante TRA (78% versus 4%,  $p < 0,0001$ ); por otro lado, las mujeres añosas tenían más riesgo que las mujeres más jóvenes de tener complicaciones en el embarazo, como trastornos hipertensivos, DM gestacional, parto prematuro iatrogénico y

espontáneo, hemorragia posparto y parto por cesárea; sin embargo, después del ajuste por embarazo múltiple o uso de TRA se atenúo la mayoría de las complicaciones.<sup>(17)</sup>

Egbe T, et al. (Camerún, 2016), evaluaron el resultado de las mujeres que concibieron mediante FIV en comparación con las que concibieron espontáneamente, donde se obtuvo que quienes concibieron mediante FIV-ET tuvieron 4,1 veces más probabilidad de someterse a cesárea que aquellas que concibieron espontáneamente [OR 4,10; IC del 95%: 1,78 a 9,42]; de la misma forma, las mujeres con FIV tenían 7,5 veces mayor porcentaje de gestaciones múltiples que las mujeres con concepción espontánea (14,7% frente a 1,96%) ( $p = 0,000$ ); dando a conocer además, que la indicación principal para cesárea fue la EMA (27,3%) seguida de la FIV (18,2%).<sup>(18)</sup>

Ayala F, et al. (Perú, 2016), evaluaron los resultados obstétricos de gestantes con EMA ( $\geq 35$  años), donde se obtuvo que las principales complicaciones obstétricas fueron parto pretérmino ( $p < 0,001$ ), preeclampsia ( $p = 0,307$ ), infección urinaria ( $p = 0,332$ ), anemia moderada/severa ( $p = 0,336$ ), desgarro perineal I grado ( $p = 0,573$ ) y RPM ( $p = 0,574$ ); siendo la razón de muerte materna 4,56 x 100 000 y su principal causa la hemorragia postparto.<sup>(19)</sup>

La edad materna avanzada (EMA) ha sido definida según la FIGO (1958) como toda gestación que se da a partir de los 35 años hacia adelante, a pesar de ésta definición, actualmente no existe un acuerdo entre diversos estudios sobre cuál es la edad materna en donde específicamente comienza a aumentar el riesgo de presentar complicaciones obstétricas, algunos estudios han determinado que ésta asociación se hace más significativa a la edad de 40 años en adelante, mientras que otros estudios han precisado que 35 años es la edad límite que genera un mayor riesgo.<sup>(20)</sup>

La maternidad en las mujeres con EMA cada vez se está volviendo más común; las diversas técnicas de reproducción asistida (TRA), como FIV y ovodonación, contribuyen a incrementar la incidencia de gestaciones en mujeres que sobrepasan la edad normal reproductiva.<sup>(21)</sup> En Gales e Inglaterra, en el 2013, se reportaron que el 20% de nacimientos fueron de mujeres  $> 35$  años y 4% de mujeres  $\geq 40$  años.<sup>(22)</sup> En España, el promedio de edad de las gestantes incrementó de 28,5 años a 32,1

años desde 1976 hasta el 2017<sup>(23)</sup>; así mismo, en Noruega la incidencia de EMA fue del 33.4%, en Taiwán aumentó de 11.4 % a 19.1% y en Turquía de 8.6% a 11.8%<sup>(24)</sup>.

En el continente asiático, Japón tiene una incidencia de gestaciones con EMA  $\geq$  35 años de 28.1%, además de que, en el 2015 se reportó un aumento de nacimientos en gestantes con edad muy avanzada, de 5,2% en aquellas que tenían entre 40-45 años y de 0,1% en  $\geq$  45 años, este aumento se evidencia en muchos países de Asia, entre ellos China, Taiwán y Corea.<sup>(25)</sup> En Australia, en las últimas 3 décadas se han informado tasas elevadas de gestaciones en mujeres  $\geq$  45 años, perteneciéndoles el 0.1 - 0.2% de todos los nacimientos y es muy probable que esta tendencia continúe a medida que vayan apareciendo nuevas TRA.<sup>(26)</sup>

En Estados Unidos, en el 2018 se observó que las mujeres con 35 - 39 años tenían una tasa de natalidad de 52.6 nacimientos por cada 1000 mujeres, lo cual indicó que aumentó un 1% más con respecto al 2017; mientras que, en el 2018 las mujeres con 40 - 44 años tenían una tasa de natalidad de 11,8 nacimientos por cada 1000 mujeres, lo cual evidenció que aumentó un 2% más con respecto al 2017.<sup>(27)</sup>

En Ecuador, de acuerdo al Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), en el año 2018, el 9.3% de nacimientos se dieron en mujeres entre 35 a 39 años, mientras que, el 2,6% se produjeron en mujeres  $\geq$  40 años.<sup>(28)</sup> En Perú, de acuerdo al Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), en el 2016 se tuvo 21983 nacimientos, de todos ellos el 19,56% fueron dados a luz por mujeres de  $\geq$  35 años y el 4,89% por mujeres de  $\geq$  40 años.<sup>(8)</sup>

La EMA está asociada con subfertilidad, aborto espontáneo, anomalías cromosómicas, gestación múltiple, placenta previa, parto prematuro, bajo peso al nacer y cesárea; además, se asocia con riesgo mayor de complicaciones durante el embarazo, como diabetes gestacional, hipertensión gestacional y preeclampsia.<sup>(21)</sup> Por otro lado, también existen resultados neonatales adversos como la muerte fetal intraparto, la muerte perinatal asociada con el parto, la muerte neonatal temprana y el ingreso a la UCIN.<sup>(21)</sup>

En este sentido, sabiendo que la EMA condiciona a una disminución de la producción de ovocitos y a una menor respuesta de adaptación frente a los cambios

fisiológicos de la gestación, al adicionar otros factores como la obesidad, la paridad, los antecedentes obstétricos adversos, las comorbilidades médicas, entre otros, estamos frente a una gestación de alto riesgo, evidenciándose de ésta manera la importancia de tener que realizar un manejo preconcepcional adecuado, un control prenatal eficiente y un control de parto y puerperio estricto, con la finalidad de anticipar las posibles complicaciones obstétricas propias de la condición etaria.<sup>(21)</sup>

En las últimas 3 décadas, ha aumentado la demanda de la TRA, estas técnicas han demostrado su efectividad para alcanzar una concepción exitosa y tasas sobresalientes de recién nacidos vivos en 51 a 72% luego de incluso 6 ciclos de tratamiento; siendo aún mejores estas tasas en las mujeres < 35 años, de 65 al 86%.<sup>(21)</sup> La TRA es un conjunto de procedimientos médicos que se utilizan para tratar la infertilidad, como fecundación *in vitro* (FIV) e inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), en donde los gametos masculinos y femeninos son manipulados fuera del organismo para lograr obtener la concepción; pero también abarca otros procedimientos asociados a la subfertilidad, incluyendo la inseminación intrauterina, los cuales se suelen combinar con fármacos para mejorar la ovulación.<sup>(21)</sup>

Las mujeres que utilizan TRA lo necesitan por diversas razones: disminución de la función ovárica por edad materna avanzada, enfermedad de trompas, anovulación crónica a causa del síndrome de ovario poliquístico y subfertilidad masculina; sumado a ello, estas mujeres tienen factores de riesgo que pueden dar lugar a patologías una vez logrado el embarazo, como elevado índice de masa corporal (IMC) y comorbilidades médicas tales como hipertensión arterial, diabetes mellitus o problemas endocrinos.<sup>(21)</sup>

El uso de TRA se ha correlacionado con resultados adversos durante el embarazo, como hipertensión gestacional, preeclampsia, diabetes gestacional, cesáreas, placenta previa (PP), desprendimiento prematuro de placenta (DPP), rotura prematura de membranas (RPM), hemorragia anteparto/posparto, polihidramnios y oligohidramnios; sabiendo que las complicaciones maternas (en especial la preeclampsia) son exageradas en las mujeres que conciben una gestación gemelar o múltiple (de orden superior) después de la TRA.<sup>(21)</sup>

Existe cierta controversia entre la asociación tanto de EMA como de FIV con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, una de las más frecuentes son los trastornos hipertensivos del embarazo como la hipertensión gestacional, la preeclampsia, la eclampsia, entre otros, ocupando en el Perú, la 2ª causa de mortalidad materna (17-21%); la frecuencia oscila entre 2 hasta 4 veces más en mujeres con EMA (18.8%) que en mujeres más jóvenes (9.6%).<sup>(24)</sup>

La preeclampsia tiene una incidencia en las gestantes de 3 - 4%, en las mujeres > 40 años se incrementa de 5 - 10 % y en > 50 años aumenta al 35%; teniendo como promedio un 17% en todas las mujeres > 35 años.<sup>(24)</sup> Se ha encontrado también, que los embarazos únicos con TRA tienen un riesgo mayor de hipertensión gestacional (RR: 1.30; IC 95%: 1.04 - 1.62;  $I^2 = 79\%$ ) en comparación con los concebidos espontáneamente.<sup>(29)</sup> De la misma manera, los embarazos por ovodonación tienen un riesgo mayor de preeclampsia (AOR: 2.11; IC 95%: 1.42 - 3.15 en embarazos únicos y AOR: 3.31; IC 95%: 1.61 - 6.80 en embarazos múltiples) que los concebidos espontáneamente o por fecundación *in vitro* / inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV / ICSI).<sup>(30)</sup>

Preeclampsia se considera a la gestante de  $\geq 22$  semanas de gestación (SG) con PAS  $\geq 140$  mmHg o PAD  $\geq 90$  mmHg (medidas en 2 veces con 4 horas de diferencia); o también una PAS  $\geq 160$  mmHg o PAD  $\geq 110$  mmHg (confirmada por 2º vez dentro de 15 minutos en el mismo brazo); sumado a una proteinuria significativa.<sup>(31)</sup> Los criterios de severidad de preeclampsia son: PAS  $> 160$  mmHg o PAD  $> 110$  mmHg medidas en más de 2 oportunidades, recuento plaquetario  $\leq 100,000/\mu\text{l}$ , incremento de enzimas hepáticas (2 veces el valor normal), epigastralgia o dolor severo persistente en CSD sin respuesta a medicación y no forma parte del diagnóstico diferencial, BT  $> 1.1$  mg/dl a predominio indirecto, edema pulmonar, insuficiencia renal progresiva y disturbios cerebrales o visuales.<sup>(31)</sup>

Eclampsia son las convulsiones asociadas a los trastornos hipertensivos del embarazo, descartando otro trastorno neurológico.<sup>(31)</sup> Hipertensión Crónica se define como presión arterial alta diagnosticada previamente a la gestación o antes de las 22 SG.<sup>(31)</sup>

La diabetes mellitus gestacional (DMG) tiene una prevalencia que aumenta de 3 a 6 veces para mujeres  $\geq 35$  años a comparación de mujeres con 24 a 27 años, alcanzando una estadística significativa: aOR 8.55; IC 95%: 1.12 – 65.43.<sup>(23)</sup> Además, se ha encontrado una incidencia mayor significativa de DMG en embarazos únicos por FIV – ICSI ( $p < 0,05$ ) en comparación con las concepciones espontáneas.<sup>(32)</sup>

La DMG es definida como intolerancia a la glucosa de cualquier grado detectada por primera vez en el transcurso de la gestación (entre las 24 y 28 SG en gestantes que no presentaron diabetes previamente), independientemente del valor de hiperglucemia; consecuencia de la inadecuada adaptación a la insulinoresistencia producida en la gestación; lo que incrementa el riesgo de presentar otras complicaciones como macrosomía, sufrimiento fetal, polihidramnios y problemas neonatales.<sup>(33)</sup>

La rotura prematura de membranas (RPM), es un trastorno que se da durante el embarazo cuando se rompe el saco amniótico más de 1 hora antes de iniciar el trabajo de parto; en una investigación en el hospital de EsSalud de Ica, se evidenció que se presenta con mayor frecuencia en gestantes añosas (16.5%) que en gestantes  $< 35$  años (10.5%).<sup>(34)</sup> También, se ha encontrado que los embarazos por FIV tienen un mayor riesgo de RPM (aOR: 1.45; IC 95%: 1.00 - 2.10) en comparación con las concepciones espontáneas.<sup>(35)</sup>

Se ha evidenciado también, que la prevalencia de patologías placentarias como desprendimiento prematuro de placenta (DPP) y placenta previa (PP) son mayores en las mujeres añosas; siendo la incidencia del DPP de 6.1% en las mujeres  $> 45$  años en comparación con 0.8% en las mujeres más jóvenes y la incidencia de PP de 4.4% en mujeres  $> 45$  años en comparación con 1.6% en mujeres más jóvenes.<sup>(25)</sup> Además, se ha encontrado que los embarazos por FIV tienen riesgos significativamente mayores de DPP y PP (aOR: 1.24; IC 95%: 1.21 - 2.28) en comparación con las concepciones espontáneas.<sup>(36)</sup>

La placenta previa (PP) es definida como inserción de la placenta ya sea total o parcial en la parte inferior del útero, por encima del orificio interno o cerca del mismo; la cual puede llegar a producir hemorragias severas en el parto, pudiendo llegar a comprometer la vida tanto de la madre como del feto.<sup>(25)</sup>



Por otro lado, se ha visto que el aborto espontáneo, tiene un mayor riesgo en las mujeres arias, independientemente de la paridad e historia de tener abortos previos, a pesar de que constituyen factores de riesgo importantes.<sup>(34)</sup> El aborto se define como interrupción espontánea o provocada de la gestación antes de las 20 SG (ocurriendo mayormente entre las 6 - 14 SG) y cuando el producto pesa < 500 gramos; el riesgo de aborto después de las 10 SG es de 0.8% en las mujeres < 35 años y aumenta hasta 2.2% en mujeres > 40 años.<sup>(34)</sup> Dichas pérdidas se relacionan con trisomías y aneuploidías, pero principalmente se debe a una deficiente calidad ovocitaria, aunque también pueden contribuir los cambios de la función hormonal y uterina.<sup>(34)</sup>

Respecto a, las infecciones del tracto urinario (ITU), se reporta un 5 - 10% de gestantes que presentan ITUs bajas durante el embarazo.<sup>(34)</sup> La ITU es definida como la presencia de bacterias en las vías urinarias capaces de generar alteraciones morfológicas y/o funcionales, la cual es detectada a través del análisis de orina, en donde se comprueba la existencia de bacteriuria significativa (> 100.000 UFC/ml proveniente de un único uropatógeno mediante la recolección de 2 muestras consecutivas de orina por micción espontánea, > 1.000 UFC/ml cuando es recolectada por sondaje vesical y cualquier cantidad cuando la muestra es obtenida por punción suprapúbica).<sup>(37)</sup>

La anemia es causada por tener una hemoglobina < 11 g/dL (Hcto < 33%) tanto en el 1º y el 3º trimestre o una hemoglobina < 10.5 g/dl (Hcto < 32%) en el 2º trimestre; y la anemia postparto es definida por tener una hemoglobina < 10 g/dl.<sup>(38)</sup> En el Perú, la anemia posparto, al igual que otros países subdesarrollados constituye un problema de salud pública importante, según el informe del Ministerio de Salud (MINSa), aproximadamente el 28% de gestantes tienen problemas de anemia, teniendo una incidencia mayor en las regiones del centro del Perú, debido a la deficiencia del consumo de hierro.<sup>(38)</sup>

La amenaza de parto prematuro (APP) es la presencia de contracciones uterinas con un ritmo regular (4 cada 20 min. u 8 cada 60 min.) entre las 22 y 37 SG, asociado al menos a 1 de las siguientes características: progresiva modificación del cérvix, borramiento > 80% y dilatación cervical > 2 cm.<sup>(34)</sup> Se ha encontrado que en las mujeres ≥ 45 años existe un riesgo mayor de parto prematuro (PP: < 37 SG)

(aRR: 1.20, IC 95%: 1.04 – 1.39) a comparación de las mujeres de 30 – 34 años.<sup>(25)</sup> Además, se ha encontrado que los embarazos únicos por FIV / ICSI tienen una incidencia significativamente mayor de PP que los concebidos espontáneamente (10,1% frente a 5,5%; OR: 1.75; IC 95%: 1.50 - 2.03;  $I^2 = 39\%$ ).<sup>(39)</sup>

En cuanto a la cesárea, en diversos estudios se ha encontrado que las gestantes  $\geq 35$  años tienen mayor riesgo de cesárea a comparación de las gestantes más jóvenes ( $p < 0,001$ ); en Estados Unidos, dicho riesgo llega hasta el 50 % en gestantes entre 40 - 45 años y al 80% en gestantes entre 50 - 63 años, en comparación al 25% de las gestantes más jóvenes; esto debido al incremento de patologías obstétricas, malas presentaciones, fallas en la progresión de la labor de parto, así como al acuerdo previo entre paciente y médico.<sup>(40)</sup> También, se ha encontrado que los embarazos únicos por FIV con ovodonación tienen un riesgo mayor de cesárea (OR: 2.28; 2.14 - 2.42) en comparación con los embarazos por FIV con ovocitos autólogos.<sup>(41)</sup>

Las distocias son anomalías que se presentan en el trabajo de parto interfiriendo con el avance natural del parto espontáneo, literalmente definida como trabajo de parto difícil caracterizada por un avance anormal lento de la labor de parto, originada por alteraciones ya sean aisladas o combinadas como anomalía en fuerzas de expulsión, anomalías de presentación, posición o desarrollo fetal y anomalías de pelvis ósea materna.<sup>(42)</sup> Un estudio en España evidenció un mayor riesgo de parto distócico en las mujeres añosas (IC 95%: 31.05 a 32.74;  $p < 0,001$ ) en comparación con las mujeres más jóvenes.<sup>(43)</sup> De igual manera, un estudio realizado en Hospital Belén de Trujillo (HBT) determinó que ser gestante añosa es un factor de riesgo para distocia de parto.<sup>(44)</sup>

Con una frecuencia menor se han reportado otras complicaciones, como desgarros cervicales (4.4%), oligohidramnios (4.26%) y hemorragia postparto (3.9%).<sup>(45)</sup> Se ha encontrado, que los embarazos por FIV con ovodonación (aOR: 18.0; IC 95%: 4.2 - 77.8) y con ovocitos autólogos (aOR: 2.3; IC 95%: 1.6 - 3.2) tienen un riesgo significativamente mayor de hemorragias intra/posparto que los concebidos espontáneamente.<sup>(46)</sup>

Por todo lo expuesto, es necesario realizar una evaluación muy exhaustiva al principio del embarazo sobre el riesgo que conlleva cada una de las complicaciones obstétricas, con el fin de planificar una vigilancia o establecer un tratamiento profiláctico; y especialmente las mujeres con comorbilidades médicas importantes requieren de una evaluación muy cuidadosa antes de empezar con los protocolos establecidos de TRA, considerando de esta manera los riesgos tanto maternos como fetales del embarazo.

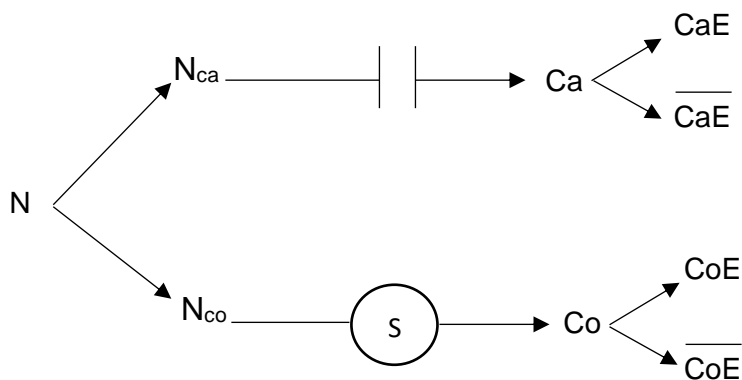
### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

**Tipo de investigación:** Aplicada.

**Diseño de investigación:** Retrospectivo, observacional, analítico, tipo casos y controles.<sup>(47)(48)</sup>

#### Esquema gráfico de estudio caso – control



**Donde:**

N: Gestantes de 18 a 49 años.

N<sub>ca</sub>: Fuente de gestantes que presentaron complicaciones obstétricas.

N<sub>co</sub>: Fuente de gestantes que no presentaron complicaciones obstétricas.

I I: Al menos 100 gestantes entre edad materna avanzada y edad materna más joven y al menos 102 gestantes entre aquellas sometidas a Fecundación In Vitro y concepción espontánea (muestra para los casos).

Ⓢ: Al menos 400 gestantes entre edad materna avanzada y edad materna más joven y al menos 408 gestantes entre aquellas sometidas a Fecundación *In Vitro* y concepción espontánea (muestra para los controles).

Ca: Gestantes seleccionadas con complicaciones obstétricas.

Co: Gestantes seleccionadas sin complicaciones obstétricas.

CaE y CoE: Gestantes  $\geq 35$  años y que concibieron por Fecundación *In Vitro* con y sin complicaciones obstétricas.

CaE y CoE: Gestantes  $< 35$  años y que concibieron espontáneamente con y sin complicaciones obstétricas.

### Cuadro de contingencia de estudio caso – control

|                               |   | EXPUESTO AL FACTOR   |   |                          |
|-------------------------------|---|--|---|--------------------------|
| EFECTO                        |   | Edad materna avanzada ( $\geq 35$ años) y concepción por FIV | Edad materna joven ( $< 35$ años) y concepción espontánea |                          |
| Complicaciones obstétricas    | a | b  | <b>Casos (a + b)</b>                                      |                          |
| No complicaciones obstétricas | c | d  | <b>Controles (c + d)</b>                                  |                          |
|                               |   | <b>Expuestos (a + c)</b>                                     | <b>No expuestos (b + d)</b>                               | <b>n (a + b + c + d)</b> |

#### Donde:

a: Gestantes que presentaron complicaciones obstétricas con edad materna avanzada y concepción por Fecundación *In Vitro*.

b: Gestantes que presentaron complicaciones obstétricas con edad materna joven y concepción espontánea.

c: Gestantes que no presentaron complicaciones obstétricas con edad avanzada y concepción por Fecundación *In Vitro*.

d: Gestantes que no presentaron complicaciones obstétricas con edad materna joven y concepción espontánea.

### **3.2. VARIABLES Y OPERACIONALIZACIÓN:**

#### **Variables independientes (VI):**

- a) Edad materna
- b) Tipo de concepción

#### **Variable dependiente (VD):**

- a) Complicaciones obstétricas

#### **Covariables (CV):**

- a) Estado civil
- b) Nivel de instrucción
- c) Nivel económico
- d) Índice de Masa Corporal (IMC)
- e) Paridad
- f) Tipo de embarazo
- g) Comorbilidades médicas

### Operacionalización de variables:

| Variable                          | Definición conceptual  | Definición operacional   | Indicadores   | Escala de medición       | Codificación                               |
|-----------------------------------|--|--|---|--------------------------|--|
| VI: Edad materna                  | Tiempo desde el nacimiento de las mujeres al momento de ser hospitalizadas. <sup>(49)</sup>  | Número de años registrado en historia clínica.                                     | < 35 años (Edad materna joven)<br>≥ 35 años (Edad materna avanzada)   | Cuantitativa<br>Continua | 0 = < 35 años (EMJ)<br>1 = ≥ 35 años (EMA) |
| VI: Tipo de concepción            | Forma en que se logra la unión del óvulo y el espermatozoide. <sup>(50)</sup>  | Incluye concebir de manera natural o con técnicas de reproducción asistida.        | Concepción espontánea (CE)<br>Concepción asistida (FIV)   | Cualitativa<br>Nominal   | 0 = CE<br>1 = FIV                          |
| VD:<br>Complicaciones obstétricas | Suceso patológico que aparece en el transcurso del embarazo, el parto y la labor de parto; lo cual agrava la salud materna o neonatal, pudiendo generar incluso la muerte. <sup>(37)</sup> | Condición o trastorno que afecta tanto al embarazo, al parto y la labor del parto. | Trastornos hipertensivos del embarazo<br>Diabetes mellitus gestacional<br>Rotura prematura de membranas<br>Placenta previa<br>Retención de placenta<br>Desprendimiento prematuro de placenta<br>Hemorragia anteparto/posparto<br>Aborto<br>Infección del tracto urinario<br>Anemia<br>Amenaza de parto prematuro<br>Parto prematuro<br>Cesárea de emergencia<br>Distocia de parto<br>Desgarro del canal de parto<br>Oligohidramnios | Cualitativa<br>Nominal   | 0 = No<br>1 = Si                           |

|                          |   |  |  |                        |  |
|--------------------------|---|--|--|------------------------|--|
| CV:<br>Estado civil      | Condición personal respecto a otra, con quien puede existir o no lazos jurídicamente. <sup>(51)</sup> | Situación sentimental en que está o no una persona con otra. | Soltera<br>Casada<br>Divorciada<br>Viuda<br>Separada<br>Conviviente                              | Cualitativa<br>Nominal | 0 = Soltera<br>1 = Casada<br>2 = Divorciada<br>3 = Viuda<br>4 = Separada<br>5 = Conviviente                |
| CV: Nivel de instrucción | Grado académico obtenido de la educación formal. <sup>(52)</sup>                                      | Nivel cursado de educación formal.                           | Sin instrucción<br>Primaria<br>Secundaria<br>Superior técnica<br>Superior universitaria          | Cualitativa<br>Ordinal | 0= Sin instrucción<br>1 = Primaria<br>2 = Secundaria<br>3 = Superior técnica<br>4 = Superior universitaria |
| CV: Nivel económico      | Capacidad económica de una persona, familia o país. <sup>(53)</sup>                                   | Medido por el ingreso económico a nivel individual o grupal. | Muy bajo (S/ 1300)<br>Bajo (S/ 2480)<br>Medio (S/ 3970)<br>Alto (S/ 7020)<br>Muy alto (S/ 12660) | Cualitativa<br>Ordinal | 0 = Muy bajo<br>1 = Bajo<br>2 = Medio<br>3= Alto<br>4 = Muy alto   |

|                             |   |   |   |                          |  |
|-----------------------------|---|---|---|--------------------------|--|
| CV: Índice de Masa Corporal | Parámetro antropométrico que relaciona el peso corporal con la estatura de una persona, usado para determinar las categorías de peso. <sup>(54)</sup> | Número calculado en base a la división entre peso (kg) y talla (m <sup>2</sup> ) al cuadrado.                                     | Bajo peso ( $\leq 18.4 \text{ kg/m}^2$ )<br>Peso normal ( $18.5 - 24.9 \text{ kg/m}^2$ )<br>Sobrepeso ( $25 - 29.9 \text{ kg/m}^2$ )<br>Obesidad ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) | Cuantitativa<br>Continua | 0 = Bajo peso<br>1 = Peso normal<br>2 = Sobrepeso<br>3 = Obesidad    |
| CV: Paridad                 | Número de partos por vía vaginal o cesárea de una mujer. <sup>(55)</sup>  | Proviene de una mujer, ya sea que, no ha tenido ningún parto, pare por 1 <sup>o</sup> vez, tuvo más de 1 parto o más de 5 partos. | Nulípara ( $P = 0$ )<br>Primípara ( $P = 1$ )<br>Multípara ( $P > 1$ )<br>Gran multípara ( $P > 5$ )  | Cualitativa<br>Ordinal   | 0 = Nulípara<br>1 = Primípara<br>2 = Multípara<br>3 = Gran multípara |
| CV: Tipo de embarazo        | Desarrollo único o simultáneo de fetos en el útero, tras la fecundación de uno o más óvulos, respectivamente. <sup>(56)</sup>                         | Presencia de uno o más fetos dentro del útero.  | Único ( $F = 1$ )<br>Múltiple ( $F \geq 2$ )  | Cualitativa<br>Nominal   | 0 = Único<br>1 = Múltiple  |
| CV: Comorbilidades médicas  | Situación de presentar 2 o más enfermedades, ya sea en el mismo tiempo o una después de otra. <sup>(57)</sup>   | Enfermedades o trastornos preexistentes a la gestación.   | Hipertensión crónica<br>Diabetes mellitus pregestacional  | Cualitativa<br>Nominal   | 0 = No<br>1 = Si   |



### 3.3. POBLACIÓN, MUESTRA, MUESTREO:

**Población:** Gestantes de 18 a 49 años observadas en la Clínica y en el Hospital entre el periodo 2014 – 2019.

✓ **Criterios de inclusión:**

- **Casos:**

Gestantes de cualquier edad y cualquier tipo de concepción que **presentaron complicaciones obstétricas** entre el periodo 2014 – 2019.

- **Controles:**

Gestantes de cualquier edad y cualquier tipo de concepción que **no presentaron complicaciones obstétricas** entre el periodo 2014 – 2019.

✓ **Criterios de exclusión:**

- Historia clínica incompleta con respecto a las variables en estudio.

**Muestra:** Se realizó el cálculo de tamaño de muestra a través de la fórmula estadística para estudios de casos y controles no pareados (**Anexo Nº 3**), considerando en base a ello:

- **Para los casos:** Al menos 100 gestantes entre edad materna avanzada y edad materna más joven y al menos 102 gestantes entre aquellas sometidas a FIV y concepción espontánea.
- **Para los controles:** Al menos 400 gestantes entre edad materna avanzada y edad materna más joven y al menos 408 gestantes entre aquellas sometidas a FIV y concepción espontánea.

**Unidad de análisis:** Cada gestante seleccionada para el estudio.

### **3.4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS:**

Este es un estudio que se basó en la revisión de historias clínicas y base de datos en relación a la edad materna, el tipo de concepción, los factores maternos asociados y las complicaciones obstétricas de las gestantes en estudio, tanto de la Clínica como del Servicio de Ginecología – Obstetricia del Hospital respectivamente, bajo previa autorización de los Directores Médicos de ambos centros de salud.

### **3.5. PROCEDIMIENTOS:**

- 1) Se presentó la presente investigación a los Directores Médicos tanto de la Clínica como del Hospital, y al Jefe del Servicio de Ginecología – Obstetricia de éste último.
- 2) Se obtuvieron los datos en relación a las variables en estudio, a través de las historias clínicas y la base de datos de los centros de salud tanto privado como público, respectivamente.
- 3) Una vez recolectados los datos de interés, se elaboró una base de datos en Excel, la cual estuvo enriquecida con la información obtenida.
- 4) Tras completar la base de datos en Excel se exportó al programa STATA, donde se realizó distintas pruebas estadísticas.
- 5) Posteriormente, los resultados se plasmaron tanto en tablas como en gráficos, para una mejor comprensión y elaboración de la discusión.
- 6) Finalmente, se redactaron las conclusiones y recomendaciones.

### **3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS**

Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico STATA; con respecto a las variables cuantitativas continuas (edad materna e índice de masa corporal) se aplicó la media  $\pm$  DE, mientras que las variables cualitativas (tipo de concepción, complicaciones obstétricas, estado civil, nivel de instrucción, nivel económico, paridad, tipo de embarazo y comorbilidades médicas) fueron representadas en frecuencias y porcentajes.

Se elaboró tablas 2 x 2 sobre los factores expuestos (edad materna avanzada y FIV) y factores no expuestos (edad materna joven y concepción espontánea) junto con los efectos obtenidos (complicaciones obstétricas y no complicaciones obstétricas), con la finalidad de obtener odds ratios no ajustados.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple (odds ratios crudas y ajustadas con IC del 95%), con el fin de examinar la asociación entre la edad materna y el tipo de concepción como variables independientes y el riesgo de complicaciones obstétricas como variable dependiente. El análisis de regresión para las complicaciones obstétricas se ajustó por estado civil, nivel de instrucción, nivel económico, índice de masa corporal, paridad, tipo de embarazo y comorbilidades médicas, los cuales se consideran posibles factores de confusión.

Se consideró evidencia estadísticamente significativa: un valor de  $p < 0,05$ .

### **3.7. ASPECTOS ÉTICOS:**

Tras realizar una revisión de la Declaración de Helsinki<sup>(58)</sup> y la Resolución de Consejo Universitario N° 0340-2021/UCV Trujillo<sup>(59)</sup>, a cerca de los principios éticos a tener en cuenta en las investigaciones médicas y basándose el presente estudio en la recopilación de datos de gestantes, los cuales se obtuvieron a través de un análisis de bases secundarias provenientes tanto de la clínica como del hospital, previa autorización de los Directores Médicos a cargo; dichas bases de datos se mantuvieron encriptadas para una mayor seguridad, y así mismo, los datos fueron obtenidos de carácter anónimo, respetando siempre la confidencialidad y privacidad de los mismos.

El principio de beneficencia del presente estudio radicó en lo fundamental e importante de aportar conocimiento a la ciencia sobre la magnitud del riesgo que tienen las complicaciones obstétricas, constituyendo algunas de ellas principales problemas de salud pública en la actualidad.

La forma en que se recolectaron los datos, es decir a través de bases de datos y no directamente de las gestantes, no implicó necesariamente tener el consentimiento informado de las mismas, pero siempre se debe respetar la confidencialidad de la información obtenida protegiendo la identidad tanto de las fuentes humanas como institucionales.

No se lucró ni se lucrará en ningún momento con los datos obtenidos y no se dió ni se dará ningún uso ajeno a la presente investigación.

#### IV. RESULTADOS

La población de estudio final fue de 1854 mujeres. De éstas, el 93,7 % (1738) logró una concepción espontánea y el 6,3% (116) se sometió a Fecundación *In Vitro*. En particular, las mujeres con concepción espontánea eran más jóvenes, algunas de ellas tenían un menor nivel de ingresos económicos, en su mayoría eran primíparas y las complicaciones obstétricas más frecuentes en orden descendente son anemia (17.6%), parto prematuro (4.1%), ruptura prematura de membranas (2.4%), infección del tracto urinario (2.1%) y trastorno hipertensivo del embarazo (1.7%); a comparación de las mujeres sometidas a FIV, las cuales tenían una edad materna avanzada, un mayor nivel de ingresos económicos, eran mayormente nulíparas y las complicaciones obstétricas más frecuentes en orden descendente son aborto espontáneo (6%), cesárea de emergencia (5.2%), trastorno hipertensivo del embarazo (3.4%), amenaza de aborto (3.4%), parto prematuro (1.7%), entre otros. Todos los detalles de este análisis se encuentran en la **Tabla Nº 1**.

**Tabla Nº 1** Comparación de las características sociodemográficas y obstétricas de la población

| <b>Características</b>            | <b>Fecundación <i>In Vitro</i><br/>(N = 116)</b> | <b>Concepción<br/>espontánea (N = 1738)</b> |
|-----------------------------------|--|---|
| <b>Edad, años, media (DE)</b>     | 38.8 (±3.7)                                      | 31 (±7.1)                                   |
| <b>Grupo de edad, años, n (%)</b> |  |   |
| < 35                              | -  | 1360 (78.3)                                 |
| ≥ 35                              | 116 (100)  | 378 (21.7)                                  |

|  |            |             |
|--|------------|-------------|
| <b>Estado civil, <i>n</i> (%)</b>            |            |             |
| Soltera                                      | 20 (17.2)  | 374 (21.5)  |
| Casada                                       | 67 (57.8)  | 796 (45.8)  |
| Separada                                     | 0 (0)      | 66 (3.8)    |
| Conviviente                                  | 29 (25.0)  | 502 (28.9)  |
| Otros  | 0 (0)      | 0 (0)       |
| <b>Nivel de instrucción, <i>n</i> (%)</b>    |            |             |
| Sin instrucción                              | 0 (0)      | 40 (2.3)    |
| Primaria                                     | 4 (3.4)    | 176 (10.1)  |
| Secundaria                                   | 24 (20.7)  | 506 (29.1)  |
| Superior técnica                             | 9 (7.8)    | 308 (17.8)  |
| Superior universitaria                       | 79 (68.1)  | 708 (40.7)  |
| <b>Nivel económico, <i>n</i> (%)</b>         |            |             |
| Muy bajo (S/ 1300)                           | 0 (0)      | 0 (0)       |
| Bajo (S/ 2480)                               | 0 (0)      | 150 (8.6)   |
| Medio (S/ 3970)                              | 105 (90.5) | 1150 (66.2) |
| Alto (S/ 7020)                               | 11 (9.5)   | 438 (25.2)  |
| Muy alto (S/ 12660)                          | 0 (0)      | 0 (0)       |
| <b>IMC, Kg/m<sup>2</sup>, media (DE)</b>     |            |             |
| Bajo peso ( $\leq 18.4$ kg/m <sup>2</sup> )  | 1 (0.9)    | 172 (9.9)   |
| Peso normal (18.5 – 24.9 kg/m <sup>2</sup> ) | 40 (34.5)  | 572 (32.9)  |
| Sobrepeso (25 – 29.9 kg/m <sup>2</sup> )     | 65 (56.0)  | 694 (39.9)  |
| Obesidad ( $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> )     | 10 (8.6)   | 300 (17.3)  |
| <b>Paridad, <i>n</i> (%)</b>                 |            |             |
| Nulípara                                     | 108 (93.1) | 290 (16.7)  |
| Primípara                                    | 5 (4.3)    | 1162 (66.9) |
| Múltipara                                    | 3 (2.6)    | 154 (8.9)   |
| Gran múltipara                               | 0 (0)      | 132 (7.5)   |
| <b>Tipo de embarazo, <i>n</i> (%)</b>        |            |             |
| Único  | 113 (97.4) | 1384 (79.6) |
| Múltiple                                     | 3 (2.6)    | 354 (20.4)  |
| <b>Comorbilidades, <i>n</i> (%)</b>          |            |             |
| Sobrepeso/Obesidad                           | 72 (62.1)  | 900 (51.8)  |
| Miomatosis uterina                           | 17 (14.7)  | -           |

|  |           |             |    |
|--|-----------|-------------|----|
| Hipotiroidismo                           | 7 (6.0)   | -           |    |
| Gastritis                                | 6 (5.2)   | -           |    |
| Anemia                                   | -         | 644 (37.1)  | 23 |
| ITU recurrente                           | -         | 184 (10.6)  |    |
| HTA crónica                              | -         | 161 (9.3)   |    |
| <b>Número de comorbilidades, n (%)</b>   |           |             |    |
| Sin comorbilidades                       | 20 (17.2) | 414 (23.8)  |    |
| 1 comorbilidad                           | 73 (63.0) | 1126 (64.8) |    |
| 2 o más comorbilidades                   | 23 (19.8) | 198 (11.4)  |    |
| <b>Complicaciones obstétricas, n (%)</b> |           |             |    |
| Aborto espontáneo                        | 7 (6.0)   | -           |    |
| Cesárea de emergencia                    | 6 (5.2)   | -           |    |
| Trastorno hipertensivo del embarazo      | 4 (3.4)   | 30 (1.7)    |    |
| Amenaza de aborto                        | 4 (3.4)   | -           |    |
| Parto prematuro                          | 2 (1.7)   | 72 (4.1)    |    |
| Infección del tracto urinario            | 2 (1.7)   | 36 (2.1)    |    |
| Anemia                                   | 2 (1.7)   | 306 (17.6)  |    |
| Cerclaje cervical                        | 2 (1.7)   | -           |    |
| Rotura prematura de membranas            | 1 (0.9)   | 42 (2.4)    |    |
| Placenta previa                          | 1 (0.9)   | -           |    |
| Retención placentaria                    | 1 (0.9)   | -           |    |
| Hiperémesis gravídica                    | 1 (0.9)   | -           |    |
| Óbito fetal                              | 1 (0.9)   | -           |    |
| Ninguna                                  | 95 (81.9) | 1252 (72.0) |    |

Fuente: Historias clínicas y base de datos de la población.

Después de realizar el análisis de regresión logística múltiple, observamos que las mujeres sometidas a FIV tienen menos probabilidades de desarrollar complicaciones obstétricas (OR = 0.56; IC = 0.35-0.92; p = 0.023/ AOR = 0.13; IC 95% = 0.07-0.23; p = 0.000), en comparación con las concepciones espontáneas. En cuanto a la relación del tipo de concepción con las características sociodemográficas y obstétricas más importantes, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al nivel de instrucción (AOR = 0.92; IC 95% = 0.85-1.00; p = 0.070). Sin embargo, sí se encontró una asociación estadística

significativa con la edad materna (AOR = 1.17; IC 95% = 1.14-1.20; p = 0.000), la paridad (AOR = 1.40; IC 95% = 1.15-1.69; p = 0.001), el tipo de embarazo (AOR = 1.82; IC 95% = 1.28-2.59; p = 0.001), el número de comorbilidades (AOR = 1.23; IC 95% = 1.01-1.50; p = 0.033) y el nivel económico (AOR = 1.22; IC 95% = 1.00-1.49; p = 0.041); quienes se convertirían en potenciales factores de riesgo para el aumento de complicaciones obstétricas; de la misma manera, se encontró una asociación significativa con el IMC (AOR = 0.91; IC 95% = 0.87-0.95; p = 0.000), sin embargo, se consideraría un factor neutro, debido a que no se ha hallado un efector protector ni de riesgo, como se muestra en detalle en la **Tabla Nº 2**.

**Tabla Nº 2** Comparación de las complicaciones obstétricas según el tipo de concepción

|                             | <b>Fecundación<br/><i>In Vitro</i></b>    | <b>Concepción<br/>espontánea</b> | <b>Total</b>       | <b>Proporción<br/>expuesta</b> |
|-----------------------------|---|----------------------------------|--------------------|--------------------------------|
| <b>Casos</b>                | 21  | 486                              | 507                | 0.0414                         |
| <b>Controles</b>            | 95  | 1252                             | 1347               | 0.0705                         |
| <b>Total</b>                | 116                                       | 1738                             | 1854               | 0.0626                         |
|                             | <b>Crude odds ratios (OR); IC 95%</b>     |                                  | <b>p &lt; 0,05</b> |                                |
| <b>Tipo de concepción</b>   | OR = 0.56; IC 95% = 0.35-0.92             |                                  | p = 0.023          |                                |
|                             | <b>Adjusted odds ratios (AOR); IC 95%</b> |                                  | <b>p &lt; 0,05</b> |                                |
| <b>Tipo de concepción</b>   | AOR = 0.13; IC 95% = 0.07-0.23            |                                  | p = 0.000          |                                |
| <b>Edad</b>                 | AOR = 1.17; IC 95% = 1.14-1.20            |                                  | p = 0.000          |                                |
| <b>IMC</b>                  | AOR = 0.91; IC 95% = 0.87-0.95            |                                  | p = 0.000          |                                |
| <b>Paridad</b>              | AOR = 1.40; IC 95% = 1.15-1.69            |                                  | p = 0.001          |                                |
| <b>Tipo de embarazo</b>     | AOR = 1.82; IC 95% = 1.28-2.59            |                                  | p = 0.001          |                                |
| <b>Nº comorbilidades</b>    | AOR = 1.23; IC 95% = 1.01-1.50            |                                  | p = 0.033          |                                |
| <b>Nivel económico</b>      | AOR = 1.22; IC 95% = 1.00-1.49            |                                  | p = 0.041          |                                |
| <b>Nivel de instrucción</b> | AOR = 0.92; IC 95% = 0.85-1.00            |                                  | p = 0.070          |                                |

Fuente: Historias clínicas y base de datos de la población.

Por otro lado, después del análisis múltiple, observamos que las mujeres con edad materna avanzada tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones obstétricas (OR = 3.96; IC 95% = 3.17-4.95; p = 0.000/ AOR = 1.04; IC 95% = 1.01-1.07; p = 0.004), en comparación con las mujeres más jóvenes. En cuanto a la relación de edad materna con las características sociodemográficas y obstétricas más importantes, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al nivel económico (AOR = 1.12; IC 95% = 0.91-1.36; p = 0.260). Sin embargo, sí se encontró una asociación estadística significativa con la paridad (AOR = 1.37; IC 95% = 1.11-1.69; p = 0.003), el tipo de embarazo (AOR = 1.62; IC 95% = 1.13-2.33; p = 0.008) y el número de comorbilidades (AOR = 1.23; IC 95% = 1.01-1.49; p = 0.033); quienes se convertirían en potenciales factores de riesgo para el aumento de complicaciones obstétricas; de la misma manera, se encontró una asociación significativa con el IMC (AOR = 0.95; IC 95% = 0.91-0.98; p = 0.012) y el nivel de instrucción (AOR = 0.91; IC 95% = 0.83-0.98; p = 0.027), sin embargo, se considerarían factores neutros, debido a que no se ha hallado un efector protector ni de riesgo, como se muestra en detalle en la **Tabla Nº 3**.

**Tabla Nº 3** Comparación de las complicaciones obstétricas según la edad materna

|                         | <b>Edad materna avanzada</b>              | <b>Edad materna joven</b> | <b>Total</b>       | <b>Proporción expuesta</b> |
|-------------------------|---|---------------------------|--------------------|----------------------------|
| <b>Casos</b>            | 242                                       | 265                       | 507                | 0.4773                     |
| <b>Controles</b>        | 252                                       | 1095                      | 1347               | 0.1871                     |
| <b>Total</b>            | 494                                       | 1360                      | 1854               | 0.2665                     |
|                         | <b>Crude odds ratios (OR); IC 95%</b>     |                           | <b>p &lt; 0,05</b> |                            |
| <b>Edad materna</b>     | OR = 3.96; IC 95% = 3.17-4.95             |                           | p = 0.000          |                            |
|                         | <b>Adjusted odds ratios (AOR); IC 95%</b> |                           | <b>p &lt; 0,05</b> |                            |
| <b>Edad materna</b>     | AOR = 1.04; IC 95% = 1.01-1.07            |                           | p = 0.004          |                            |
| <b>Paridad</b>          | AOR = 1.37; IC 95% = 1.11-1.69            |                           | p = 0.003          |                            |
| <b>Tipo de embarazo</b> | AOR = 1.62; IC 95% = 1.13-2.33            |                           | p = 0.008          |                            |
| <b>IMC</b>              | AOR = 0.95; IC 95% = 0.91-0.98            |                           | p = 0.012          |                            |



|                             |                                |           |
|-----------------------------|--------------------------------|-----------|
| <b>Nivel de instrucción</b> | AOR = 0.91; IC 95% = 0.83-0.98 | p = 0.027 |
| <b>Nº comorbilidades</b>    | AOR = 1.23; IC 95% = 1.01-1.49 | p = 0.033 |
| <b>Nivel económico</b>      | AOR = 1.12; IC 95% = 0.91-1.36 | p = 0.260 |

Fuente: Historias clínicas y base de datos de la población.

## V. DISCUSIÓN

La expansión de la tecnología de reproducción asistida en las últimas décadas es innegable.<sup>(21)</sup> Sin embargo, las investigaciones que relacionan el uso de estas técnicas con las complicaciones obstétricas son limitadas debido a la variedad amplia de diseños de estudio, poblaciones y países.<sup>(21)</sup> En Perú, en particular, hay pocos estudios al respecto y este es uno de ellos; de las 1854 mujeres del presente estudio, el 93,7 % (1738) logró una concepción espontánea y el 6,3% (116) logró una concepción a través de Fecundación *In Vitro*, encontrándose que éstas últimas tienen menos riesgo de complicaciones obstétricas que aquellas con concepción espontánea. Además, se estudió a 1360 (73.4%) mujeres con edad materna joven y 494 (26.6%) con edad materna avanzada, corroborándose el aumento de complicaciones obstétricas en éstas últimas mujeres en comparación con mujeres más jóvenes.

Inicialmente, es muy importante observar las características sociodemográficas y obstétricas de las gestantes, pues algunas de ellas se pueden considerar factores de riesgo que podrían predisponer en el aumento de complicaciones obstétricas. En particular, las mujeres sometidas a FIV, tenían una edad materna avanzada, un mayor nivel de ingresos económicos y eran mayormente nulíparas a comparación de las mujeres con concepción espontánea; resultados que concuerda con el estudio de Ganer H, et al. (Israel, 2021), donde se obtuvo que las concepciones por FIV se caracterizaron por edad materna avanzada y menor paridad.<sup>(13)</sup>

Por otro lado, las mujeres con edad materna avanzada a comparación de las mujeres más jóvenes, eran en su mayoría nulíparas, tenían sobrepeso u obesidad, comorbilidades médicas y mayor uso de TRA, resultados similares al estudio de Fitzpatrick K, et al. (Reino Unido, 2017), donde se obtuvo que las mujeres añosas ( $\geq 48$  años) tenían mayor probabilidad que las mujeres más jóvenes de ser nulíparas

(53% versus 44%,  $p = 0.0299$ ), tener sobrepeso (33% versus 23%,  $p = 0.0011$ ), obesidad (23% versus 19%,  $p = 0.0318$ ), comorbilidades (44% versus 28%,  $p < 0,0001$ ), embarazo múltiple (18% versus 2%,  $p < 0,0001$ ) y concebir mediante TRA (78% versus 4%,  $p < 0,0001$ ).<sup>(17)</sup>

En el presente estudio, las principales complicaciones obstétricas de las mujeres sometidas a FIV en orden descendente son aborto espontáneo (6%), cesárea de emergencia (5.2%), trastorno hipertensivo del embarazo (3.4%), amenaza de aborto (3.4%), parto prematuro (1.7%), entre otros; resultados similares al estudio de Ganer H, et al. (Israel, 2021), encontrando en las concepciones por FIV una mayor tasa de trastornos hipertensivos, diabetes, anomalías placentarias, parto inducido, corioamnionitis y parto instrumental<sup>(13)</sup>; sin embargo, respecto a que la FIV tiene menor riesgo de complicaciones obstétricas que las mujeres con concepción espontánea, se relaciona más con el estudio de Libby V, et al. (Estados Unidos, 2021), donde encontraron que las complicaciones obstétricas derivadas de la FIV no son diferentes de las que se originan de una concepción espontánea<sup>(60)</sup>.

Así mismo, las mujeres con edad materna avanzada tenían más riesgo de complicaciones obstétricas como anemia, parto prematuro, rotura prematura de membranas, infección del tracto urinario y trastorno hipertensivo del embarazo en comparación con las mujeres más jóvenes, resultados similares al estudio de Fitzpatrick K, et al. (Reino Unido, 2017), quienes encontraron que las mujeres añosas tenían más riesgo que las mujeres más jóvenes de tener complicaciones en el embarazo, como trastornos hipertensivos, DM gestacional, parto prematuro iatrogénico y espontáneo, hemorragia posparto y parto por cesárea; atenuándose la mayoría de ellas, después del ajuste por embarazo múltiple o uso de TRA.<sup>(17)</sup>

Entre las fortalezas del estudio, se puede destacar principalmente el tamaño de muestra significativo, convirtiéndose en uno de los estudios realizados en La Libertad con mayor número de participantes sobre este tema. Si bien el diseño de la investigación puede presentar ciertos sesgos, los hallazgos observados serán de utilidad para que otros investigadores comiencen nuevas líneas de investigación, y particularmente para que los médicos consideren las posibles complicaciones obstétricas asociadas a la edad materna avanzada y a la Fecundación *In Vitro* si fuera el caso, con la finalidad de realizar un manejo adecuado de las gestantes. Una de las limitaciones del estudio, es que se dependerá de la calidad de datos

registrados en las historias clínicas, los cuales son consignados sin la intención de realizar investigaciones médicas.

Así, los resultados del presente estudio sugieren la necesidad de adoptar ciertas medidas que permitan lograr una mejor calidad de atención a las gestantes con el objetivo de reducir los posibles factores de riesgo derivados de gestaciones en edad reproductiva avanzada, de esta manera, se lograría la detección precoz de complicaciones obstétricas. Por otro lado, la atención prenatal adecuada debe ser incentivada y priorizada por los diversos organismos de salud pública, con la finalidad de adoptar medidas preventivas ante las complicaciones obstétricas de dichas gestaciones, incluyendo programas con enfoque multidisciplinario del sector salud. También es de suma importancia una mayor interacción de los profesionales de la salud con los agentes comunitarios, con el propósito de lograr una atención integral a estas mujeres, y con ello, suavizar las complicaciones obstétricas en edad reproductiva avanzada.

En definitiva, se puede considerar que las mujeres sometidas a FIV presentan un menor riesgo de complicaciones obstétricas que aquellas con concepción espontánea y, así mismo, podemos considerar que las mujeres con edad materna avanzada presentan mayor riesgo de complicaciones obstétricas que aquellas mujeres más jóvenes; aunque siguen sin estar del todo claras las causas de dichas diferencias o en cierta medida pueden estar influenciadas por diversos factores sociodemográficos y obstétricos.

## **VI. CONCLUSIONES**

- Las gestantes sometidas a Fecundación *In Vitro* comparadas con aquellas de concepción espontánea presentaron menor riesgo de complicaciones obstétricas, esto se da porque existe una evaluación exhaustiva antes de comenzar con los protocolos de TRA, con la finalidad de considerar los riesgos obstétricos, planificar una vigilancia de salud adecuada durante el embarazo y considerar el ajuste de la medicación.
- Las gestantes con edad materna avanzada comparadas con aquellas más jóvenes presentaron mayor riesgo de complicaciones obstétricas, estos riesgos surgen en gran medida debido a las características de las mujeres,

y son más marcados en aquellas con menor paridad, con embarazos múltiples y con comorbilidades médicas.

- Las principales complicaciones obstétricas en mujeres sometidas a Fecundación *In Vitro* son: aborto espontáneo (6%), cesárea de emergencia (5.2%), trastorno hipertensivo del embarazo (3.4%), amenaza de aborto (3.4%) y parto prematuro (1.7%); mientras que las complicaciones más frecuentes de una concepción espontánea son: anemia (17.6%), parto prematuro (4.1%), ruptura prematura de membranas (2.4%), infección del tracto urinario (2.1%) y trastorno hipertensivo del embarazo (1.7%), las mismas que se presentan en ambos grupos de edad materna.

## VII. RECOMENDACIONES

- ✓ Todas las mujeres sometidas a Fecundación *In Vitro* deben estar claramente informadas del riesgo obstétrico que conlleva este tipo de concepción, así sea menor que las que surgen de una concepción espontánea.
- ✓ Es necesario un asesoramiento preconcepcional cuidadoso dirigido a optimizar el estado de salud general de las mujeres, identificando y tratando las comorbilidades médicas modificables y, finalmente, hacer un esfuerzo para optimizar los tratamientos de las mismas, a fin de prevenir o reducir el riesgo de complicaciones obstétricas en dichas mujeres.
- ✓ Educar a las mujeres sobre cuál sería la edad adecuada para gestar, concientizándolas sobre las posibles complicaciones obstétricas que las mismas pudieran presentar.
- ✓ Se necesitan más estudios retrospectivos de casos y controles o prospectivos de cohortes de gran tamaño para aclarar la contribución de cada factor en el embarazo y las complicaciones obstétricas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiang L, Chen Y, Wang Q, Wang X, Luo X, Chen J, et al. A Chinese practice guideline of the assisted reproductive technology strategies for women with advanced age. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2019;12(2):167-84.
2. Legarde M. El derecho humano de las mujeres a una vida libre de violencias. [Internet]. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: [https://catedraunescodh.unam.mx//catedra/CONACYT/16\\_DiplomadoMujeres/lecturas/modulo2/2\\_MarcelaLagarde\\_El\\_derecho\\_humano\\_de\\_las\\_mujeres\\_a\\_una\\_vida\\_libre\\_de\\_violencia.pdf](https://catedraunescodh.unam.mx//catedra/CONACYT/16_DiplomadoMujeres/lecturas/modulo2/2_MarcelaLagarde_El_derecho_humano_de_las_mujeres_a_una_vida_libre_de_violencia.pdf)
3. Poon L, Shennan A, Hyett J, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(S1):1-33.
4. Tj M, Be H. Mean Age of Mothers is on the Rise: United States, 2000-2014. *NCHS Data Brief*. 1 de enero de 2016;(232):1-8.
5. Moya C, Garaboto M, Moré A, Borges R, Moya N, Moya A. Resultados maternos y perinatales en gestantes con avanzada edad materna. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. junio de 2017;43(2):1-13.
6. Yáñez, E. Primigesta de edad avanzada. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*. septiembre de 2007;67(3):152-66.
7. Chamy P, Cardemil M, Betancour M, Ríos S, Leighton V. RIESGO OBSTÉTRICO Y PERINATAL EN EMBARAZADAS MAYORES DE 35 AÑOS. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2009;74(6):331-8.
8. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal* [Internet]. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp>
9. Gerber R, Fields J, Barberio A, Bodenlos K, Fox N. Outcomes of Twin Pregnancies in Women 45 Years of Age or Older. *Obstet Gynecol*. mayo de 2017;129(5):827-30.
10. American Heart Association. [Internet]. [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://newsroom.heart.org/search>
11. Thoma M, Fledderjohann J, Cox C, Adageba R. Biological and Social Aspects of Human Infertility: A Global Perspective [Internet]. *Oxford Research Encyclopedia of Global Public Health*. 2021 [citado 11 de junio de 2021]. Disponible en: <https://oxfordre.com/publichealth/view/10.1093/acrefore/9780190632366.001.0001/acrefore-9780190632366-e-184>
12. Luke B. Pregnancy and birth outcomes in couples with infertility with and without assisted reproductive technology: with an emphasis on US population-based studies. *Am J Obstet Gynecol*. septiembre de 2017;217(3):270-81.

13. Ganer H, Farhadian Y, Shevach A, Mizrachi Y, Ariel D, Raziel A, et al. Complications of the third stage of labor in in vitro fertilization pregnancies: an additional expression of abnormal placentation? *Fertil Steril*. abril de 2021;115(4):1007-13.
14. Jiang F, Gao J, He J, Tang Y, Cao Y, Wang X, et al. Obstetric outcomes for twins from different conception methods – A multicenter cross-sectional study from China. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2021;100(6):1061-7.
15. Rahu K, Allvee K, Karro H, Rahu M. Singleton pregnancies after in vitro fertilization in Estonia: a register-based study of complications and adverse outcomes in relation to the maternal socio-demographic background. *BMC Pregnancy Childbirth*. 29 de enero de 2019;19(1):51.
16. Rakic S, Zecevic N, Jankovic S, Vasiljevic M, Anicic R. Obstetric and neonatal outcomes in women aged 40 years or older after in vitro fertilization. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2017;44(2):208-15.
17. Fitzpatrick K, Tuffnell D, Kurinczuk J, Knight M. Pregnancy at very advanced maternal age: a UK population-based cohort study. *BJOG*. junio de 2017;124(7):1097-106.
18. Egbe T, Sandjon G, Ourtchingh C, Simo A, Priso E, Benifla J. In-vitro fertilization and spontaneous pregnancies: matching outcomes in Douala, Cameroon. *Fertil Res Pract*. 2016;2:1.
19. Guevara E, et al. Edad materna avanzada y morbilidad obstétrica. *Rev Peru Investig Materno Perinat*. 2016;2(5):9-15. [citado 11 de junio de 2021]; Disponible en: <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/60>
20. Balestena J, Pereda Y, Milán J. La edad materna avanzada como elemento favorecedor de complicaciones obstétricas y del nacimiento. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. octubre de 2015;19(5):789-802.
21. Jayaprakasan K, Kean L, editores. *Clinical Management of Pregnancies following ART* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-42858-1>
22. Lean S, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186287.
23. Casteleiro A, Paz M, Parás P, Ruiz L, Santibañez M. Association between advanced maternal age and maternal and neonatal morbidity: A cross-sectional study on a Spanish population. *PLOS ONE*. 26 de noviembre de 2019;14(11):e0225074.
24. Dinçgez B, DüNDAR B, Türker Ü. Perinatal Outcomes of Advanced and Extremely Advanced Maternal Age Pregnancies. *Haseki*. 10 de diciembre de 2019;57(4):366-71.
25. Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S, et al. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: a cross sectional Japanese study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 10 de octubre de 2017;17(1):349.
26. Carolan M, Davey M, Biro M, Kealy M. Very advanced maternal age and morbidity in Victoria, Australia: a population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 27 de marzo de 2013;13(1):80.

27. Martin J. Births: final data for 2018. National Center for Health Statistics (U.S.). Division of Vital Statistics, editor. 27 de noviembre de 2019;68(13). [Internet]. [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/82909>
28. Censos IN de E y. Nacimientos y Defunciones Fetales [Internet]. Instituto Nacional de Estadística y Censos. [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos\\_y\\_defunciones/](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/)
29. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. enero de 2016;105(1):73-85.e1-6.
30. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, et al. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. marzo de 2017;124(4):561-72.
31. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. Estadísticas Vitales. Registro Estadístico de Nacidos Vivos y Defunciones 2018. [Internet]. [citado 15 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos\\_y\\_defunciones/](https://www.ecuadorencifras.gob.ec/nacimientos_y_defunciones/)
32. Yang P, Kang H, Ma C, Wei Y, Tao L, Wu Z. Risk of preterm delivery in singletons conceived by in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol*. agosto de 2019;35(8):661-4.
33. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 1 de enero de 2021;44(Supplement 1):S15-33.
34. Sánchez J. Complicaciones obstétricas en primíparas añosas. *Revista digital del Exemo* [Internet]. 2017. [citado 16 de junio de 2021]. Disponible en: <https://enfermeriagaditana.coecadiz.com/complicaciones-obstetricas-en-primiparas-anosas/>
35. Qin J, Sheng X, Wu D, Gao S, You Y, Yang T, et al. Adverse Obstetric Outcomes Associated With In Vitro Fertilization in Singleton Pregnancies. *Reprod Sci*. abril de 2017;24(4):595-608.
36. Pessione F, De Mouzon J, Deveaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer M-J, Jimenez C, et al. [Adverse obstetric and perinatal outcome with in vitro fertilization technology: A French nationwide population-based study]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. abril de 2020;48(4):351-8.
37. Anexo N° 02 Programa Presupuestal 0002: Salud Materno Neonatal. [Internet]. [citado 16 de junio de 2021]. Disponible en: [https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2021/ANEXO2\\_2.pdf](https://www.minsa.gob.pe/presupuestales/doc2021/ANEXO2_2.pdf)
38. Norma Técnica – Manejo terapéutico y preventivo de la anemia en niños, adolescentes, mujeres gestantes y puérperas. [Internet]. [citado 16 de junio de 2021]. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4190.pdf>
39. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, et al. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. enero de 2018;51(1):43-53.

40. Ribeiro F, Ferrari R, Sant'Anna FL, Dalmas J, Girotto E. Extremes of maternal age and child mortality: Analysis between 2000 and 2009. *Revista Paulista de Pediatria*. 1 de diciembre de 2014;32:381-8.
41. Moreno J, Checa M. Risk of adverse perinatal outcomes after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. octubre de 2019;36(10):2017-37.
42. Waldenström U, Ekéus C. Risk of labor dystocia increases with maternal age irrespective of parity: a population-based register study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2017;96(9):1063-9.
43. Molina L, Hidalgo M, Arredondo B, Colomino S, Delgado M, Martínez J. Maternal Age and Pregnancy, Childbirth and the Puerperium: Obstetric Results. *Journal of Clinical Medicine*. mayo de 2019;8(5):672.
44. Tirado L. Gestante añosa como factor asociado a distocia de labor de parto en el Hospital Belén de Trujillo [Tesis de pregrado]. Trujillo; 2017.
45. Guarga M, Álvarez A, Luna C, Abadía N, Mateo P, Ruiz S. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A cohort study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 de enero de 2021;60(1):119-24.
46. Ray C, Pelage L, Seco A, Bouvier M, Chantry A, Deneux C. Risk of severe maternal morbidity associated with in vitro fertilisation: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126(8):1033-41.
47. Lazcano E, Salazar E, Hernández M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud pública Méx*. abril de 2001;43:135-50.
48. Organización Panamericana de la Salud. Módulos de principios de epidemiología para el control de enfermedades: control de enfermedades en la población. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2002.
49. Gaitán E. Factores para un embarazo de riesgo. *Rev.méd.sinerg*. 1 de septiembre de 2019;4(9):e319-e319.
50. Fecundación in vitro (FIV): MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [citado 18 de junio de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007279.htm>
51. Estado civil - Qué es, definición y concepto | 2021 | Economipedia [Internet]. [citado 18 de junio de 2021]. Disponible en: <https://economipedia.com/definiciones/estado-civil.html>
52. Bernaldes B. Estado de la educación en el Perú. Análisis y perspectivas de la educación básica. *Rev sociol*. 28 de diciembre de 2018;(27):247-8.
53. Características de los niveles socioeconómicos en el Perú | Ipsos [Internet]. [citado 18 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ipsos.com/es-pe/caracteristicas-de-los-niveles-socioeconomicos-en-el-peru>
54. Suárez W. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y. *NUTRICION CLINICA EN MEDICINA*. 1 de noviembre de 2018;(3):128-39.



55. Cabrera J, Cosmelli M. Manual Obstetricia y Ginecología. Duodécima Edición. (2021):761.
56. Manual de Usuario. Atención Prenatal. 2019. [Internet]. [citado 18 de junio de 2021]. Disponible en: [http://www.minsa.gob.pe/sihce/manuales/MU\\_ATENCION\\_PRENATAL.pdf](http://www.minsa.gob.pe/sihce/manuales/MU_ATENCION_PRENATAL.pdf)
57. La comorbilidad | National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. [citado 18 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/informacion-sobre-drogas/la-comorbilidad>
58. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.redsamid.net/archivos/201606/2013-declaracion-helsinki-brasil.pdf?1>
59. RCUN°0262-2020 UCV Aprueba Actualización del Código Ética en Investigación. [Internet]. [citado 24 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.ucv.edu.pe/wp-content/uploads/2020/11/RCUN%C2%B00262-2020-UCV-Aprueba-Actualizaci%C3%B3n-del-C%C3%B3digo-%C3%89tica-en-Investigaci%C3%B3n-1-1.pdf>
60. Libby V, DeVilbiss E, Chung M, Dilday E, Babayev SN, Weinerman R, et al. Obstetric outcomes in pregnancies resulting from in vitro fertilization are not different in fertile, sterilized women compared to infertile women: A Society for Assisted Reproductive Technology database analysis. *Fertility and Sterility*. 1 de marzo de 2021;115(3):617-26.
61. Portal A, Sunyach C, Loundou A, Lacroix O, Perrin J, Courbiere B. Nomograms for predicting adverse obstetric outcome in IVF pregnancy: A preliminary study. *Birth*. 2021;48(2):186-93.

## ANEXOS

### ANEXO Nº 1

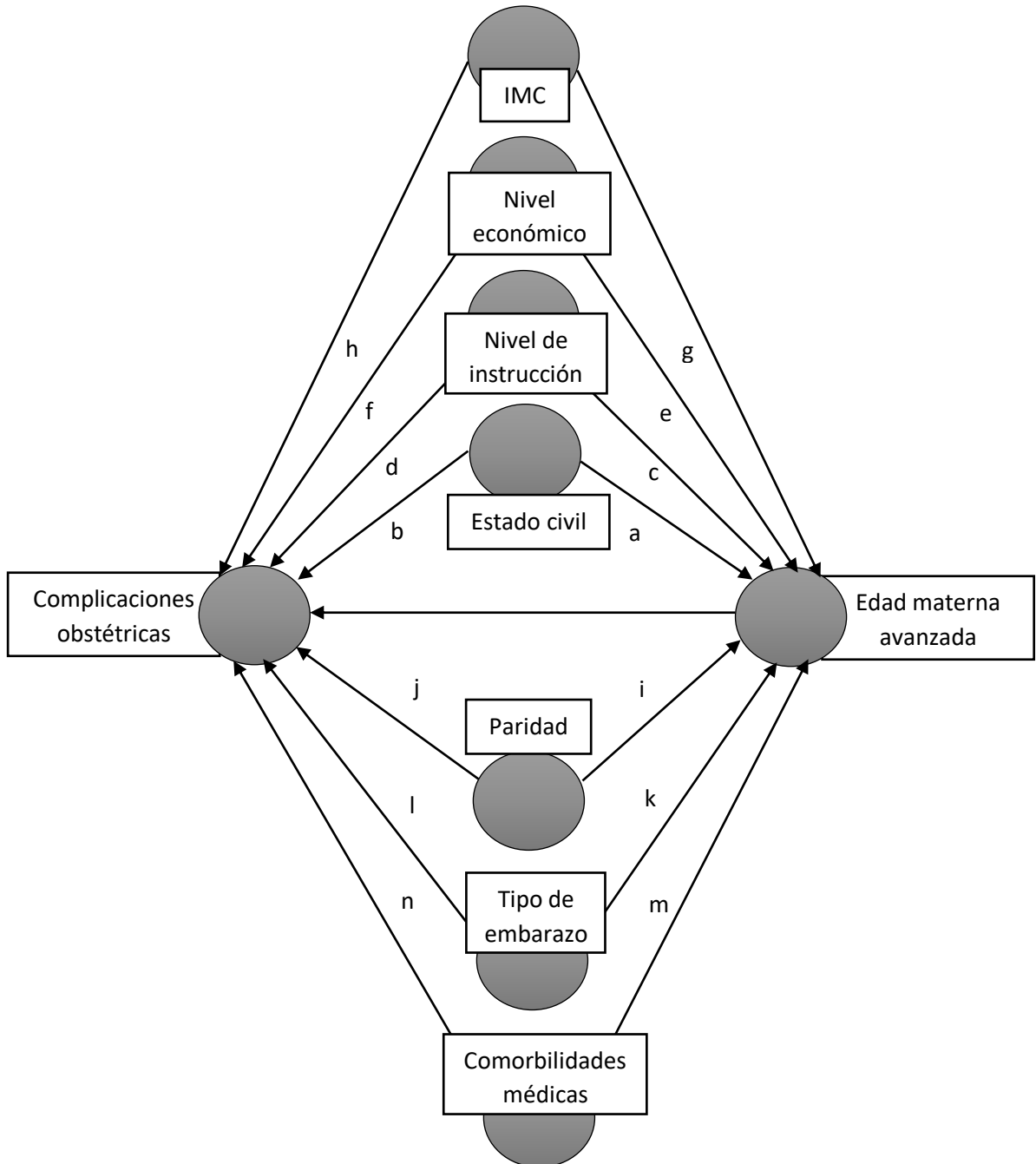
#### Tabla de semejanzas y diferencias entre el presente estudio y otros estudios analizados

| ESTUDIOS   | SEMEJANZAS   | DIFERENCIAS   |
|--|--|---|
| Figuroa C.<br>(Perú, 2021)                         | Evaluar el riesgo de complicaciones obstétricas en gestantes con edad materna avanzada en comparación con gestantes más jóvenes, y así mismo, en gestantes sometidas a Fecundación In Vitro en comparación con gestantes de concepción espontánea. |   |
| Ganer H, et al.<br>(Israel, 2021) <sup>(13)</sup>  | Evaluaron la correlación entre FIV y complicaciones de la 3º etapa del parto.<br>Factores asociados: edad materna avanzada y menor paridad.  | Sólo se centra en complicaciones de una etapa específica de todo el embarazo.<br>Factores asociados: edad gestacional temprana. |
| Jiang F, et al.<br>(China, 2021) <sup>(14)</sup>   | Compararon los resultados maternos y neonatales de las gestaciones gemelares concebidos espontáneamente y mediante TRA.  | Abarcaron resultados adversos neonatales.   |
| Rahu K, et al.<br>(Estonia, 2019) <sup>(15)</sup>  | Resumieron las diferencias en los resultados entre embarazos concebidos por FIV y los concebidos espontáneamente.  | Abarcaron resultados adversos fetales y neonatales.   |
| Rakic S, et al.<br>(Croacia, 2017) <sup>(16)</sup> | Determinaron la tasa de complicaciones obstétricas y neonatales en mujeres que utilizaron FIV.   | Abarcaron resultados adversos neonatales.   |

|   |   |  |
|---|---|--|
| <p>Fitzpatrick K, et al.<br/>(Reino Unido, 2017)<sup>(17)</sup></p> | <p>Describieron características, manejo y resultados de las madres con EMA (<math>\geq 48</math> años).</p>                       | <p>Abarcaron manejo de las complicaciones obstétricas.</p>                       |
| <p>Egbe T, et al.<br/>(Camerún, 2016)<sup>(18)</sup></p>            | <p>Evaluaron el resultado de las mujeres que concibieron mediante FIV en comparación con las que concibieron espontáneamente.</p> | <p>Sólo se centraron en una complicación obstétrica (Cesárea).</p>               |
| <p>Ayala F, et al.<br/>(Perú, 2016)<sup>(19)</sup></p>              | <p>Evaluaron los resultados obstétricos de gestantes con EMA (<math>\geq 35</math> años).</p>                                     | <p>Abarcaron dentro de las complicaciones obstétricas la mortalidad materna.</p> |

ANEXO Nº 2

Gráficos acíclicos dirigidos (DAG)



## Donde:

a: Se ha encontrado que la mayoría de las gestantes con **edad materna avanzada** son **solteras**, pues se enfocan más en aspectos de crecimiento social, dejando de lado el compromiso conyugal.<sup>(43)</sup>

b: Mujeres con estado civil de **soltera** significa que tienen en sus vidas prioridades ajenas al compromiso, por consiguiente, suelen postergar su maternidad, lo que podría conllevar a un mayor riesgo de **complicaciones obstétricas**.<sup>(43)</sup>

c: La literatura internacional marca un mayor predominio de gestantes con **edad materna avanzada** que son **profesionales**, pues se enfocan más en aspectos académicos para su crecimiento profesional que en aspectos emocionales, retrasando así el embarazo, básicamente por sus estudios universitarios.<sup>(43)</sup>

d: Existe aún mujeres que tienen una **educación precaria**, lo cual se evidencia en un porcentaje considerable sobre el desconocimiento de métodos anticonceptivos, lo cual repercute en una alta tasa de embarazos no deseados y con ello una mayor probabilidad de presentar **complicaciones obstétricas**.<sup>(43)</sup>

e: La mayoría de las gestantes con **edad materna avanzada** son **autosuficientes**, pues han dedicado la mayoría de su tiempo al aspecto laboral con el objetivo de tener una **economía estable**, lo cual les permite solventar todas sus necesidades.<sup>(43)</sup>

f: A pesar del empoderamiento de las mujeres que tienen actualmente, aún existen mujeres que están en un **nivel económico bajo o muy bajo**, que no les permite llevar un embarazo con los cuidados necesarios y adecuados, lo cual puede repercutir en tener mayor riesgo de **complicaciones obstétricas**.<sup>(43)</sup>

g: En cuanto al **IMC**, el peso de las mujeres tanto al inicio como al término del embarazo, se **incrementa** a medida que **avanza la edad materna**.<sup>(22)</sup>

h: En un estudio realizado en Finlandia (2016), analizaron la asociación entre **sobrepeso y obesidad** junto con edad materna avanzada, encontrando que dichos factores incrementaron significativamente el riesgo de **preeclampsia, parto prematuro, cesárea y muerte fetal** en comparación con gestantes de peso normal y < 35 años.<sup>(22)</sup>

i: Respecto a la **paridad**, según la literatura, existe un mayor predominio de gestantes con **edad materna avanzada** que son **nulíparas y primíparas**, pues suelen retrasar su maternidad o poner límite a ella, por dar prioridad a otros aspectos de su vida.<sup>(23)</sup>

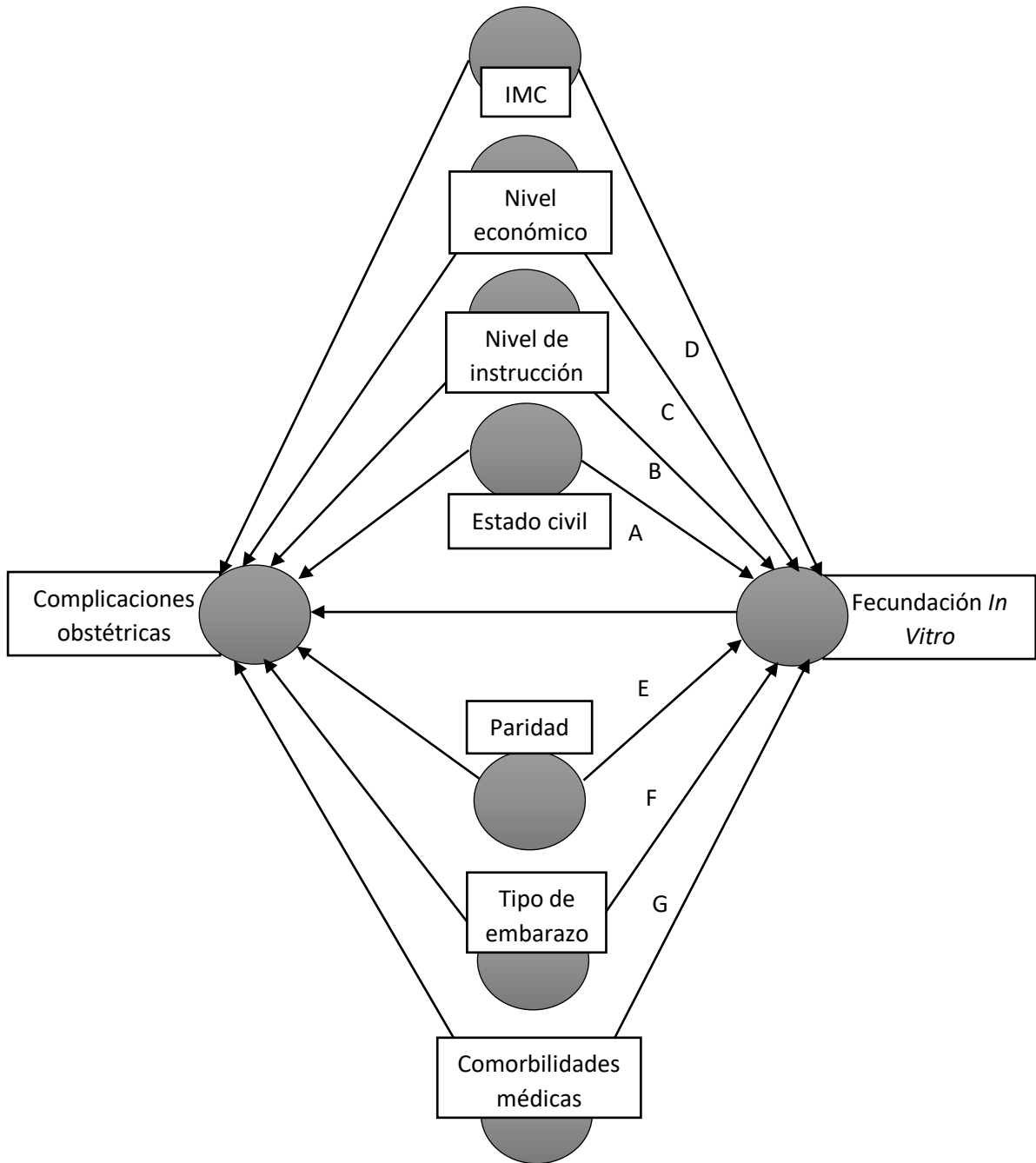
j: Se ha encontrado que la **nuliparidad** en gestantes  $\geq 36$  años incrementa el riesgo hasta 3.3 veces de **complicaciones maternas y fetales**, tales como trastornos hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, anormalidades de inserción placentaria, anormalidades congénitas, macrosomía fetal, menor puntuación de Apgar, abortos y óbitos.<sup>(34)</sup>

k: En cuanto al **tipo de embarazo**, la **edad materna avanzada** está asociada con un incremento en la prevalencia de **gestaciones múltiples**.<sup>(26)</sup>

l: Las **gestaciones múltiples**, relacionadas tanto a la concepción natural como asistida (TRA), predispone a un mayor riesgo de **complicaciones obstétricas**.<sup>(26)</sup>

m: Respecto a las **comorbilidades médicas**, según Wahabi, et. al., las gestantes con **Diabetes Mellitus pregestacional** tuvieron un promedio de edad de **35,33  $\pm$  5,298 años** y una paridad más alta en comparación con gestantes no diabéticas; teniendo casi un triple riesgo de parto por cesárea segmentaria transversal de emergencia y un mayor riesgo para parto prematuro.<sup>(20)</sup>

n: La **hipertensión arterial crónica materna** tiene una tasa que aumentó entre el 2000 y 2009 en un 67%, debido tanto a la obesidad como a la edad materna, por lo cual se incrementó la prevalencia de complicaciones obstétricas como la DM gestacional (8.1%) en mujeres con HTA crónica en comparación con las mujeres que no presentaron dicha patología (2,3%).<sup>(20)</sup>



**Donde:**

A: Respecto al **estado civil**, se ha encontrado que la mayoría de las **gestantes con FIV** son **solteras**, pues la mayor parte de su vida se enfocan en su crecimiento profesional, dejando de lado el compromiso conyugal y la maternidad para el futuro, lo que podría generar la aparición de **complicaciones obstétricas**.<sup>(42)</sup>

B: En cuanto al **nivel de instrucción**, varios estudios concuerdan que hay una mayor proporción de mujeres **profesionales** que retrasan la maternidad por lograr los estándares más altos en la parte académica, lo cual predispone a optar en un futuro a utilizar la **Tecnología de Reproducción Asistida (FIV)**; lo que podría generar la aparición de **complicaciones obstétricas**.<sup>(42)</sup>

C: Respecto al **nivel económico**, según la literatura, la mayor parte de las mujeres que son sometidas a **FIV (94,2%)** provienen de **ingresos altos** y solo **3%** de **ingresos medianos**; sin embargo, muchas veces se someten a ciclos repetidos con estas tecnologías, pues no logran conseguir la concepción que tanto anhelan, pudiendo generar **complicaciones obstétricas** o de otro origen, poniendo en riesgo de esta manera sus vidas.<sup>(42)</sup>

D: En cuanto al **IMC**, las mujeres con un **IMC > 30 Kg/m<sup>2</sup>** tienen un impacto negativo en la concepción asistida por **FIV**, pues reduce el número de ovocitos recogidos en las mujeres a comparación de aquellas que tienen un **IMC 23 Kg/m<sup>2</sup>**, las cuales tienen un número promedio de 10 ovocitos; disminuyendo de esta manera la probabilidad de lograr la concepción; y a la vez, se reporta en varios estudios que la **obesidad** aumenta la incidencia de **diabetes gestacional, preeclampsia, mayores inducciones al parto y cesáreas**.<sup>(36)</sup>

E: Respecto a la **paridad**, se ha encontrado que la **nuliparidad** es más frecuente en las mujeres sometidas a **FIV** en comparación con las mujeres que conciben espontáneamente, por motivo de que posponen su maternidad, de manera opcional o por infertilidad, incrementando el riesgo de complicaciones maternas y fetales.<sup>(36)</sup>

F: En cuanto al **tipo de embarazo**, se ha encontrado que las mujeres sometidas a **FIV** están asociadas a un aumento en la incidencia de **gestaciones múltiples** en comparación con las mujeres que conciben espontáneamente; lo cual predispone a un mayor riesgo de **complicaciones obstétricas**.<sup>(30)</sup>

G: Respecto a las principales **comorbilidades médicas**, se ha encontrado que las mujeres sometidas a **FIV** tienen una mayor prevalencia de **diabetes mellitus pregestacional**; como lo demuestra Yanit, et al. en su estudio, donde se encontró un mayor riesgo de **preeclampsia, desprendimiento prematuro de placenta y parto prematuro** en mujeres con **hipertensión arterial crónica y diabetes mellitus pregestacional**.<sup>(36)</sup>



### ANEXO Nº 3

#### Cálculo de tamaño de muestra expuestos al factor de edad materna

- a) Proporción esperada de expuestos entre los controles: 40% ( $P_1 = 0,4$ )<sup>(23)</sup>
- b) Odds ratio estimado:  $2$ <sup>(23)</sup>
- c) Nivel de significancia: 95%  $\rightarrow Z_{1-\alpha}/2 = 1,96$
- d) Poder estadístico: 85%  $\rightarrow Z_{1-\beta} = 1,036$
- e) Relación esperada entre N° de controles por casos:  $r = m/n \rightarrow r = 400/100 = 4$

Donde:

$m = N^\circ$  de controles

$n = N^\circ$  de casos

Con los datos preestablecidos, se estimará la proporción esperada de expuestos entre los casos ( $P_2$ ):

$$P_2 = \frac{P_1(OR)}{1 + P_1(OR - 1)}$$

$$P_2 = \frac{0,4(2)}{1 + 0,4(2 - 1)}$$

$$P_2 = \frac{0,8}{1 + 0,4(1)}$$

$$P_2 = \frac{0,8}{1 + 0,4}$$

$$P_2 = \frac{0,8}{1,4}$$

$$P_2 = 0,57$$

Por ende, se estima que, aproximadamente el 57% de los casos son gestantes con edad materna avanzada.

A continuación, se obtendrá el promedio ponderado de  $P_1$  y  $P_2$ :

$$P = \frac{P_2 + rP_1}{1+r}$$

$$P = \frac{0,57 + 4(0,4)}{1+4}$$

$$P = \frac{0,57 + 1,6}{5}$$

$$P = \frac{2,17}{5}$$

$$P = 0,434$$

Ahora, se realizará el cálculo de tamaño de muestra a través de la fórmula estadística para estudios de casos y controles no pareados:

$$n = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{r}\right) P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_2(1-P_2) + \frac{P_1(1-P_1)}{r}} \right)^2}{(P_2 - P_1)^2}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{\left(1 + \frac{1}{4}\right) 0,434(1-0,434)} + 1,036 \sqrt{0,57(1-0,57) + \frac{0,4(1-0,4)}{4}} \right)^2}{(0,57 - 0,4)^2}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{\left(\frac{5}{4}\right) 0,434(0,566)} + 1,036 \sqrt{0,57(0,43) + \frac{0,4(0,6)}{2}} \right)^2}{(0,17)^2}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{(1,25)(0,245644)} + 1,036 \sqrt{0,2451 + \frac{0,24}{2}} \right)^2}{0,0289}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{0,307055} + 1,036 \sqrt{0,2451 + 0,12} \right)^2}{0,0289}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{0,37485} + 0,84 \sqrt{0,3651} \right)^2}{0,0289}$$

$$n = \frac{(1,96(0,61) + 0,84(0,60))^2}{0,0289}$$

$$n = \frac{(1,1956 + 0,504)^2}{0,0289}$$

$$n = \frac{(1,6996)^2}{0,0289}$$

$$n = \frac{2,8886}{0,0289}$$

$$n = 99,95$$

$$n = 100$$

Por tanto, se estudiaría en el grupo de casos (n): al menos 100 gestantes entre edad materna avanzada y edad materna más joven con complicaciones obstétricas y en el grupo de controles (m = r x n; m = 4 x 100): al menos 400 gestantes entre edad materna avanzada y edad materna más joven sin complicaciones obstétricas, con la finalidad de detectar un valor significativo del odds ratios (OR).

### Cálculo de tamaño de muestra expuestos al factor de tipo de concepción

- a) Proporción esperada de expuestos entre los controles: 55% (**P<sub>1</sub> = 0,55**)(61)
- b) Odds ratio estimado: **2**(61)
- c) Nivel de significancia: 95% →  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- d) Poder estadístico: 85% →  $Z_{1-\beta} = 1,036$
- e) Relación esperada entre N° de controles por casos:  $r = m/n \rightarrow r = 400/100 = 4$

Donde:

m = N° de controles

n = N° de casos

Con los datos preestablecidos, se estimará la proporción esperada de expuestos entre los casos ( $P_2$ ):

$$P_2 = \frac{P_1(OR)}{1 + P_1(OR - 1)}$$

$$P_2 = \frac{0,55(2)}{1 + 0,55(2 - 1)}$$

$$P_2 = \frac{1,1}{1 + 0,55(1)}$$

$$P_2 = \frac{1,1}{1 + 0,55}$$

$$P_2 = \frac{1,1}{1,55}$$

$$P_2 = 0,71$$

Por ende, se estima que, aproximadamente el 71% de los casos son gestantes sometidas a fecundación *In Vitro* (FIV).

A continuación, se obtendrá el promedio ponderado de  $P_1$  y  $P_2$ :

$$P = \frac{P_2 + rP_1}{1 + r}$$

$$P = \frac{0,71 + 4(0,55)}{1 + 4}$$

$$P = \frac{0,71 + 2,2}{5}$$

$$P = \frac{2,91}{5}$$

$$P = 0,58$$

Ahora, se realizará el cálculo de tamaño de muestra a través de la fórmula estadística para estudios de casos y controles no pareados:

$$n = \frac{\left( z_{1-\alpha/2} \sqrt{\left(1 + \frac{1}{r}\right) P(1-P)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_2(1-P_2) + \frac{p_1(1-p_1)}{r}} \right)^2}{(P_2 - P_1)^2}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{\left(1 + \frac{1}{4}\right) 0,58(1-0,58)} + 1,036 \sqrt{0,71(1-0,71) + \frac{0,55(1-0,55)}{4}} \right)^2}{(0,71-0,55)^2}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{\left(\frac{5}{4}\right) 0,58(0,42)} + 1,036 \sqrt{0,71(0,29) + \frac{0,55(0,45)}{4}} \right)^2}{(0,16)^2}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{(1,25)(0,2436)} + 1,036 \sqrt{0,2059 + \frac{0,2475}{4}} \right)^2}{0,0256}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{0,3045} + 1,036 \sqrt{0,2059 + 0,061875} \right)^2}{0,0256}$$

$$n = \frac{\left( 1,96 \sqrt{0,3045} + 1,036 \sqrt{0,2677} \right)^2}{0,0256}$$

$$n = \frac{\left( 1,96(0,55) + 1,036(0,52) \right)^2}{0,0256}$$

$$n = \frac{(1,078 + 0,538)^2}{0,0256}$$

$$n = \frac{(1,616)^2}{0,0256}$$

$$n = \frac{2,611456}{0,0256}$$

$$n = 102,01$$

$$n = 102$$

Por tanto, se estudiaría en el grupo de casos (n): al menos 102 gestantes entre aquellas sometidas a Fecundación *In Vitro* y concepción espontánea con complicaciones obstétricas y en el grupo de controles (m = r x n; m = 4 x 102): al menos 408 gestantes entre aquellas sometidas a Fecundación *In Vitro* y concepción espontánea sin complicaciones obstétricas, con la finalidad de detectar un valor significativo del odds ratios (OR).