



**Facultad de Medicina
Escuela de Graduados
Universidad de la República Uruguay**

**Resultados maternos y perinatales en embarazos
gemelares producto de terapias de reproducción
asistida versus embarazos espontáneos en el Centro
Hospitalario Pereira Rossell**

Autores: Dra. Josefina Mora¹. Dr Rodrigo Medina ². Dra. Yessy Lacerda ³. Dra. Stephanie Viroga ⁴. Francisco Coppola ⁵.

¹ Residente de Ginecología. Clínica Ginecológica A Centro Hospitalario Pereira Rossell.

² Residente de Ginecología. Clínica Ginecológica B . Hospital de Clínicas

³ Ginecóloga Asistente. Dra. Yessy Lacerda. Clínica Ginecológica A. Centro Hospitalario Pereira Rossell.

⁴ Ginecóloga.. Prof. Agregada Dra. Stephanie Viroga . Clínica Ginecológica A Centro Hospitalario Pereira Rossell.⁵

⁵ Ginecologo. Profesor titular. Dr. Francisco Coppola. Clinica Ginecologica B. Hospital de Clínicas.

ÍNDICE

Introducción	4
Marco teórico.....	5
Materiales y métodos.....	9
Resultados.....	13
Discusión	19
Conclusiones.....	25
Bibliografía	26

LISTA DE ACRÓNIMOS

TRA Terapia de reproducción asistida

FIV Fertilización in vitro

ICSI Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

FSH Hormona folículo estimulante

FNR Fondo nacional de recursos

HCE Historia clínica electrónica

SIP Sistema informático perinatal

OMS Organización mundial de la salud

EG Edad gestacional

Palabras clave: Embarazo múltiple, Técnicas de reproducción asistida, complicaciones neonatales.

INTRODUCCIÓN

En el mundo, se ha visto un aumento en el número de gestaciones múltiples desde el éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA) en la década del 1970. En EEUU, el embarazo gemelar incrementó de 18.9 cada 1000 nacimientos en 1980 a 32.6 cada 1000 nacidos vivos en 2008 como consecuencia del aumento de los embarazos en mujeres mayores que requieren TRA para poder lograr embarazo. Este aumento se ha visto tanto en técnicas de baja complejidad donde es necesario estimular múltiples folículos y en técnicas de alta complejidad con la transferencia de más de un embrión. En Europa, aproximadamente el 20% de los nacimientos son gemelares, una cifra elevada si se compara con la incidencia de embarazo múltiple espontáneo conocida que es del 1-1,5%. ^(1,2)

El embarazo múltiple es la principal complicación vinculada a las TRA, tanto de alta como de baja complejidad con las consiguientes complicaciones perinatales que esto conlleva. Es sabido que el embarazo múltiple tiene peores resultados perinatales, y se asocia con mayor incidencia de pretérmino, bajo peso al nacer, preeclampsia, diabetes gestacional y óbito ⁽³⁾. Y también existe amplia evidencia que los embarazos únicos producto de fertilización in vitro se ven asociados a peores resultados perinatales como pretérmino, bajo peso al nacer, preeclampsia y mortalidad. ⁽⁴⁾

Sin embargo, la evidencia es controversial cuando se comparan los resultados perinatales de embarazos múltiples espontáneos versus los productos de TRA ⁽³⁾.

En un metaanálisis que incluyó 61.677 nacimientos, publicado en 2017 por Cavoretto y col. se observó una mayor tasa de trabajo de parto de pretérmino en los embarazo gemelares producto de TRA (OR 1,75; IC 95%), pero no se encontraron otros metaanálisis que comparen otros resultados perinatales maternos y fetales. ⁽⁵⁾

Hemos encontrado estudios caso-control con resultados contradictorios, citando algunos de ellos: Fan C. y col. (China 2013) y Geisler y col. que analizaron 375 y 539 nacimientos respectivamente, no encontraron diferencias significativas en los resultados perinatales de embarazos concebidos de manera espontánea versus los concebidos por TRA. ⁽⁶⁾

Un estudio de Cohorte histórica, realizado en México, publicado en 2012 que incluyó 114 embarazadas, en el cual se compararon los resultados según edad, índice de masa corporal y corionicidad para disminuir las variables confundentes, no se obtuvieron diferencias significativas en los resultados perinatales analizados,

a excepción de los estados hipertensivos del embarazo, que fueron más frecuentes en el grupo de TRA. ⁽⁷⁾

Sin embargo, en el mismo año, se publicó un estudio realizado en Irán, que incluyó 400 embarazo gemelares, obtuvo diferencias significativas el nacimiento pretérmino, el bajo peso al nacer, admisión a cuidados intensivos de los neonatos y la mortalidad perinatal, aun realizando un análisis multivariado ajustado a edad materna, índice de masa corporal y corionicidad del embarazo. ⁽⁸⁾

Estos resultados, nos hacen reflexionar si los resultados adversos perinatales de los embarazos gemelares se deben a las características de las mujeres que se someten a TRA o a la técnica de reproducción utilizada per sé.

Por lo tanto, se realizó un estudio observacional analítico de corte transversal con el fin de evaluar los resultados perinatales de los embarazos múltiples espontáneos comparado con los embarazos por Técnicas de Reproducción Asistida que nacieron en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo comprendido entre 1 de Enero del 2018 al 31 de Diciembre del 2021 desde la implementación de la Ley 19.167 que regula las TRA en Uruguay en 2015.

MARCO TEÓRICO -

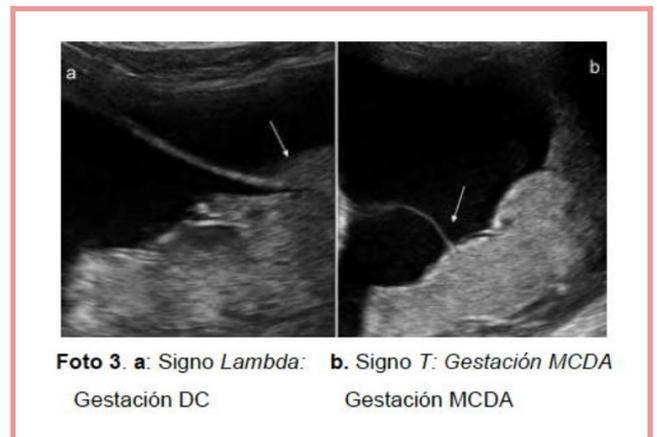
Se describe al embarazo múltiple como la presencia de dos o más fetos dentro de la cavidad uterina. Los embarazos múltiples se dividen en monocigóticos y dicigóticos siendo estos últimos el mayor porcentaje de embarazos gemelares ⁽⁹⁾

La corionicidad es la que determina el riesgo perinatal y por lo tanto condiciona el seguimiento y el pronóstico de la gestación. ⁽⁹⁾

La etiología del embarazo gemelar monocigótico es desconocida. Sin embargo se describen múltiples factores de riesgo para el desarrollo de un embarazo gemelar dicigótico. ⁽¹⁰⁾¹

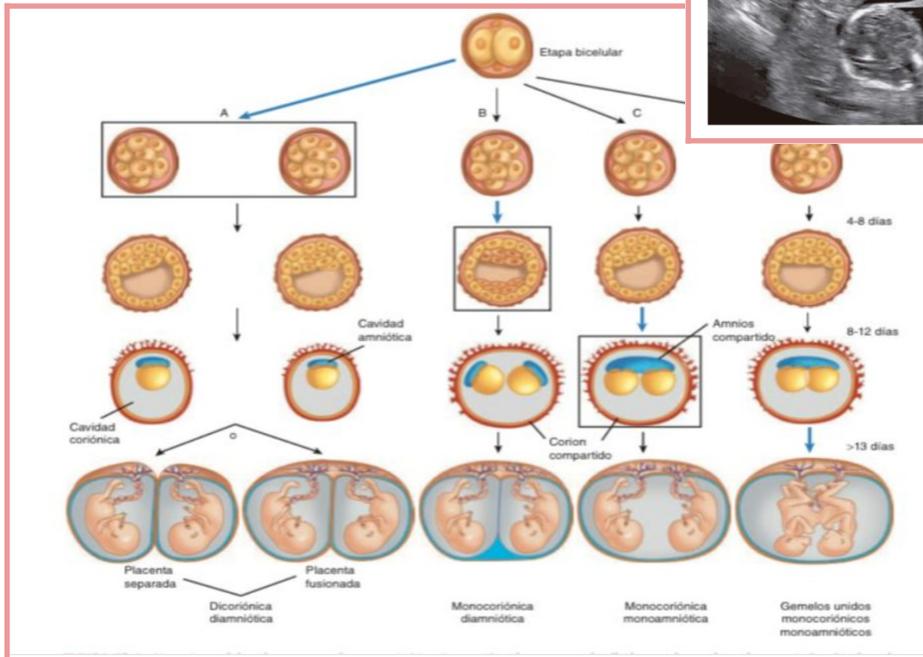
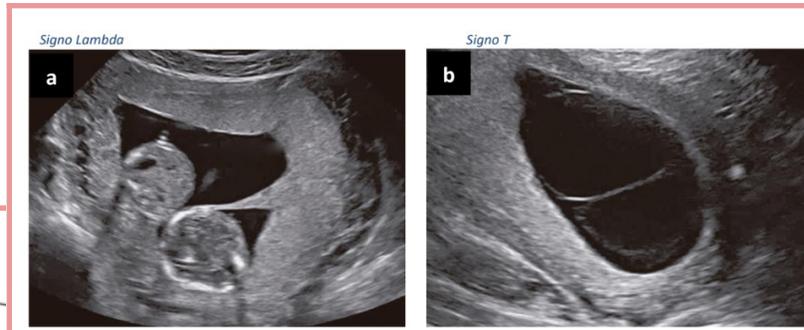
Los embarazos dicigóticos se producen por la fertilización de 2 ovocitos y 2 espermatozoides, dando como resultado embriones con diferente carga genética ⁽¹¹⁾.

El diagnóstico de la corionicidad se realiza por intermedio de ecografía, si bien la confirmación es anatomopatológica ⁽¹¹⁾. Como se expuso previamente, la corionicidad es importante para el seguimiento, las complicaciones perinatales y el manejo de la gestación. ⁽⁹⁾ Debe determinarse idealmente previo a la semana 13, donde se valora ecográficamente el signo T y signo lambda.



1 Figura 1-Signo T y Lambda Clinic Barcelona ⁽⁹⁾

El signo de lambda completo se da por una gruesa capa de membranas coriónicas fusionadas con dos capas amnióticas delgadas; siendo patognomónico de de embarazo bicorial ⁽¹²⁾. El signo T es debido al amnios fusionado sin corion en la base del saco; el cual se observa en embarazos monocoriales, destacando que este signo pierde sensibilidad luego de las 16 semanas. ^(13,23)



En caso de dificultad en el diagnóstico de corionicidad por los signos mencionados hay consenso de clasificar el embarazo como monocorial para brindar un adecuado control y seguimiento del mismo por sus implicancias pronósticas y buscar, sospechar y

diagnosticar complicaciones derivadas de los embarazos monocoriales que suelen ser más graves. ⁽¹³⁾

Todos los embarazos dicigóticos son bicoriales; no pudiendo utilizar la misma regla en los embarazos monocoriales en los cuales la corionicidad depende del día en que se divide el huevo. Si la división sucede hasta 3er día de concepción la gestación puede ser biamniótico bicorial. ⁽¹¹⁾

El embarazo gemelar biamniótico bicorial corresponde aproximadamente al 75% de los embarazos múltiples ⁽⁹⁾

El mayor factor de riesgo para embarazos dicigóticos es el uso de terapia de reproducción asistida. Este hecho se debe fundamentalmente al riesgo de ovulación múltiple en los tratamientos de baja complejidad o la transferencia de más de un embrión en las técnicas de alta complejidad. A su vez, en los

2 Figura 2 - ISUOG - Signo T y Lambda ⁽¹²⁾

3 Figura 3 - Williams Obstetricia - Embarazo Multifetal ⁽⁵¹⁾

tratamientos de FIV-ICSI hay una incidencia aumentada de embarazos gemelares monocoriales.⁽¹⁰⁾

A su vez, la frecuencia aumenta con la edad materna de embarazos gemelares espontáneos dado el aumento de la hormona FSH.⁽¹⁰⁾

La raza y el área geográfica también puede aumentar el riesgo de embarazo gemelar así como el antecedente de embarazo gemelar dicigótico de la línea materna.⁽¹⁰⁾

Por lo tanto el aumento de la incidencia de esterilidad conyugal y el aumento de la necesidad de uso de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) se ha acompañado de un aumento de los embarazos múltiples en el último tiempo.

De acuerdo a pautas tanto internacionales como nacionales, para el seguimiento de los embarazos bicoriales sin complicaciones se recomienda que luego de la ecografía del primer trimestre se realicen visitas mensuales hasta la semana 32, cada 15 días hasta la semana 36 y semanal hasta la finalización del embarazo que se sugiere entre las 37 y 38 semanas; siempre y cuando no presente complicaciones.⁽⁹⁾

En cuanto a las complicaciones maternas las mismas están aumentadas; presentando mayor riesgo de abortos, hiperemesis gravídicas, anemia, hipertensión gestacional, síndrome preeclampsia eclampsia, trastornos hemorrágicos, complicaciones en el trabajo de parto con mayor incidencia de cesárea, restricción del crecimiento intrauterino y prematuridad.^(13, 15)

La complicación perinatal del embarazo múltiple más frecuente es la prematuridad. Destacando que el 60% de los embarazos biamnióticos bicoriales nacen antes de las 37 semanas. Entre otras complicaciones se destaca la restricción de crecimiento intrauterino y muerte fetal.⁽¹³⁾ En las gestaciones bicoriales el riesgo de presentar una anomalía estructural y cromosómica es el doble de la gestación única dado que el riesgo es individual de cada feto.⁽⁹⁾

El embarazo gemelar monocorial se define como aquel embarazo múltiple dependiente de una única placenta compartida.⁽¹⁴⁾ Puede presentarse como embarazo de 2 o más fetos. Los principales riesgos de estos embarazos son derivados de la utilización de una única placenta y la presencia de anastomosis vasculares, conectando a las circulaciones fetales de ambos fetos.⁽¹⁴⁾ Estos embarazos conllevan mayor riesgo de malos resultados fetales y perinatales comparados con los biamnióticos. Es por este motivo que la literatura recomienda en el caso de los embarazos monocoriales-monoamnióticos la finalización de la gestación entre las 32-34 semanas, siendo los embarazos gemelares de mayor riesgo.⁽¹⁴⁾

Como se nombró previamente, se describe un aumento en la tasa de embarazos gemelares de hasta un 70% desde 1980 a 2006, secundario a un mayor uso de técnicas de reproducción asistida .⁽¹²⁾

Definimos la esterilidad como la capacidad tanto del varón como de la mujer para lograr un embarazo. La podemos dividir en primaria o secundaria; siendo primaria cuando luego de que una pareja mantiene relaciones sexuales sin protección no es capaz de lograr un embarazo. Secundaria cuando luego de haber logrado un embarazo, no logra una nueva gestación por 2 o más años.⁽¹⁶⁾

La infertilidad es la incapacidad de una pareja de lograr un embarazo luego de 12 meses de relaciones sexuales regulares y sin protección.⁽¹⁷⁾ Es primaria cuando una pareja no llega a la concepción de un hijo vivo. Secundaria cuando luego de un hijo vivo no logra una nueva gestación.⁽¹⁶⁾ Cabe destacar que se estima que más de 186 millones de personas sufren de infertilidad en el mundo.⁽¹⁷⁾

Su incidencia se encuentra en aumento debido principalmente al retraso de la maternidad y paternidad. Esto conlleva un mayor uso de técnicas de reproducción asistida, siendo el embarazo múltiple el principal resultado adverso relacionado con dicho tratamiento^(12, 18)

América Latina actualmente tiene un promedio de 75 ciclos de TRA por millón de habitantes comparado con países europeos que llevan a cabo de 1000 a 2000 ciclos por millón.⁽¹⁹⁾

En Uruguay, según datos del Fondo Nacional de Recursos (FNR) del 2015 al 2021 hubo 4.865 solicitudes para realización de TRA de alta complejidad, de las cuales 4.250 fueron autorizadas y el resto se encontraban pendientes para su aprobación o fueron rechazadas por no estar contempladas en la normativa. De estas solicitudes el 48 % correspondió a departamentos del interior del país y el 52% a Montevideo.⁽²⁰⁾

En Uruguay, la ley N°19.167 que regula las técnicas de reproducción asistida rige desde el 2015.⁽²¹⁾ Esta ley fue fundamental para lograr un marco legal en su reglamentación y poder ofrecer la posibilidad de utilización de estas técnicas a pacientes sin recursos económicos, logrando mayor equidad en la posibilidad de gestar.

A partir de 2013 existía la ley para lograr la gestación en parejas con problemas en la fertilidad mediante técnicas de baja complejidad como inducción de la ovulación e inseminación artificial. Siendo a partir del 2015 incluidas en la ley las técnicas de alta complejidad como la fertilización in vitro.⁽²¹⁾

Desde que se aplica la ley hasta diciembre de 2021 se enviaron 4865 solicitudes al fondo nacional de recursos (FNR) para cobertura financiera de procedimientos de alta complejidad.⁽²⁰⁾

Se han mencionado técnicas de baja y alta complejidad; refiriéndose a las de baja complejidad como la inseminación artificial y el coito programado. Por otro lado, las de alta complejidad son cuando la fecundación se produce fuera del aparato genital femenino y dentro de estas se describe la fecundación in vitro, microinyección espermática, transferencia de embriones, criopreservación de embriones, donación de gametos y embriones y la gestación subrogada. ^(22, 23) Existen diferentes indicaciones para cada una de las técnicas, siendo la FIV y la ovodonación las terapias con mayor tasa de éxito.

Según datos del MSP, en nuestro país desde el 2015 al 2019, la incidencia de embarazo múltiple en pacientes que se someten a TRA fue de un 20%, y de un 2% en embarazos espontáneos. ⁽²⁴⁾

En los últimos años se han publicado reportes que evidencian aumento de las complicaciones perinatales en embarazos obtenidos por TRA en comparación con los obtenidos por concepción espontánea; en especial aquellos productos de FIV. La literatura informa mayor incidencia de morbilidad obstétrica; incluyendo mayor riesgo de parto pretérmino, síndrome Preeclampsia-Eclampsia, Diabetes Gestacional, Desprendimiento de placenta normoinsera, placenta previa, hemorragia posparto y mayor incidencia de finalización de la gestación mediante cesárea; a nivel neonatal mayor, incidencia de bajo peso al nacer, mayor número de ingresos a unidades neonatales y morbilidad neonatal al compararlo con gestaciones espontáneas ⁽²³⁾. Sin embargo la gran mayoría de los trabajos publicados hablan de las complicaciones producto de TRA en embarazos únicos ⁽²³⁾

Objetivos

Objetivo general

Evaluar los resultados perinatales de los embarazos múltiples espontáneos comparado con los embarazos por Técnicas de Reproducción Asistida que nacieron en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en el periodo comprendido entre 1 de Enero del 2018 al 31 de Diciembre del 2021 desde la implementación de la Ley 19.167 que regula las TRA en Uruguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo De Estudio

Estudio descriptivo observacional retrospectivo de mediante revisión de historias clínicas electrónicas realizado en Centro Hospitalario Pereira Rossell

Población a estudiar

La población objetivo incluye todos los embarazos múltiples producto de TRA y espontáneos nacidos en CHPR en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2018 – 31 de diciembre de 2021.

Se definieron dos grupos de estudio:

Para la selección de grupos para comparar las distintas variables se seleccionaron en primera instancia los gemelares por TRA y luego se eligieron 3 gemelares espontáneos al azar. (Relación 3:1).

Criterios de inclusión

Se incluyeron los datos de los embarazos múltiples tanto espontáneos como los productos de terapia de reproducción asistida en el Hospital Pereira Rossel que ocurrieron entre los años 2018 y 2021. Se define al embarazo múltiple como la presencia de dos o más fetos dentro de la cavidad uterina.

Criterios de exclusión

Como criterios de exclusión mencionamos los embarazos múltiples que finalizaron en abortos y los nacimientos ocurridos en otros centros asistenciales ya que no fue posible recolectar esos datos, con el fin de disminuir perdidas en el estudio

Se define aborto según la OMS como la pérdida de la gestación antes de las 20 semanas de EG

Se excluyeron aquellos embarazos múltiples con gestaciones mayores a dos fetos.

VARIABLES A ESTUDIAR

Se utilizaron distintas variables en vistas a evaluar los resultados maternos y perinatales.

En primer lugar se realizó la caracterización de la población según la edad materna la cual se incluyó la edad al momento del diagnóstico del embarazo. El nivel educativo, utilizando como dato el máximo nivel de educación formal completado por parte de la paciente.

La etnia, definida como grupo de personas que comparte un conjunto de rasgos de tipo sociocultural, al igual que afinidades raciales. ⁽²⁵⁾

El estado civil se define como el conjunto de condiciones de una persona física, que determinan su situación jurídica y le otorgan un conjunto de derechos y obligaciones. Utilizamos 3 categorías: Soltera, unión estable, casada, siendo esta última la unión legal que se establece por la voluntad entre dos personas, a través de un contrato matrimonial ante un funcionario público actuante y en presencia de testigos ⁽²⁶⁾

Se tomó en cuenta el consumo de alcohol, tabaquismo o drogas durante el embarazo, separado en cada uno de los trimestres del mismo.

Violencia basada en género definida como aquella que se ejerce sobre las mujeres por parte de quienes estén o hayan estado ligados a ellas por relaciones de afectividad (parejas o ex-parejas). El objetivo del agresor es producir daño y

conseguir el control sobre la mujer, por lo que se produce de manera continuada en el tiempo y sistemática en la forma, como parte de una misma estrategia ⁽²⁷⁾

Se valoró el control del embarazo, considerando a aquellos embarazos que tuvieron un mínimo de 1 control.

Se analizó la presencia de distintas patologías obstétricas, entre ellas los estados hipertensivos del embarazo (EHE): definida como presencia de al menos dos cifras de presión arterial mayor o igual a 140 y/o 90 mmHg separadas de al menos 6 horas, tomadas en condiciones basales.

La hipertensión gestacional se presenta luego de las 20 semanas de gestación y desaparece antes de las 12 semanas de puerperio, sin proteinuria ni daño de órgano blanco.

La preeclampsia (SPE) también aparece luego de las 20 semanas de gestación y agrega proteinuria significativa con albuminuria en 24hs mayor o igual a 0,3 gramos o un índice creatinuria/proteinuria mayor o igual a 0,3 gramos, o presencia de daño en órgano blanco evidenciándose con plaquetopenia menor a 100.000/L, elevación de transaminasas al doble de su valor de referencia para el laboratorio, fallo renal con creatinina mayor o igual a 1,1mg/dl o al doble de su valor anterior en ausencia de enfermedad renal previa, alteraciones visuales o neurológicas de reciente comienzo.

Hipertensión crónica: Se diagnostica antes de la gestación o antes de la semana 20.

En el presente trabajo se define EHE cuando tuvieron cualquiera de sus formas de presentación. ⁽²⁸⁾

Diabetes gestacional (DG), definida como un valor de glicemia en ayuno mayor o igual a 0,92g/l o un valor alterado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa con carga de 75gr en ayuno $\geq 0,92$ g/l, a la hora $\geq 1,80$ g/l, a las dos horas $\geq 1,53$ g/l) ⁽²⁹⁾

Amenaza de parto pretérmino (APP) se definió como presencia de contracciones uterinas dolorosas regulares junto a modificaciones cervicales progresivas desde las 22 semanas hasta las 36+6 semanas de gestación con membranas amnióticas íntegras ⁽³⁰⁾

Rotura prematura de membranas ovulares (RPM): Es la rotura de las membranas ovulares antes del parto. ⁽³¹⁾

Restricción del crecimiento intrauterino (RCIU): Se define como la presencia de un peso fetal estimado (PFE) inferior al percentil 3; o la presencia de PFE inferior al percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas ⁽³²⁾

Tasa de óbito, definiéndose como la ausencia de signos vitales en un feto con un peso mayor o igual a 500 g y mayor o igual a 20 semanas de edad gestacional. ⁽³³⁾

Corticoides antenatales completos: cuando recibieron al menos un ciclo de corticoides completo con Betametasona 12 mg intramuscular, 2 dosis separadas de 24h o Dexametasona 6 mg intramuscular, 4 dosis separadas de 12 horas. ⁽³⁴⁾

Corionicidad del embarazo, la cual se valoró en la primera ecografía del embarazo o corroborando por la anatomía patológica de la placenta.

En vistas a evaluar los resultados perinatales, se valoró la edad gestacional (EG); utilizando las semanas de gestación cumplidas al momento del nacimiento calculada por fecha de última menstruación cierta segura y confiable, por ecografía precoz (antes de las 12 semanas de gestación) o calculada clínicamente en el recién nacido.

La vía de finalización del embarazo: por parto vaginal o cesárea.

Mortalidad neonatal, cuando se produce en los primeros 28 días de vida.

El peso al nacer. Se tomó en cuenta Peso del recién nacido al momento de nacimiento en gramos. Definiendo bajo peso al nacer un peso menor a 2500g

Se evaluó el peso para EG: Peso del recién nacido en gramos relacionado con la edad gestacional al momento del nacimiento. Definiéndose adecuado para la edad gestacional (AEG), los recién nacidos cuyo peso se encuentran entre el percentil 10-90, pequeño para la edad gestacional (PEG) los que se encuentran por debajo del percentil 10 y los grandes para la edad gestacional (GEG) los que están por encima del percentil 90. Se utilizó la aplicación Ped z que utiliza las curvas de Fenton.

El ingreso del recién nacido al sector de internación (incluye cuidados intensivos, intermedios y moderados).

La presencia de distintas complicaciones perinatales, entre ellas la Hemorragia intracerebral (HIC) definida como la hemorragia en la matriz germinal en cualquiera de sus estadios según clasificación de Papile.

La leucomalacia periventricular: representa la lesión del sistema nervioso central a modo de necrosis de la sustancia blanca.⁽³⁵⁾

Enterocolitis necrotizante (ECN): Síndrome clínico quirúrgico de causa multifactorial, caracterizado por daño, inflamación y necrosis del intestino. Se divide en tres estadios evolutivos según clasificación de Bell modificada. Se incluyeron los recién nacidos que se encontraban en cualquiera de estos estadios.⁽³⁶⁾

La presencia de ductus arterioso permeable (DAP): Estructura vascular fetal que comunica la aorta descendente con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda, diagnosticado más allá del tercer día de vida a través de signos clínicos y/o ecocardiográficos.⁽³⁷⁾

La necesidad de utilización de Nutrición parenteral: Número de recién nacidos que recibieron nutrición parenteral

Sepsis precoz: Hemocultivo positivo en las primeras 72 horas de vida.

Sepsis tardía: Hemocultivo positivo luego de las 72 horas de vida.

Enfermedad de membrana hialina (EMH): Dificultad respiratoria dada por el déficit de surfactante. Se consideró a los recién nacidos que recibieron tratamiento.⁽³⁸⁾

Malformación congénita: defecto estructural primario causado por un error localizado en la morfogénesis que lleva a una formación anómala de un tejido u órgano.⁽³⁹⁾

Análisis de datos

Se realizó una planilla predeterminada donde se incluyeron los datos extraídos del Sistema Informático Perinatal (SIP) de los nacimientos y embarazos múltiples entre el 2018 y el 2021, discriminando posteriormente entre los que fueron mediante TRA o espontáneos.

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se utilizaron indicadores de tendencia central (media, mediana, proporciones y tasas) Se calcularon

diferencias entre ambos grupos mediante Odds Ratio con intervalo de confianza al 95% en Open Epi.

Fuentes de datos

-La base de datos que se empleó fue la Historia Clínica neonatal y materna en formato electrónico y el Sistema Informático Perinatal de manera anónima.

Comité de ética

El estudio realizado fue aprobado por el comité de ética del Centro Hospitalario Pereira Rossell

No existe conflicto de intereses, este estudio no se encuentra financiado.

RESULTADOS

De 320 embarazos múltiples en el periodo 2018-2021, se encontraron 16 embarazos por TRA y se compararon con 48 embarazos múltiples espontáneos de manera aleatoria con iguales edades gestacionales (Relación 3:1), obteniendo una muestra de 64 embarazos.

El Grupo 1 incluyó 16 embarazos múltiples y 32 neonatos producto de TRA durante el 2018 – 2021. Mientras que el grupo 2 incluyó 48 embarazos múltiples espontáneos y 94 recién nacidos durante el 2018 – 2021. Se destaca el fallecimiento intrauterino de dos fetos incluidos en el estudio.

El total de nacimientos reportados en el CHPR fue de 6249 en el año 2018, de los cuales 84 fueron embarazos múltiples, en el año 2019 un total reportados de 5930 y 78 embarazos gemelares. En el año 2020 se reportó un total de 5914 de los cuales 92 fueron embarazos gemelares y por último en el año 2021 un total de 5823 nacimientos de los cuales 84 fueron embarazos múltiples .

Las caracterización de la población se describe en la Tabla 1

Tabla 1 - Caracterización de la población

Los valores de las distintas variables están representados en números absolutos, salvo el caso de la edad, y el porcentaje se encuentra entre paréntesis.

	Espontáneos (n 48)	TRA (n 16)
Edad materna (años)	22 (17-42)	34 (26-41)
Estado civil		
- unión estable	23 (47%)	9 (56%)
- soltera	11 (23%)	1 (6%)
- Casada	1 (2%)	4 (25%)
- Sin datos	13 (27%)	2 (12%)
Escolarización		
- Primaria	15 (31%)	4 (25%)
- Secundaria	32 (66%)	11 (68%)
- Terciaria	1 (3%)	1 (7%)
Etnia		
- blanca	35 (72%)	13 (81%)
- negra	4 (8%)	0
- indigena	1 (2%)	0
- mestiza	3 (6%)	1 (6%)
- sin datos	5 (10%)	2 (13%)
Tabaquismo activo		
- primer trimestre	15 (31%)	0
- segundo trimestre	10 (20%)	0
- tercer trimestre	8 (16%)	0
Tabaquismo pasiva		
- Primer trimestre	12 (25%)	1 (6%)
- Segundo trimestre	12 (25%)	1 (6%)
- Tercer trimestre	12 (25%)	1 (6%)

Drogas	0	0
Alcohol	0	0
Violencia	0	0
AP Hta	3 (6%)	1 (6%)
AP preeclampsia	10 (20%)	4 (25%)
Controles prenatales	7 (3-15)	10 (5-12)

La moda para la edad materna fue de 34 años en el grupo de TRA con un rango de 26- 41 y de 22 años en el grupo 1 con un rango de 17- 42. El 81% de las mujeres que se embarazaron por medio de alguna de las TRA fueron menores a 35 años, 13% fueron mujeres entre 35-39 años y 6% mayores o iguales a 40 años.

El 47% de las pacientes con embarazos gemelares espontáneos se encontraban en pareja con una unión estable, cifra similar al de las pacientes productos de TRA que representa el 56%. Un 2% de las pacientes del grupo 1, bajo matrimonio comparado a un 25% del segundo grupo. El 23% de las pacientes cursando embarazos gemelares espontáneos no se encontraban en pareja, declarándose solteras durante el embarazo comparado únicamente con un 6% de las pacientes productos de TRA.

En cuanto al nivel educativo, en el grupo 1, un 31% completaron únicamente primaria, comparado con un 25 % del grupo 2; el 66% de las pacientes cursando embarazos espontáneos completaron la secundaria, mientras que un 68% del grupo 2 la completo, En el primer grupo únicamente 1 paciente completo estudios terciarios al igual que en el grupo 2.

Ninguna de las pacientes que realizó técnicas de TRA era fumadora activa durante la gestación mientras que el 31% de las pacientes cursando embarazos gemelares espontáneos se expuso al tabaco de forma activa en el primer trimestre, un 20% lo hizo en el segundo trimestre y un 16% en el tercer trimestre. En el caso del grupo 2 únicamente 1 paciente, estaba expuesta al tabaco de forma pasiva durante el embarazo, mientras que un 25% de las gestantes del grupo 1 estuvo expuesta de forma pasiva al tabaco durante la gestación en los 3 trimestres

Ninguna paciente de ambos grupos estuvo expuesta a drogas, incluyendo alcohol, durante la gestación. Tampoco manifestaron situaciones de violencia durante la gestación.

En cuanto a los antecedentes personales, un 6 % de las pacientes que cursó embarazo gemelar espontáneo presentaban Hipertensión arterial crónica previo a la gestación y un 20% presentaban el antecedente de SPE en embarazos previos. Ambas cifras fueron similares para el grupo de pacientes que cursaron embarazos productos de TRA, un 6% eran hipertensas previo a la gestación y un 25% presentaban el antecedente de SPE en embarazos previos.

Al analizar el control obstétrico se puede evidenciar una moda de 7 controles para las pacientes cursando embarazos espontáneos con un rango de 3-15, comparado a 10 controles en los embarazos productos de TRA con un rango 5-12 controles .

Los resultados obstétricos se describen en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Variables obstétricas

Se encuentran los valores de las distintas variables en números absolutos y el porcentaje al cual corresponden entre paréntesis.

	Espontáneo (n48)	TRA(n16)	OR con IC
Estado hipertensivo del embarazo	13 (27%)	8 (50%)	2.692 (0.8-8,6)
Monocoriales	13 (27%)	0	n/c
DG	7 (14%)	7 (43%)	4.55 (1,27-16,25)
APP	11 (25%)	4 (23%)	1.12 (0,30-4,1)
Placenta previa	0	0	n/c
RPM	5 (10%)	1 (6%)	0,5 (0,06- 5,3)
Síndrome FTT	1 (1%)	0	n/c
RCIU	15 (31%)	3 (14%)	0,5 (0,125- 2,05)
EG al nacimiento	Mediana 35 (27-37)	Mediana 35 (27-37)	
Via de nacimiento			
- PV	4 (8%)	0	n/c

- CST	44 (92%)	16 (100%)	
Obito	2 (4%)	0	n/c
corticoides antenatales	28 (58%)	13 (81%)	3,09 (0.77-12,3)
ingreso al sector internación	32 (75%)	12 (68%)	1.5 (0.41-5.3)

Se observó que los embarazos por TRA presentaron un 43% de DG y 50% presentaron EHE comparado con los embarazos espontáneos los cuales presentaron 14% de DG y 27% de EHE. En cuanto a la amenaza de parto pretérmino (APP), se observó en un 25% de las pacientes en los TRA y un 23% en los espontáneos.

No se encontró como complicación gestacional la presencia de Placenta previa en ningún embarazo del estudio

Un 10% de las gestaciones gemelares espontáneas presentó como complicación una rotura prematura de membranas (RPM) mientras que en los embarazos gemelares de grupo 1 esta complicación se presentó en un 6% de los mismos.

En los embarazos espontáneos un 27% fueron monocoriales, sin embargo, en los embarazos productos de TRA no hubo monocoriales, siendo en el 100% de las pacientes analizadas de este grupo embarazos bicoriales. En concordancia con lo previamente expuesto, En los embarazos gemelares espontáneos se diagnosticó como complicación en un 2% de las gestaciones el STFF mientras que ninguna de las pacientes del Grupo 1 lo presentó

El 100% de los embarazos por TRA fueron finalizados por cesárea mientras que en el grupo de los espontáneos fue el 92%. La decisión de indicación de cesárea informada en la historia clínica en la gran mayoría de los casos fue por gemelaridad sin especificar la causa.

En el presente estudio se realizó al menos 1 ciclo de glucocorticoides (4 dosis de Dexametasona i/m por 4 dosis) en el 58% de los embarazos múltiples espontáneos y en el 81 (%)

La mediana para la edad gestacional de los recién nacidos fue de 34 semanas para los del Grupo 1 con un mínimo de 27 semanas y un máximo de 37 y una mediana para la edad gestacional de 32 semanas para los del grupo 2 con el mismo rango de EG que los TRA,.

En el grupo de los TRA no hubo óbitos, y en el grupo de embarazos espontáneos se observaron 2 óbitos. En cuanto al ingreso a sector de internación (cuidados especiales o unidad de cuidados intensivos) en el 75 % de las gestaciones al menos uno de los recién nacidos de embarazos múltiples productos de TRA y el 68% de los espontáneos.

Los resultados perinatales se describen en la **Tabla 3.**

Tabla 3 complicaciones perinatales.

Los valores están descritos en números absolutos y los porcentajes entre paréntesis

	Espontáneos (94)	TRA (32)	OR / IC
Mediana de peso al nacer	2090 (460-3600)	1595 (860-3230)	
Sepsis precoz	0	0	n/c
Sepsis tardía	2 (2%)	1 (3%)	
LPV	1 (2%)	0	n/c
HIC	4 (4)	0	n/c
DAP	8 (9%)	2 (7%)	
ECN	1 (1%)	0	n/c
EMH	24 (25%)	10 (62%)	1,32 (0.55-3,19)
Nutrición parenteral	25 (26%)	6 (19%)	
Malformaciones congénitas	2 (2%)	1 (3%)	
Muerte neonatal	1 (1%)	1 (3%)	

En el grupo de TRA se registró una muerte neonatal correspondiente al paciente con osteogénesis imperfecta, así como en el grupo de embarazos espontáneos se registró una muerte neonatal en un pretérmino con extremo bajo peso al nacer e hipertensión pulmonar severa refractaria al tratamiento.

En los recién nacidos de embarazos por TRA, la mediana de peso al nacer fue de 1595 gr con un peso máximo de 3230 gr y un mínimo de 860 gr, mientras que la

mediana de peso al nacer de recién nacidos del grupo de los espontáneos fue de 2090 gr con un peso mínimo de 460 gr y un máximo de 3600 gr.

En el grupo de los RN producto de TRA se observó que 80% de los recién nacidos fueron AEG y 13,3% PEG. En el otro grupo 84,5% de los recién nacidos fueron AEG y 14,3% fueron PEG.

En ninguno de los dos grupos hubo sepsis precoz. Ambos grupos presentaron casos de sepsis tardía, presentándose en 2 neonatos productos de embarazos espontáneos y un caso en el grupo 2. En el primer grupo los microorganismos aislados fueron: *Enterobacter Cloacae* y *Staphylococcus haemolyticus*. En el grupo producto de TRA el microorganismo aislado en el hemocultivo fue *Streptococo agalactiae*

Se presentó 1 neonato con ECN en el grupo proveniente de embarazos espontáneos, de 27 semanas de EG al nacimiento y 545g de peso al nacer, mientras que no hubo casos en el otro grupo.

Un único RN presentó Leucomalacia periventricular (LPV). Se trataba de un pretérmino de 30 semanas, paciente que también presentó como complicación una sepsis tardía. 4 pacientes presentaron hemorragia intracraneana (HIC) en pretérminos de 27 semanas en el grupo de embarazos espontáneos, mientras que el otro grupo no presentó ninguna de estas complicaciones.

El 7% de los pacientes productos de TRA presentaron DAP con repercusión hemodinámica y en el otro grupo el 9%. Todos recibieron tratamiento farmacológico y ninguno requirió tratamiento quirúrgico.

En el grupo de los TRA hubo un 33 % de EMH y un 20% de los recién nacidos recibieron nutrición parenteral, mientras que en el otro grupo correspondió un 28%. presentaron EMH al igual que la necesidad de nutrición parenteral

Dentro del grupo de embarazos productos de TRA se registró un paciente con osteogénesis imperfecta y uno con trisomía 21 y en el grupo de embarazos espontáneos se presentó un paciente con comunicación interauricular y uno con atresia de esófago tipo III.

DISCUSIÓN

En Uruguay, a diferencia del resto del mundo ^(1,3,40) no se ha visto un aumento de la gestaciones gemelares vs la tasa de natalidad general.

En nuestro estudio no pudimos demostrar un aumento de la morbilidad materno-neonatal, ya conocida en embarazos múltiples, secundaria al uso de TRA, así como plantean distintos autores que analizan dicha temática ^(1,41)

Es conocida la morbilidad aumentada secundaria a TRA en embarazos únicos mientras que la evidencia es controversial en los embarazos múltiples ⁽⁴¹⁾

En cuanto a la edad materna al momento del diagnóstico del embarazo es esperable una media menor para el grupo de embarazos espontáneos dado es menos frecuente la búsqueda de embarazo a menor edad y menor aun la utilización de TRA en estas pacientes, al igual que sucede en múltiples de los estudios analizados para nuestro trabajo ⁽⁴¹⁾. En un trabajo realizado por Obed y cols.⁽³⁾ que comparan los resultados perinatales de embarazos gemelares espontáneos o productos de técnica de reproducción asistida destacan una diferencia estadísticamente significativa entre la edad materna de ambos grupos, destacando que las del segundo grupo fueron de mayor edad.

El CHPR es un hospital de referencia y cuenta con una policlínica de control de embarazos de alto riesgo donde se realiza un seguimiento estricto de los mismo a través de un equipo multidisciplinario, incluyendo interconsultas con el equipo de Neonatología, discusión de casos clínicos y ateneos conjuntos.

El fin de dicho abordaje es la prevención de distintas patologías, su diagnóstico precoz y un adecuado seguimiento.

Uno de los hallazgos en nuestro estudio fue el número de controles de cada uno de estos embarazos, existiendo embarazos múltiples espontáneos que contaban únicamente con 3 controles lo que, según pautas nacionales (agregar aca alguna pauta de seguimiento) es considerado embarazo mal controlado.

A su vez la mediana de controles prenatales fue mayor en el grupo de embarazos productos de TRA lo cual podría ser una de las razones que disminuya los resultados adversos perinatales.

En cuanto al número de pacientes expuestas al consumo de tabaco el resultado obtenido en nuestro estudio era esperable dado según protocolo de realización de TRA es una condición necesaria según el FNR el cese del hábito previa a la autorización del procedimiento para las pacientes que van a necesitar un tratamiento de alta complejidad. ⁽⁴²⁾

Destacamos que en ninguna de las pacientes estudiadas existía documentación en las HCE de la presencia de violencia basada en género, consumo de drogas o alcohol, sabiendo que la presencia de las mismas aumentan el riesgo materno-perinatal y la incidencia de complicaciones obstétricas ⁽⁴³⁾

En cuanto a la incidencia de diabetes gestacional entre ambos grupos, un 43 % de las pacientes sometidas a TRA presentaron dicha complicaciones, comparado

a un 14 % en los embarazos espontáneos existiendo en la DG diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con un OR de 4.55 y un IC (95% 1.27- 16.25)

Si bien la diferencia entre ambos grupos en la incidencia de EHE no fue estadísticamente significativa con un IC (95% 0.8-8,6) se calculó un OR de 2.69. Esto se puede atribuir principalmente a que en el grupo de pacientes sometidas a TRA, la media de edad es mayor, por lo que presentan más riesgo de complicaciones maternas vinculadas a la edad. Esto podría ser una variable confundente, no pudiendo definir que las TRA per se, aumenten el riesgo de presentar alguna de estas patologías. Sin embargo, la DG y los EHE son más frecuentes en los embarazos múltiples, y particularmente en los que son por TRA, según describen autores de algunos artículos ^(1, 44, 45)

Destacamos que no encontramos en nuestro estudio ningún caso de placenta previa como complicación obstétrica en ninguno de los grupos.

En cuanto al APP se calculó un OR de 1.12 con un IC (95% 0,30-4,1) por lo cual la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo en un estudio realizado por Saccone y cols. que realizó un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 668 mujeres, demostró una mayor incidencia de parto de pretérmino en comparación a los embarazos múltiples biamnióticos concebidos de forma espontánea ⁽⁴⁶⁾.

En cuanto al diagnóstico de RPM no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con un OR de 0.5 y un IC (95% 0.06-5.3) al igual que demostró el estudio realizado por, Beltrán-Montoya J, y cols que no mostró diferencias significativas entre ambos grupos al comparar su incidencia ⁽⁴⁷⁾

En cuanto a la zigosidad, no encontramos en nuestro estudio ningún embarazo producto de TRA que sea monocorial. Sin embargo en el grupo 1 se destaca la presencia de 13 embarazos con estas características lo que corresponde a un 27% de las gestaciones estudiadas en este grupo. Si bien en general los monocoriales son menos frecuentes, representan aproximadamente el 15% de los embarazos gemelares, presentan más probabilidad de complicaciones perinatales como, síndrome de transfusión feto-fetal, anemia-policitemia, bajo peso al nacer, RCIU selectivo y muerte fetal. ^(14,44)

En Uruguay al momento de la realización de terapias de reproducción asistida de alta complejidad se utiliza la transferencia de blastocisto, destacando que la transferencia de blastocitos tiene una mayor tasa de nacidos vivos. Si bien puede aumentar el riesgo de embarazos gemelares monocigóticos, se ha visto que la transferencia de blastocitos tiene menor riesgo de embarazos gemelares. ⁽⁴⁸⁾

Con respecto al ingreso al sector de internación, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos con un OR 1.5 y un IC (95% 0.41-5.3). Similar a estos resultados se observó en el estudio realizado por Iwona Szymusik y cols quienes al comparar los RN de embarazos gemelares vs los RN de embarazos productos de TRA, identificaron igual proporción de ingresos a la unidad neonatal. Sin embargo, destacan un mayor promedio de días de internación en el grupo de embarazos espontáneos. y un aumento de la morbilidad asociada a dicha internación prolongada. La necesidad de estancia intrahospitalaria en unidades neonatales lo relacionan fundamentalmente con el bajo peso al nacer y la EG al nacimiento ⁽⁴⁹⁾

Esto podría explicar el mayor porcentaje de RCIU en el grupo de los espontáneos, por causa placentaria debido a mayor porcentaje de monocoriales en este grupo, con un 31% de RCIU en comparación con un 14% en los TRA, sabiendo que el RCIU afecta aproximadamente al 10% de los monocoriales. ⁽⁴⁴⁾

Si bien estos valores no son significativamente estadísticos con un OR de 0.5 y un IC (95% 0.125-2.05), llama la atención dicha diferencia.

En concordancia con lo previamente expuesto, destacamos la presencia de un unico caso de STFF en el grupo 1

Esta complicación aparece en hasta un 15 % de las gestaciones monocoriales. Las anastomosis vasculares presentes a nivel placentario pueden generar alteraciones hemodinámicas graves, insuficiencia cardiaca e incluso la muerte fetal intrauterina de alguno de los fetos con las complicaciones consecuentes. ⁽¹⁴⁾

En cuanto a la utilización de glucocorticoides, la evidencia afirma que es una medida eficaz para disminuir la mortalidad y morbilidad perinatal, disminuyendo la incidencia de distrés respiratorio, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante; complicaciones secundarias a la prematuridad ⁽⁵⁰⁾

En nuestro estudio recibieron al menos un ciclo de corticoterapia antenatal el 58% de las pacientes cursando embarazos múltiples espontáneos comparado con un 81% de las pacientes cursando embarazos productos de TRA. Diferencia no estadísticamente significativa con un OR de 3.09 y un IC (0.77-12.3)

Sin embargo podría interpretarse que su realización podría mejorar los resultados perinatales al disminuir la incidencia de complicaciones

Cabe recordar que tampoco existe evidencia exhaustiva sobre su realización de forma sistemática en todos los embarazos múltiples, salvo exista indicación por morbilidad asociada. ⁽⁵⁰⁾

En cuanto a la vía de finalización, en ambos grupos de pacientes la mayoría de los embarazos fueron finalizados por vía cesárea. Esto es similar a lo encontrado en

distintos estudios, que destacan el aumento de dicha intervención a nivel global no solo en los embarazos múltiples sino también en los embarazos únicos ⁽⁴¹⁾. Sin embargo existen estudios que demuestran mayor incidencia de cesáreas en el grupo de pacientes sometidas a terapias de reproducción asistida. ⁽⁴¹⁾

Al analizar la edad gestacional al momento del nacimiento no encontramos diferencias entre ambos grupos con una mediana de 35 semanas al momento del nacimiento. Esto discrepa con alguno de los estudios analizados como en el caso de un estudio realizado por Chen, H y cols ⁽⁴¹⁾ y Saccone, G y cols. ⁽⁴⁶⁾ quienes plantean es más frecuente el trabajo de parto de pretérmino y la menor EG al momento de nacimiento en los embarazos gemelares productos de TRA versus los embarazos gemelares espontáneos.

Destacamos que la mayoría de los nacimientos fueron embarazos de pretérmino, sabiendo que en el embarazo gemelar aumenta esta complicación con una tasa de nacimiento de pretérmino de hasta un 30-40% comparado a una tasa de 10% de los embarazos únicos ⁽¹¹⁾. La prematuridad es el factor que más influye sobre la morbimortalidad perinatal ⁽¹¹⁾ Esta complicación estuvo presente en ambos grupos, motivo por el cual podemos asociarlo al embarazo gemelar en si y no a un aumento del riesgo secundario a las TRA.

En concordancia con lo previamente expuesto, la incidencia de bajo peso al nacer fue elevada secundaria a la prematuridad. Si bien, la mayoría de los pacientes eran pesos AEG. La incidencia del BPN y la prematuridad aumenta el riesgo del resto de complicaciones evaluadas en nuestro estudio. Sin embargo, al igual que en un estudio realizado en México por Jorge Beltrán Montoya y cols. no se encontraron diferencias significativas en el peso al nacer entre ambos grupos al igual que tampoco la encontraron los estudios en la bibliografía utilizada. ⁽⁴⁷⁾

Ambos grupos presentaron 1 caso de sepsis tardía. En ambos casos se trataban de pacientes de pretérmino, de 30 semanas de edad gestacional con un bajo peso al nacer, lo cual no podemos definir existan diferencias entre ambos grupos. Las internaciones prolongadas en unidades neonatales especializadas, con la necesidad de realización de procedimientos invasivos aumentan el riesgo de aparición de dichas complicaciones.

Cuando valoramos la incidencia de muerte neonatal tampoco hubo diferencias entre ambos grupos destacando que en el grupo de TRA fue secundario a una malformación congénita mientras que en el grupo 1 fue secundaria a prematuridad extrema. Se destaca el nacimiento que pesó 450 g, con muy bajo peso al nacer y las complicaciones derivadas.

No encontramos diferencias significativas en la incidencia de malformaciones congénitas. Las patologías encontradas en nuestro estudio fueron en el grupo 1: Atresia esofágica y comunicación interauricular; mientras que en el grupo 2 hubo 1 recién nacido con osteogénesis imperfecta. A destacar, el RN con dicha patología

en el grupo 2 fue producto de un embarazo por FIV. Un estudio realizado en Polonia por Iwona Szymusik y cols. que compara 43 pacientes cursando embarazos gemelares productos de técnicas de reproducción asistida y 83 mujeres cursando embarazos gemelares espontáneos encontraron igual incidencia de malformaciones congénitas, destacando que las mismas fueron independientes a la técnica utilizada, al tipo de infertilidad de la paciente y al sexo del RN. ⁽⁴⁹⁾

En cuanto a la complicación neonatal más encontrada fue la EMH que si bien no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con un OR IC(95%) también lo fue en distintos estudios analizados como en el caso del estudio realizado por Moini ⁽⁴⁰⁾. que plantean que fue la causa más frecuente en conjunto con bajo peso al nacer de ingreso al sector de internación de los RN.

Con respecto a la incidencia de Hemorragia intracraneal, leucomalacia periventricular y la persistencia del ductus arterioso permeable la frecuencia obtenida en nuestro estudio fue muy baja, sabiendo que todas estas complicaciones aumentan a mayor prematuridad, por lo que estudios con mayor tamaño muestral deberían realizarse con el fin de obtener resultados estadísticamente significativos.

En cuanto a la debilidad este es un estudio observacional, en el cual se toman datos de historias clínicas que tal vez no todas fueron registradas de forma adecuada en vistas a una investigación; además destacamos el período de tiempo acotado del estudio y por tanto el número de embarazos por TRA analizados.

Otra limitante fue la falta de datos de algunas pacientes que por distintos motivos no pudimos acceder a sus HCE. A su vez, quisimos aumentar el período de tiempo estudiado siendo difícil el acceso a las historias clínicas de las pacientes previo al registro electrónico de las mismas.

En cuanto a las fortalezas del estudio, es de relevancia destacar que fue realizado en un centro de referencia nacional. Los datos y su análisis posterior fue realizado en conjunto con el equipo de Neonatología en vistas a realizar un análisis más exhaustivo y representativo de los datos

CONCLUSIONES

Este estudio concluye que los resultados maternos y perinatales son similares en embarazos gemelares espontáneos así como en los embarazos gemelares productos de terapias de reproducción asistida, no pudiendo demostrar un aumento de la morbilidad secundaria a las TRA.

En cuanto a las complicaciones obstétricas destacamos una mayor proporción de Diabetes y Estados hipertensivos del embarazo en las pacientes que cursan embarazos gemelares productos de terapia de reproducción asistida.

Es de relevancia mencionar que sería fundamental aumentar el tamaño muestral de nuestro estudio, su realización multicéntrica y aumentar el periodo de estudio en vistas a lograr resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos

Se destaca que el número de embarazos múltiples reportados en nuestro centro no se vio en aumento en los últimos años a diferencia de lo reportado a nivel mundial. La literatura refleja una tendencia en aumento muy marcada en los últimos años secundario a la utilización de terapias de reproducción asistida; destacando además que la mayor proporción de los embarazos múltiples en nuestro centro fueron embarazos espontáneos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podagrosi M, Roselli D, Moscarini M. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Mar;174:64-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.011. Epub 2013 Dec 15. PMID: 2440572
2. Kaveh M, Ghajarzadeh M, Davari Tanha F, Nayeri F, Keramati Z, Shariat M, Ghaheeri A. Pregnancy Complications and Neonatal Outcomes in Multiple Pregnancies: A Comparison between Assisted Reproductive Techniques and Spontaneous Conception. *Int J Fertil Steril.* 2015 Jan-Mar;8(4):367-72. doi: 10.22074/ijfs.2015.4175. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25780517; PMCID: PMC4355922
3. Israel Obed Carmona Ruiz, et col. Comparación de resultados perinatales entre gestaciones gemelares espontáneas y las provenientes de técnicas de reproducción asistida. *Rev. Iberoam. Fert Rep Hum,* 2016; 33; 19-24
4. Farquhar C, Marjoribanks J. Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 17;8(8):CD010537. doi: 10.1002/14651858.CD010537.pub5. PMID: 30117155; PMCID: PMC6953328.
5. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, Sigismondi C, Farina A. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jan;51(1):43-53. doi: 10.1002/uog.18930. PMID: 29114987
6. Fan C, Sun Y, Yang J, Ye J, Wang S. Maternal and neonatal outcomes in dichorionic twin pregnancies following IVF treatment: a hospital-based comparative study. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(10):2199-2207
7. Geisler ME, O'Mahony A, Meaney S, Waterstone JJ, O'Donoghue K. Obstetric and perinatal outcomes of twin pregnancies conceived following IVF/ICSI treatment compared with spontaneously conceived twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Oct;181:78-83. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.033. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25129152.

8. Beltrán MJ, Reyes ME, Cruz RE, et al. Resultados perinatales adversos en mujeres mexicanas con embarazos gemelares por reproducción asistida vs gemelares espontáneos. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(07):445-453.
9. Barcelona, F. M. F. (n.d.). Asistencia al embarazo y parto de gestaciones múltiples. *Medicina Fetal Barcelona*. Retrieved April 14, 2023, from <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-fetal/gestacion-multiple.html>
10. UpToDate. (n.d.). Retrieved April 14, 2023, from https://www.uptodate.com/contents/twin-pregnancy-overview?search=Twin+pregnancy+overview&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. SEGO. Guía de Asistencia Práctica Embarazo gemelar bicorial. *Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia*. 2016;59(1):43–57
12. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. (n.d.). Retrieved April 14, 2023, from <https://www.isuog.org/static/uploaded/d4948801-bf4b-4bd9-824d7354924471da.pdf>
13. Gustavo Rencoret, P. (2014). Embarazo Gemelar. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(6), 964–971. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(14\)70645-5](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(14)70645-5)
14. Monochorionic twin pregnancy, management (Green-Top Guideline No. 51). RCOG. (n.d.). Retrieved April 14, 2023, from <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/management-of-monochorionic-twin-pregnancy-green-top-guideline-no-51/>
15. Van Rumste. MBEIKMM. How are neonatal and maternal outcomes reported in randomised controlled trials (RCTs) in reproductive medicine? *Human Reproduction*. abril de 2014;29(6):1211–7.
16. Vidal DE. Esterilidad e infertilidad humanas Abordaje y tratamiento. *Farmacia científica* . septiembre de 2021;96–100
17. Mélodie, V.B., *Clinical Biochemistry* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
18. Multiple pregnancy following assisted reproduction (Scientific Impact Paper No. 22). RCOG. (n.d.). Retrieved April 14, 2023, from

<https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/scientific-impact-papers/multiple-pregnancy-following-assisted-reproduction-scientific-impact-paper-no-22/>

19. REDLARA. (2022). Disponible en <https://redlara.com/publicacoes.asp?MYPK3=RLA%2020%20anos>

20. Fondo Nacional de Recursos [Internet]. (2022). Disponible en http://www.fnr.gub.uy/noticia_rha_2022

21. Ley 19.167/2013. Disponible en: https://medios.presidencia.gub.uy/legal/2020/decretos/08/msp_74.pdf.

22. Tratamiento de la infertilidad humana mediante técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. Fondo Nacional de Recursos. Montevideo, Uruguay : s.n., 2018.

23. Sepúlveda JAM. Impacto de los tratamientos de reproducción asistida sobre los resultados maternos y perinatales. Universidad Autónoma de Barcelona; 2019.

24. Ministerio de Salud Pública (2014). Manual de Procedimientos para el Manejo Sanitario Reproducción Asistida según Ley 19.167/2013. Montevideo, Uruguay.

25. Asale, R.-, & Rae. (n.d.). *Etnia: Diccionario de la Lengua Española*. "Diccionario de la lengua española" - Edición del Tricentenario. Retrieved April 26, 2023, from <https://dle.rae.es/etnia>

26. *Diccionario de términos jurídicos*. Conceptos Jurídicos. (2023, March 20). Retrieved April 26, 2023, from <https://www.conceptosjuridicos.com/gt/>

27. *Ley N° 19580 - IMPO*. (n.d.). Retrieved April 26, 2023, from <https://www.impo.com.uy/bases/leyes/19580-2017>

28. Medicina Fetal Barcelona. Protocolo: Hipertensión y gestación. Disponible en: www.medicinafetalbarcelona.org

29. Medicina Fetal Barcelona. Protocolo: Diabetes gestacional. Disponible en: www.medicinafetalbarcelona.org

30. Medicina Fetal Barcelona. Protocolo: Amenaza de parto pretérmino. Disponible en: www.medicinafetalbarcelona.org

31. Medicina Fetal Barcelona. Protocolo: Rotura prematura de membranas a término y pretérmino. Disponible en: www.medicinafetalbarcelona.org
32. Medicina Fetal Barcelona. Protocolo: Defectos del crecimiento fetal. Disponible en: www.medicinafetalbarcelona.org
33. Archivos de Ginecología y Obstetricia. Recomendación para el estudio del óbito fetal de acuerdo a la revisión de Guías Clínicas. 2020; Volumen 58, número 1: 25–30
34. A. Bianchi, F. Blasina, K. Borda, E. Castillo, M. De Maria, V. Fiol, C. López, E. Mayans, M. Rodriguez, F. Silvera, H. Sobrero, N. Speranza, G. Tamosiunas, S. Viroga, G. Viturera. (2018). Glucocorticoides prenatales Documento Uruguayo de Consenso. Archivos de Ginecología y Obstetricia, 56, 1-64.
35. Richard A. Polin; Jeffrey M. Perlman. NEUROLOGY, Neonatology Questions and Controversies. In: NEUROLOGY, Neonatology Questions and Controversies. 2012 SECON. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012. p. 1–476.)
36. Rabasa, C. V. (2018). Enterocolitis necrotizante. En C. C. M. Martinez Ferro, Fetoneonatología Quirúrgica Volumen 1 (págs. 647-664). Buenos Aires: Ediciones Journal
37. Fernando Ballesteros Tejerizo, A. R. (2015). Ductus arterioso persistente y ventana aortopulmonar. En D. C. Brotons, Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente (págs. 229-239). Cardiología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid: CTO EDITORIAL, S.L.
38. Richard J. Martin, A. A. (2011). Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine. By mosby, inc., An affiliate of Elsevier, Inc.
39. Robert L. Nussbaum, Huntington F. Willard, Roderick R. McInnes. Thompson & Thompson, genética en medicina. 7a edición. Elsevier Masson; 2008.
40. Moini A, Shiva M, Arabipour A, Hosseini R, Chehrazi M, Sadeghi M. Obstetric and neonatal outcomes of twin pregnancies conceived by assisted reproductive technology compared with twin pregnancies conceived spontaneously: a prospective follow-up study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Nov;165(1):29-32. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07.008. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22884795.

41. Chen, H., Wan, Y., Xi, H., Su, W., Cheng, J., Zhu, C., Lv, J., Wu, X., & Zhao, J. (2019). Obstetric and perinatal outcomes of dizygotic twin pregnancies resulting from in vitro fertilization versus spontaneous conception: a retrospective study. *PeerJ*, 7, e6638. <https://doi.org/10.7717/peerj.6638>
42. Fondo Nacional de Recursos (2023): "Tratamiento de la Infertilidad Humana y Oncofertilidad mediante Técnicas de Reproducción Asistida de Alta Complejidad. Normativa de Cobertura". Recuperado de: https://www.fnr.gub.uy/wpcontent/uploads/2015/04/n_reproduccion_alta.pdf
43. Briozzo L, Viroga S. Abordaje obstétrico integral de la prematuridad y restricción del crecimiento fetal y su relación con las enfermedades crónicas del adulto. *Rev. Méd. Urug.* [Internet]. 1 [citado 19 de abril de 2023];36(1):85-2. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/504>
44. Javier Urbano Ortiz, J. M. (2012). Complicaciones del embarazo gemelar monocorial: claves para el diagnóstico y tratamiento. *Diag prenatal*, 23(3):93–101.
45. Mairead Black, S. Battacharya. (2010). Epidemiology of multiple pregnancy and the effect of assisted conception. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 15 (306 - 312).doi:10.1016/j.siny.2010.06.004
46. Saccone G, Zullo F, Roman A, Ward A, Maruotti G, Martinelli P, Berghella V. 2017. Risk of spontaneous preterm birth in IVF-conceived twin pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 21:1–8.
47. Beltrán-Montoya J, ReyesMuñoz E, Cruz-Rivera E, López-Villaseñor B, De la Jara-Díaz JF, Herrerías-Canedo T. Resultados perinatales adversos en mujeres mexicanas con embarazos gemelares por reproducción asistida vs gemelares espontáneos. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(7):445-453
48. Risk factors for monozygotic twinning after in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis Andrea Busnelli, M.D.,^a Chiara Dallagiovanna, M.D.,^{a,b} Marco Reschini, M.Sc.,^b Alessio Paffoni, Ph.D.,^c Luigi Fedele, M.D.,^{a,b} and Edgardo Somigliana, Ph.D.^{a,b} ^a Department of Clinical Sciences and Community Health, Università degli Studi di Milano, Milan; ^b Dipartimento per la Salute della Donna, del Bambino e del Neonato, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; ^c ART Unit, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Lariana, Como, Italy.

49. IVF versus spontaneous twin pregnancies – which are at higher risk of complications? Iwona Szymusik, Katarzyna Kosinska-Kaczynska, Dorota Bomba-Opon & Mirosław Wielgos 1st Department of Obstetrics and Gynecology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

50. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.
PROTOCOLO: CORTICOIDES PARA MADURACIÓN PULMONAR FETAL. 2022
feb.

51- Cunningham, F. G., & Williams, J. W. (2022). *Williams Obstetricia*. McGraw-Hill Education.