

Morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida

Morbidity in newborns conceived with the help of assisted reproductive techniques.

Sandra Bazán Godínez,¹ David Oldak Skvirsky,² Jorge Guillermo Pérez Tuñón,³ Kenia Lizeth Benítez Castro⁴

Resumen

OBJETIVO: Reportar la morbilidad en recién nacidos concebidos mediante alguna técnica de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, de cohorte retrolectiva efectuado mediante el análisis de los expedientes de pacientes que recibieron técnicas de reproducción asistida entre los meses de octubre de 2016 y diciembre de 2018 en un hospital privado de tercer nivel. Se revisaron los expedientes de sus respectivos recién nacidos en búsqueda de enfermedades diagnosticadas al nacimiento y hasta su alta del hospital.

RESULTADOS: Se estudiaron 69 madres y 95 recién nacidos. El promedio de edad de las madres fue de 36.9 años (límites: 19 y 54 años). En el 85.5% (59 de 69) de ellas se encontró, al menos, un antecedente de relevancia para la gestación, sobre todo hipotiroidismo (n = 9) y miomectomía (n = 7), como procedimiento quirúrgico. El 37% (n = 26) de los embarazos fueron gemelares. La media de semanas de gestación de los recién nacidos fue de 35.8 (límites 25.5 y 40.1); la media del peso al nacimiento fue de 2298 gramos (límites 780 y 4150 g). En 69 de los 95 recién nacidos (72.6%) se reportaron morbilidades al nacimiento: prematuridad (84.1%), hiperbilirrubinemia (36.2%) y síndrome de dificultad respiratoria (28.9%), que requirieron el ingreso a la unidad de cuidados intensivos de 20% de los neonatos debido, sobre todo a la prematuridad (18.9%) y síndrome de dificultad respiratoria (13.6%). La estancia hospitalaria promedio fue de 11.3 días (límites: 2 y 100), sin registro de fallecimientos.

CONCLUSIONES: Se observó una elevada incidencia (37%) de embarazos gemelares y prematuridad (84.1%); en la mayoría de los casos la morbilidad fue transitoria, sin secuelas permanentes ni fallecimientos de los recién nacidos estudiados.

PALABRAS CLAVE: Técnicas de reproducción asistida; enfermedades del recién nacido; anomalías congénitas.

Abstract

OBJECTIVE: To report morbidity in newborns conceived using any assisted reproductive technique.

MATERIALS AND METHODS: Observational, retrospective cohort study conducted by analysing the records of women who underwent assisted reproductive techniques in a private tertiary hospital between October 2016 and December 2018. The records of their respective newborns were reviewed for conditions diagnosed at birth and up to hospital discharge.

RESULTS: Sixty-nine mothers and 95 neonates were studied. The mean age of the mothers was 36.9 years (range: 19 to 54 years). In 85.5% (59 of 69) at least one pregnancy-related medical history was found, mainly hypothyroidism (n = 9) and myomectomy (n = 7) as a surgical procedure. Thirty-seven per cent (n = 26) of the pregnancies were twins. The mean gestational age of the newborns was 35.8 weeks (range 25.5 and 40.1); the mean birth weight was 2298 grams (range 780 and 4150 g). Birth morbidity was reported in 69 of the 95 newborns (72.6%): prematurity (84.1%), hyperbilirubinaemia (36.2%), and respiratory distress syndrome (28.9%). 20% of the newborns required

¹ Pediatra y neonatóloga, Hospital Pediátrico Tacubaya, Ciudad de México.

² Pediatra y neonatólogo, jefe del servicio de Neonatología, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

³ Pediatra y toxicólogo clínico, jefe del Centro Toxicológico, Hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan, Estado de México.

⁴ Alta especialidad en infertilidad y técnicas de reproducción asistida, Centro Mexicano de Fertilidad Doctor Alberto Kably, Huixquilucan, Estado de México.

Recibido: 10 de febrero de 2022

Aceptado: 17 de agosto 2023

Correspondencia

Sandra Bazán Godínez
sandy_bg@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Bazán-Godínez S, Oldak-Skvirsky D, Pérez-Tuñón JG, Benítez-Castro KL. Morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida. Acta Pediatr Méx 2023; 44 (6): 432-439.

admission to the intensive care unit, mainly because of prematurity (18.9%) and respiratory distress syndrome (13.6%). The mean hospital stay was 11.3 days (limits: 2 and 100), and no deaths were recorded.

CONCLUSIONS: There was a high incidence (37%) of twin pregnancies and prematurity (84.1%); in most cases the morbidity was transient, with no permanent sequelae or deaths in the neonates studied.

KEYWORDS: Assisted reproductive techniques; Newborn Diseases; congenital abnormalities.

ANTECEDENTES

La infertilidad es la incapacidad para conseguir un embarazo viable luego de coitos regulares durante al menos dos años.¹ Su incidencia se calcula en alrededor del 10% para parejas de países desarrollados. No obstante, no se ha registrado un incremento absoluto en la incidencia de infertilidad.

En la última década se ha incrementado la cantidad de consultas a las clínicas de reproducción asistida, lo que suele atribuirse a factores psicosociales: deseo de concebir a una edad más avanzada, lo que con frecuencia obedece a las actividades académicas o laborales de la madre o de ambos padres. También han jugado un papel importante los factores individuales: consumo de alcohol, tabaco u otras sustancias capaces de modificar la calidad del semen y con ello reducir la fertilidad en el hombre. Otro factor reconocido es la tendencia a la modificación de la conducta sexual hacia una mayor frecuencia del coito y mayor cantidad de parejas sexuales, lo que trae consigo un incremento en el uso de métodos anticonceptivos, además de un mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual.²⁻⁵ Finalmente, la eliminación gradual de tabúes acerca de la fertilidad asistida, el perfecciona-

miento y la difusión de los métodos utilizados han dado como resultado un incremento en la cantidad de procedimientos de este tipo.⁵

Entre las causas más frecuentes de infertilidad en hombres están: la oligospermia, las alteraciones en la viscosidad o el volumen del semen y las alteraciones en la motilidad espermática. En el caso de las mujeres, las principales alteraciones son las afecciones ováricas, endometriosis, adherencias o enfermedad tubárica. Alrededor del 40% de las parejas suelen tener más de un problema que afecta su fertilidad y hasta en el 15% no se consigue identificar alguna causa.⁶

Gracias a las técnicas de reproducción asistida se calcula que se han registrado más de cinco millones de nacimientos en el mundo.⁷ Pese a ello, la investigación en torno a las técnicas de reproducción se ha centrado en su eficacia, en las tasas de pérdida temprana del embarazo o gestaciones múltiples, con pocos reportes concernientes al estado de salud de los recién nacidos.

Por lo anterior, el objetivo del estudio fue: conocer la morbilidad de recién nacidos concebidos mediante alguna técnica de reproducción asistida en un hospital privado de tercer nivel del Estado de México.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, de cohorte retrolectiva efectuado mediante el análisis de los expedientes de mujeres que recibieron técnicas de reproducción asistida en un hospital privado de tercer nivel entre los meses de octubre de 2016 a diciembre de 2018. Se revisaron los expedientes de sus respectivos recién nacidos en búsqueda de enfermedades diagnosticadas al nacimiento y hasta su alta del hospital.

La información de los recién nacidos se analizó con especial enfoque en las causas de morbilidad y su seguimiento hasta el momento del alta hospitalaria. La información analizada incluyó: antecedentes de la madre, técnica de reproducción asistida aplicada. De los recién nacidos se registraron: género, semanas de gestación, vía de nacimiento, tipo de maniobras de reanimación y causas de morbilidad. La información reunida se ingresó a una base de datos y se analizó con el programa estadístico SPSS versión 17. La investigación contó con la aprobación del Comité de Ética de la institución participante, con folio: HAL361/2020 y fecha: 19 de octubre de 2020.

RESULTADOS

Se estudiaron 69 madres y 95 recién nacidos. El promedio de edad de las madres fue de 36.9 años (límites: 19 y 54 años). En el 85.5% (59 de 69) de ellas se encontró, al menos, un antecedente de relevancia para la gestación, sobre todo hipotiroidismo (n = 9) y miomectomía (n = 7), como procedimiento quirúrgico. El 37% (n = 26) de los embarazos fueron gemelares. La media de semanas de gestación de los recién nacidos fue de 35.8 (límites 25.5 y 40.1); la media del peso al nacimiento fue de 2,298 gramos (límites 780 y 4,150 g). En 69 de los 95 recién nacidos (72.6%) se reportaron morbilidades al nacimiento: prematuridad (84.1%), hiperbilirrubinemia (36.2%) y síndrome de dificultad respiratoria (28.9%), que requirieron el ingreso a la unidad

de cuidados intensivos de 20% de los neonatos debido, sobre todo, a la prematuridad (18.9%) y síndrome de dificultad respiratoria (13.6%). La estancia hospitalaria promedio fue de 11.3 días (límites: 2 y 100), sin registro de fallecimientos.

Los tratamientos de reproducción asistida aplicados fueron (**Cuadro 1**), en el 75.4% (n = 52) fertilización *in vitro*, 20.3% (n = 14) inyección intracitoplasmática de espermatozoides, 2.9% (n = 2) inseminación artificial y 1.4% (n = 1) estimulación ovárica. Se optó por la ovodonación en 36.2% de los casos (n = 25). A partir de ellas se consiguieron embarazos únicos en el 62.3% de los casos (n = 43) y gemelares en el 37.6% (n = 26). Los embarazos se lograron en el segundo intento en el 50.7% de los casos (n = 35), mientras que el 34.8% lo consiguió al primer intento (n = 24) y el 14.4% luego de tres o más intentos (n = 10).

Del total de recién nacidos el 17.8% se obtuvieron por parto (n = 17) y 82.1% por cesárea (n = 78), con una media de semanas de gestación de 35.8 (límites: 25.5 y 40.1) y peso medio de 2,298 gramos (límites: 780-4,150), el 61% fueron prematuros (n = 58) de los que, a su vez, se clasificaron en función de las semanas de gestación en: prematuros tardíos (34-36.6 semanas), donde se incluyó al 74.1% de ellos (n = 43); prematuros moderados (32-33.6 semanas), con el 12.1% (n = 7); muy prematuros (28-31.6 semanas), con el

Cuadro 1. Técnicas de reproducción asistida aplicadas

Técnica empleada	Total	Porcentaje
Fertilización <i>in vitro</i> (FIV)	52	75.4
Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI)	14	20.3
Inseminación artificial (IA)	2	2.9
Estimulación ovárica	1	1.4
Ovodonación	25	36.2

La ovodonación ocurre en conjunto con otra técnica de reproducción asistida (FIV, ICSI, etc.)

8.6% (n = 5) y prematuros extremos (27.6 semanas o menos) con el 5.2% (n = 3). El 18.9% de los recién nacidos requirió maniobras avanzadas de reanimación (n = 18).

Al 61.1% de recién nacidos se les administró, al menos, un ciclo de presión positiva intermitente (n = 11), mientras que en el 27.8% fue necesaria la intubación endotraqueal (n = 5) y al 11.1% se le colocó un CPAP nasal (n = 2). Los embarazos gemelares fueron prematuros en el 96.2% (n = 52), contrario a lo ocurrido con la mayoría de los embarazos únicos, de los que el 81.4% (n = 35) llegó a término.

En relación con la morbilidad, en el 72.6% de los recién nacidos se identificó, al menos, una afección (n = 69), se establecieron 27 diagnósticos diferentes (**Cuadro 2**) entre ellos, el más representativo fue la prematurez en el 84.1% de los casos (n = 58), seguido de hiperbilirrubinemia con 36.2% (n = 25) y el síndrome de dificultad respiratoria en el 28.9% (n = 20), de los que 20.2% correspondieron a taquipnea transitoria del recién nacido (n = 14) y 8.7% a déficit de surfactante (n = 6). Otras causas de morbilidad incluyeron: peso bajo para la edad gestacional (24.6%, n = 17), restricción del crecimiento intrauterino (17.4%, n = 12), hipoglucemia (11.6%, n = 8), persistencia de conducto arterioso (8.7%, n = 6), anemia del prematuro (8.7% n = 6) y malformaciones congénitas (3.1%, n = 3), que consistieron en: agenesia renal izquierda, hidronefrosis izquierda e hidrotórax, respectivamente. Derivado de lo anterior solo el 57.9% de los recién nacidos pasó a cunero fisiológico (n = 55), mientras que el 22.1% (n = 21) ingresó a la unidad de cuidados intermedios neonatales, principalmente con los diagnósticos de prematurez (85.7%, n = 18), hiperbilirrubinemia (55%, n = 10) y síndrome de dificultad respiratoria (33.3%, n = 7), mientras que el 20% (n = 19) lo hizo a la unidad de terapia intensiva neonatal, donde los diagnósticos más frecuentes fueron prematurez (94.7%, n = 18) y síndrome de

Cuadro 2. Morbilidad neonatal

Causas de morbilidad	Total	Porcentaje
Prematurez (total)	58	61.1
Tardía	43	74.1*
Moderada	7	12.1*
Muy prematura	5	8.6*
Extrema	3	5.2*
Hiperbilirrubinemia	25	36.2
Síndrome de dificultad respiratoria	20	29.0
Peso bajo para la edad gestacional	17	24.6
Taquipnea transitoria del recién nacido	14	20.3
Restricción del crecimiento intrauterino	12	17.4
Hipoglucemia	8	11.6
Enfermedad de membrana hialina	6	8.7
Persistencia del conducto arterioso	6	8.7
Anemia del prematuro	6	8.7
Apnea del prematuro	5	7.2
Periodo transicional prolongado	4	5.8
Foramen oval permeable	4	5.8
Malformaciones congénitas	3	4.3
Hernia umbilical	3	4.3
Conjuntivitis	3	4.3
Sepsis temprana	3	4.3
Hernia inguinal	2	2.9
Displasia broncopulmonar	2	2.9
Hipertensión pulmonar	2	2.9
Otras: Peso alto para la edad gestacional, hipotermia, sepsis tardía, infección de vías urinarias, tuberculosis, enterocolitis necrotizante y reflujo gastroesofágico (1 caso por cada padecimiento)	7	9.8

*El porcentaje corresponde al total de pacientes prematuros.

dificultad respiratoria (68.4%, n = 13), con deficiencia de surfactante en 6 pacientes (31.5% de los ingresos a cuidados intensivos). Por último, se registró una estancia promedio de los recién nacidos de 11.3 días (límites: 2 a 100), sin que ocurrieran muertes.

DISCUSIÓN

Desde el primer nacimiento concebido mediante técnicas de reproducción asistida en 1992,

la cantidad de nacimientos logrados mediante estos procedimientos se ha incrementado en todo el mundo. Pese a ello es difícil determinar si esto tiene repercusión en la salud del recién nacido concebido mediante procedimientos de reproducción asistida debido a que el tipo de fecundación no suele ser interrogado de manera dirigida en la historia clínica de los pacientes pediátricos, sobre todo si el curso perinatal transcurre sin contratiempos. Además, gran parte de los estudios de reproducción asistida se han orientado a evaluar su efectividad y la morbilidad materna y, en especial, la obstétrica. A partir de los estudios que han comparado la morbilidad en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida con la de los concebidos espontáneamente se ha identificado un aumento en la incidencia de parto prematuro, bajo peso o talla baja para la edad gestacional en los concebidos con técnicas de reproducción.⁸⁻¹³

Por lo que se refiere a los antecedentes de las madres, en este estudio se encontró un predominio de edad mayor a 35 años (53.6%) y un nivel educativo de licenciatura o superior (86.8%), lo que coincide con lo reportado en la bibliografía.^{5,9,10,13-15}

En cuanto a enfermedades, el 85.5% de las madres tenía antecedentes patológicos previos al embarazo, sobre todo hipotiroidismo en 13%. Esta enfermedad también se encontró entre las más frecuentes, según lo reportado en la bibliografía.^{10,11,14-17} En los reportes bibliográficos también puede advertirse una alta incidencia de diabetes e hipertensión arterial, que no fueron representativas en el grupo estudiado. En los ensayos citados no se hace referencia al antecedente de procedimientos del tipo de: legrado instrumentado, histeroscopia y miomectomía, que sí se encontraron en la población estudiada y pueden ser relevantes al relacionarse con posibles trastornos de la concepción.

En referencia a las técnicas reproductivas, el 75.4% de los casos se concibieron mediante fertilización in vitro, seguidos de ICSI (20.3%) lo que, a su vez, coincide con lo reportado en la bibliografía que, además, muestra un incremento paulatino de la fertilización in vitro en los últimos años.^{18,19}

Gran parte de los embarazos fueron gemelares (55%), lo que coincide con lo comentado por distintos autores, quienes reportan un aumento de embarazos gemelares posterior a los procedimientos de reproducción asistida, esto debido a la hiperestimulación ovárica o a una transferencia de múltiples embriones para lograr mejores tasas de embarazo.²⁰ A este respecto, en países con alta frecuencia de embarazos múltiples, del 30 al 50% de los embarazos gemelares y el 75% de los embarazos triples ocurren después de un tratamiento de infertilidad.²¹ Por su parte, en México, Delgado encontró en el periodo de 1996 a 2000 en una institución de tercer nivel una incidencia de embarazos gemelares de entre 4.8 y 6.5%, porcentajes que se incrementaron hasta el 10% para el periodo de 2001 a 2010 en la misma institución, lo que aún está muy por debajo de la incidencia encontrada en nuestro estudio que incluyó solo pacientes concebidos con técnicas de reproducción.²²

Con respecto al nacimiento, al igual que lo reportado en la bibliografía, se observó un porcentaje elevado de nacimientos por cesárea (82.1%),^{14,15,22-24} de fetos únicos (64%), y gemelares (96.2%), las principales causas reportadas fueron: cesárea en embarazos gemelares, prematuridad y restricción del crecimiento intrauterino.

Al analizar las semanas de gestación se encontró que la incidencia de prematuridad en nuestros pacientes fue del 61%, de los que predominaron los prematuros tardíos con 74.1%, seguidos de los prematuros moderados con 12%. La mayoría de pacientes prematuros fueron gestaciones

gemelares (96.2% de las gestaciones gemelares fueron prematuros), lo que coincide con los hallazgos reportados por diversos autores en estudios equiparables,^{8,10-13,15,25} en los que la mayor incidencia de prematuridad se relacionó, también, con un incremento en la morbilidad. En este sentido se reporta que en los embarazos gemelares la frecuencia de prematuridad es cinco veces mayor, en comparación con el embarazo único.²¹ En nuestro estudio el 100% de los embarazos gemelares fueron dicoriales-diamnióticos lo que, a su vez, concuerda con lo reportado en la bibliografía.²⁶

El 73% de los recién nacidos tuvo algún tipo de morbilidad al nacimiento, la más frecuente fue la prematuridad (84.1%), seguida de ictericia neonatal (36.2%), síndrome de dificultad respiratoria (29%), peso bajo para la edad gestacional (24.6%), restricción del crecimiento intrauterino (17.4%) e hipoglucemia (11.6%), lo que concuerda con lo reportado por otros autores, con un incremento en la incidencia de prematuridad, en conjunto con las morbilidades asociadas a ésta en pacientes concebidos mediante reproducción asistida^{11-16,25-30} y contrasta con los hallazgos en la población general. En Estados Unidos se reporta que el 12% de los nacimientos son prematuros, mientras que en México el Instituto Nacional de Perinatología reporta una incidencia de prematuridad del 19.7%.³¹

En relación con los defectos congénitos, algunos autores han reportado un mayor riesgo en pacientes nacidos mediante técnicas de reproducción;^{11,27,28} sin embargo, en nuestro hospital el 3.1% de los pacientes tuvo alguna anomalía congénita, lo que es equiparable a lo reportado en la población general por la Organización Mundial de la Salud (3%).³² En este contexto, entre las principales malformaciones reportadas en la bibliografía se encuentran los defectos del tubo neural, atresia esofágica, onfalocele, hipospadias, alteraciones cardíacas y síndromes

genéticos; sin embargo, en nuestro estudio las malformaciones reportadas fueron: agenesia renal izquierda, hidronefrosis izquierda, e hidrotórax.^{28,29}

Por último, el 20% de los recién nacidos ingresó a la unidad de cuidados intensivos, sobre todo por prematuridad y síndrome de dificultad respiratoria, porcentaje similar al comunicado por Caserta¹¹ (en su estudio 28% de los pacientes concebidos con el auxilio de técnicas de reproducción); por su parte, en otro hospital privado en la Ciudad de México se reportó que el 14.3% de los neonatos concebidos con el auxilio de técnicas reproductivas ingresaron a cuidados intensivos.¹⁴

CONCLUSIONES

En la población analizada los hallazgos respecto a la morbilidad neonatal registrada en recién nacidos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida son equiparables a lo reportado por otros autores. Está demostrado que las técnicas de reproducción asistida ofrecen una elevada incidencia de embarazos gemelares y prematuridad; sin embargo, en nuestro estudio, en la mayoría de los casos, la morbilidad fue transitoria y tuvo un comportamiento benigno, además de que no se registraron fallecimientos o secuelas permanentes en alguno de los recién nacidos. Por ello se considera que las técnicas de reproducción asistida podrían ser una buena alternativa en toda pareja que no consiga el embarazo de forma espontánea, e idealmente deberían estar al alcance de toda la población.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a los doctores Alberto Kably Ambe y Alejandro Sánchez Aranda las facilidades otorgadas para la revisión de los expedientes de las pacientes que concibieron mediante técnicas de reproducción asistida.

REFERENCIAS

1. The ESHRE Capri Workshop. Infertility revisited: The state of the art today and tomorrow. The ESHRE Capri Workshop. European Society for Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod 1996; 11(8): 1779-807.
2. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: Incidence and trends. Fertil Steril 1991; 56 (2): 192-3.
3. Gnath C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. Hum Reprod 2003; 18 (9): 1959-66.
4. Shahnaz A, Anwar A. Infertility: A Review on Causes, Treatment and Management. Women's Health Gynecol 2016; 2 (6): 1-5.
5. Brugo OS, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la Infertilidad. Rev Col Gin Obst 2003; 54 (4): 227-47.
6. Matorras WR, Hernández HJ (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007: 6-13.
7. Coward K, Wells D. Textbook of Clinical Embryology. 1a ed. New York: Cambridge University Press, 2013.
8. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from *in vitro* fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. Fertil Steril 2004; 82 (6): 1514-20.
9. Ballesta CA, Gomez SJ, Rodriguez AJ, Ortíz EI, Hernández MA. Obstetric and perinatal complications associated with assisted reproductive treatment in Spain. J Assist Reprod Genet 2019; 36 (12): 2435-45.
10. Lei LL, Lan YL, Wang SY, Feng W, Zhai ZJ. Perinatal complications and live-birth outcomes following assisted reproductive technology: a retrospective cohort study. Chin Med J (Engl) 2019; 132 (20): 2408-16.
11. Caserta D, Bordi G, Stegagno M, Filippini F, Podragosi M, Roselli D, et al. Maternal and perinatal outcomes in spontaneous versus assisted conception twin pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 174: 64-9.
12. 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 2018; 51 (1): 43-53.
13. Da Silva SG, Da Silveira MF, Bertoldi AD, Domingues MR, Dos Santos IDS. Maternal and child-health outcomes in pregnancies following Assisted Reproductive Technology (ART): a prospective cohort study. BMC Pregnancy and Childbirth 2020; 20 (1): 106.
14. Moguel HA, Tietzsch EP, Iglesias LJ, Bernárdez ZI, Ramírez HJL, Braverman BA. Complicaciones neonatales asociadas a técnicas de reproducción asistida en el Hospital Español de México. Rev Mex Pediatr 2017; 84 (5): 182-88.
15. Barda G, Gluck O, Mizrahi Y, Bar JA. A comparison of maternal and perinatal outcome between *in vitro* fertilization and spontaneous dichorionic-diamniotic twin pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med 2017; 30 (24): 2974-77.
16. Zhu L, Zhang Y, Liu Y, Zhang R, Wu Y, Huang Y, et al. Maternal and Live-birth Outcomes of Pregnancies following Assisted Reproductive Technology: A Retrospective Cohort Study. Sci Rep 2016; 6: 35141.
17. Lin D, Li P, Fan D, Chen G, Wu S, Ye S, et al. Association between IVF/ICSI treatment and preterm birth and major perinatal outcomes among dichorionic-diamniotic twin pregnancies: a seven-year retrospective cohort. Acta Obstet Gynecol Scand 2021; 100 (1): 162-9.
18. Maher E. Imprinting and assisted reproductive technology. Hum Mol Genet 2005; 14 (1): 133-8.
19. Sanchis CA, Marcos PB, García J, Morales MM, Suarez V, Abeledo GA, et al. Características de los recién nacidos tras fecundación *in vitro*. An Pediatr (Barc) 2009; 70 (4): 333-9.
20. Meyer R, Orvieto R, Israel A, Mohr-Sasson A, Timerman Y, Gorodesky T, et al. Outcomes of singleton versus twin pregnancies in the fifth and sixth decades. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2018; 231: 255-61.
21. Blondel B, Kaminski M. Trends in the occurrence, determinants, and consequences of multiple births. Semin Perinatol 2002; 26 (4): 239-49.
22. Delgado BA, Morales BD. Epidemiología del embarazo gemelar doble en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Perinatol Reprod Hum 2013; 27 (3): 153-60.
23. Kor-anantakul O, Suwanrath C, Suntharasaj T, Getpook R, Leetanaporn L. Outcomes of multifetal pregnancies. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33 (1): 49-55.
24. Allen VM, Wilson RD, Cheng A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. J Obstet Gynaecol Can 2006; 28 (3): 220-50.
25. McDonald S, Han Z, Mulla S, Ohlsson A, Beyene J, Murphy KE. Preterm birth and low birth weight among *in vitro* fertilization singletons: A systematic review and meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 148 (2): 105-13.
26. Torres TC, Pérez BG, Benavides SJA, Guzmán HME, Hernández AE. Prevalencia y complicaciones del embarazo gemelar monocorial biamniótico. Ginecol Obstet Mex 2010; 78 (3): 181-6.
27. Hanevik H, Hessen D, Sunde A, Breivik J. Can IVF influence human evolution? Hum Reprod 2016; 31 (7): 1397-402.
28. Giorgione V, Parazzini F, Fesslova V, Cipriani S, Candiani M, Inversetti A, et al. Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 73 (6): 331-2.
29. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformation in children born after *in vitro* fertilization. Hum Reprod 2002; 17 (5): 1391-8.

30. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yangs TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after *in vitro* fertilization/ intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2017; 295 (2): 285-301.
31. Fernández CLA, Curiel LG, Delgadillo AJM, Salinas RV. Evaluación de la morbi-mortalidad neonatal con el uso de esteroides prenatales. Perinatol Reprod Hum 2005; 19 (3-4): 133-40.
32. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es. Acceso: 18 de enero 2021.