

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**CORRELACIÓN DE LA EDAD CON LOS RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN PACIENTES SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO, EN
EL CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC**

CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

M. C. ROGELIO PADILLA VELÁZQUEZ

DIRECTOR DE TESIS

E. EN G.O DAVID BLANCO CHAVEZ

ASESOR DE TESIS

M. EN. C. M. JAIME TORAL LOPEZ

REVISORES:

E. EN G.O. JULIO CÉSAR PEDROZA GARCÍA

E. EN G.O. MARCELINO HERNÁNDEZ VALENCIA

E. EN G.O. ISIDRO ROBERTO CAMACHO BEIZA

E. EN M.C.O GERARDO EFRAÍN TÉLLEZ BECERRIL

TOLUCA DE LERDO, MEXICO 2019

Resumen.....	5
Summary	6
Marco Teórico.....	8
Planteamiento del Problema.....	10
Hipótesis.....	19
Objetivo General.....	20
Material y Métodos.....	22
Criterios de Selección.....	22
Diseño de estudio.....	23
VARIABLES.....	23
Consideraciones éticas.....	27
Resultados.....	31
Bibliografía.....	39

TITULO:

**“CORRELACION DE LA EDAD CON LOS RESULTADOS PERINATALES
ADVERSOS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A FETILIZACIÓN, EN EL
CENTRO MÉDICO ISSEMYM ECATEPEC”**

CORRELACION DE LA EDAD CON LOS RESULTADOS PERINATALES ADVERSOS EN LOS PACIENTES SOMETIDOS A FETILIZACIÓN IN VITRO, EN EL CENTRO MEDICO ISSEMYM ECATEPEC

RESUMEN:

INTRODUCCIÓN: Se define como infertilidad a la falta de embarazo luego de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva

La esterilidad puede ser primaria, si la pareja nunca ha logrado un embarazo, o secundaria, si tras haber tenido un hijo o aborto, no logra volver a concebir

Técnicas de Reproducción Asistida Humana (TRAH) Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana surgen con el objetivo principal de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazo viable. Son tecnologías en constante cambio. No existe consenso internacional para establecer claramente los algoritmos diagnósticos y para el uso óptimo de los tratamientos disponibles.

OBJETIVO: Realizar un análisis estadístico entre la edad y los resultados perinatales adversos, en pacientes que son sometidas a Fertilización con transferencia de embriones en el centro médico ISSEMYM Ecatepec.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio Observacional, Descriptivo, retrospectivo. Se incluyeron las pacientes referidas al CMIE, con diagnóstico de embarazo por fertilización in vitro, y se analizaron los resultados perinatales.

RESULTADOS: se obtuvo una muestra total de 70 pacientes, y para obtener una relación de 1:1 se obtuvo 35 expuestos, y 35 no expuestos. Se observó una asociación con el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, diagnosticándose en 17 pacientes del total de la muestra (24%) en las embarazadas de la cohorte de no expuestas se presentaron 6 casos, (17 %) y en las embarazadas de la cohorte expuesta se presentaron 11 casos (31%), Para enfermedad hipertensiva se calculó una RR, de 4.2, estadísticamente significativa con IC 9%, considerando toda la entidad de enfermedad hipertensiva del embarazo y sus número de casos se observó una incidencia de 48% en la cohorte de expuestos, y 11% en la cohorte de no expuestos.

Conclusiones: se encontraron mayores resultados perinatales adversos, para las variables de diabetes mellitus y enfermedad hipertensiva. En el grupo de edad mayor de 35 años, es importante la vigilancia estrecha en este grupo etario por las comorbilidades asociadas a estas patologías.

Palabras clave: Fertilización in vitro, resultados perinatales adversos

CORRELATION OF THE AGE WITH THE PERINATAL ADVERSE OUTCOMES , IN THE PATIENTS WHO DONE A FERTILIZATION IN VITRO, IN THE MEDICAL CENTER ISSEMYM ECATEPEC.

SUMMARY:

INTRODUCTION : infertility is defined as lack of pregnancy after 12 months of regular sexual intercourse without contraceptive protection Sterility can be primary, if the couple has never achieved a pregnancy, or secondary, if after having had a child or miscarriage, can not conceive again Techniques of Human Assisted Reproduction (TRAH) Techniques of Human Assisted Reproduction arise with the main objective of maximizing the possibilities of fertilization and viable pregnancy. They are technologies in constant change. There is no international consensus to clearly establish the diagnostic algorithms and for the optimal use of the available treatments.

OBJECTIVE:

To perform a statistical analysis between age and adverse perinatal outcomes, in patients undergoing Fertilization with embryo transfer in the medical center ISSEMYM Ecatepec.

MATERIAL AND METHOD:

Observational, Descriptive, retrospective study. We included patients referred to the CMIE, with diagnosis of pregnancy by in vitro fertilization, and analyzed the perinatal results.

RESULTS: A total sample of 70 patients was obtained, and to obtain a ratio of 1: 1, 35 were exposed and 35 were not exposed. An association with the diagnosis of gestational diabetes mellitus was observed, being diagnosed in 17 patients of the total of the sample (24%) in the pregnant women of the cohort of not exposed there were 6 cases, (17%) and in the pregnant women of the cohort exposed, 11 cases were presented (31%). For hypertensive disease, a RR of 4.2 was calculated, statistically significant with CI 9%, considering the entire entity of hypertensive disease of pregnancy and its number of cases an incidence of 48% was observed in the cohort of exposed, and 11% in the cohort of not exposed

CONCLUSIONS: higher adverse perinatal results were found, for the variables of diabetes mellitus and hypertensive disease. In the age group over 35 years of age, close monitoring in this age group is important because of the comorbidities associated with these pathologies.

KEYWORD

In vitro fertilization, perinatal adverse outcomes.

MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÓN.

Se define como infertilidad a la falta de embarazo luego de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección anticonceptiva

La esterilidad puede ser primaria, si la pareja nunca ha logrado un embarazo, o secundaria, si tras haber tenido un hijo o aborto, no logra volver a concebir

La etiología de la esterilidad puede ser de origen femenino, masculino, mixto e idiopático o de origen desconocido.

Aunque la infertilidad y la esterilidad son consideradas como situaciones similares, se trata de entidades claramente diferenciadas. Así, esterilidad se refiere a la incapacidad para concebir e infertilidad a la incapacidad para tener un hijo vivo. Desde el punto de vista demográfico el concepto utilizado es el de infertilidad. Debido a las múltiples traducciones del inglés al español, es común encontrarseles como sinónimos, inclusive, una revista de renombre "Fertility and Sterility" aun mantiene el termino esterilidad, que para la traducción para el habla hispana para algunos podría ser un termino incorrecto.

La American Fertility Society considera estéril a la pareja que no consigue embarazo tras un año de coitos normales sin métodos anticonceptivos, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) habla de un periodo de dos años para considerar a una pareja estéril. La tasa de concepción media en la población de probada fertilidad oscila alrededor del 20% por ciclo ovulatorio, así, se calcula que entre el 85% y el 90% de las parejas fértiles conciben durante el primer año de relaciones sexuales sin protección y el 90%-95% en dos años. [19]

Esterilidad femenina: El 30% de las causas de esterilidad se deben a problemas en el eje hormonal hipotálamo-hipofisario femenino . Un grupo reducido de estas pacientes presenta insuficiencia grave con ausencia casi completa de producción hormonal hipotalámica. Éstas, son mujeres clasificadas por la OMS en el grupo 1 de anovulación que se benefician de una sustitución hormonal hipofisaria completa para alcanzar tasa de embarazo de entre un 80%-90%.

Un grupo más numeroso está representado por mujeres que sufren disfunciones menores del eje hipotálamo hipofisario, grupo 2 de la OMS, incluyendo el síndrome del ovario poliquístico. Otras causas de esterilidad femenina serían defectos tubáricos, endometriosis o malformaciones uterinas.

Se ha observado que el factor de riesgo de infertilidad más importante en las sociedades occidentales es posponer la maternidad. El aumento en la edad materna conlleva un aumento de defectos de la ovulación, pobre calidad de los oocitos con el consiguiente aumento de anomalías cromosómicas, disminución de la receptividad endometrial, aumento de enfermedades ginecológicas, aumento de tasas de aborto espontáneo y, aumento de la morbilidad en el embarazo. [20,22]

Esterilidad masculina: Cerca del 40% de los casos de esterilidad se deben a causa masculina : defectos en la calidad del semen, problemas psicológicos o físicos que pueden afectar a la libido, a la erección o a la eyaculación. La infertilidad idiopática: aparece entre el 5%-28% de las parejas. De causa desconocida, su diagnóstico se establece por exclusión. Se utiliza un tratamiento empírico para el abordaje de la misma. Otros factores de riesgo asociados a esterilidad serían variaciones extremas del peso, enfermedades de transmisión sexual y factores ambientales con impacto desconocido en la comunidad. [20]

Técnicas de Reproducción Asistida Humana (TRAH) Las Técnicas de Reproducción Asistida Humana surgen con el objetivo principal de maximizar las posibilidades de fertilización y de embarazo viable. Son tecnologías en constante cambio. No existe consenso internacional para establecer claramente los algoritmos diagnósticos y para el uso óptimo de los tratamientos disponibles. Existen diferentes métodos de tratamiento de la infertilidad:

Estimulación ovárica (EO): Administración de fármacos, como citrato de clomifeno o gonadotropinas, con el objetivo de inducir la ovulación o promover una superovulación para la recuperación de más de un oocito durante el ciclo. Inseminación intrauterina (IIU): El semen capacitado es depositado en la cavidad uterina. Fertilización in vitro (FIV). Los oocitos recuperados son inseminados en laboratorio con semen de la pareja (fresco o congelado) o de donante (congelado). Tras la fertilización, el embrión es transferido al cuerpo uterino o a la trompa de Falopio.

1.2 HISTORIA

El primer embarazo logrado por fertilización in vitro (FIV) fue documentado en 1976, desde entonces hasta la actualidad la suma estimada por este método de reproducción asistida puede ascender a millones en todo el mundo. [1] Este procedimiento desde entonces ha recibido modificaciones a la técnica de reproducción asistida. Incluyendo variantes técnicas y terminología médica como, Transferencia de gameto intrafalopio (GIFT), transferencia de cigoto intrafalopio (ZIFT), tan solo en los Estados Unidos se logra un 20% de los nacimientos como resultado de un FIV. [2,3]

1.3 RESULTADOS PERINATALES

La incidencia aumentada de resultados perinatales adversos, está fuertemente influenciada por el número de gestaciones múltiples. [4] Esto no significa que los métodos de reproducción asistida aumentan la incidencia de resultados perinatales adversos, debido a que existen estudios aleatorizados multicéntricos donde se observan resultados similares cuando se le compara con gestaciones múltiples de forma espontánea con las gestaciones múltiples obtenidas después de una fertilización in vitro. [5] No se ha logrado obtener resultados concluyentes, cuando se trata de obtener una causa y efecto, es controversial hoy en día tener una postura a favor o en contra de estos métodos de reproducción asistida, pues existen múltiples variables, condiciones maternas desde medicamentos usados durante la estimulación ovárica, comorbilidades previas, criopreservación, medios de cultivo embrionario, manejos obstétricos durante y al final de la gestación. Fetus evanescentes, diagnósticos genéticos y epigenéticos durante el embarazo que sin duda son una parte fundamental en la evolución y desenlace de las complicaciones perinatales.

1.3.0 PREECLAMPSIA

La incidencia de preeclampsia es significativamente mayor en gestaciones por ovodonación en comparación con aquellas con ovocitos propios de la gestante. Se ha evidenciado una diferente respuesta inmunológica a nivel placentario en gestantes con ovocitos donados en comparación con gestantes con ovocitos propios. Por tanto, se ha presentado como hipótesis para el trabajo de tesis doctoral que la respuesta inmunológica materna durante la gestación mediante ovodonación es factor de riesgo para preeclampsia. [28,29,30]

1.3.1 ABORTO ESPONTANEO

Su incidencia oscila en un 16% de los embarazos [6], el cual esta fuertemente influenciado por la edad de la paciente al momento de embarazarse, estudios de pacientes con aborto espontaneo que son sometidas a FIV, al ser comparadas con la poblacion general no han mostrado una diferencia significativa, cuando se les comparas y se realizan ajustes estadisticos respecto a la edad y gestaciones múltiples, una revisión menciona que puede ser mayor la incidencia de aborto espontaneo cuando se usan embriones congelados. [7,27]

1.3.2 EMBARAZO ECTÓPICO

Aproximadamente un 0.7 por ciento de los ciclos pueden resultar en un embarazo ectópico, a mayor numero de ciclos, mayor incidencia de este tipo de embarazo si se realiza un procedimiento como ZIFT, sobre todo si existe infertilidad de origen tubario.

El embarazo heterotópico es mas común, si se obtiene por un método de reproducción asisitida. 1/100 versus, 1/30,000. [6]

1.3.3 PROPORCION DE EMBARAZO MULTIPLE Y EMBARAZO UNICO

El incremento de las implantaciones y técnicas de reproducción asisitida aumentan las tasas de gestaciones múltiples, sin embargo es importante tomar una pausa para observar como esto no ocurre de forma estandarizada en todos los paises, algunos paises donde se realiza técnicas de reproducción asisitida como los Estados unidos la tasa de embarazo unico fue de un 60% para el año 2014, comparada con una tasa del 80% reportada por paises europeos en el 2010. Lo que habla de una diferencia significativa en paises europeos para establecer riesgos, y la necesidad de realizar embricidios selectivos para disminuir estas comorbilidades asociadas. [8,9,26]

1.3.4 PARTO PRETERMINO, PESO BAJO AL NACER

Embarazos unicos por FIV, con el uso de Inseminacion intracitoplasmatica (ICSI) o sin ella, tienen una alto riesgo de presentar parto pretermino y peso bajo a el nacer (≤ 2500 grs), comparado con los embarazos concebidos de forma espontanea. [5, 10]

Concluyendo con los estudios, existe una asociación con el incremento de 2 veces el riesgo de parto pretermino y peso bajo al nacer, en los embarazos obtenidos por un método de reproducción asistida. Existen múltiples teorías que pueden explicar estas diferencias, como el uso de fármacos, cultivos, estimulación ovarica, receptividad endometrial, ansiedad relacionada a embarazos ideales, en grupos sociales y económicamente de estatus alto, que llevan a una mayor monitorización, así como se ha visto que este grupo de pacientes tiene una mayor tasa de cesáreas programadas de forma electiva. 11.4 versus 6.7 [5,11]

1.3.5 DESARROLLO NEUROLOGICO

El desarrollo neurológico incluye, un desarrollo psicomotor, cognitivo, emocional, y desordenes mentales, como la parálisis cerebral, trastornos de déficit de atención e hiperactividad, Asperger.

Los estudios sistemáticos, analizan que el desarrollo neurológico en niños nacidos por una técnica de reproducción asistida encontrando que el desarrollo psicomotriz, datos cognitivos y de comportamiento socioemocional, no existe déficit. Concluyendo los autores que, se necesitan más estudios, debido a que existe poca publicación al respecto. [12,23]

1.3.6 DESARROLLO PUBERAL

Existe solo un reporte de 7 niños (de edades entre los 5 a 21 meses, que fueron referidos a un departamento de endocrinología, por telarca prematura, y pubarca prematura, los niveles de esteroides sexuales estaban en niveles normales de para pacientes prepúberes, y ultrasonográficamente normales sus gónadas así como glándulas adrenales, estos niños fueron obtenidos por un método de reproducción asistida, sin embargo se concluye que la muestra es tan pequeña para poder determinar una causa efecto, quedando como el primer antecedente de una posible alteración en el desarrollo puberal que no puede ser explicada por el momento. [13,21,25]

1.3.7 ANORMALIDADES CONGENITAS

Anormalidades congénitas se han encontrado en mujeres que han sido sometidas a una técnica de reproducción asistida, con un aumento en la incidencia de malformaciones comparadas con las mujeres que concibieron de forma natural,

solo que la razón de la causa es incierta, pues puede ser por un factor asociado a la infertilidad misma, o factores asociados a la técnica de reproducción, el potencial incremento está en una hasta tres veces para para pacientes sometidas a una técnica de reproducción asistida. El riesgo se

incrementa para defecto del nacimiento, siendo mayor para el sistema nervioso (RR 2.01, 95% IC, 1.27 -3.20) [14]

COMPLICACIONES OBSTETRICAS

En una cohorte de mas de 500,000 mujeres que fueron sometidas a reproducción asistida incluyendo la fertilización in vitro, se encontro un riesgo aumentado para preeclampsia, comparadas con los embarazos de forma natural. [15] Incluso hay una fuerte sugerencia de que los embriones congelados que son transferidos hay un menor riesgo de placenta previa y abrupto placentae, sugiriendo que el ambiente endometrial al momento de la implantación juega un rol importantísimo para la complicaciones y su patogénesis, por lo que estudios recientes estan enfocados en prevenir estas complicaciones obstétricas. [16]

1.3.8 CÁNCER

Un estudio sistemático del 2013 encontro que hay una asociación fuerte entre las mujeres que fueron inducidas a la ovulación, incidencia aumentada con cáncer de origen hematológico, sistema nervioso central, cáncer de tumores sólidos, específicamente, leucemias, neuroblastomas, retinoblastomas. (RR 1.31, 95% CI, 0.96 -1.80)

Las asociación no establece causalidad, por el momento permanece incierta, por lo tanto al final, una baja pero significativa incidencia de cáncer, incremento del 1.3 del riesgo relativo, debe ser considerada sobre todo en las pacientes con factores de riesgo. [17]

1.3.9 EFECTOS A LARGO PLAZO

Resultados han sido investigados, en niños que nacieron desde 1982 y 1993 y fueron seguidos por 28 años, encontrando una incidencia de mayores hospitalizaciones, sin embargo no encontrando una incidencia en mayor tasa de prevalencia de enfermedad cronicodegenerativas, econtrando solo un riesgo incrementado para asma, y morbilidad noenatal relacionada a la prematuridad. [18]

1.4 CONSEJERIA MEDICA

La edad al momento de la fertilización o en general para un procedimiento de reproducción asistida, es de vital importancia, como recomendar la criopreservación de ovocitos, para las mujeres que serán sometidas a tratamientos citotóxicos, aumentando la probabilidad de un embarazo futuro.

La máxima edad para criopreservación es de 45 años, debido a que se han logrado a esta edad embarazos con hijos vivos. EL Conocer los resultados perinatales adversos, pueden hacer a la mujer decidir o buscar el mejor método de acuerdo a los riesgos y necesidades. [10]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En la actualidad existe poca información estadística acerca de las pacientes que son sometidas a procedimientos de alta y baja complejidad por infertilidad en nuestro país, así como una discrepancia en la metodología y criterios de selección, si se nos compara con países europeos donde normas de salud rigen el orden fetal del futuro embarazo, y por norma el objetivo es llevar solo un feto a término, debido a que es bien conocido la disminución de la morbimortalidad con tales medidas. Nuestro país al ser multiétnico, y con factores epigenéticos que se ven involucrados en nuestro ambiente, existe poca información acerca de la estadística propia de acuerdo a nuestra población y el tema a desarrollar en esta tesis.

Por lo que considero, es importante hacer estadística de los resultados perinatales en nuestra población, debido a que en la actualidad se estima que se realiza un alto número de procedimientos de reproducción asistida, sin un registro estatal y nacional que es necesario, para la toma de decisiones en busca de los mejores resultados perinatales, y como medidas para tener una morbimortalidad perinatal que no se salga de la normalidad internacional.

La población atendida en el Centro Médico ISSEMYM ECATEPEC es nivel socioeconómico medio a alto, con puestos laborales en administración pública y funcionarios públicos.

El objetivo de hacer una correlación con la edad de la paciente en el momento que se realiza la fertilización y la transferencia de los embriones, así como el momento perinatal, es tener una correlación de cómo la edad es un factor de exposición determinante para obtener resultados perinatales adversos, lo cual se puede convertir en un problema de salud pública.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la correlación de la edad materna con los resultados perinatales adversos en pacientes sometidas a FIVTE en el centro médico Issemym Ecatepec?

¿Determinar si la edad es un factor de exposición necesario para obtener resultados perinatales adversos y se existe una correlación?

¿Cuáles son los resultados perinatales adversos, más frecuentes y su significancia estadística?

DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Este estudio está delimitado en tiempo desde, enero del 2016 a marzo del 2018 en el Área Ginecología y Obstétrica de Centro Médico Issemym Ecatepec. Incluyendo a toda paciente referida a la institución con antecedente de haber sido sometidas a fertilización in vitro con transferencia de embriones, sin enfermedad crónicodegenerativa asociada a la infertilidad, así como los resultados perinatales obtenidos desde la semana 22 de embarazo, hasta las 6 semanas de puerperio.

JUSTIFICACIÓN:

Conocer los resultados perinatales adversos que se presentan en estos grupos de población, y si son similares a los reportados por la literatura nacional, debido a que las normas de operación al momento de los criterios de selección de pacientes, pueden discrepar de la que se realiza en otras partes del mundo.

Existe poco reporte estadístico nacional, lo que lleva a la necesidad por contar con un Organismo Nacional Autónomo que sea capaz de recopilar información para poder llevar investigación.

Una vez conocidos los resultados perinatales, poder hacer medidas de tamizaje que puedan delimitar los resultados perinatales adversos.

HIPÓTESIS:

1. Hipótesis de trabajo:

Hay una correlación entre la edad materna y los resultados perinatales adversos en las pacientes que son sometidas a FIVTE, en el centro médico ISSEMYM Ecatepec.

2. Hipótesis nula:

No existe una correlación entre la edad materna y los resultados perinatales adversos en las pacientes que son sometidas a FIVTE, en el centro médico ISSEMYM Ecatepec.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Realizar un análisis estadístico entre la edad materna y los resultados perinatales adversos, en pacientes que son sometidas a Fertilización con transferencia de embriones en el centro médico ISSEMYM Ecatepec.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar correlaciones entre la edad y resultados perinatales adversos. En pacientes sometidas a fertilización in vitro en el centro médico ISSEMYM Ecatepec (específicamente para aquellas variables numéricas)
- Establecer riesgos relativos que represente la edad mayor de 35 años para los resultados perinatales adversos, en pacientes sometidas a fertilización in vitro en el centro médico ISSEMYM Ecatepec (específicamente las variables no numéricas)

MÉTODO:

Población de Estudio: Se realizo en mujeres embarazadas por fertilización in vitro con transferencia de embriones, referidas al Centro Medico ISSEMYM Ecatepec.

TIPO DE ESTUDIO:

Estudio Observacional, Descriptivo, retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION:

Reclutamiento de pacientes.

Criterios de Inclusión:

- Embarazo por Fertilización in vitro, que es referida a Centro Medico ISSEMYM Ecatepec.
- Edad de la paciente de 30 a 50 años
- Con resumen completo, hacerca de su tipo de técnica de reproducción asistida por su clínica o medico tratante
- Debe consistir en fertilización in vitro, posteriormente con método de transferencia de embriones.
- Solo se incluyeron embazos bicorial biamnioticos.

Criterios de Exclusión:

- Todas la pacientes que tengan un metodo de reproducción asisitida distinto a la fertilización in vitro
- Paciente que no llevo un control del embarazo institucional iniciando en el primer trimestre de gestacion.

Criterios de Eliminación:

- Expediente clínico incompleto
- Tener un numero menor de consultas de control de embarazo, a las requeridas por la norma oficial mexicana
- No otorguen un reporte por escrito de las características del proceso de reproducción asisitida otorgado de su unidad de referencia.

VARIABLES

Variables independientes:

- Método de reproducción asistida
- Numero de transferencia de embriones
- Realización preimplantacional de estudios geneticos
- Dia de transferecna de embriones, asi como su caracterisitica (fresco o congelado)
- Transferecna homologa o heterologa
- Edad de la paciente al momento de la tranferencia embrionaria

Variables dependientes:

- Resultados perinatales
- Morbimorbilidad

Operalización de Variables:

Nombre	Definición de concepto	Definición de operación	Tipo	Medición
Edad Materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo	Edad de la Madre al momento del Estudio	Cuantitativa discreta	Años

Nombre	Definición de concepto	Definición de operación	Tipo	Medición
Muerte Fetal	la muerte fetal previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, debe ser a partir 22 de gestación o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gramos	la muerte fetal previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, debe ser a partir 22 de gestación o un peso al momento del nacimiento mayor de 500 gramos	Cualitativa	Presente /Ausente
Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinserta	Separación total o parcial de la placenta de su sitio de inserción decidual al útero, que ocurre previo al nacimiento del feto y después de la semana 22	Complicación obstétrica que resulta de la separación total o parcial del sitio de inserción decidual al utero, que sucede previo al nacimiento fetal	Cualitativa	Presente / Ausente
Parto Pretérmino	Es el que ocurre antes de las 37 semanas completas (menos de 259 días) de gestación. Y después de la semana 22	Es Todo nacimiento vía vaginal o abdominal, antes de las 37 semanas completas (menos de 259 días) de gestación.	Cualitativa	Presente / Ausente

Nombre	Definición de concepto	Definición de operación	Tipo	Medición
Edad Gestacional	al periodo transcurrido desde el primer día de la última menstruación normal en una mujer con ciclos menstruales regulares, sin uso de anticonceptivos hormonales; con fecha de última menstruación confiable, hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. Se expresa en semanas y días completos.	al periodo transcurrido desde el primer día de la última menstruación hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.	Cuantitativa discreta	Semanas de gestación
Peso al nacer	Es el peso de una medida de la fuerza gravitatoria que actúa sobre el recién nacido	Es el peso del producto de la gestación al nacer	Cuantitativa discreta	Gramos
Ingreso a UCIN	Espacio Físico Especializado en atender a recién nacido de 0 a 28 días de vida con procesos mórbidos, o estado crítico, Es el quipo medico con	Es el ingreso del recién nacido a dicha unidad /Servicio Médico	Cualitativa	Si / No

	aptitudes para la intervención médica, así como infraestructura específica y tecnológica para dicho propósito.			
--	--	--	--	--

Nombre	Definición de concepto	Definición de operación	Tipo	Medición
Hiperbilirrubinemia neonatal	Son características bioquímicas, con un valor de bilirrubina plasmática superior a la normalidad para la edad, es patológica hasta en un 5% de los recién nacidos en las primeras 24 hrs.	Niveles de bilirrubina que exceden el percentil 95 de acuerdo a la edad del Neonato.	Cualitativa	Presente /Ausente
Muerte Neonatal	Es la perdida de vida del recién nacido, en el periodo de vida comprendido desde el nacimiento hasta los 28 días completos	La ocurrencia de muerte en el recién nacido	Cualitativa	Presente /Ausente
Asfixia Perinatal	La asfixia perinatal se refiere a aquellos recién nacidos (RN) con indicadores perinatales que presentan una encefalopatía aguda en las primeras horas de vida, y generalmente presentan afectación hipoxico	Es la presencia de síndrome de distres respiratorio que ocurre en el seguimiento de los recién nacidos de la cohorte de estudio	cualitativa	Presente / Ausente

	isquemica de al menos otro organo o sistema.			
Muerte Neonatal	Efecto natural del ser humano que es la extinción de la homeóstasis, y con ello termina la vida.	Es la muerte del recién nacido, comprendida en el periodo neonatal (0 a 28 días de nacimiento)	Cualitativa	Presente / Ausente

Diseño de análisis estadístico.

Se usó para, realizar un adecuado análisis estadístico, el programa estadístico informático conocido por “SPSS” (Statistical Package for the Social Sciences) en versión 24. Año 2016.

Aplicando una estadística descriptiva para las variables utilizadas que son las tipo cuantitativo y cualitativo.

Para analizar las variables mencionadas, se realizaron medidas de tendencia central:

- Moda
- Media
- Mediana

Para la distribución de las variables cuantitativas, se determinó la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk de una muestra no paramétrica.

Para el resto de las variables tipo cualitativo se utilizaron los siguientes:

- Tasas
- Porcentajes
- Proporciones

Después de obtener los resultados, se analizaron las diferencias que fueron particularmente significativas, usando pruebas paramétricas para dos muestras mediante las siguientes:

Prueba de Wilcoxon en las que no muestren una distribución normal, Prueba de T de Student para muestras independientes de comportamiento distributivo normal.

Para la representación se decidió elaborar tablas tipo contingencia para estimar el riesgo relativo y su intervalo de confianza, el cual se estableció en 95%, la significancia usada fue de $p \leq 0.05$ para obtener una validez estadística de la prueba, esta se obtuvo con el test de Chi cuadrada mediante corrección de Yates para tablas de contingencia con frecuencia altas, test de Fisher el cual se usó cuando se tenían más de 2 frecuencias menores a 5.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a la legislación, en regla general de salud, encargada de materia de investigación, fue considerada como nulo riesgo de esta investigación, así mismo se tuvo completo apego a las normas oficiales mexicanas de salud.

Fue considerado como nulo riesgo, debido a que el comité de ética intrahospitalario estableció que es un estudio observacional retrospectivo, el cual no pone en riesgo la salud de las pacientes embarazadas, ni modifica tratamiento alguno, al establecer un análisis estadístico descriptivo.

Se menciona que existe garantía por parte del investigador con apego a estas legislaciones y normas vigentes al momento de iniciar y terminar el estudio, de igual manera en apego a la Ley General de Salud en materia de investigación, brindando se cumplan valores éticos para los pacientes estudiados.

Los procedimientos realizados en esta investigación, fueron en apego a las normas, y se llevó a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de declaración de Helsink, donde el investigador garantiza que:

Este protocolo ha sido sometido a una evaluación por parte de personas calificadas en materia de investigación médica, clínicos competentes al tema a tratar y especialistas en la materia.

Se ha realizado una búsqueda minuciosa de la literatura actualizada para el tema a tratar, así como se consideraron referencias bibliográficas consideradas clave y clásicas para dicha investigación.

Durante la investigación y recopilación de datos se guardó confidencialidad de las pacientes, sobre el protocolo y sus resultados no fueron transmitidos a los pacientes, de manera que no se afecte e impacte su integridad física y mental.

De acuerdo a la Ley General de Salud, en su artículo 23 , en materia de investigación para la salud, en caso de investigaciones con riesgo nulo, la comisión de ética por razones justificadas, podrá prescindir al investigador de la obtención de consentimiento informado.

Tanto el Código de Núremberg y el informe de Belmont Se contemplaron y fueron respetados sus principios.

La fuente de este estudio son los expedientes clínicos, al ser un estudio retrospectivo, y al ser considerado por el comité de ética de la institución donde se realizó el estudio, no fue necesaria la obtención de consentimiento informado, durante la observación de los expedientes clínicos no se alteró ningún resultado o se dañó a la salud de los pacientes incluidos en la investigación.

PROCEDIMIENTO

La elección de expedientes se revisaron hojas de atención médica diarias de consulta externa, del servicio de Perinatología del Centro Médico ISSEMYM Ecatepec del periodo de enero de 2016 a marzo de 2018, en búsqueda de pacientes con criterios de inclusión, y una vez establecido un número de pacientes, se confirmaron dos cohortes

Casos: Pacientes embarazadas mayores de 35 años, y embarazo mediante Fertilización In vitro

Controles : Pacientes embarazadas menores de 35 años y embarazo mediante Fertilización in vitro.

Se recolectó información de manera retrospectiva en apego a la planeación de la presente investigación, la cual se desarrolló en el periodo antes mencionado, así como fue establecido dentro del cronograma de actividades.

Se seleccionó una muestra aleatoria de 70 pacientes con base al cálculo de una muestra mínima requerida que incluyó a 37 pacientes en cada una de las cohortes, para posterior revisión de sus expedientes médicos, aplicando los criterios previamente establecido para inclusión, exclusión y eliminación, durante esta selección se eliminaron de la muestra a un total de 15 expedientes, y nuevamente fueron sustituidos de manera aleatoria por otros hasta alcanzar la muestra determinada.

Posteriormente se inició a recabar los datos epidemiológicos de los pacientes como son: edad, antecedentes personales no patológicos, antecedentes heredofamiliares, antecedentes ginecobstetricos, semanas de gestación al momento de la detección de la paciente en la institución, se buscaron los datos del momento de la resolución del embarazo, como la vía, incidencia de abortos, muertes fetales, desprendimientos prematuros, resultados al momento del nacimiento como Apgar, ingreso a UCIN, Presentación de Síndrome de distrés respiratorio, posteriormente se procedió a medir las variables, con un formato de recolección de datos registrando toda la información necesaria, esta recolección de datos fue realizada solo por un observador en una hoja de apoyo del programa Excel, se vaciaron los datos en formato electrónico, se corroboró que no se hubiesen duplicado datos, para posteriormente usar el programa estadístico SPSS, para el análisis estadístico

Ya que se obtuvo el análisis por parte del programa SPSS previamente mencionado, se realizaron tablas y gráficos para exponer de manera clara y precisa los resultados obtenidos así para poder emitir conclusiones respecto al análisis de todos estos datos obtenidos

RESULTADOS:

Tamaño de muestra, fue calculada con la fórmula para cálculo de razón de momios o riesgo relativo, usada en casos y controles, cohortes:

Donde

$Z_{\alpha/2}$ = desviación normal estándar de una cola para el nivel de confianza de 99% (error alfa = 0.01)

Z_{β} = desviación normal estándar de una cola para el nivel de confianza de 99% (error beta = 0.01)

r = proporción de expuestos y no expuestos (1:1)

$P_1 = 0.786$, proporción de expuestos con el resultado primario, en este caso la estimación se realizó en base a la prevalencia reportada de prematuridad como uno de los resultados perinatales adversos más importantes en pacientes con fertilización in vitro y edad mayor de 35 años .

$P_2 = 0.096$, proporción de no expuestos con el resultado primario, en este caso la estimación se realizó en base a la prevalencia reportada de prematuridad como resultado perinatal adverso en pacientes embarazadas por fertilización in vitro, y edad menor a 35 años

$$q_1 = 1 - p_1 = 0.214$$

$$q_2 = 1 - p_2 = 0.904$$

$$\text{Media de } p = (p_1 + rp_2) / r + 1$$

$$\text{Media de } q = 1 - \text{media de } p$$

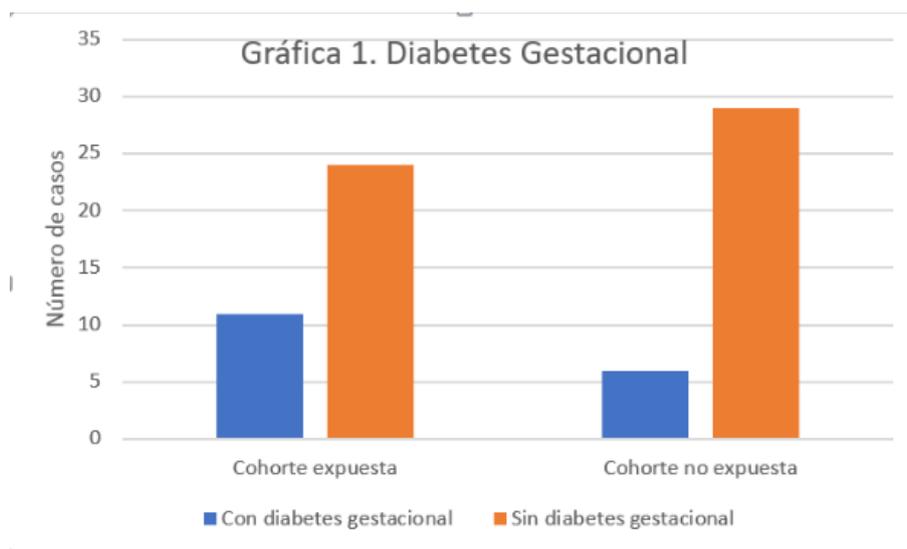
El tamaño de la muestra es, $n = 50$, por lo que fue necesaria una muestra del al menos 50 pacientes siendo 25 con edad mayor de 35 años, y 25 con edad menor de 35 años. Para determinar el riesgo relativo con un nivel α de 0.01 y un intervalo de confianza de 99% , un nivel β de 0.01 y un poder estadístico de 99%. Se incrementará 20% la muestra considerando pérdidas para un total de 62 pacientes

Para la muestra total se y después de aplicar los métodos de selección, se obtuvo una muestra total de 70 pacientes, y para obtener una relación de 1:1 de obtuvo 35 expuestos, y 35 no expuestos. Es decir 35 pacientes mayores de 35 años con embarazo por fertilización in vitro, y menos de 35 años con embarazo mediante fertilización in vitro. Un total de 140 fetos analizados durante el estudio.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

Se observó una asociación con el diagnóstico de diabetes mellitus gestacional, diagnosticándose en 17 pacientes del total de la muestra (24%) en las embarazadas de la cohorte de no expuestas se presentaron 6 casos, (17 %) y en las embarazadas de las cohorte expuesta se presentaron 11 casos (31%)

Se encontró que hay una mayor proporción de frecuencia en el grupo de la cohorte expuesta sin embargo la prueba t de student nos demuestra que la diferencia no es significativa, con una $p = 0.16$, con intervalo de confianza de 95%, en un rango de 0.06 a 3.53.



FUENTE: Expediente clínico del Centro Medico ISSEMYM Ecatepec

ENFERMEDAD HIPERTENSIVA DEL EMBARAZO

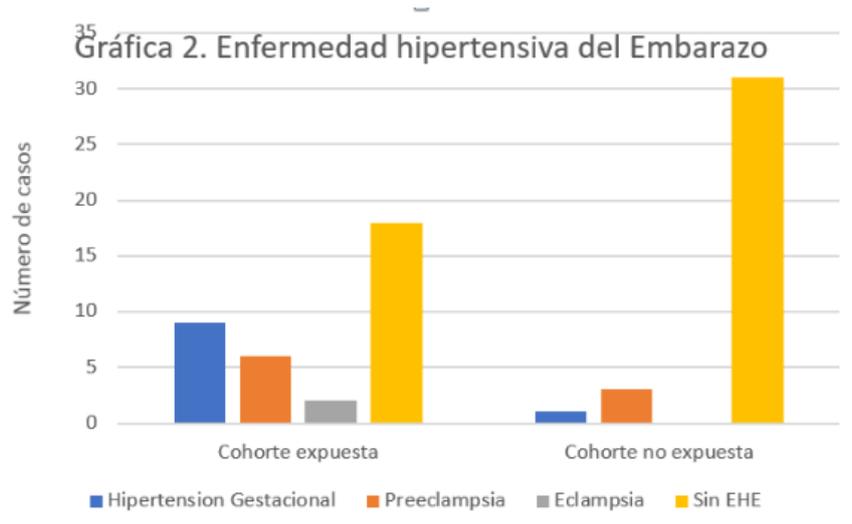
En la cohorte no expuesta se observó 1 paciente con hipertensión gestacional (incidencia de 3%) y 3 pacientes con preeclampsia (incidencia de 8.%) mientras que en la cohorte expuesta se presentaron 9 casos de hipertensión gestacional incidencia de 25%, 6 casos de preeclampsia (incidencia de 17 %) y dos casos de preeclampsia con datos de severidad (incidencia 5%) considerando toda la entidad de enfermedad hipertensiva del embarazo y sus número de casos se observo una incidencia de 48% en la cohorte de expuestos, y 11% en la cohorte de no expuestos.

Se calculo un RR que supone que la edad mayor de 35 años en embarazadas con fertilización in vitro se relaciona a mayor enfermedad hipertensiva en el embarazo, resultado que es estadísticamente significativo, con chi cuadrada, se observó una $p= 0.01$ y un IC de 95% en rango de 1.6 a 11.4 (ver tabla 1 y representación en grafica 2)

Tabla 1. Riesgo de desarrollar Enfermedad hipertensiva del embarazo.

	Hipertensión gestacional	Preeclampsia	Eclampsia	RR	P	IC
CASOS	9 (25%)	6 (17%)	2 (5%)	4.2	0.01	1.6 a 11.4
CONTROLES	1 (3%)	3 (8%)	0	4.2	0.01	1.6 a 11.4
<i>RR: riesgo relativo</i>	<i>IC: Intervalo de confianza</i>					

FUENTE: Expediente clinico del Centro Medico ISSEMYM Ecatepec



FUENTE: Expediente clínico del Centro Medico ISSEMYM Ecatepec

RIESGO DE MUERTE FETAL

Se presentaron un total de 3 casos de muerte fetal 4% , estos casos solo ocurrieron en la cohorte expuesta, de tal manera que fue de un 0% en la cohorte no expuesta.

Se establecido un cálculo de RR en 7.0 que supone que la edad mayor de 35 años de pacientes embarazadas que son sometidas a fertilización in vitro en el centro médico issemym Ecatepec, siendo este resultado no significativo por el método de test de Fischer con una $p = 0.19$ y un IC establecido al 95% en rango de 0.37 a 13.7

Tabla 2. RIESGO DE MUERTE FETAL

	Muerte Fetal	RR	P	IC
Casos	3(8.4%)	7.0	0.19	0.8 a 13.7
Controles	0	7.0	0.19	0.8 a 13.7
<i>RR: riesgo Relativo</i>	<i>IC: intervalo de confianza</i>			

FUENTE: Expediente clinico del Centro Medico ISSEMYM Ecatepec

RIESGO DE INGRESO A UCIN

Del total de la muestra, 12 pacientes, ingresaron a UCIN, perteneciendo todos a los casos a la cohorte expuesta por lo que se concluye una incidencia de 12.2% y de 0% en la cohorte sana

Encontrándose un RR = 9.52 para ingreso a UCIN en la cohorte de expuestos sobre la no expuestos, siendo este resultado estadísticamente significativo con una Fisher de $p= 0.12$ y un intervalo de 95%.

	UCIN	RR	P	IC
Cohorte expuesta	4(12.2%)	9.52	0.12	0.73 a 17.4
Cohorte no expuesta	0		0.12	0.73 a 17.4
<i>RR: Riesgo relativo</i>				

FUENTE: Expediente clínico del Centro Médico ISSEMYM Ecatepec

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL NACIMIENTO.

Al evaluar la edad gestacional de los recién nacidos, se encontró del total de la muestra una media para la edad gestacional al nacimiento de 34 semanas de gestación, la media de edad materna de fue 35 años. Se plasman en los resultados de la tabla 3, que demuestra las correlaciones lineales unilaterales bivariados evaluadas, edad materna y edad gestacional, encontrándose que existe una muy débil relación entre ambas variables, con un valor negativo de -0.057 para correlación de Pearson.

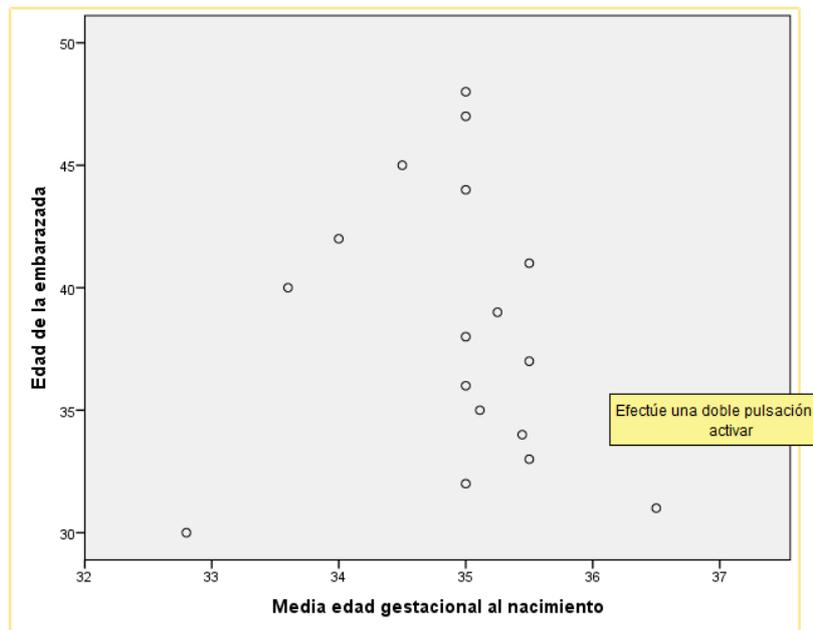
Se ejemplifica en la gráfica 4 de dispersión de puntos, donde no existe una relación lineal que indique correlación entre resultados o patrón geométrico alguno.

Mismas que se representan mediante una gráfica de dispersión de puntos, por método estimación de correlación de Pearson, el cual determina de que no hay correlación entre ambas variables.

Estadísticos descriptivos			
	Media	Desviación estándar	N
Edad de la embarazada	35.00	4.272	70
edad gestacional al nacimiento	34.00	1.620	70

Correlaciones			
		Edad de la embarazada	edad gestacional al nacimiento
Edad de la embarazada	Correlación de Pearson	1	-.057
	Sig. (unilateral)		.320
	N	70	70
edad gestacional al nacimiento	Correlación de Pearson	-.057	1
	Sig. (unilateral)	.320	
	N	70	70

Grafica 4. CORRELACION DE EDAD MATERNA CON EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO



FUENTE: Expediente clinico del Centro Medico ISSEMYM Ecatepec

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL:

No se observaron en los expedientes clínicos de los recién nacidos, ningún caso de hiperbilirrubinemia, por lo que no se puede establecer ni factor protector o riesgo.

ASFIXIA PERINATAL

No se observaron en los expedientes clínicos de los recién nacidos, ningún caso de Asfixia perinatal, por lo que no se puede establecer ni factor protector o riesgo.

DESPRENDIMIENTO PREMATURO DE PLACENTA NORMOINCERTA.

No se observaron en los expedientes clínicos de los recién nacidos, ningún caso de desprendimiento prematuro de placenta normoincerta, por lo que no se puede establecer ni factor protector o riesgo.

DISCUSION:

Los resultados perinatales adversos fueron presentes en el grupo de pacientes expuestas al factor edad mayor de 35 años, algunas variables de manera significativa, Así que este estudio es un parte aguas para el inicio de la investigación en relación a los métodos de reproducción asistida y los resultados perinatales adversos que se están obteniendo en nuestro país.

No se reportaron resultados perinatales adversos para la hiperbilirrubinemia, ni para la asfixia perinatal, por lo que no se entregaron reportes de casos, por la escasa muestra, la literatura mundial exige al menos 5 de cada 1000 casos, por lo que es esperado no encontrar reporte de casos.

La incidencia aumentada para diabetes e Hipertensión en el embarazo es alarmante para continuar haciendo más de este tipo de estudios, y poder prevenir complicaciones del embarazo.

Si bien el estudio está enfocado en encontrar una correlación entre la edad y los resultados perinatales, ante la libertad de decisiones, y derechos individuales, pese a encontrarse riesgos elevados o correlación con una relación elevada, no se puede prohibir el derecho a la reproducción, por lo tanto, la importancia de la medicina, en estar prevenido para saber cómo intervenir en limitar la evolución de la enfermedad.

La frecuencia de presentación de enfermedad hipertensiva en el embarazo respecto a la menor edad es importante, para las intervenciones en el control prenatal seguimiento en unidades que cuenten con ultrasonido Doppler así, como instalaciones de tercer nivel con terapia intensiva capaces de atender complicaciones de esta entidad.

No se observó ninguna correlación entre la edad de las pacientes, y las variables cuantitativas como el peso fetal, y las semanas de gestación al momento del nacimiento por lo que no se puede establecer una correlación lineal entre estas variables. Este mismo estudio es de utilidad para continuar con los métodos de reproducción asistida en la población mexicana, debido a que al igual que otras etnias y regiones, se reproduce que o existe una correlación entre la edad y los resultados perinatales adversos, se podría continuar con este tipo de técnicas de reproducción asistida, debido a que es más común observar como la mujer del día de hoy posterga su embarazo a edad más avanzadas.

CONCLUSIONES: Los resultados perinatales adversos para enfermedad hipertensiva y diabetes es mayor respecto a las pacientes menores de 35 años se concluye que hay un mayor riesgo conforme a la edad, y su asociación a la presentación de resultados perinatales adversos.

Los resultados no están demostrando una causalidad como tal del método de reproducción asistida, hasta el momento la literatura a mundial no ha podido determinar una casusa efecto, por lo difícil de realizar estudios experimentales. Sin embargo, el aumento de riesgo en estos métodos de reproducción es bien establecido, y los intereses económicos no debes superan a los intereses de salud y bienestar de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFIA:

1. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet* 1976; 1:880.
2. Ory SJ. The national epidemic of multiple pregnancy and the contribution of assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2013; 100:929.
3. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr, et al. Fertility treatments and multiple births in the United States. *N Engl J Med* 2013; 369:2218.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice, Committee on Genetics, U.S. Food and Drug Administration. Committee Opinion No 671: Perinatal Risks Associated With Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e61.
5. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, et al. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med* 2002; 346:731.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology reports and resources. <http://www.cdc.gov/art/ARTReports.htm> (Accessed on August 24, 2015)
7. Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, et al. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 101:959.
8. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE†. *Hum Reprod* 2014; 29:2099.
9. Underam S, Kissin DM, Crawford SB, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2017; 66:1.
10. Luke B, Gopal D, Cabral H, et al. Pregnancy, birth, and infant outcomes by maternal fertility status: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol* 2017.
11. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103:551.
12. Bay B, Mortensen EL, Kesmodel US. Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril* 2013; 100:844.
13. Rojas-Marcos PM, David R, Kohn B. Hormonal effects in infants conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics* 2005; 116:190.
14. Heisey AS, Bell EM, Herdt-Losavio ML, Druschel C. Surveillance of congenital malformations in infants conceived through assisted reproductive technology or other fertility treatments. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015; 103:119.

15. Tandberg A, Klungsøyr K, Romundstad LB, Skjærven R. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. *BJOG* 2015; 122:915.
16. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, et al. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 98:368.
17. Hargreave M, Jensen A, Toender A, et al. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril* 2013; 100:150.
18. Halliday J, Wilson C, Hammarberg K, et al. Comparing indicators of health and development of singleton young adults conceived with and without assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2014; 101:1055.
19. Balasch J. Investigation of the infertile couple: investigation of the infertile couple in the era of assisted reproductive technology: a time for reappraisal. *Hum Reprod* 2000; 15:2251.
20. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e44.
21. Carson C, Sacker A, Kelly Y, et al. Asthma in children born after infertility treatment: findings from the UK Millennium Cohort Study. *Hum Reprod* 2013; 28:471.
22. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, et al. Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1682.
23. Maalouf WE, Mincheva MN, Campbell BK, Hardy IC. Effects of assisted reproductive technologies on human sex ratio at birth. *Fertil Steril* 2014; 101:1321.
24. Wisborg K, Ingerslev HJ, Henriksen TB. IVF and stillbirth: a prospective follow-up study. *Hum Reprod* 2010; 25:1312.
25. Qin JB, Wang H, Sheng X, et al. Assisted reproductive technology and risk of adverse obstetric outcomes in dichorionic twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2016; 105:1180.
26. Luke B, Gopal D, Cabral H, et al. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: Effects of maternal fertility status and infant gender combinations The Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol* 2017.
27. Jevé YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2016; 123:1471.

28. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, et al. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:328.
29. Martin AS, Monsour M, Kissin DM, et al. Trends in Severe Maternal Morbidity After Assisted Reproductive Technology in the United States, 2008-2012. *Obstet Gynecol* 2016; 127:59.
30. Martin AS, Zhang Y, Crawford S, et al. Antenatal Hospitalizations Among Pregnancies Conceived With and Without Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol* 2016; 127:941.