

# Resultados perinatales de embarazos simples mediante ICSI y embarazos espontáneos

Rinesi L,<sup>1</sup> Leiva T,<sup>2</sup> Sdrigoti A,<sup>2</sup> Rodriguez M,<sup>2</sup> Serpa I,<sup>1-2</sup> Miechi H,<sup>1-2</sup> Coscarelli E,<sup>2</sup> Morente C<sup>1</sup>

<sup>1</sup> PROAR (Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario).

<sup>2</sup> HIG/UNIR (Hospital Italiano Garibaldi de Rosario / Instituto Universitario Italiano de Rosario).

Reproducción 2014;29:54-59

## Resumen

**Objetivos.** Evaluar los resultados obstétricos y perinatales de embarazos simples logrados mediante ICSI y embarazos espontáneos. **Pacientes y métodos.** Se evaluaron resultados obstétricos y perinatales de embarazos simples en 197 pacientes de PROAR que realizaron un ICSI entre los años 2009 al 2011 y 4.517 pacientes atendidas en la maternidad del Hospital Italiano de Rosario en similar periodo. **Resultados.** No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los embarazos logrados mediante ICSI y los espontáneos en la edad gestacional, peso al nacer, incidencia de HTA o DBT: Parto <32 semanas RR: 2,25 (IC: 0,9-5,1); Parto >37 semanas RR: 1,23 (IC: 0,8-1,9); Peso RN <2.500gr RR: 1,49 (IC: 0,9-2,3); Peso RN <1.500gr RR: 1,32 (IC: 0,4-4,2); HTA RR: 1,18 (IC: 0,7-1,9); DBT RR: 1,15 (IC: 0,5-2,8). En las pacientes con ICSI se observó una mayor incidencia de anomalías congénitas, estadísticamente significativas (RR: 4,78 (IC:1,8-12,4) y mayor tasa de cesárea (RR:1,35 IC:1,2-1,5) e ingreso a neonatología (RR: 1,48 IC: 1,1-2,1). La diferencia en estos dos últimos parámetros sólo se mantuvo en las pacientes menores de 35 años (cesárea >35 años, RR: 1,06 IC: 0,9-1,1; ≤35 años RR: 1,73 IC: 1,5-1,9). Las causas de ingreso a Neo fueron similares en ambos grupos. **Conclusiones.** Las pacientes con ICSI presentaron mayor tasa de cesárea, la cual está descripta para los nacimientos de tratamientos con fertilización asistida, aún sin

motivos médicos que la justifiquen. Se observó mayor incidencia de ingreso a Neo, con causas similares en ambos grupos. En relación al mayor riesgo de anomalías congénitas, la diferencia podría atribuirse a una diferencia en el método de recolección de estos datos, ya que en PROAR se realiza un seguimiento diferente del recién nacido. Sin embargo, la proporción de malformaciones en los nacimientos con fertilización asistida no excede a la descripta mundialmente. Además, este efecto podría estar asociado a la infertilidad en sí. Se debería contar con una casuística mayor para poder evaluar mejor estos resultados.

**Palabras claves.** Resultados perinatales, resultados obstétricos, embarazos simples, embarazo espontáneo, inyección intracitoplasmática de espermatozoides, ICSI.

## Perinatal outcomes of singleton pregnancies by ICSI and spontaneous pregnancies

### Summary

**Objective.** To assess obstetrics and perinatal outcomes in singletons conceived through intracytoplasmic sperm injection (ICSI) compared to those spontaneously conceived. **Methods.** It was evaluated 197 patients who underwent a ICSI in PROAR between 2009-2011 and conceived a singleton pregnancy and 4.517 pregnant women attended in Hospital Italiano's for delivery in similar period of time. **Results.** There were no statistics differences between ICSI group and spontaneous delivery related to gestational age (delivery < 32weeks: RR: 2,25 (CI: 0,9-5,1), delivery >37weeks: RR: 1,23 (CI:0,8-1,9), birthweight (< 2.500grs RR: 1,49 (CI: 0,9-2,3); < 1.500grs RR: 1,32 (CI: 0,4-4,2), hypertensive

**Correspondencia:** Rinesi L  
Güemes 2349, Rosario, Santa Fe (Argentina).  
Tel: (0341) 422-6292  
Web: www.proar.com.ar

*disorders (RR: .18 CI: 0,7-1,9) and diabetes (RR: 1,15 CI: 0,5-2,8). There were a statistically significance increased incidence in congenital anomalies (RR:4,79 CI:1,8-12,4) and an increased rate of cesarean section (RR: 1,35 CI: 1,2-1,5) and admission to Neonatal Intensive Care Unit -NICU- (RR: 1,48 CI: 1,1-2,1). The difference on the last two conditions just maintain on patients aged below 35 years: cesarean section aged >35 versus ≤35: RR: 1,06 CI: 0,9-1,1 respectively; NICU's admission: RR: 1,33 (CI: 0,8-2,3) and RR: 1,53 (CI: 1,0-2,3) respectively. Causes of NICU's admission were similar in both groups. Conclusions. There was higher rate of cesarean section on ICSI group which is reported on these fertilization treatments even without medical reasons. Although, there was an increased risk of NICU's admissions, causes were similar. ICSI singletons have significantly increased risks of congenital anomalies but the limited number of patient analyzed not allow define clinical conclusions and the total percentage did not exceed general population risk and these could be related only with infertility. Therefore, large studies assessing perinatal outcome on this populations are need.*

**Key words.** *Perinatal outcomes, obstetrics outcomes, intracitoplasmatic sperm injection, ICSI, singletons, pregnancy.*

## Introducción

La infertilidad es un problema de salud a nivel mundial. Su incidencia es variable en los diferentes países del mundo, pero se estima que afecta alrededor del 2-25% de las parejas.<sup>1-6</sup>

Desde los inicios de la fertilización asistida hasta el momento son numerosos los bebés nacidos mediante este tipo de tratamiento. En el último reporte mundial (2003) el número estimado de niños nacidos a partir de técnicas de fertilización asistida fue de 173.000 a 230.000 por año.<sup>7</sup>

Los resultados perinatales y la evolución en cuanto al desarrollo y crecimiento físico e intelectual de los niños nacidos por técnicas de fertilización asistida han estado bajo la lupa desde el nacimiento de Louise Brown en 1978.<sup>8</sup>

La evidencia científica es controversial al momento de intentar demostrar diferencias en cuanto a los resultados perinatales de niños concebidos

en forma espontánea o con la ayuda de un tratamiento. Se han publicado diferentes trabajos que muestran un aumento de la incidencia de complicaciones perinatales como parto pre-término, bajo o muy bajo peso al nacer, complicaciones obstétricas como metrorragia, diabetes e hipertensión en los embarazos únicos logrados por técnicas de fertilización asistida en comparación con embarazos espontáneos.<sup>9-21</sup> Sin embargo, existen otros trabajos de investigación que no encuentran estas diferencias.<sup>22-26</sup>

Aquellas investigaciones que muestran peores resultados perinatales en los casos de fertilización asistida plantean que las causas son multifactoriales atribuidas tanto a la técnica en sí (estimulación ovárica, medios de cultivo, modificaciones endometriales y relacionadas a la implantación y placentación) como al problema de infertilidad o subfertilidad de las parejas.<sup>27,28</sup>

El objetivo de la presente investigación es comparar los resultados perinatales de embarazos simples, logrados mediante ICSI y embarazos espontáneos en dos instituciones, en una población de la ciudad de Rosario.

## Materiales y métodos

Diseño: Estudio de cohorte retrospectiva.

## Pacientes

Mujeres que lograron un embarazo simple mediante un procedimiento de ICSI en PROAR (Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario) y pacientes atendidas en la maternidad del Hospital Italiano Garibaldi de Rosario (HIG) entre los años 2009 al 2011. Se tomaron estas dos cohortes ya que se estima que el nivel socioeconómico y características demográficas son comparables. Se excluyeron aquellas pacientes del HIG que habían recibido tratamiento de fertilización asistida. También se excluyeron los casos de ovodonación y transferencia de embriones descongelados (TED) de PROAR.

## Procedimientos

La recolección de la información en PROAR se llevó a cabo mediante un programa de seguimiento de los embarazos en las pacientes que realizaron tratamiento de ICSI. El mismo cuenta con

una profesional médica ginecóloga, quien realiza llamados telefónicos en cada trimestre del embarazo y en el post-parto hasta que el recién nacido cumple el mes de vida. Si en ese momento permanece en Neonatología (Neo), el seguimiento se continúa hasta el alta. Se les consulta a las mujeres sobre complicaciones del embarazo y parto y causa de ingreso a neonatología según un protocolo de preguntas estructurado y se completa un formulario con los datos.

El Servicio de Obstetricia del HIG cuenta con una base de datos sistematizada en donde se vuelca la información asociada al parto, puerperio e ingreso a Neo y complicaciones neonatales. Esta base de datos se actualiza en forma diaria al término del embarazo.

### Análisis estadístico

Se calcularon los riesgos relativos (RR) y sus respectivos intervalos de confianza del 95% para cada variable de resultado analizada con el paquete estadístico EPIINFO y se utilizó un nivel de significancia estadística de  $P < 0,05$ .

### Resultados

Se evaluaron 197 mujeres que realizaron un tratamiento de ICSI en PROAR y 4.517 mujeres atendidas en la maternidad del HIG.

La edad promedio de las mujeres del grupo de ICSI y del grupo de embarazos espontáneos fue similar: 37,9 años (DS: 2,5) y 37,5 años (DS: 2,25), respectivamente.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de partos de menos de 32 y 37 semanas de gestación, peso del recién nacido, incidencia de hipertensión arterial (HTA) o diabetes (DBT) de las madres (Tabla 1).

En las pacientes que realizaron un tratamiento

**Tabla 1.** Resumen comparativo de las principales complicaciones obstétricas y resultados perinatales.

Partos simples	ICSI /Embarazo Espontáneo RR (IC 95%)
Parto < 32 semanas	2,25 (0,99-5,14)
Parto < 37 semanas	1,23 (0,78-1,93)
Peso RN < 2.500 gr	1,49 (0,94-2,34)
Peso RN < 1.500 gr	1,32 (0,42-4,18)
HTA	1,18 (0,74-1,88)
DBT	1,15 (0,47-2,78)

de fertilización asistida se observó un aumento en la incidencia de anomalías congénitas estadísticamente significativo: RR 4,78 (1,84-12,39). En el grupo de ICSI se encontró un 2,5% (5/197) de malformaciones mientras que en el grupo de embarazos espontáneos el porcentaje de malformaciones fue 0,48% (22/4.517).

Las principales anomalías congénitas mayores y menores se presentan en la Tabla 2.

Con respecto a la incidencia de cesárea e ingreso a Neo fue mayor en el grupo de pacientes que realizaron un ICSI. Sin embargo, la diferencia significativa entre estos dos últimos parámetros sólo se mantuvo en el grupo de mujeres menores de 35 años (Tabla 3).

La causa de ingreso a Neo fue similar en ambos

**Tabla 2.** Detalle de las malformaciones congénitas en ambos grupos según edad.

Anomalía congénita	ICSI		Embarazo Espontáneo	
	Nº Casos	Edad materna	Nº Casos	Edad materna
Polidactilia	1	≥35 años	1	<35 años
Síndrome de Down	1	≥35 años	1	≥35 años
Trago accesorio	1	<35 años		
Quieste intestinal	1	< 35 años		
Hipospadia	1	≥35 años		
Hernia bauldelique			1	≥35 años
Mielomeningocele			1	<35 años
Gastrosquisis			2	≥35 años
Dandy Walker			1	<35 años
Malformación renal			1	<35 años
Espina bífida			1	<35 años
Labio leporino			1	<35 años
Polimalformación			2	≥35 años
Ureterohidronefrosis			1	<35 años
Hernia umbilical			1	<35 años
Fisura palatina			2	<35 años
Encefalocele			1	≥35 años
Higroma			1	≥35 años
Atresia de coanas			1	≥35 años
Trisomía 18			1	≥35 años
Hydrocefalia			1	<35 años
Trisomía 21			1	≥35 años

**Tabla 3.** Comparación de la incidencia de cesárea e ingreso a Neonatología.

	ICSI / Embarazo Espontáneo RR (IC)	<35 años RR (IC)
Cesárea	1,35 (1,22-1,49)	1,06 (0,92-1,12)
Ingreso a Neo	1,48 (1,07-2,05)	1,33 (0,79-2,25)

grupos (Tabla 4). En los nacidos de mujeres que realizaron ICSI, el 56% de los ingresos a Neo se debió a prematuridad y el 25% se debió a síndrome de distrés respiratorio no asociado a prematuridad. En los recién nacidos de embarazos espontáneos el motivo más frecuente fue la prematuridad (43%) sola o asociada a SDRT (14%) (síndrome de distrés respiratorio transitorio). Otras causas en orden de frecuencia fueron:

- Síndrome de taquipnea transitoria.
- Restricción de crecimiento intrauterino.
- Depresión al nacer.
- Sospecha de sepsis neonatal.

**Tabla 4.** Comparación de las principales causas de ingreso a Neonatología.

Causa de ingreso a neonatología	ICSI N=32	Emb. Esp. N=162	RR (IC)
Prematuridad	18 (56,3%)	68 (41,9%)	1,34 (0,94-1,91)
SDR	8 (25%)	35 (21,6%)	1,16 (0,59-2,26)

## Discusión

La evidencia disponible hasta el momento es controversial con respecto a los resultados perinatales de embarazos logrados mediante ICSI en comparación con aquellos espontáneos. Algunos trabajos muestran que existe un incremento del riesgo de prematuridad, bajo peso y retardo del crecimiento intrauterino luego de un tratamiento de fertilización asistida.<sup>11,12</sup> Otros, en cambio, muestran resultados similares entre estos dos grupos de pacientes<sup>22-24</sup> e incluso peores resultados en embarazos espontáneos.<sup>27,28</sup>

En el presente estudio, los tratamientos de fertilización asistida de alta complejidad no presentaron diferencias en cuanto a complicaciones obstétricas como HTA y DBT; tampoco en el peso del recién nacido, indicador extrapolable del crecimiento intrauterino del feto.

Las pacientes con ICSI presentaron mayor tasa de cesárea, la cual está descrita para los nacimientos ocurridos luego de tratamientos de fertilización asistida, aún sin motivos médicos que la justifiquen.<sup>29</sup> La elección de la cesárea por parte de la mujer en forma convenida con el médico obstetra es desde hace unos años una indicación

más asociada a la idea de que un bebé concebido por un tratamiento de fertilización asistida en una pareja de muchos años de búsqueda es demasiado “valioso” para someterlo al “estrés” que conlleva un parto vaginal.<sup>30-32</sup> Esto podría explicar, en parte, la diferencia del incremento de cesáreas en las mujeres menores de 35 años.

En el grupo de ICSI se observó un riesgo mayor de ingreso a Neo de los recién nacidos, aunque la causa fue similar en ambos grupos. Se sabe que la cesárea per se aumenta el número de ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, y dado el mayor índice de cesáreas en este grupo, el ingreso a Neo podría estar asociado en gran medida a la terminación quirúrgica del embarazo, independientemente de la causa (por elección o necesidad).

En relación al aumento en el riesgo de anomalías congénitas, el escaso número de casos y la posibilidad de un subregistro en la base de datos de embarazos espontáneos (dado que podrían perderse la incidencia de aquellas malformaciones que se diagnostican luego del momento del nacimiento) no permite sacar conclusiones clínicas determinantes. Por otro lado, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las malformaciones congénitas afectan aproximadamente al 3% de los recién nacidos al momento del parto.<sup>33</sup> Si bien en el presente trabajo se encontró una mayor incidencia en el grupo de ICSI, la totalidad de los casos en ese mismo grupo (2,5%) no exceden en proporción a la incidencia descrita mundialmente.

Es de gran relevancia contar con un seguimiento de los hijos nacidos a partir de un tratamiento de fertilización asistida. El control evolutivo se debería realizar en forma continua dada la importancia que presentan estos registros tanto para el propio Centro como para brindar información con evidencia científica a las parejas que consultan por infertilidad.

## Conclusiones

Las pacientes con ICSI presentaron mayor tasa de cesárea, particularmente el grupo de menores de 35 años, lo que coincide con lo descrito para los nacimientos de tratamientos de fertilización asistida, aún sin motivos médicos que la justifiquen. Se observó mayor incidencia de ingreso a Neo, aunque las causas fueron similares en ambos

grupos. En relación al mayor riesgo de anomalías congénitas reportadas en las pacientes que realizaron fertilización asistida, esta incidencia no excede a la descripta mundialmente por la OMS.

Dentro de las razones para no hacerlo se menciona que el niño puede cuestionar el rol de padre o madre, mencionan como negativo el hecho de que se haga público el problema de fertilidad de la pareja, refiere que en cierto tipo de sociedades pueden tratar al niño de modo diferente.

## Referencias

- Sharma S, Mittal A, Aggarwal P. Management of infertility in low resource countries. *BJOG* 2009;116:77–83.
- Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment seeking: Potential need and demands for infertility medical care. *Hum Reprod* 2007;22:1506–1512.
- WHO (2002) In: Vayena E, Rowe P, David Griffin P, editors. Introduction Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction “Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction”. Geneva: WHO. 15–17.
- Oakley L, Doyle P, Maconochie N. Lifetime prevalence of infertility and infertility treatment in the UK: results from a population-based survey of reproduction. *Hum Reprod* 2008;23:447–450.
- Bhattacharya S, Porter M, Amalraj E, Templeton A, Hamilton M, Lee AJ, Kurinczuk JJ. The epidemiology of infertility in the North East of Scotland. *Hum Reprod* 2009;24:3096–3107.
- Wilkes S, Chinn DJ, Murdoch A, Rubin G. Epidemiology and management of Infertility: a population-based study in UK primary care. *BMC Fam Pract* 2009;26:269–274.
- Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003. *Fertil Steril* 2011;95:2209–2222.
- Neuromotor, cognitive, language and behavioural outcome in children born following IVF or ICSI—a systematic review. Middelburg MK, Heineman MJ, Bos AF, Hadders-Algra M. *Human Reproduction Update* 2008;14:219–231.
- Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod* 2002;17:2192–2198.
- Klemetti R, Sevon T, Gissler M, Hemminki E. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics* 2006;118:1819–1827.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261–265.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–563.
- McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;146:138–148.
- 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;82:1514–1520.
- Schieve LA, Ferre C, Peterson HB, Macaluso M, Reynolds MA, Wright VC. Perinatal outcome among singleton infants conceived through assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2004;103:1144–1153.
- Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, Talbot JM, Baker HWG. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6,730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod* 2010;25:265–274.
- Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Hum Reprod* 2010;25:1026–1034.
- Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2004;328:261.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–563.
- Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:485–503.
- Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, Nygren KG, Hazekamp J, Bergh C. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013 Mar-Apr;19(2):87–104. doi: 10.1093/humupd/dms044. Epub 2012 Nov 14.
- Apantaku O, Chandrasekaran I, Bentick B. Obstetric outcome of singleton pregnancies achieved with in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection: Experience from a district general hospital. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:398–402.
- De Neubourg D, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Steylemans A, Elseviers M. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies. *Hum Reprod* 2006;21:1041–1046.

24. Fujii M, Matsuoka R, Bergel E, Van Der Poel S, Okai T. Perinatal risk in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:2113–2117.
25. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011;95:959–963.
26. Sazonova A, Kllen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* 2011;26(10):2878–2886.
27. Henningsen AK, Pinborg A, Lidegaard O, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil Steril* 2011;95:959–963.
28. Sazonova A, Kllen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Factors affecting obstetric outcome of singletons born after IVF. *Hum Reprod* 2011;26:2878–2886.
29. Gillet E, Martens E, Martens G, Cammu H. Prelabour caesarean section following IVF/ICSI in older-term nulliparous women: too precious to push? *J Pregnancy* 2011;2011:362518. doi: 10.1155/2011/362518. Epub 2011 Nov 3.
30. Robson SJ, Tan WS, Adeyemi A, Dear KBG. Estimating the rate of cesarean section by maternal request: anonymous survey of obstetricians in Australia. *Birth* 2009;36:208–221.
31. Nilstun T, Habiba M, Lingman G, Saracci R, Da Frè M, Cuttini M. Cesarean delivery on maternal request: can the ethical problem be solved by the principlist approach? *BMC Medical Ethics* 2008; article 11.
32. Bettes BA, Coleman VH, Zinberg S, et al. Cesarean delivery on maternal request: obstetrician-gynecologists' knowledge, perception, and practice patterns. *Obstetrics and Gynecology* 2007; 109:57–66.
33. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/index.html>