



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

¿Influye el tipo de reproducción en las características perinatales y en el tipo de alimentación de prematuros?

Alumno (Simón Rufete, M^a Dolores)

Tutor (González de Dios, Javier)

Cotutor (Francisco Carratalá Marco)

Curso: 2022-2023



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)

Elche, a 19/07/2023

Nombre del tutor/a	Francisco Javier González de Dios
Nombre del alumno/a	María Dolores Simón Rufete
Tipo de actividad	3. Implicaciones ético-legales en humanos
Título del 2. TFM (Trabajo Fin de Máster)	¿Influye el tipo de reproducción en las características perinatales y en el tipo de alimentación de prematuros?
Código/s GIS estancias	
Evaluación de riesgos laborales	No procede
Evaluación ética humanos	Favorable CEI del Hospital Universitario San Juan de Alicante
Código provisional	230624091454
Código de autorización COIR	TFM.MMC.FJGDD.MDSR.230624
Caducidad	2 años

Una vez atendidas las observaciones/condiciones mencionadas en el informe adjunto del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, en caso de que las hubiera, se considera que el presente TFG/TFM carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones y, por tanto, es conforme. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **¿Influye el tipo de reproducción en las características perinatales y en el tipo de alimentación de prematuros?** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)" y, si procede, en el formulario online: "Condiciones de prevención de riesgos laborales" o en cualquier otra documentación adicional solicitada por la OIR. Es importante destacar que si la información aportada no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

RESUMEN

Introducción

A nivel mundial, más de ocho millones de niños han sido concebidos por técnicas de reproducción asistida. Si bien la mayoría de nacimientos después de estas técnicas no tienen complicaciones y hay una tendencia positiva al perfeccionamiento de las mismas, se asocian con resultados perinatales adversos como parto prematuro y bajo peso al nacer. El objetivo principal de nuestro estudio es comparar las características perinatales y el tipo de alimentación de los prematuros ingresados en nuestra Unidad Neonatal que han sido concebidos por reproducción asistida con respecto a los que han sido concebidos de forma natural.

Pacientes y métodos

Estudio de cohortes prospectivo. Se realiza un análisis descriptivo de características perinatales de una muestra de 151 pacientes prematuros de 34+6 semanas de edad gestacional o menores, que ingresaron en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario de San Juan entre enero de 2020 y diciembre de 2022. Se excluyen a los pacientes ingresados que no cumplen dichos criterios de edad. En una segunda parte, se realiza un análisis de asociación entre estas variables y el tipo de concepción.

Resultados

La muestra final fue de 151 prematuros. De las 20 variables dependientes que se analizan, la concepción artificial (CA) se relaciona con edad materna (CA mediana 38 (34-41) vs CN mediana 32 (29-36), $p < 0,001$), días de ventilación mecánica (CA mediana 9 (3-11) vs CN mediana 3 (0-7,2), $p = 0,04$), gestación gemelar (OR 4,71, $p < 0,001$), reanimación en paritorio (OR 2,60, p valor = 0,03), maduración pulmonar (100% CA, Ratio CN 0,74, p valor = 0,004), enfermedad de membrana hialina (OR 3,46, $p = 0,013$) y administración de surfactante pulmonar (OR 4,79, p valor $< 0,001$).

Conclusiones

La reproducción artificial es más frecuente en mujeres de edad más avanzada, aumenta el riesgo de embarazo gemelar, favorece la utilización prenatal de maduración pulmonar y aumenta el riesgo patología respiratoria en prematuros, con uso más prolongado de ventilación mecánica, sin influencia en la prescripción de la alimentación.

PALABRAS CLAVE

Técnicas de reproducción asistida; prematuro; cesárea; síndrome de distrés respiratorio; peso al nacimiento; lactancia.

ABSTRACT

Introduction

Over 8 million children worldwide have been conceived using assisted reproductive technology. Despite its continuous improvement with the majority of these children being born without complications, adverse perinatal outcomes such as premature birth and low birth weight have been associated with assisted reproductive technology. Therefore, the main aim of our study is to compare the perinatal characteristics of premature newborns that have been conceived through assisted reproduction with those who have been conceived naturally.

Patients and methods

Prospective cohort study. A descriptive analysis of perinatal characteristics was carried out on a sample of 151 premature newborns with a gestational age of 34+6 weeks or less that were admitted to the Neonatal Unit of the University Hospital of San Juan in Alicante, between January 2020 and December 2022. Admitted patients who do not meet the age criteria are excluded. In a second part, association analysis between these variables and the type of conception also performed.

Results

The final sample was 151 patients. Of the 20 variables that were assessed, artificial reproductive technology (ART) was associated with: maternal age (ART median age 38 years (34-41) vs Non-ART median age 32 years (29-36), $p<0.001$), days on mechanical ventilation (ART median 9 days (3-11) vs Non-ART median 3 days (0-7.2), $p=0.04$), twin gestation (OR 4.71; $p<0,001$), CPR in the delivery room (OR 2.6; $p=0.03$), stimulation of foetal lung maturation (ART 100%, Ratio 0.74; $p=0.004$), hyaline membrane disease (OR 3.46; $p=0.013$) and use of pulmonary surfactant (OR 4.79; $p<0.001$).

Conclusions

Artificial reproductive technology is more frequent in women of advanced age, has a higher risk of twin gestation, is associated with more use of foetal lung maturation stimulation, and increases the risk of respiratory disease in premature newborns, which require longer use of mechanical ventilation. It is not associated with feeding.

KEYWORDS

Assisted reproductive technology; premature; cesarean section; respiratory distress syndrome; birth weight; lactation.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	6
PACIENTES Y MÉTODOS	8
Diseño del estudio	8
Descripción de la muestra	8
VARIABLES del estudio	8
Procedimiento	9
Análisis estadístico	10
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN.....	13
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFÍA.....	18
ANEXO	21

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

A nivel mundial, la infertilidad afecta a una de cada siete parejas y más de ocho millones de niños han sido concebidos por técnicas de reproducción asistida (TRA) ⁽¹⁾. Sin embargo, estos problemas se están superando cada vez más gracias a los avances en los tratamientos de fertilidad, que incluyen técnicas de reproducción asistida, principalmente fecundación in vitro y transferencia de embriones e inyección intracitoplasmática de espermatozoides, y otros tratamientos como la estimulación ovárica.

Según los datos de la Sociedad Española de Fertilidad, en 2017, había 239 centros de reproducción asistida, 43 públicos y 196 privados, que realizaban fecundación in vitro ⁽²⁾. En cuanto a la inseminación artificial, participaban 301 centros. Fruto de las técnicas de reproducción asistida llevadas a cabo ese año, nacieron un total de 37.887 bebés entre el 2017 y el 2018, lo que supone un 9% de los recién nacidos en España ⁽³⁾.

Si bien la mayoría de los nacimientos después de estas técnicas no tienen complicaciones, clásicamente se ha asociado con posibles resultados perinatales adversos como el parto prematuro y el bajo peso al nacer. Muchos de estos resultados adversos se pueden atribuir a una mayor tasa de embarazos múltiples después de la TRA ⁽²⁾.

Hay una tendencia positiva con mejores resultados, principalmente para las tasas de parto prematuro durante los últimos años. Esto se debe a múltiples factores, como la transferencia de un solo embrión o mujeres más sanas con período más corto de infertilidad. Por otro lado, la reproducción artificial dificulta la implantación de la lactancia materna ⁽⁴⁾.

En líneas generales, uno de los problemas más importantes que nos podemos encontrar a la hora de analizar los estudios de influencia del tipo de reproducción en el periodo perinatal es la cantidad de potenciales factores de confusión a los que están sujetos dichas investigaciones.

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo principal de comparar las características perinatales y el tipo de alimentación de los prematuros ingresados en nuestra Unidad Neonatal que han sido concebidos con CA con respecto a los que lo han sido mediante CN.

Como objetivos secundarios quisimos determinar si había diferencias en:

- Los tratamientos aplicados durante su estancia.
- La variable dependiente sumatoria denominada comorbilidad (CO).

De este modo, podríamos enunciar las siguientes hipótesis:

- Hipótesis nula: No existen diferencias significativas en la clínica perinatal en función del tipo de concepción.
- Hipótesis alternativa: El tipo de concepción tiene una influencia significativa en la evolución clínica post-natal de los prematuros.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de cohortes prospectivo. Consta de una primera fase trasversal en la que se realiza un estudio descriptivo en gestaciones espontáneas y artificiales, donde se analiza la prevalencia de las características perinatales en ambos grupos. Posteriormente se sigue de una fase de cohorte prospectiva con seguimiento de todos los pacientes durante su estancia hospitalaria, y fuera de nuestra Unidad Neonatal, hasta los dos meses de edad gestacional.

Descripción de la muestra

La muestra del estudio está compuesta por un total de 151 pacientes (91 niños y 60 niñas) de hasta 34+6 semanas de edad gestacional que ingresaron en la Unidad Neonatal del Hospital Universitario de San Juan Alicante, tanto en UCI neonatal como en cuidados intermedios, en un periodo comprendido entre el uno de enero del 2019 hasta el treinta y uno de diciembre de 2022.

Al principio, la muestra se dividió en dos grupos según la variable “tipo de concepción” obteniendo un grupo de concepción artificial (CA), 31 pacientes, y otro grupo de concepción natural (CN), 120 pacientes.

Los criterios de inclusión para los sujetos del estudio fueron: todos los pacientes mencionados en el párrafo anterior que consten en el registro de ingreso de nuestro servicio, disponible tanto en papel como de forma electrónica.

Los criterios de exclusión fueron: prematuros de edad igual o superior a 35+0 semanas de edad gestacional y recién nacidos a término que ingresaron en nuestra Unidad Neonatal.

Variables del estudio

Variable independiente: tipo de concepción (artificial o natural).

Variables dependientes:

- Variables previas al parto o en el momento del mismo: edad gestacional (EG), edad materna (EDADm), sexo, gestación gemelar (GG), tipo de parto (TP).

- Variables objetivables en sala de partos: Apgar score al minuto de vida (AS1), Apgar score a los cinco minutos de vida (AS5), reanimación en paritorio (REA), peso al nacimiento (PN), pequeño para la edad gestacional (PEG).
- Variables relacionadas con patología respiratoria: maduración pulmonar (MP), síndrome de distrés respiratorio (SDR), enfermedad de membrana hialina (EMH), administración de surfactante pulmonar (SP), días de ventilación mecánica, ya sea invasiva o no invasiva (DV), días totales de oxigenoterapia (DO₂).
- Variables relacionadas con la alimentación: tipo de alimentación al alta (LAC1), tipo de alimentación a los dos meses de edad gestacional cronológica (LAC2).
- Fallecimiento.

Se añade, además, una variable dependiente sumatoria denominada comorbilidad (CO). Se trata de una variable dicotómica “sí, no” en la que sí hará referencia a los que son PEG, han presentado SDR y/o DV, y no hará referencia a los que no han presentado ninguna de estas tres condiciones.

Procedimiento

Puesta al día: Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos habituales. Seguidamente, durante un mes, se llevó a cabo la recogida de datos mediante el acceso a las historias clínicas a través del módulo “Explotación de la Información” sistema Orión Clinic, tras obtención de los permisos pertinentes.

Para poder acceder al número de historia clínica se utilizó el cuaderno de registro de ingresos y altas, que hay disponible de forma física dentro de la Unidad Neonatal y que se encarga de mantenerlo al día el personal de enfermería.

Originamos una base de datos en formato Excel versión 2304 donde se recogió información sobre las variables mencionadas en el subapartado anterior. Una vez recogidos los datos en formato Excel, realizamos un análisis descriptivo y estadístico mediante el programa SPSS[®] Statistics versión 29.0.1.0.

El desarrollo del estudio se realizó cumpliendo con los principios éticos contemplados en la Declaración de Helsinki. El proyecto de investigación fue sometido al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de San Juan (Alicante) y aceptado el 18 de abril de 2023.

Análisis estadístico

Estudio descriptivo: se recogió el total de prematuros presentes en cada subgrupo de las variables dependientes, el porcentaje válido, la media o mediana, y la desviación estándar (DE) o el rango intercuartílico (RIC) de las variables cuantitativas.

Se lleva a cabo un análisis inferencial univariante. En él se comparó, mediante tablas 2x2 y Chi-cuadrado (χ^2) la variable independiente (tipo de gestación) y las múltiples variables dependientes cualitativas, obteniendo Odds ratio (OR) cruda para cada una de ellas. Para comparar nuestra variable independiente con variables dependientes cuantitativas utilizamos la t de Student (T) y la U de Mann-Whitney (U).

El programa utilizado para el análisis estadístico tanto descriptivo como inferencial fue el SPSS® Statistics versión 22.0.0.0. Se consideró como valor de significación estadística $p < 0,05$ durante todo el estudio.

Limitaciones del estudio

Las principales limitaciones de nuestro estudio fueron la recogida de datos a partir de historias clínicas realizadas por otros profesionales, el limitado tamaño muestral para las numerosas variables estudiadas y la ausencia de un análisis multivariante que analice posibles factores de confusión.

RESULTADOS

La muestra se compone de un total de 151 pacientes prematuros. De ellos, 31 fueron CA lo que supuso una prevalencia del 20,5% y 120 CN representando el 79,5%.

Análisis descriptivo, población de estudio:

La EG= 32+4 (30+6-34+0) (mediana (RIC)), la EDADm= 33 (30- 38), los DV= 4 (0-9) y DO₂= 1 (0-6) no seguían una distribución normal. El PN= 1782,6 g ±501,7 (media±DE) seguía una distribución normal.

De la muestra, 60 (39,7%) eran niñas y 91 (60,3%) niños. Provenían 58(38,4%) de embarazos gemelares, 6 de estos pertenecían a gestaciones con trillizos y 93 (61,63%) no eran gestaciones gemelares.

Se realizó cesárea en 106 (70,2%) pacientes y parto vaginal en 41 (27,2%). AS1 fue < 7 en 40 (26,5%) y ≥ 7 en 111 (73,5%), AS5 fue < 7 en 10 (6,6%) y ≥ 7 en 141(93,4%). Precisaron REA 86 (56,9%) pacientes.

De la población de estudio, 18 (12%) eran PEG. Recibieron al menos una dosis de maduración pulmonar 123 (81,4%) pacientes. Presentaron SDR 113 (74,8%), EMH 98 (64,9%) y se le administró SP a 53 (35,1%).

Con respecto LAC1 y LAC2, solo 25 (16,5%) pacientes eran alimentados de forma exclusiva con lactancia materna.

Fallecieron 4 (2,7%) pacientes y presentaron CO 114 (75,5%) (Tabla I).

Análisis descriptivo por subgrupos

De las variables cuantitativas solo encontramos diferencias significativas en: EDADm= (CA mediana 38 (34-41) vs CN mediana 32 (29-36), p< 0,001) y en DV= (CA mediana 9 (3-11) vs CN mediana 3 (0-7,2), p= 0,04).

De las variables cualitativas encontramos diferencias significativas en GG= (CA 21 (67,7%) vs CN 37 (30,8%), RIC= 2-10,98), en REA= (CA 23 (74,2%) vs CN 63 (52,5%), RIC= 1,07-6,27) y en variables relacionadas con patología respiratoria: MP (CA 30 (100%) vs CN 93 (77,5%), RIC= 0,68-0,83), EMH= (CA 26 (83,9%) vs CN 72 (60%), RIC= 1,24-9,65) y SP= (CA 20 (64,5%) vs CN 33 (27,5%), RIC= 2,1-11,07).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables (Tabla I).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que alrededor del 20% de los prematuros menores de 34+6 semanas de edad gestacional admitidos en nuestra Unidad Neonatal se conciben mediante CA. Esta cifra, es superior al 5,1% de CA que el CDC de Atlanta atribuye a los prematuros en 2018 ⁽⁵⁾. No siendo nuestro hospital de referencia, llama la atención esta diferencia. Esto puede deberse a que al ser un tamaño muestral pequeño la población no está suficientemente representada y a que el CDC incluye a todos los prematuros menores a 37 semanas de edad gestacional. Quizá la probabilidad de CA va incrementándose cuando más prematuro es el paciente y nosotros al establecer como criterio de inclusión solo a menores de 34+6 semanas obtenemos una mayor prevalencia.

Con respecto a las variables de tipo previas al parto o en el momento del mismo:

Numerosos estudios como el de Pandey S et al ⁽⁶⁾, encuentran relación entre la CA y la prematuridad, nosotros no hemos obtenido dicha relación. El criterio de inclusión de la edad gestacional inferior a 34+6 en una muestra limitada como la nuestra probablemente dificulte tener unos resultados significativos con esta variable.

La mediana de EDADm es 6 años superior en el grupo CA que en el grupo CN ($p < 0,01$). La infertilidad dificulta la concepción, lo que conlleva un mayor número de intentos para que esta sea exitosa, esto hace que las mujeres sean gestantes a una mayor edad. A su vez, una mayor edad materna favorece la infertilidad, por estos motivos no es de extrañar que encontremos asociación entre el uso de CA y una EDADm superior, tal y como defienden numerosos artículos ⁽⁷⁻⁹⁾. Habrá que evaluar en los próximos años la tendencia de esta variable ya que la incidencia de la reproducción asistida está aumentando entre las mujeres menores 35 años, favorecido en cierto modo por un mayor acceso a la donación de óvulos y esperma.

El sexo se ha utilizado clásicamente como factor de confusión, como en el estudio de Ombelet W et al ⁽¹⁰⁾ porque en ocasiones la evolución del paciente está influida por esta variable. Nosotros no obtuvimos asociación entre el sexo y el tipo de reproducción, pero su utilización en estudios más amplios donde se realice un análisis multivariante podría ser interesante.

La CA presentan un riesgo 4,7 veces superior de GG que la CN (RIC 2-10,98). Clásicamente se han obtenido resultados en línea a los de nuestro estudio, pero

actualmente, el perfeccionamiento de las técnicas de reproducción asistida favorecería la transferencia de un solo embrión ⁽⁷⁾. Para que la investigación fuera más exacta, más que comparar embarazos únicos o gemelares en CN y CA, se necesitaría la comparación de embarazos únicos y gemelares dentro de los grupos de CA.

El tipo de reproducción no influye de forma significativa con el aumento de cesárea. Estos resultados son diferentes a los que se pueden encontrar en fuentes bibliográficas ^(5,11,12). En el metanálisis de Lodge-Tulloch NA et al ⁽¹¹⁾, la cesárea frente al parto vaginal es OR combinado de 1,38 (IC del 95 %: 1,09 a 1,75) pero con una heterogeneidad alta entre los estudios $I^2 = 89\%$. La diferencia de nuestros resultados y la bibliografía podría deberse a que toda nuestra muestra está formada por prematuros y que sea la misma prematuridad, presente en ambos grupos, la que favorezca la realización de cesárea.

Con respecto a las variables objetivables en sala de partos:

No obtuvimos diferencias significativas en PN, seguramente porque el criterio de inclusión de edad gestacional inferior a 34+6 semanas eliminó el sesgo de maduración. Tampoco en PEG, porque las condiciones prenatales que ejercen un ambiente desfavorable para el crecimiento intrauterino, son causantes a su vez de la prematuridad. En otros estudios sí se han encontrado diferencia en estas dos variables ^(6,10,12,13).

Desde su descripción en 1953 por V. Apgar, el test de Apgar se ha utilizado como índice de asfixia perinatal, pero se conoce bien que no es así, y es más un signo de vitalidad (donde solo el Apgar a los 10 minutos por debajo de 7 podría tener algún correlato con la morbi-mortalidad por enfermedad hipóxico-isquémica) ⁽¹⁴⁾. Al estar influenciado por factores no asfícticos, hemos querido considerarla como variable en nuestro estudio. Pese a que describe puntualmente un hecho y no refleja el tiempo de asfixia intraparto este test sigue siendo una puntuación relativamente útil como factor pronóstico de secuelas neurológicas ⁽¹⁵⁾. AS1 y AS2 inferior a siete no está relacionado con el tipo de reproducción en nuestro estudio.

Por el contrario, la necesidad de REA sí lo estaría (OR 2,60, RIC= 107-6,27). Tanto la ausencia de asociación entre AS y CA como la relación entre REA y CA, son resultados que están en línea con la literatura ^(3,13).

Con respecto a las variables relacionadas con patología respiratoria:

La CA favorece la maduración pulmonar (CA 100%, para CN (OR 4,79, RIC 2,1-11,07). En el estudio de Oychoudhury S et al ⁽¹⁶⁾ que se llevó a cabo para comparar los resultados del desarrollo neurológico de prematuros < 29 semanas concebidos mediante reproducción asistida frente a los concebidos de forma natural, se vió que con un $p < 0,01$ la maduración pulmonar era superior en CA. Este resultado va en línea con nuestro estudio.

Por otro lado, aunque no se obtuvo relación entre el tipo de concepción y la presencia de distrés respiratorio, sí objetivamos que la CA favorece el desarrollo de enfermedad de membrana hialina (OR 3,46, RIC 1,24-9,65). En la literatura hay controversia sobre este tema, algunos estudios defienden que hay relación ⁽¹⁷⁾ y otros no ⁽⁴⁾. Consideramos que EMH es la principal causa de distrés respiratorios en la prematuridad. En nuestro estudio el porcentaje de SDR fue mayor que el de EMH, esto hace que nos preguntemos cuál era la causa de SDR en aquellos que no tenían EMH. Los motivos pueden ser diversos, entre los que destacan, la posibilidad de subestimación de EMH por preferencia a poner en las historias clínica SDR sin especificar EMH y, el no considerar en nuestro estudio como variable dependiente otras causas de distrés. Por todo esto, los resultados sobre SDR hay que interpretarlos con cautela.

El uso de SP fue casi 5 veces mayor en CA que en CN (OR 4,79, RIC 2,1-10,07). En el estudio de Oychoudhury S et al, la CA también se asocia a un mayor uso de SP. A la hora de valorar la tendencia a usar este fármaco hay que tener en cuenta que juega un papel importante el criterio clínico del profesional, más allá de las indicaciones exactas de cuando beneficiarse de él.

El grupo de CA precisó una mediana de 3 días más de DV que el grupo CN ($p = 0,04$) y no obtuvieron diferencias significativas en los días de oxigenoterapia precisos. Actualmente la evidencia científica sobre este tema es baja. Solo en un artículo estudian el riesgo de ventilación mecánica en CA y la población a estudio es únicamente GG ⁽¹⁰⁾.

Con respecto a las variables relacionadas con la alimentación:

El tipo de alimentación no se relacionó con CA, ni en LAC1 ni en LAC2. Este resultado difiere con otros artículos donde sí se objetiva una asociación inversa entre la concepción y la continuidad de la lactancia ⁽³⁾. En otros, sin embargo, se postula sobre una necesidad de mayor evidencia para poder hacer dicha asociación ⁽¹⁸⁾. No debemos

olvidar que la prematuridad y el ingreso en UCIN están asociados con peores éxitos en la implementación de lactancia materna, quizá ese factor influya en nuestros resultados.

No se objetivo relación entre la CA ni con la variable CO ni con el fallecimiento. Este dato difiere del argumento ampliamente defendido en la literatura en el que se establece el aumento de riesgo de mortalidad y comorbilidad en los pacientes provenientes de CA ^(5,11,13,19). Nuestro trabajo está controlado por la prematuridad y el tamaño muestral es menor que en otros artículos en los que se estudian estas últimas variables y puede que este sea el motivo por el que los resultados de las mismas difieren.

CONCLUSIONES

- La CA es más frecuente en mujeres de mayor edad y aumenta el riesgo de embarazo gemelar y aumenta el riesgo de reanimación en paritorio.
- La CA favorece el uso de maduración pulmonar, aumenta el riesgo de enfermedad de membrana hialina, el uso de al menos una dosis de maduración pulmonar tras el nacimiento y la necesidad de más días ventilación mecánica con respecto al grupo CN.
- No hay relación entre el tipo de reproducción y la iniciación o mantenimiento a los dos meses de vida de lactancia materna.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Wennerholm UB, Bergh C. Perinatal outcome in children born after assisted reproductive technologies. *Ups J Med Sci.* 2020; 125(2): 158-166.
- 2 Salvador Z. Últimos resultados de reproducción asistida en clínicas españolas. *Reproducción asistida ORG.* 2019.
- 3 Purtschert LA, Mitter VR, Zdanowicz JA, Minger MA, Spaeth A, von Wolff M, et al. Breastfeeding following in vitro fertilisation in Switzerland-Does mode of conception affect breastfeeding behaviour?. *Acta Paediatr.* 2021; 110(4): 1171-1180.
- 4 Rozdarz KM, Flatley CJ, Kumar S. Intrapartum and neonatal outcomes in singleton pregnancies following conception by assisted reproduction techniques. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017; 57(6): 588-592.
- 5 Sunderam S, Kissin DM, Zhang Y, Jewett A, Boulet SL, Warner L, et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance - United States, 2018. *MMWR Surveill Summ.* 2022; 71(4): 1-19.
- 6 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(5): 485-503.
- 7 Stern JE, Luke B, Tobias M, Gopal D, Hornstein MD, Diop H. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril.* 2015; 103(6): 1438-45.
- 8 Kimberly G, Ramos D, Jauniaux E. *Asistencia preconcepcional y prenatal.* Elsevier. 2023; 5: 90.

- 9 Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm UB, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: 'the chicken or the egg?'. *Hum Reprod Update*. 2019; 25(2): 137-158.
- 10 Ombelet W, Martens G, Bruckers L. Pregnant after assisted reproduction: a risk pregnancy is born! 18-years perinatal outcome results from a population-based registry in Flanders, Belgium. *Facts, Views & Vision in Obgyn*. 2016; 8: 193-204.
- 11 Lodge-Tulloch NA, Elias FTS, Pudwell J, Laura Gaudet, Mark Walker, Graeme N. Smith, et al. Caesarean section in pregnancies conceived by assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1): 244.
- 12 Martin AS, Chang J, Zhang Y, Kawwass JF, Boulet SL, McKane P, et al. States Monitoring Assisted Reproductive Technology (SMART) Collaborative. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2017; 107(4): 954-960.
- 13 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(7434): 261.
- 14 González J. Definición de asfixia perinatal en la bibliografía médica: necesidad de un consenso. *Rev Neurol*. 2002; 35: 628-34
- 15 González J, Moya M, Vioque J. Factores de riesgo predictivos de secuelas neurológicas en recién nacidos a término con asfixia perinatal. *Rev Neurol*. 2001. 1-15; 32(3): 210-6.
- 16 Oychoudhury S, Lodha A, Synnes A, Abou Mehrem A, Canning R, Banihani R, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants conceived by assisted reproductive technology. *Am J Obstet Gynecol*. 2021; 225(3): 276.e1-276.e9.
- 17 Zhang J, Xu W, Yan CY. [Early complications and treatment outcomes in test-tube premature infants]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2013; 15(7): 569-71.

- 18 Saleh M, Zadeh Modarres S, Esmaeili S, Asadi Shahmirzadi S, Panahi M, Mardi P, et al. Effects of assisted reproduction techniques on breastfeeding outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(13): 2464-2468.

- 19 Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2015; 103(6): 1492-508.e1-7.

ANEXO

Tabla I. Índice de abreviaturas.

ABREVIATURA	SIGNIFICADO	ABREVIATURA	SIGNIFICADO
CA	Concepción artificial	AS5	Apgar a los cinco minutos de vida
CN	Concepción natural	REA	Reanimación en paritorio
EG	Edad gestacional	PEG	Pequeño para la edad gestacional
EDADm	Edad materna	MP	Maduración pulmonar
PN	Peso al nacimiento	SDR	Síndrome de distrés respiratorio
DV	Días de ventilación	EMH	Enfermedad de membrana hialina
DO₂	Días de oxigenación	SP	Surfactante pulmonar
GG	Gestación gemelar	LAC1	Alimentación al alta
TP	Tipo de parto	LAC2	Alimentación a los 2 meses
AS1	Apgar al minuto de vida	CO	Comorbilidad

Tabla II. Descripción de características de variables en un estudio de cohortes de prematuros de edad $\leq 34+6$ semanas de edad gestacional del Hospital Universitario de San Juan y análisis univariante de dichas variables con la variable exposición (CA vs CN).

VARIABLE	TOTAL	CONCEPCIÓN ARTIFICIAL (CA)	CONCEPCIÓN ESPONTÁNEA (CE)	ESTADÍSTICO	MODELOS SIMPLES OR (95% IC) o p valor
Edad gestacional (mediana, RIC) (semanas)	32+4 (30+6-34)	31+6 (30-33+3)	32+5 (31+0-34+0)	U= 2261,50	p= 0,064
Edad materna (mediana, RIC) (años)	33 (30-38)	38 (34-41)	32 (29-36)	U= 799	p> 0,01
Peso al nacimiento (media, DE) (gramos)	1782,6 (\pm 501,7)	1643,8 (\pm 487,3)	1818,4 (\pm 501,2)	T=-1,74	p= 0,84
Días de ventilación mecánica (mediana, RIC)	4 (0-9)	9 (3-11)	3 (0-7,2)	U= 1250,50	p= 0,006
Días de oxigenación (mediana, RIC)	1 (0-6)	1 (0-11)	1 (0-5)	U= 1459,50	p= 0,072
Sexo					
Femenino	60	13 (41,9%)	47 (39,2%)	$\chi^2= 0,78$	1,12 (0,5-2,5)
Masculino	91	18 (58,1%)	73 (60,8%)		
Gemelar					
Sí	58	21 (67,7%)	37 (30,8%)	$\chi^2= 14,18$	4,71 (2-10,98)
No	93	10 (32,3%)	83 (69,2%)		
Tipo de parto					
Cesárea	106	21 (67,7%)	85 (70,8%)	$\chi^2= 0,11$	0,86 (0,37-2,02)
Vaginal	41	10 (32,3%)	35 (29,2%)		
Apgar primer minuto					
<7	40	9 (29,0%)	31 (25,8%)	$\chi^2= 0,12$	1,17 (0,48-2,82)
≥ 7	111	22 (71%)	89 (74,2%)		
Apgar a los cinco minutos					
<7	10	1 (0,03%)	9 (0,07%)	$\chi^2= 0,72$	0,41 (0,05-3,37)
≥ 7	141	30 (96,8%)	111 (92,5%)		
Reanimación en paritorio					
Sí	86	23 (74,2%)	63 (52,5%)	$\chi^2= 4,72$	2,60 (1,07-6,27)
No	65	8 (25,8%)	57 (47,5%)		

Pequeño para edad gestacional (p<10)					
Sí	18	4 (12,9%)	14 (11,7%)	$\chi^2= 0,36$	1,12 (0,34-3,68)
No	133	27 (87,1%)	106 (88,3%)		
Maduración pulmonar					
Sí	123	30 (100%)	93 (77,5%)	$\chi^2= 8,23$	0,75 (0,68-0,83)
No	27	0 (0%)	27 (22,5%)		
Síndrome de distrés respiratorio					
Sí	113	26 (83,9%)	87 (72,5%)	$\chi^2= 1,69$	1,97 (0,7-5,56)
No	38	5 (16,1%)	33 (27,5%)		
Enfermedad de membrana hialina					
Sí	98	26 (83,9%)	72 (60,0%)	$\chi^2= 6,16$	3,46 (1,24-9,65)
No	53	5 (16,1%)	48 (40,0%)		
Surfactante intratraqueal					
Sí	53	20 (64,5%)	33 (27,5%)	$\chi^2= 14,81$	4,79 (2,1-11,07)
No	98	11 (35,5%)	87 (72,5%)		
Alimentación al alta					
Materna exclusiva	25	5 (16,1%)	20 (16,7%)	$\chi^2= 0,00$	0,96 (0,33-2,80)
Fórmula artificial o mixta	126	26 (83,9%)	100 (83,3%)		
Alimentación a los 2 meses					
Materna exclusiva	25	3 (11,5%)	22 (20,4%)	$\chi^2= 1,07$	0,51 (0,14-1,85)
Fórmula artificial o mixta	109	23 (88,5%)	86 (79,6%)		
Comorbilidad					
Sí	114	26 (83,9%)	88 (73,3%)	$\chi^2= 1,48$	1,89 (0,66-5,34)
No	37	5 (16,1%)	32 (36,7%)		
Fallecimientos					
Sí	4	0 (0%)	4 (3,3%)	$\chi^2= 1,26$	1,26 (1,16-1,37)
No	147	31 (100%)	116 (96,7%)		