

Influencia de la fecundación *in vitro* en los resultados maternos y neonatales en mujeres con edad materna avanzada

 Johana Santa María Ortiz,¹  Esther Álvarez Silveiras,²  Mónica Bermúdez González.³

RESUMEN

Objetivo: Establecer el efecto de la fecundación *in vitro* en la frecuencia de complicaciones maternoneonatales en gestantes con edad mayor o igual de 40 años.

Métodos: Casos y controles anidados en cohorte, con recogida de datos retrospectiva y seguimiento prospectivo. Cohorte total de 207 gestantes. Casos o subcohorte con fecundación *in vitro* y grupo control con gestación espontánea. Se realizaron pruebas paramétricas y no paramétricas para determinar la asociación potencial entre las variables.

Resultados: Las mujeres que lograron su gestación mediante fecundación *in vitro* tuvieron una edad media mayor ($p = 0,03$). En los casos fue más frecuente la primiparidad (44,4 % vs. 22,2 %, $p = 0,02$), la tasa de diabetes gestacional RR = 2,83 (IC 95 %: 1,19-6,77; $p = 0,023$) y la tasa de cesáreas ($p = 0,05$). En las gestaciones espontáneas se observó mayor frecuencia de inicio de trabajo de parto espontáneo (56,86 % vs. 37,03 %, $p = 0,019$). No se encontraron diferencias en la prevalencia de diabetes pregestacional, estados hipertensivos del embarazo, prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino, macrosomía fetal, test de Apgar, pH patológico, ingresos neonatales y hemorragia posparto. La tasa de mortalidad perinatal fue mayor en el grupo con gestación lograda mediante fecundación *in vitro*.

Conclusión: La concepción por fecundación *in vitro* en una población gestante con edad materna avanzada confiere un riesgo añadido a la misma en los resultados adversos maternos y neonatales.

Palabras clave: Embarazo; Edad materna; Morbilidad; Resultado del embarazo; Técnicas reproductivas; Fertilización *in vitro*.

Influence of *in vitro* fertilization on maternal and neonatal outcomes in elderly maternally elderly women

SUMMARY

Objective: To establish the effect of *in vitro* fertilization on the frequency of maternal-neonatal complications in pregnant women over the age of 40 years.

Methods: Case-control study nested in a cohort, with retrospective data collection and prospective follow-up. Total cohort of 207 pregnant women. Cases or subcohort with *in vitro* fertilization and control group with spontaneous pregnancy. Parametric and non-parametric tests were performed to determine the potential association between the variables.

Results: The women who achieved pregnancy through *in vitro* fertilization had a higher mean age ($p = 0.03$). Primiparity (44.4% vs. 22.2%, $p = 0.02$), gestational diabetes rate RR = 2.83 (95% CI: 1.19-6.77; $p = 0.023$) and caesarean section rate ($p = 0.05$) were more frequent in cases. In spontaneous pregnancies, a higher frequency of spontaneous labor was observed (56.86% vs. 37.03%; $p = 0.019$). No differences were found in the prevalence of pre-pregnancy diabetes, hypertensive states of pregnancy, prematurity, intrauterine growth restriction, fetal macrosomia, Apgar test, pathological pH, neonatal admissions, and postpartum hemorrhage. The perinatal mortality rate was higher in the group with pregnancy achieved by *in vitro* fertilization.

Conclusion: *In vitro* fertilization conception in a pregnant population with advanced maternal age confers an added risk to it in adverse maternal and neonatal outcomes.

Keywords: Pregnancy; Maternal age; Morbidity; Pregnancy outcome; Reproductive Techniques; Fertilization *in vitro*.

¹Especialista en Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUO) (España). ²Jefa Sección Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. (CHUO) (España). ³Médico Interno Residente de Obstetricia y Ginecología. (CHUO) (España).
Correo de correspondencia: johana.karin.santa.maria.ortiz@sergas.es

Forma de citar este artículo: Santa María Ortiz J, Álvarez Silveiras E, Bermúdez González M. Influencia de la fecundación *in vitro* en los resultados maternos y neonatales en mujeres con edad materna avanzada. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022; 82(3): 329-339. https://doi.org/10.51288/00820308

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas se ha producido un retraso gradual en la edad media para el inicio de la maternidad (1). En España, en 2016, el 38,7 % de los partos correspondieron a mujeres mayores de 35 años

y el 8,39 % a mayores de 40 años (1, 2). Las razones para posponer la maternidad son probablemente multifactoriales, pudiendo deberse al mayor nivel de educación con metas profesionales más altas, mejor acceso a la anticoncepción, conformación tardía de una familia, deseo de estabilidad financiera, mayor tasa de divorcios y nuevas uniones conyugales, así como los avances en tecnologías de reproducción asistida (TRA) (1, 3, 4).

Está establecido que la fecundidad disminuye a partir de los 35 años, siendo aún más relevante a partir de los 40 años. La edad materna avanzada (EMA) es definida por algunos autores como la edad igual o mayor a 40 años (5, 6). Esta se asocia a complicaciones maternoneonatales, como diabetes gestacional (DG), trastornos hipertensivos del embarazo, hemorragia posparto, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), parto pretérmino, parto por cesárea, muerte fetal y neonatal, entre otros (7 - 11).

Dada la mayor frecuencia de infertilidad, en este grupo de pacientes se observa un mayor uso de las TRA (3, 12). Las TRA generan un aumento de la morbilidad maternoneonatal, con peores resultados en los casos de fertilización *in vitro* (FIV), en comparación con la inseminación artificial o la inducción de la ovulación (10, 13, 14). Este resultado se atribuía a la alta frecuencia de gestaciones múltiples, hoy en día en decadencia. El mecanismo causal que principalmente se postula es el de la placentación anómala como consecuencia de la FIV (15). Las anomalías en la placenta o una teórica insuficiencia placentaria, son quizás las responsables de las mayores tasas de preeclampsia, RCIU y parto prematuro (15, 16). Algunos autores lo relacionan con la influencia de la elevación del estradiol durante la FIV (principal hormona que afecta el crecimiento endometrial) y a la intolerancia inmunológica entre la madre y el feto (también conocida como teoría inmunológica) (17, 18).

Hay varios factores relacionados que están estrictamente vinculados a la técnica de FIV, como

lo son: el método de fertilización, medios de cultivo, métodos de criopreservación y métodos de selección de embriones; mientras que, existen otros que no están relacionados con el tratamiento: edad de los padres, causa de la infertilidad y afecciones comórbidas preexistentes (hipertensión, diabetes o resistencia a la insulina, trastornos de la tiroides o el síndrome de ovario poliquístico) (14, 19 - 21).

Se sabe poco sobre la interacción entre la edad y los riesgos relacionados con la FIV. Teóricamente, la EMA en combinación la FIV, podría aumentar aún más los riesgos antes descritos. Wennberg y cols. (22) encontraron que, para todas las edades, la aparición de resultados adversos fue mayor en los embarazos con FIV. De igual manera, Harlev y cols. (12) describieron que la FIV exacerbó, de forma independiente, el impacto adverso de la EMA. Otros estudios, realizados con ciertas variaciones en la edad materna, también han descrito un aumento de los resultados adversos perinatales en gestaciones conseguidas con FIV en mujeres de más de 40 años (19, 20, 23, 24).

El objetivo del presente estudio fue estimar, en una población de mujeres con EMA y gestación simple, el aumento de riesgo de las complicaciones maternoneonatales de la FIV, en comparación con la concepción espontánea. Como hipótesis se planteó que la FIV implica un valor de riesgo añadido a las complicaciones propias de la EMA.

MÉTODOS

Estudio de casos y controles, ambispectivo (recogida de datos retrospectiva de la historia clínica electrónica y seguimiento prospectivo), en el *Complejo Hospitalario Universitario de Ourense* (España), entre enero 2018 y septiembre 2019. A las mujeres se les ofreció participar en el estudio y todas firmaron un formulario de consentimiento informado, aprobado previamente por el comité local de ética, en el

*INFLUENCIA DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO EN LOS RESULTADOS MATERNOS Y
NEONATALES EN MUJERES CON EDAD MATERNA AVANZADA*

momento en el que acudieron al servicio con motivo de las revisiones prenatales programadas. El grupo total fueron 207 gestantes, todas con gestación simple, con edad materna en la primera consulta prenatal mayor o igual a 40 años, control gestacional y parto en el *Complejo Hospitalario Universitario de Ourense*, divididas en: grupo casos o EMA-FIV (n = 54/26,1 %): mujeres que lograron su actual gestación mediante FIV y grupo control o EMA-noFIV (n = 153/73,9 %): mujeres con gestación espontánea.

Posteriormente los datos fueron codificados y anonimizados. Se elaboró una base de datos en el programa SPSS.22 para su estudio estadístico. Tras la realización del actual estudio se procedió a la destrucción de todos los datos, según la legislación vigente.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables registradas en el estudio. Las cualitativas se describen con valor absoluto y porcentaje, las cuantitativas se representan con valores de tendencia central y dispersión (media \pm DE). La comparación de valores medios se realiza mediante el estadístico T-Student y la posible asociación de variables cualitativas se determina mediante el estadístico Chi-cuadrado o exacto de Fisher. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0 para Windows.

El estudio se realizó con la previa aprobación del Comité de Investigación y Ética de Pontevedra-Vigo-Ourense. Se aplicó en todo momento la Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica.

RESULTADOS

El 26,1 % (n = 54) habían logrado su gestación mediante FIV y el 73,9% (n = 153) tuvieron gestaciones espontáneas. En el grupo de los casos, la edad al inicio

de la gestación fue de $42,09 \pm 2,07$ años, mientras que en los controles fue de $41,16 \pm 1,4$ años. Las gestantes que lograron su gestación mediante FIV tuvieron una edad media mayor con significación estadística ($p = 0,03$).

No se encontraron diferencias significativas en el peso, índice de masa corporal (IMC) al inicio de la gestación, ni en el incremento ponderal gestacional (Tabla 1).

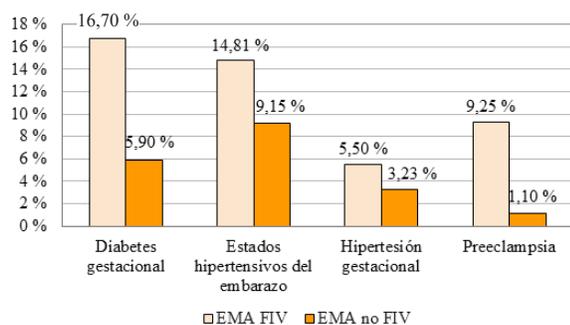
En la cohorte total fueron primigestas el 28 % (n = 58). La primiparidad estuvo presente en el 44,4 % de los casos, mientras que alcanzó solo el 22,2 % en los controles. La primiparidad fue más frecuente en las pacientes que habían logrado su gestación mediante FIV ($p = 0,02$). El antecedente de abortos no tuvo significación estadística en ambos grupos ($p = 0,76$). El grupo control presentó partos previos en el 60,8 %; mientras que, en los casos, el porcentaje fue al 14,8 % ($p < 0,001$).

No se encontraron diferencias en la prevalencia de diabetes pregestacional o hipertensión arterial crónica entre ambos grupos. En el gráfico 1 se observa que la DG fue significativamente más frecuente en las mujeres con EMA y FIV (16,7 % vs. 5,9 %; $p =$

Tabla 1. Características ponderales maternas

	EMA-FIV Media \pm DE	EMA-noFIV Media \pm DE	<i>p</i>
Peso inicial	68,53 \pm 11,71	67,62 \pm 14,96	0,65
IMC	25,77 \pm 4,72	25,29 \pm 5,16	0,55
Ganancia ponderal	9,68 \pm 4,57	10,85 \pm 4,33	0,11

EMA-FIV: edad materna avanzada - fertilización *in vitro*;
EMA-noFIV: edad materna avanzada y embarazo espontáneo;
IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar



EMA-FIV: edad materna avanzada - fertilización *in vitro*;
EMA-noFIV: edad materna avanzada y embarazo espontáneo

Gráfico 1. Distribución porcentual de pacientes según la patología gestacional materna

0,023). El riesgo relativo que confiere la FIV para el diagnóstico de DG fue de 2,83 (IC 95 %: 1,19 – 6,77). La significación estadística se mantuvo al eliminar la obesidad como posible factor de confusión. No se observaron diferencias significativas en la necesidad de insulino terapia para el control glucémico. Los estados hipertensivos del embarazo se diagnosticaron con mayor frecuencia en los casos (14,81 % vs. 9,15 %), sin alcanzar significación estadística ($p = 0,361$). Resultados similares se obtuvieron al estudiar la hipertensión gestacional ($p = 0,432$) y la preeclampsia ($p = 0,286$).

La prematuridad fue más frecuente en los casos (13 %), que en los controles (7,2 %) ($p = 0,155$).

En el grupo control, el 56,86 % ($n = 87$) de las gestantes iniciaron espontáneamente el trabajo de parto, mientras que en los casos este porcentaje fue de 37,03 % ($n = 20$), $p = 0,019$.

La tasa de cesárea fue mayor en los casos ($p = 0,05$), pero no se encontraron diferencias significativas en las indicaciones de la intervención, ni electivas, ni intraparto (Tabla 2). No se observaron diferencias en las tasas de desgarros vaginales y de hemorragia posparto entre los grupos.

Tabla 2. Principales indicaciones de cesárea

Indicación	EMA-FIV %	EMA-noFIV %	p
Podálica	11,11	24,56	0,253
Parto estacionado	14,81	12,28	0,980
Fracaso inducción	7,4	10,53	0,954
Riesgo de pérdida bienestar fetal	40,74	26,31	0,278

EMA-FIV: edad materna avanzada - fertilización *in vitro*; EMA-noFIV: edad materna avanzada y embarazo espontáneo.

El peso medio de los recién nacidos fue similar en ambos grupos ($p = 0,854$) (Tabla 3). Al analizar las alteraciones del crecimiento fetal (Gráfico 2), se observó que el RCIU se presentó en el 12,96 % de los casos, mientras que en los controles solo se diagnosticó en el 4,57 % ($p = 0,07$). No hubo diferencias en la frecuencia de macrosomía fetal entre ambos grupos (14,81 % de los casos vs. 11,1 % de los controles; $p = 0,63$).

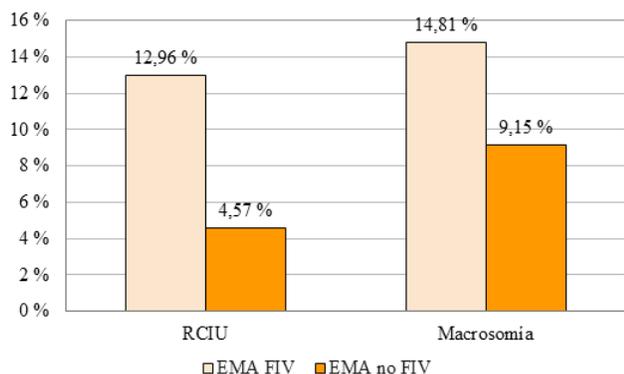
No se obtuvieron diferencias en el test de Apgar al minuto ni a los 5 minutos. El pH patológico de

Tabla 3. Peso neonatal en ambos grupos

Estadístico	Peso recién nacido (g)	
	EMA-FIV	EMA-noFIV
Media	3082,4	3215
Desviación estándar	774,31	560,56
Mediana	3250	3250
Máximo	4460	4580
Mínimo	510	750

EMA-FIV: edad materna avanzada - fertilización *in vitro*;
EMA-noFIV: edad materna avanzada y embarazo espontáneo

INFLUENCIA DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO EN LOS RESULTADOS MATERNOS Y NEONATALES EN MUJERES CON EDAD MATERNA AVANZADA



EMA-FIV: edad materna avanzada - fertilización *in vitro*;
 EMA-noFIV: edad materna avanzada y embarazo espontáneo;
 RCIU: restricción de crecimiento intrauterino

Gráfico 2. Distribución porcentual de la patología en el peso neonatal

arteria umbilical presentó una mayor frecuencia en el grupo FIV (16,32 % vs. 7,16 %), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,173$). El 23,08 % de los recién nacidos de los casos y el 16,99 % de los controles requirieron ingreso neonatal ($p = 0,44$).

En las gestaciones espontáneas no se detectaron casos de muertes neonatales, mientras que en las gestaciones logradas mediante FIV ocurrieron 2 muertes fetales: una fue producto de gestación de 24 semanas, con desprendimiento prematuro de placenta normoinsera, sin patología gestacional; la segunda fue en una gestación de 38 semanas, sin patología gestacional, con muerte fetal intraútero sin causa determinada. La tasa de mortalidad perinatal II o ampliada (relación entre el número de muertes fetales ≥ 22 semanas o peso ≥ 500 g más el número de muertes neonatales durante un periodo de tiempo, dividido por el total de nacidos) alcanzó en las gestaciones con FIV el 37,03 %.

DISCUSIÓN

Son pocos los autores que han estudiado el riesgo añadido de la FIV al riesgo de la EMA *per sé*. Dado

que las mujeres que ameritan FIV son en su mayoría mujeres con EMA, el riesgo que presentan durante la FIV puede ser intrínseco a la edad avanzada y a los factores causantes de su infertilidad. Estos resultados coinciden con Harlev y cols. (12) y Heo y cols. (25), quienes reportaron que la edad media de las mujeres con gestación conseguida por FIV fue mayor que en las mujeres con gestación espontánea. Las mujeres de más de 40 años con gestación conseguida con FIV fueron en su mayoría primíparas ($p < 0,02$). Esto podría deberse a que con el avance de la edad es más frecuente la tasa de infertilidad primaria y con ello el uso de la FIV (26).

Se ha visto que la obesidad confiere un riesgo independiente y agregado al de la edad, incrementando el riesgo de DG, necesidad de insulinización, estados hipertensivos del embarazo, macrosomía fetal, ingresos neonatales, inducciones y tasa de cesáreas (27, 28). Esta se asocia con menores gestaciones espontáneas, uso de mayores dosis de gonodotropinas y menor éxito de la FIV (29, 30). Aunque en este estudio no se encontraron diferencias significativas al comparar ambos grupos, se observó que las medianas del IMC y del peso al inicio eran mayores en las mujeres con EMA y FIV; por tanto, podría ser un factor añadido del aumento de riesgo de complicaciones en este grupo de mujeres. Al igual que en esta serie, Wang y cols. (31) no encontraron diferencias significativas para las mujeres de más de 40 años con FIV en comparación con gestación espontánea. Se necesitan más estudios con cohortes mayores para poder valorar esta asociación.

No está de todo claro si los embarazos únicos con FIV tienen un mayor riesgo de DG en comparación con los embarazos únicos espontáneos. Estudios previos han informado una alta prevalencia de DG (11 % – 43 %) en mujeres con FIV (14, 32, 33). En este estudio se encontró una diferencia significativa a favor del grupo de EMA y FIV (16,7 % vs. 5,9 %). De igual manera, Harlev y cols. (12), demostraron que las mujeres con

EMA y FIV presentaron tasas significativamente más altas de DG. Sin embargo, un estudio australiano reveló que, para las madres mayores de 40 años, la probabilidad de desarrollar DG no varió con relación al tipo de concepción (34). El mecanismo exacto de cómo el tratamiento con FIV puede influir en la DG sigue siendo incierto. Algunos autores han postulado que la infertilidad en sí, el subtipo y la duración, son un factor de riesgo independiente de DG (33 - 35). Otros postulan que podría deberse a la obesidad prevalente en el grupo de usuarias de TRA (36, 37). Sin embargo, en el análisis de los resultados presentes, las tasas de obesidad no difirieron significativamente entre los grupos.

Chen y cols. (38) observaron que la sensibilidad periférica a la insulina se reduce en las mujeres con FIV. Ashrafi y cols. (33) propusieron que el manejo de la fase lútea con progesterona hasta las 12 semanas de embarazo se asocia con DG. La explicación a cómo influye el aporte de progesterona exógena la propusieron Nunes y cols. (39) señalando que esta aumentaba la generación de especies reactivas de oxígeno, siendo tóxica para las células β pancreáticas. Por otro lado, tanto el síndrome de ovario poliquístico como el síndrome de hiperestimulación ovárica se han postulado como factores causales de DG (33, 36, 40, 41). La patogénesis no se conoce bien; se han informado varias hipótesis como el desequilibrio hormonal, la resistencia a la insulina, el deterioro de la función de las células β y la herencia celular y genética (39, 41, 42).

Aunque no hubo diferencias en la necesidad de insulinización en ambos grupos, son varios los estudios que han demostrado lo contrario. Kouhkan y cols. (43) encontraron una diferencia significativa de requerimiento de insulina a favor de la FIV (40 % vs. 25 %, $p < 0,001$), encontrando como factor de riesgo independiente para la terapia con insulina a la edad de más de 35 años. Por último, algunas características de

las TRA pueden influir en la resistencia a la insulina y la necesidad de terapia con insulina, como el síndrome de ovario poliquístico, el número de transferencia de embriones y la administración de gonadotropinas durante el ciclo de estimulación ovárica (43, 44).

La EMA y la FIV aumentan la incidencia de los estados hipertensivos del embarazo de forma independiente (45, 46). Son pocos los estudios que han valorado si este riesgo se incrementa aún más con la FIV. En esta serie se encontró mayor prevalencia en el grupo de EMA y FIV, aunque sin significación estadística. Davies y cols. (47) encontraron, para las mujeres con FIV, un aumento de riesgo de preeclampsia. De igual forma, un metaanálisis de embarazos con FIV con embarazos únicos encontró un riesgo relativo de estados hipertensivos del embarazo de 1,49 (IC 95 %: 1,39 – 1,59) (14). Se plantea que los estados hipertensivos del embarazo son más prevalentes en las mujeres con FIV a expensas de la EMA, ya que la edad induce un daño endotelial que propicia un mayor riesgo de hipertensión (48). También puede estar relacionado con la infertilidad subyacente, el síndrome de ovario poliquístico, el cual se correlaciona con la hipertensión esencial y con un aumento de la inflamación placentaria y del estrés oxidativo (49). Recientemente se postula que la infertilidad y los estados hipertensivos del embarazo comparten factores epigenéticos con patrones de metilación anormales (50).

Aunque la mayoría de evidencia apunta a que existe un aumento considerable y significativo de la tasa de parto pretérmino en mujeres con FIV, en esta investigación no se encontró diferencia significativa entre los grupos (11, 51). McDonald y cols. (13) demostraron que, en comparación con la gestación espontánea, el riesgo era mayor para todas las mujeres con FIV, con independencia de la edad. Las causas que se postulan señalan que podría ser la infertilidad en sí misma y que, según algunos autores, las mujeres que se someten a una FIV están sujetas a causas iatrogénicas de parto prematuro (19, 52 - 54).

INFLUENCIA DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO EN LOS RESULTADOS MATERNOS Y NEONATALES EN MUJERES CON EDAD MATERNA AVANZADA

Las gestaciones espontáneas se asociaron a mayor frecuencia de trabajo de parto espontáneo y las gestaciones por FIV a mayor tasa de cesáreas, tanto electivas como urgentes; ambas de forma significativa. En la mayoría de los informes publicados, las tasas de cesáreas en gestaciones con FIV son significativamente más altas que en las gestaciones concebidas espontáneamente y varían entre 21,2 % y 47,2 % (11, 14, 55). Wennberg y cols. (22) mostraron que el riesgo de parto por cesárea fue mayor en las gestaciones por FIV para todas las edades, a excepción de las mujeres mayores de 45 años (OR:118-1,50). El problema de las altas tasas de cesáreas e inducciones puede estar relacionado con la mayor ansiedad de los padres y del médico, ya que ninguno quiere presenciar complicaciones en el parto de un niño largamente esperado. Es así como algunos autores postulan que el aumento de las tasas de partos por cesárea e inducciones puede reflejar la elección del paciente y la del médico en lugar de una anormalidad biológica inherente (56, 57).

En los resultados de esta serie, no hubo diferencia significativa en la frecuencia de RCIU. De igual manera Wennberg y cols. (22) demostraron que no existía un mayor riesgo en mujeres mayores de 40 años con FIV, aunque sí para las menores de 40 años. Sin embargo, otros estudios sí han demostrado tal asociación, y la han atribuido al uso de la gonadotropina menopáusica humana (hMG), la cual aumenta la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP-1), relacionado con la restricción del crecimiento fetal (58). Además, la administración de gonadotropinas durante la estimulación ovárica conduce a la producción de niveles suprafisiológicos de estradiol en los ovarios, justo en el momento más temprano y, quizás, más vulnerable de la embriogénesis, lo que puede alterar la implantación y la placentación, y predisponer a desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo y RCIU (59). Por último, los niveles elevados del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) después de

la estimulación ovárica, también pueden contribuir a una placentación deficiente y, por lo tanto, predisponer a desarrollar ambas patologías (60).

No hubo diferencias en los ingresos neonatales, pero sí en las muertes fetales. Hubo 2 muertes fetales en las gestaciones logradas mediante FIV. Aunque la evidencia al respecto es contradictoria, la mayoría de estudios concuerdan en que la mortalidad perinatal es más alta en los embarazos concebidos con FIV (10, 11, 13, 16, 22, 52, 53). Esto podría explicarse por la mayor frecuencia de prematuridad, DG y enfermedad hipertensiva del embarazo.

Las limitaciones del estudio actual incluyen que no se tuvo en cuenta los métodos específicos de FIV, el tipo de embrión utilizado (fresco, congelado, propio o de donante) y que no se pudo excluir el sesgo de selección, porque es un estudio de centro único, lo que afecta la validez externa del estudio y hace que los resultados probablemente no sean extrapolables.

Se concluye que la concepción por FIV en una población gestante con edad avanzada confiere un riesgo añadido en los resultados adversos maternos y neonatales. Por tanto, se deberá intentar realizar una exhaustiva evaluación preconcepcional y optimizar las condiciones médicas previas al embarazo. Asimismo, se sugiere la realización de más estudios que permitan investigar el papel de las características de salud materna previas a la FIV y la influencia de la causa de infertilidad.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Births in the United States, 2018. NCHS Data Brief [Internet]. 2019 [consultado 10 de febrero de 2020];(346):1-8. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db346-h.pdf>

2. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Madrid: Movimiento natural de la población; 2016 [consultado el 10 de febrero de 2020]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e301/provi/10/&file=01001.px&L=0>.
3. Chambers GM, Wand H, Macaldowie A, Chapman MG, Farquhar CM, Bowman M, *et al.* Population trends and live birth rates associated with common ART treatment strategies. *Hum Reprod.* 2016;31(11):2632–2641. DOI: 10.1093/humrep/dew232
4. Waldenström U, Cnattingius S, Vixner L, Norman M. Advanced maternal age increases the risk of very preterm birth, irrespective of parity: a population-based register study. *BJOG.* 2017;124(8):1235–1244. DOI: 10.1111/1471-0528.14368
5. Bayrampour H, Heaman M. Advanced maternal age and the risk of cesarean birth: a systematic review. *Birth.* 2010;37(3):219–226. DOI: 10.1111/j.1523-536X.2010.00409.x
6. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Roos L, HøstRamlau-Hansen C, *et al.* Risk of Adverse Pregnancy Outcomes at Advanced Maternal Age. *Obstet Gynecol.* 2018;131(3):457–463. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002504
7. Luque Fernández MA. Trends in the risk of late fetal mortality, prematurity and low birth weight associated with advanced maternal age in Spain [1996-2005]. *Gac Sanit.* 2008;22:396–403. DOI: 10.1157/13126919
8. Rivas-Perdomo EE. Asociación entre edad materna avanzada y los resultados perinatales adversos en una clínica universitaria de Cartagena (Colombia), 2012: Estudio de cohorte retrospectiva. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2015;66(3):179-185. DOI: <https://doi.org/10.18597/rcog.22>.
9. Almeida NK, Almeida RM, Pedreira CE. Adverse perinatal outcomes for advanced maternal age: a cross-sectional study of Brazilian births. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(5):493–498. DOI: 10.1016/j.jpmed.2014.12.002
10. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.* 2016;105(1):73–85.e856. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.007
11. 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. DOI: 10.1136/bmj.37957.560278.EE
12. Harlev A, Walfisch A, Oran E, Har-Vardi I, Friger M, Lunenfeld E, *et al.* The effect of fertility treatment on adverse perinatal outcomes in women aged at least 40 years. *Int J GynaecolObstet.* 2018;140(1):98–104. DOI: 10.1002/ijgo.12345
13. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2005;27(5):449–459. DOI: 10.1016/s1701-2163(16)30527-8
14. 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. DOI: 10.1093/humupd/dms018
15. Toshimitsu M, Nagamatsu T, Nagasaka T, Nagasaka T, Iwasawa-Kawai Y, Komatsu A, *et al.* Increased risk of pregnancy-induced hypertension and operative delivery after conception induced by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women aged 40 years and older. *Fertil Steril.* 2014;102(4):1065–1070. e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.011
16. Silberstein T, Levy A, Harlev A, Saphier O, Sheiner E. Perinatal outcome of pregnancies following in vitro fertilization and ovulation induction. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(13):1316–1319. DOI: 10.3109/14767058.2013.856415
17. Farhi J, Ben-Haroush A, Andrawus N, Pinkas H, Sapir O, Fisch B, *et al.* High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reprod Biomed Online.* 2010;21:331–337. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.04.022
18. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi G, Hourvitz A, Orvieto R, *et al.* The ‘immunologic theory’ of pre-eclampsia revisited: A lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211:383.e381–383.e385. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.044
19. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, *et al.* Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19:87-104. DOI: 10.1093/humupd/dms044
20. Romundstad LB, Romundstad PR, Sunde A, von Düring V, Skjaerven R, Gunnell D, *et al.* Effects of technology or maternal factors on perinatal outcome after assisted fertilisation: a population-based cohort study. *Lancet.*

*INFLUENCIA DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO EN LOS RESULTADOS MATERNOS Y
NEONATALES EN MUJERES CON EDAD MATERNA AVANZADA*

- 2008;372(9640):737–743. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61041-7
21. Mao GH, Feng Z, He Y, Huang YR. Comparisons of the effects of long-acting and short-acting GnRH agonists on embryo quality, endometrial thickness and pregnancy rate in human in vitro fertilization. *Arch Med Sci.* 2014;10(1):161–166. DOI: 10.5114/aoms.2014.40743
 22. Wennberg AL, Opdahl I, Bergh C, Henningsen AK, Gissler M, Romundstad LB, *et al.* Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2016;106(5):1142–1149.e14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.021
 23. Jackson S, Hong C, Wang ET, Alexander C, Gregory KD, Pisarska MD. Pregnancy outcomes in very advanced maternal age pregnancies: the impact of assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2015;103(1):76–80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.037
 24. 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(3):e61–e68. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001643.
 25. Heo JS, Lee HJ, Lee MH, Choi CW. Comparison of neonatal outcomes of very low birth weight infants by mode of conception: in vitro fertilization versus natural pregnancy. *Fertil Steril.* 2019;111(5):962–970. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.014
 26. Zhu JL, Obel C, Hammer Bech B, Olsen J, Basso O. Infertility, infertility treatment, and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6):1326–1334. DOI: 10.1097/01.AOG.0000290330.80256.97
 27. Scott-Pillai R, Spence D, Cardwell CR, Hunter A, Holmes VA. The impact of body mass index on maternal and neonatal outcomes: a retrospective study in a UK obstetric population, 2004–2011. *BJOG.* 2013;120(8):932–939. DOI: 10.1111/1471-0528.12193
 28. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, *et al.* Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA.* 2017;318(18):1777–1786. DOI: 10.1001/jama.2017.16191.
 29. Matalliotakis I, Cakmak H, Sakkas D, Mahutte N, Koumantakis G, Arici A. Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(6):778–783. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60142-3
 30. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):433–444. DOI: 10.1093/humupd/dmm017
 31. Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod.* 2013;28(9):2554–2561. DOI: 10.1093/humrep/det270
 32. Jones BJ, Zöllner J, Haynes S, Cheng F, Dornhorst A. In vitro fertilization treatment influences glucose tolerance in multiple pregnancy. *Diabet Med.* 2013;30(2):252–254. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03761.x
 33. Ashrafi M, Gosili R, Hosseini R, Arabipoor A, Ahmadi J, Chehrizi M. Risk of gestational diabetes mellitus in patients undergoing assisted reproductive techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:149–152. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.02.009
 34. Wang H, Wang Z, Meng J, Wang X, Liu L, Chen B. History of infertility relates to increased risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med [Internet].* 2017 [consultado 10 de febrero de 2020];10(2):1909–1916. Disponible en: <https://e-century.us/files/ijcem/10/2/ijcem0039483.pdf>
 35. Holst S, Kjær SK, Jørgensen ME, Damm P, Jensen A. Fertility problems and risk of gestational diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Fertil Steril.* 2016;106(2):427–434.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.040
 36. Gao X, Yan Y, Xiang S, Guangyu Z, Shiping L, Tingting S, *et al.* The mutual effect of pre-pregnancy body mass index, waist circumference and gestational weight gain on obesity-related adverse pregnancy outcomes: A birth cohort study. *PLoS One.* 2017;12(6):e0177418. DOI: 10.1371/journal.pone.0177418
 37. Most O, Langer O. Gestational diabetes: maternal weight gain in relation to fetal growth, treatment modality, BMI and glycemic control. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(11):2458–2463. DOI: 10.3109/14767058.2011.650250
 38. Chen M, Wu L, Zhao J, Wu F, Davies MJ, Wittert GA, *et al.* Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. *Diabetes.* 2014;63(10):3189–3198. DOI: 10.2337/db14-0103
 39. Nunes VA, Portioli-Sanches EP, Rosin MP, da Silva Araújo M, Praxedes-Garcia P, Valle MM, *et al.* Progesterone induces apoptosis of insulin-secreting cells: insights into the molecular mechanism. *J*

- Endocrinol. 2014;221(2):273–284. DOI: 10.1530/JOE-13-0202
40. Ashrafi M, Sheikhan F, Arabipoor A, Hosseini R, Nourbakhsh F, Zolfaghari Z. Gestational diabetes mellitus risk factors in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;181:195–199. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.043
 41. Pan ML, Chen LR, Tsao HM, Chen KH. Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One.* 2015;10(10):e0140544. DOI: 10.1371/journal.pone.0140544
 42. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):38. DOI: 10.1186/s12958-016-0173-x
 43. Kouhkan A, Baradaran HR, Hosseini R, Arabipoor A, Moini A, Pirjani R, *et al.* Assisted conception as a potential prognostic factor predicting insulin therapy in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):83. DOI: 10.1186/s12958-019-0525-4
 44. Szymanska M, Horosz E, Szymusik I, Bomba-Opon D, Wielgos M. Gestational diabetes in IVF and spontaneous pregnancies. *Neuro Endocrinol Lett [Internet].* 2011 [consultado 10 de febrero de 2020]; 32(6):885–888. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/22286793>
 45. Luke B, Brown MB. Elevated risks of pregnancy complications and adverse outcomes with increasing maternal age. *Hum Reprod.* 2007;22(5):1264–1272. DOI: 10.1093/humrep/del522
 46. Tandberg A, Klungsoyr 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(7):915–922. DOI: 10.1111/1471-0528.13051
 47. Davies MJ, Marino JL, Willson KJ, March WA, Moore VM. Intergenerational associations of chronic disease and polycystic ovary syndrome. *PLoS One.* 2011;6(10):e25947. DOI: 10.1371/journal.pone.0025947
 48. Bianco A, Stone J, Lynch L, Lapinski R, Berkowitz G, Berkowitz RL. Pregnancy outcome at age 40 and older. *Obstet Gynecol.* 1996;87(6):917–922. DOI: 10.1016/0029-7844(96)00045-2
 49. Raunig JM, Yamauchi Y, Ward MA, Collier AC. Placental inflammation and oxidative stress in the mouse model of assisted reproduction. *Placenta.* 2011;32(11):852–858. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.08.003
 50. Nelissen EC, Dumoulin JC, Daunay A, Evers JL, Tost J, van Montfoort AP. Placentas from pregnancies conceived by IVF/ICSI have a reduced DNA methylation level at the H19 and MEST differentially methylated regions. *Hum Reprod.* 2013;28(4):1117–1126. DOI: 10.1093/humrep/des459
 51. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82(6):1514–1520. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.06.038
 52. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1391–1398. DOI: 10.1093/humrep/17.5.1391
 53. Allen C, Bowdin S, Harrison RF, Sutcliffe A, Brueton L, Kirby G, *et al.* Pregnancy and perinatal outcomes after assisted reproduction: a comparative study. *Ir J Med Sci.* 2008;177(3):233–241. DOI: 10.1007/s11845-008-0172-9
 54. Xiong X, Dickey RP, Pridjian G, Buekens P. Maternal age and preterm births in singleton and twin pregnancies conceived by in vitro fertilization in the United States. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2015;29(1):22–30. DOI: 10.1111/ppe.12166
 55. Perri T, Chen R, Yoeli R, Merlob P, Orvieto R, Shalev Y, *et al.* Are singleton assisted reproductive technology pregnancies at risk of prematurity? *J Assist Reprod Genet.* 2001;18(5):245–249. DOI: 10.1023/a:1016614217411
 56. Szymusik I, Kosinska-Kaczynska K, Krowicka M, Sep M, Marianowski P, Wielgos M. Perinatal outcome of in vitro fertilization singletons - 10 years' experience of one center. *Arch Med Sci.* 2019;15(3):666–672. DOI: 10.5114/aoms.2019.82670
 57. McMahon CA, Ungerer JA, Beaurepaire J, Tennant C, Saunders D. Anxiety during pregnancy and fetal attachment after in-vitro fertilization conception. *Hum Reprod.* 1997;12(1):176–182. DOI: 10.1093/humrep/12.1.176
 58. Johnson MR, Irvine R, Hills F, Bolton V, Abbas A, Brooks A, *et al.* Superovulation, IGFBP-1

*INFLUENCIA DE LA FECUNDACIÓN IN VITRO EN LOS RESULTADOS MATERNOS Y
NEONATALES EN MUJERES CON EDAD MATERNA AVANZADA*

- and birth weight. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1995;59(2):193–195. DOI: 10.1016/0028-2243(95)02040-y
59. Mainigi MA, Olalere D, Burd I, Sapienza C, Bartolomei M, Coutifaris C. Peri-implantation hormonal milieu: elucidating mechanisms of abnormal placentation and fetal growth. Biol Reprod. 2014;90(2):26. DOI: 10.1095/biolreprod.113.110411
60. Licht P, Neuwinger J, Fischer O, Siebzehnrübl E, Wildt L. VEGF plasma pattern in ovulation induction: evidence for an episodic secretion and lack of immediate effect of hCG. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2002;110(3):130–133. DOI: 10.1055/s-2002-29090

Recibido: 28 de enero de 2022

Aprobado: 25 de abril de 2022