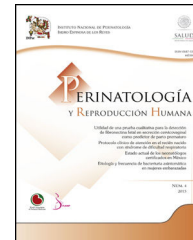




PERINATOLOGÍA Y REPRODUCCIÓN HUMANA

www.elsevier.es/rprh



ORIGINAL

Resultados maternos y neonatales de trillizos nacidos por diferentes métodos de embarazo



M.A. Guido Campuzano^{a,*}, L.A. Fernández Carrocera^b, T. Sandoval Hernández^a
y P. García Alonso-Themann^a

^a Departamento de Seguimiento Pediátrico, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

^b Unidad de Terapia Intensiva Neonatal, Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México

Recibido el 30 de enero de 2018; aceptado el 12 de marzo de 2018

Disponible en Internet el 24 de abril de 2018

PALABRAS CLAVE

Embarazos de alto
orden fetal;
Prematurez;
Métodos de embarazo

Resumen

Antecedentes: La incidencia de embarazos múltiples ha aumentando de manera constante desde hace más de 30 años. El objetivo fue analizar el comportamiento clínico de las madres y de los trillizos obtenidos por diferentes métodos de embarazo.

Material y métodos: Estudio observacional, analítico de una cohorte longitudinal de trillizos de enero del 2000 a diciembre del 2010.

Resultados: Se analizaron 82 conjuntos de trillizos, 246 (100%) neonatos, 12 (4.8%) fallecimientos. La distribución de las mujeres embarazadas según el método fue: 28 (34.1%) embarazo espontáneo, 20 (24.3%) inductores de ovulación, 13 (15.8%) inseminación artificial y 21 (25.6%) por FIVTE. La enfermedad más frecuente en general de todos los embarazos fue la infección de vías urinarias con un 13.4%, la media de la edad gestacional fue 32.6 ± 1.7 años, rango 25-36. El peso promedio fue de $1,561.52 \pm 271.6$, rango 620-2,460 g. Aunque el retardo en el crecimiento intrauterino se presentó en el 34% de todos los métodos, no existió diferencia estadística; las enfermedades respiratorias ocuparon el 34.6% de toda la muestra, $p = 0.0014$; el síndrome de dificultad respiratoria se presentó en todos los métodos, $p = 0.00014$; la sepsis para toda la muestra fue del 23.5% y se distribuyó de manera uniforme para todos los métodos; solo se presentaron 2 casos de enterocolitis 2A.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aguido5@hotmail.com (M.A. Guido Campuzano).

Conclusión: El mayor porcentaje de embarazos fue espontáneo, todos los neonatos fueron prematuros con bajo peso al nacimiento, < 2,500 g, los problemas respiratorios fueron estadísticamente significativos (SDR, TTRN y SAP).

© 2018 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Multiple pregnancies;
Prematurity;
Pregnancy methods

Maternal and neonatal outcomes of triplets born by different methods of pregnancy

Abstract

Background: The incidence of multiple pregnancies has been increasing steadily for more than 30 years. The aim of this study is to analyse the clinical outcomes of mothers and triplets born by different pregnancy methods.

Material and methods: A longitudinal, observational, and analytical study conducted on a cohort of triplets born from January 2000 to December 2010.

Results: The analysis included a total of 82 sets of triplets, 246 (100%) neonates, with 12 (4.8%) deaths. The distribution of pregnant women according to the method was: 28 (34.1%) spontaneous pregnancies, 20 (24.3%) ovulation inducers 13 (15.8%), artificial insemination, and 21 (25.6%) by IVF-ET. The most frequent pathologies, in general, of all pregnancies were urinary tract infection 13.4%. The mean gestational age was 32.6 ± 1.7 , range 25-36. The mean weight was 1561.52 ± 271.6 , range 620-2460 g. Although intrauterine growth retardation occurred in 34% of all methods, there was no statistical difference. Respiratory disease was present in 34.6% of the total sample, with a statistical difference, $P=.00014$, respiratory distress syndrome was present in all methods $P=.00014$. Sepsis for the entire sample was 23.5%, and was distributed evenly for all methods. Only 2 cases of enterocolitis 2A were seen.

Conclusion: The highest percentage of pregnancies was spontaneous. All neonates were premature with low birth weight <2500 g. Respiratory problems (RDS, TTNB, and PAS) were statistically significant.

© 2018 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

La incidencia de embarazos múltiples ha aumentado de manera constante desde hace más de 30 años, convirtiéndose en una epidemia de embarazos múltiples observada en estas últimas 2 décadas, atribuyéndose en gran parte a 2 tendencias modernas concomitantes: una población de mujeres de mayor edad derivada de la maternidad tardía y el aumento en el uso de terapias de infertilidad, como la tecnología de reproducción asistida (TRA) y la inducción de la ovulación¹⁻⁴.

Es así que en el 2010 en Estados Unidos⁵ la tasa de natalidad se ha elevado para mujeres en edad de 30-34 años, a 96.5 por 1,000 mujeres y en las de 40 a 44 años, con una tasa de 10.2 nacimientos por 1,000 mujeres.

A nivel mundial, la mayor tasa de nacimientos múltiples se ha observado en África subsahariana, con una tasa promedio de 20 por 1,000 nacimientos en comparación con 10 por cada 1,000 en Europa o alrededor de 5-6 por cada 1,000 en Asia. Nigeria tiene la prevalencia más alta de nacimientos múltiples en el mundo, fenómeno multifactorial principalmente atribuible a factores genéticos y ambientales, tales como la edad materna avanzada y un aumento de la paridad⁶.

En México no existe registro por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) respecto a nacimientos de trillizos. Muñoz-Pérez y Arreola-Ramírez, en el 2000, reportan una incidencia de gestaciones triples de 1:1,208 registrados en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer)⁷. Las mujeres que se someten a procedimientos de TAR son más propensas a tener nacimientos de orden múltiple que los que se conciben naturalmente, representando riesgos considerables para las madres y los infantes, incluidas las complicaciones del embarazo, el parto prematuro y el bajo peso al nacer⁸.

Del total de embarazos triples y de mayor orden, el uso de procedimientos de reproducción asistida e inductores de ovulación es del 43 y el 38%, respectivamente, la fertilización in vitro (FIV). Hasta el 24% de la FIV, solo el 19% se lleva a cabo de forma espontánea⁹⁻¹¹.

Prapas et al. reportan que la aplicación amplia de TAR ha incrementado la frecuencia de embarazos múltiples (5 veces en gemelos y 30 veces en trillizos)¹². En el Reino Unido, se estima que la incidencia de embarazos múltiples en las pacientes tratadas mediante inducción de ovulación es del 12%¹³ y en Estados Unidos es de alrededor del 40%¹⁴.

Las diversas causas de estrés en el embarazo y la probabilidad de complicaciones maternas graves son incrementadas en embarazos múltiples hasta en el 80% en comparación con

el 25% para gestaciones únicas, ocasionando casi siempre bajo peso al nacimiento y siendo además un fuerte predictor de mortalidad infantil^{1,15-22}.

Existen complicaciones propias del embarazo múltiple, como crecimiento discordante entre los fetos, muerte de alguno de los fetos, síndrome de transfusión feto-feto, gestaciones monoamnióticas y perfusión arterial reversa (secuencia TRAP)²³. La posibilidad de un desenlace adverso se relaciona de forma directa con el número de fetos. Existe un aumento doble en el riesgo de mortalidad materna en comparación con los embarazos únicos, 2.5 veces mayor⁹. También se asocian con restricción del crecimiento intrauterino, prematuridad, mortalidad infantil y parálisis cerebral^{1,23-26}.

Las tasas de mortalidad perinatal varían de acuerdo con el país y la institución; los embarazos múltiples presentan mortalidad perinatal incrementada en general. Luke y Brown describen una tasa de mortalidad de 31.1 por cada 1,000 nacimientos en trillizos y de orden superior¹⁴. Al-Suleiman et al., en Arabia, después de un periodo de seguimiento de 15 años en embarazos triples, reportan una tasa de mortalidad perinatal de 152 por 1,000 nacimientos²⁷. Garne y Andersen, en Austria, refieren una tasa de mortalidad de 42.2 por 1,000, el 19% de las muertes fueron causadas por malformaciones congénitas²⁸. Hernández-Herrera y Ramírez-Sánchez, en la UMAE del IMSS en Monterrey, informan de 110 embarazos múltiples de alto orden fetal, representando el 2.8% de la mortalidad perinatal²⁹. Muñoz-Pérez y Arreola-Ramírez reportan una tasa de mortalidad perinatal en embarazos triples de 153 a 312 por 1,000 nacimientos vivos, con aumento de la mortalidad para el segundo infante del doble que para el primero, principalmente cuando este presenta diferencias en peso de 100 a 500 g⁷. Fernández Carrocera et al. refieren que la mortalidad es 9 veces más para el gemelo 1 y 11 veces más para el gemelo 2^{2,30}.

Los 2 factores que más contribuyen al aumento de la mortalidad parecen ser el aumento en la tasa de prematuridad y las complicaciones de monocorionicidad^{1,31}. Es conocido que los embarazos múltiples tienen mayor riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas, como siameses, anomalías cardíacas,iringomielia, defectos del tubo neuronal, holoprosencefalia, resultantes de intercambio vascular, como anastomosis vasculares que pueden dar elevación del flujo reverso con acardia en alguno de los fetos³².

Garite et al. refieren que las tasas de complicaciones perinatales graves, tales como hemorragia intraventricular de grado III y IV, enterocolitis necrosante y retinopatía del prematuro, no parecen estar incrementadas en productos de embarazos múltiples en comparación con productos de embarazos únicos. Sin embargo, Battin et al., en Nueva Zelanda, refieren que posnatalmente existe un aumento de la tasa de morbilidad neonatal, incluyendo el síndrome de dificultad respiratoria, la hemorragia intraventricular y la retinopatía del prematuro³³. Por otro lado, Olusanya en Nigeria informa de que los nacimientos múltiples son más propensos a estar asociados con sepsis neonatal, y con mayor admisión a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatales (UTIN)³⁴. El ingreso a la UTIN es necesario en 3 cuartas partes de los trillizos, con un promedio de días de estancia prolongados.

Tabla 1 Conformación de la muestra de trillizos estudiada

Número de partos múltiples con resultados de trillizos	82	Porcentaje
Fallecidos	12	4.9
Sobrevivientes	234	95.1
Total de niños trillizos	246	100.0

El objetivo fue analizar el comportamiento clínico de las madres y de los trillizos obtenidos por diferentes métodos de embarazo.

Material y métodos

Estudio observacional, analítico, de una cohorte longitudinal de trillizos realizada en el Instituto Nacional de Perinatología de enero del 2000 a diciembre del 2010.

Criterios de inclusión

Infantes trillizos, nacidos independientemente del método de reproducción asistida y/o si se realizó por fuera de la institución.

Obtenidos por inductores de ovulación, inseminación artificial, fertilización in vitro y transferencia de embriones (FIVTE), embarazo espontáneo. Con expediente clínico completo.

Criterios de exclusión

Que hubieran desertado.

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas de tendencia central, ANOVA, chi al cuadrado y chi al cuadrado de Pearson.

Resultados

En el periodo de 2000 al 2010 se analizaron 82 conjuntos de trillizos, 246 (100%) neonatos, 12 (4.8%) fallecieron. De acuerdo con el orden de nacimiento, del trillizo 1, fallecieron 6 con una media de edad gestacional de 29.2; del trillizo 2, fallecieron 3 con una edad gestacional de 29.6, y del trillizo 3, fallecieron 4 con una edad media de 31.5 semanas. No se encontró diferencia estadística. Seis fueron de embarazos espontáneos (10 fallecieron durante su estancia en la institución y 2 en casa); quedaron 234 (95.1%) recién nacidos (tabla 1).

La distribución de las mujeres embarazadas según el método fue: 28 (34.1%) embarazos espontáneos, 20 (24.3%) por inductores de ovulación, 13 (15.8%) por inseminación artificial y 21 (25.6%) por FIVTE.

La media de edad de todas las madres fue de 30.3 ± 4.7 años, rango de 39-18 años, con embarazo espontáneo fue significativamente menor, de 26.7 años, < 0.000001 en comparación con los otros métodos (tabla 2). No hubo

Tabla 2 Análisis de varianza para la edad materna según método de embarazo

Métodos	Edad materna N.º	Media de la edad materna	Edad materna, desviación estándar	Edad materna mínima	Edad materna máxima
Espontáneo	28	26.71	4.61	18	36
Inductores de ovulación	20	31.65	4.27	24	39
Inseminación artificial	13	31.46	2.88	26	35
FIVTE	21	33.05	3.26	27	37
Total	82	30.29	4.72	18	39

Análisis de varianza < 0.000001.

Tabla 3 Características maternas y métodos de embarazo

Variables	Espontáneo	Inductores de ovulación	Inseminación artificial	FIVTE
Edad materna, años	26.7	31.5	31.3	33
Numero de gestaciones	2	1.5	1.4	1.5
Control prenatal	7.7	10.2	9.8	8.7
Esteroides prenatal	22 (78.5%)	16 (80%)	12 (92.3%)	18 (85.7%)

Edad materna ANOVA de un factor $F = 12.0789$, $p = 0.000001$. Número de gestaciones chi al cuadrado $p = 0.42099$. Control prenatal ANOVA de un factor $F = 0.883404$, $p = 0.453514$. Esteroides chi al cuadrado $p = 0.75095$.

diferencia significativa para ninguno de los métodos en relación con el número de gestaciones promedio de 1 (47.5%) y 2 (36.5%), el 89% de las cesáreas ocurrieron para 1. El control prenatal promedio de todos los embarazos fue de 9 ± 4.9 consultas, rango 23-0, en las mujeres con embarazo; para los métodos analizados no hubo diferencia: espontáneo 7.7, por inductores de ovulación 10.2 consultas, por inseminación artificial 9.8 consultas y FIVTE 8.7 consultas. El 82% de todos los embarazos recibieron inductores de maduración pulmonar, sin diferencia estadística entre los grupos (tabla 3).

Las 5 enfermedades más frecuentes en general de todos los embarazos fueron: la infección de vías urinarias (IVU) 13.4%, preeclampsia 11%, cervicovaginitis 11%, diabetes mellitus 7.3% e hipotiroidismo 2.4%. La enfermedad materna más frecuente para los embarazos espontáneos fue: 21.4%, la IVU, para inductores de ovulación 20%, diabetes mellitus (DM), para inseminación artificial 15.3% y para FIVTE cervicovaginitis 28.5% (tabla 4).

La media de la edad gestacional de todos los embarazos fue 32.6 ± 1.7 años, rango 25-36; para los embarazos espontáneos 32 semanas, inductores de ovulación 32.1 semanas, inseminación artificial 32 y FIVTE 32 semanas, sin diferencia significativa (tabla 5). El peso promedio fue de $1,561.52 \pm 271.6$, rango 620-2,460 g, 1,581 g para los que nacieron de parto espontáneo, 1,505 g para los inductores de ovulación, inseminación artificial 1,614 g y FIVTE 1,556, sin diferencia estadísticamente significativa; el peso mínimo de 620 g fue para los nacidos de inductores de maduración (tabla 6). En cuanto al género, no existieron diferencias. El Apgar al minuto y a los 5 min no ofreció diferencias significativas.

Aunque el retardo en el crecimiento intrauterino se presentó en el 34% de todos los métodos, no existió diferencia estadística; el mayor porcentaje se encontró para los nacidos de inseminación artificial, con un 40.5%. Las enfermedades respiratorias ocuparon el 34.6% de toda la

muestra, siendo para los nacidos por inseminación artificial el mayor porcentaje, 40.5%, estadísticamente significativo, $p = 0.0014$; el síndrome de dificultad respiratoria se presentó en todos los métodos, siendo significativamente mayor para los inductores de maduración, 26.31%, $p = 0.00014$, el síndrome de adaptación pulmonar fue significativamente mayor para los embarazos espontáneos, 34.6%, $p = 0.00014$, como también sucedió para la taquipnea transitoria del recién nacido, 23%, $p = 0.00014$. El promedio de hipoglucemia asintomática para toda la muestra fue muy bajo, se presentó en el 6.8%, con mayor frecuencia en los nacidos por FIVTE (9.6%) seguida del 7.6% para los nacidos espontáneos; la sepsis para toda la muestra fue del 23.5% y se distribuyó de manera uniforme para todos los métodos, siendo el mayor porcentaje para el embarazo espontáneo, con un 27%, aunque no fue significativo. La enterocolitis necrosante ocupó un porcentaje muy bajo para todos los métodos, solo se presentó un caso para enterocolitis 2A para los nacidos por inductores de ovulación y FIVTE. El 45% de toda la muestra presentó hiperbilirrubinemia multifactorial (tabla 7).

Discusión

La incidencia de embarazos múltiples ha aumentado de manera consistente desde hace más de 30 años, convirtiéndose en una epidemia de embarazos múltiples observada en estas últimas 2 décadas¹⁻⁴.

En Estados Unidos, desde el nacimiento del primer infante concebido con TAR en 1981, el uso de tecnologías avanzadas para superar el problema de la infertilidad ha aumentado de manera constante. Incluye tratamientos de fertilidad, en el que tanto los huevos y el esperma se manejan en el laboratorio (p. ej., la FIV y los procedimientos relacionados)³⁵. La transferencia intrafalopial del gameto e inyección intracitoplasmática de esperma se han

Tabla 4 Correlación de la distribución de enfermedad materna y el método de embarazo

Patología	Espontáneo	Inductores de ovulación	Inseminación artificial	FIVTE
IVU	6 (21.4%)	2 (10%)	2 (15.3%)	1 (4.75%)
CV	2 (7.1%)	0	1 (7.6%)	6 (28.5%)
Preeclampsia	2 (7.1%)	2 (10%)	0	5 (23.7%)
DM	1 (3.5%)	4 (20%)	0	1 (4.75%)
Otras ^a	8 (28.5%)	5 (25%)	2 (15.3%)	3 (14.2%)
Total	19 (67.8%)	13 (65%)	5 (38.4%)	16 (76.1%)

CV: cervicovaginitis; DM: diabetes mellitus; IVU: infección de vías urinarias.

^a Hipotiroidismo, madre Rh negativo, preeclampsia más CV, IVU más CV, DM más CV, preeclampsia más IVU. Chi al cuadrado $p = 0.09607$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.10319$.

Tabla 5 Correlación de las semanas de gestación de acuerdo con el método de embarazo

Método	Edad gestacional, número	Media de edad gestacional en semanas	Edad gestacional en semanas Desviación estándar	Edad gestacional en semanas, mínimo	Edad gestacional en semanas, máximo
Espontáneo	28-34.1%	32.72	1.56	26	35.71
Inductores de ovulación	20-24.3%	32.16	2.17	25	35
Inseminación artificial	13-15.8%	32.79	1.63	29	35.71
FIVTE	21-25.6%	32.63	1.37	29	34.71
Total conjuntos de trillizos	82	32.57	1.68	25	35.71

Anova: 0.658131 NS.

Tabla 6 Correlación del peso con los métodos de embarazo

Método	Peso N.°	Media de peso, g	Peso desviación estándar	Peso mínimo	Peso máximo
Espontáneo	78	1,581.09	257.77	665	2,130
Inductores de ovulación	57	1,505.16	291.34	620	2,460
Inseminación artificial	37	1,614.73	275.76	1090	2,305
FIVTE	62	1,556.95	264.62	1115	2,160
Todos	234	1,561.52	271.66	620	2,460

Análisis de varianza: 0.231922 NS.

incrementado en la última década, además del consumo de fármacos para inducir la ovulación y la inseminación intrauterina³⁶. Llama la atención que en nuestra muestra el mayor porcentaje de embarazos de trillizos fue espontáneo, con 34%, seguido de FIVTE, con un 26%.

Hasta un 10% de las parejas puede requerir algún tipo de tratamiento de fertilidad. Los embarazos múltiples concebidos por la estimulación ovárica por sí solo no han demostrado que afecten negativamente a los resultados neonatales a largo plazo. En la literatura todavía no está claro si existe un aumento de riesgo para la presencia de malformaciones congénitas. Hansen et al. Encontraron un 25% de riesgo de defectos al nacimiento por tecnologías de reproducción asistida³⁷, mientras que una revisión sistemática y un metaanálisis realizados por McDonald et al. no mostraron diferencias en incidencias de malformaciones congénitas en embarazos de reproducción asistida comparados con gemelos concebidos espontáneamente, emparejados por edad de la madre³⁸. En nuestra muestra no encontramos diferencias significativas con relación a la incidencia de malformaciones congénitas.

El incremento en el número de gestaciones en mujeres mayores se ha vuelto más frecuente en las últimas 3 décadas. Cambios sociales y económicos durante la segunda mitad del siglo pasado y la orientación a las mujeres hacia las carreras profesionales han contribuido a este fenómeno. En el mismo periodo, la aplicación amplia de TAR ha incrementado la frecuencia de embarazos múltiples (5 veces para gemelos y 30 veces en trillizos nacidos vivos), junto con el fenómeno adicional de aumento de las gestaciones múltiples en mujeres mayores¹².

La edad materna promedio en los métodos de reproducción asistida fue menor de 35 años, con rango de 30 a 34 años; ha presentado incremento de la tasa de natalidad a nivel mundial, siendo en los embarazos espontáneos la edad promedio de 30 años⁵.

Kably Ambe et al. reportan una edad promedio en mujeres de embarazos múltiples (3 o más) de 30.6 años³⁹. Blumenfeld et al. informan de que la media de edad al parto de las madres de recién nacidos de trillizos de 33.9 semanas^{17,18}.

Tabla 7 Correlación de los métodos de embarazo y la morbilidad neonatal

Patología	Espontáneo	Inductores de ovulación	Inseminación artificial	FIVTE
HBMF	31 (39.74%)	27 (47.36%)	12 (32.43%)	31 (50%)
RCIU	24 (30.76%)	17 (29.82%)	15 (40.54%)	24 (38.70%)
Sepsis	21 (26.92%)	13 (22.80%)	6 (16.21%)	15 (24.19%)
SAP	27 (34.61%)	8 (14.03%)	5 (13.51%)	16 (25.80%)
SDR	6 (7.69%)	15 (26.31%)	9 (24.32%)	15 (24.19%)
TTRN	18 (23.07%)	3 (5.26%)	4 (10.81%)	14 (22.58%)
Otras ^a	26 (33.33%)	31 (54.38%)	15 (40.54%)	24 (38.7%)

HBMF: hiperbilirrubinemia multifactorial; RCIU: retraso de crecimiento intrauterino; SAP: síndrome de adaptación pulmonar; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; TTRN: taquipnea transitoria del recién nacido.

^a Neumonía, apnea, hipoglucemia, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar, hipotermia, crisis convulsivas, choque séptico, persistencia de conducto arterioso, enfermedad por reflujo gastroesofágico, anemia, incompatibilidad ABO, trombosis de miembros inferiores, leucomalacia periventricular. HBMF chi al cuadrado $p = 0.29093$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.29566$. RCIU chi al cuadrado $p = 0.55099$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.54898$. Sepsis chi al cuadrado $p = 0.63441$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.65218$. SAP chi al cuadrado $p = 0.00014$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.00087$. SDR chi al cuadrado $p = 0.00014$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.00087$. TTRN chi al cuadrado $p = 0.00014$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.00087$. Otras chi al cuadrado $p = 0.13393$, chi al cuadrado de Pearson $p = 0.18575$.

Las mujeres mayores de 35 años, con embarazos únicos, se encuentran en un alto riesgo durante el embarazo, comparado con mujeres jóvenes; sin embargo, la edad materna avanzada no parece afectar significativamente a los resultados neonatales y perinatales. También se sabe que las complicaciones perinatales son mayores en gestaciones múltiples que en embarazos únicos. Sin embargo, la base de datos sobre embarazos multifetales en mujeres mayores es limitada y los criterios de valoración sobre los resultados maternos-perinatales aún están sin resolver¹². En otro estudio, Voh et al. reportan que no existen interacciones significativas entre edad materna (≥ 40 años) y embarazos múltiples, y que el aumento de riesgo de muerte o discapacidad del desarrollo es independiente y se aplica a todos los grupos de edad materna⁴⁰. Nuestros resultados coinciden con lo referido anteriormente: la media de edad fue de 30.3, con rango de 39 a 18 años, lo cual refleja en términos generales que los embarazos sucedieron en edad reproductiva óptima, aunque llama la atención que en los embarazos espontáneos, además de que fueron los más frecuentes, la edad fue de 26 años, que comparada con los métodos de embarazo se encontró diferencia significativa.

Con relación a las complicaciones, Devine et al. reportan, en gestaciones de trillizos, que el 96% tenía al menos una complicación, siendo el trabajo de parto prematuro la más común. El resultado del embarazo no varió con el orden de nacimiento o el modo de la concepción¹⁶. Ayres y Johnson describen en embarazos múltiples, 2 veces más riesgo de preeclampsia, hemorragia posparto y muerte, y 3 veces más el riesgo de eclampsia⁴¹. Devine et al. y Sibai et al. reportan que los embarazos de trillizos presentan un riesgo para preeclampsia 5-6 veces mayor^{1,16,42,43}. Por otra parte, el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en el Reino Unido reporta que el riesgo de preeclampsia en embarazos triples se incrementa 9 veces⁹. La preeclampsia parece ser el mayor problema de complicación, como sucedió en la muestra que nos ocupa, lo cual genera en un buen porcentaje en los embarazos de trillizos el nacimiento pretérmino; estas observaciones coinciden con los resultados de nuestro estudio, ya que la mayoría nació por debajo de las 34 semanas

de gestación, la frecuencia de IVU fue mayor que la preeclampsia; por otro lado, la diabetes mellitus, que como es sabido ocasiona problemas neonatales severos, se presentó con mayor frecuencia en los inductores de ovulación, con el 20%.

Los recién nacidos que sobreviven a un parto pretérmino proveniente de gestaciones múltiples presentan alto riesgo de secuelas, ya sean físicas o mentales, de aproximadamente un 4 a un 5%^{11,23,44}. Martin et al. refieren que solo el 8.8% de los hijos únicos nacen prematuros entre 32 a 36 semanas, en comparación con el 55.7% de los trillizos. En nuestro estudio, todos los trillizos fueron prematuros, con un promedio de 32.5 semanas de gestación, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura. (31.7-33 semanas)^{1,17,27,45-47}. Los infantes que nacen pretérmino de embarazos múltiples quedan expuestos a riesgos para resultados adversos en el neurodesarrollo tales como parálisis cerebral^{1,48}.

Los embarazos múltiples se asocian a trastornos del crecimiento fetal, hasta el 24% presentan peso bajo al nacimiento^{23,49}. Más de 2 tercios de los embarazos de trillizos se complican por retraso de crecimiento intrauterino (RCIU)⁵⁰. En México, en el 2010, los infantes de embarazos múltiples espontáneos (3 o más) tuvieron mayor peso al nacimiento que los obtenidos por técnicas de reproducción, $1,500 \pm 450$ g vs. $1,320 \pm 250$ g⁵¹. Kably Ambe et al., en el 2011, reportan un peso promedio de 1,422 g en embarazos triples³⁹. El 34.1% de nuestros trillizos presentó RCIU, el peso promedio fue de $1,561 \pm 271$ g, predominando los obtenidos por inseminación artificial (40.5%) y FIVTE (38.7%), lo que confirma que es una constante importante el RCIU en embarazos de trillizos.

Garite et al., en EE. UU., en el 2004, refieren que las tasas de complicaciones perinatales graves, tales como hemorragia intraventricular de grado III y IV, enterocolitis necrosante y retinopatía del prematuro no parecen estar incrementadas en productos de embarazos múltiples en comparación con productos de embarazos únicos^{1,31}. Sin embargo, Battin et al., en Nueva Zelanda, refieren que, posnatalmente, existe un aumento de la tasa de morbilidad neonatal, incluyendo el síndrome de dificultad

respiratoria, hemorragia intraventricular y la retinopatía del prematuro³³.

Olusanya³⁴, en Nigeria, en el 2011, reporta que los nacimientos múltiples también son más propensos a estar asociados a sepsis neonatal; como se comentó, la prematuridad genera morbilidad asociada en mayor porcentaje a los embarazos de trillizos cuando se comparan con embarazos a término; en nuestra muestra, se presentaron las enfermedades habituales de la prematuridad predominando las enfermedades respiratorias (SDR, TTRN y SAP, $p = 0.00014$) y la sepsis, aunque no fue significativa; la hemorragia intraventricular y la retinopatía del prematuro se presentaron en un solo caso, respectivamente.

Por último, los embarazos múltiples presentan mortalidad perinatal incrementada. En general, la mortalidad materna es 2.5 veces mayor en los nacimientos múltiples en relación con los nacimientos únicos⁹.

La mortalidad a nivel mundial en los trillizos se reporta hasta 12 veces mayor con respecto a hijos únicos¹⁷, con tasas de 31.1 por cada 1,000 nacimientos a 165 por 1,000 nacimientos^{14,16,27,28,52}. Muñoz-Pérez y Arreola-Ramírez, en el 2000, reportan que la tasa de mortalidad perinatal en embarazos triples es de 153 a 312 por 1,000 nacimientos vivos, con mortalidad para el segundo infante del doble que para el primero, principalmente cuando este presenta diferencias en peso de 100 a 500 g⁷. Cabe mencionar que nuestra tasa de mortalidad por 1,000 nacidos vivos es más baja que lo reportado por otros autores, siendo de 51.2 por 1,000 nacidos vivos posiblemente porque la atención prenatal de este tipo de embarazos en nuestra institución está controlada por protocolo.

Conclusión

El mayor porcentaje de embarazos fue espontáneo, todos los neonatos fueron prematuros con bajo peso al nacimiento, < 2,500 g, los problemas respiratorios fueron estadísticamente significativos (SDR, TTRN y SAP), la sepsis se presentó en todos los métodos, sin ser significativa. En una próxima publicación analizaremos los resultados del neurodesarrollo a los 2 años de edad de los trillizos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Bibliografía

- Lee YM, Cleary-Goldman J, d'Alton ME. Multiple gestations and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol*. 2006;30:103-12.
- Fernández-Carrocera LA, Cruz-Montaña M, Ortigosa-Corona E, Peñuela-Olaya MA. Estudio comparativo del crecimiento y desarrollo entre parejas de gemelos al año de edad egresados de Unidades de Cuidado Intensivo e Intermedio Neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1996;53:159-67.
- Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Sværke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: A systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:72-83.
- Ward Platt MP, Glinianaia SV, Rankin J, Wright C, Renwick M. The North of England Multiple Pregnancy Register: Five-year results of data collection. *Twin Res Hum Genet*. 2006;9:913-8.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJK, Wilson EC, Mathews TJ. Births: Final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep*. 2012;61:1-72.
- Olusanya BO. Perinatal outcomes of multiple births in Southwest Nigeria. *J Health Popul Nutr*. 2011;29:639-47.
- Muñoz-Pérez LE, Arreola-Ramírez G. Neurodesarrollo a los 4 años de edad en productos de embarazos de alto orden fetal [tesis]. México, D.F.: Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes; 2000.
- Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989-1991 versus 1999-2001. *Pediatrics*. 2006;118:2488-97.
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. Multiple Pregnancy: Antenatal care for twin and triplet pregnancies. Clinical guideline. Published: 26 September 2011. Nice.org.uk/guidance/cg129.
- Royal College Obstetricians and Gynaecologists. Multiple pregnancy: The management of twin and triplet pregnancy in the antenatal period. September 2011. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Published by the RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 27 Sussex Place, Regent's Park, London NW1 4RG.
- American College of Obstetricians, Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, ACOG, Joint Editorial Committee,. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: Complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2004;104:869-83.
- Prapas N, Kalagionidis I, Prapas I, Xiromeritis P, Karagiannidis A, Makedos. Twin Gestation in older women: antepartum complications, and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;273:293-7.
- Vijayanthi S, Glanville J, Yasmin E, Balen AH. Modern trends in ovulation induction. *Hum Fertil*. 2007;10:117-21.
- Luke B, Brown MB. The changing risk of infant mortality by gestation, plurality, and race: 1989-1991 versus 1999-2001. *Pediatrics*. 2006;118:2488-97.
- Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: Final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep*. 2005;54:1-116.
- Devine PC, Malone FD, Athanassiou A, Harvey-Wilkes K, d'Alton ME. Maternal and neonatal outcome of 100 consecutive triplet pregnancies. *Am J Perinatol*. 2001;18:225-35.
- Blumenfeld Z, William A, Sela-Guttmann O, Brook OR. Triplet gestation-prevention, risks & management dilemmas. *Open Womens Health J*. 2008;2:11-21.
- Oleszczuk JJ, Keith LG, Oleszczuk AK. The paradox of old maternal age in multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2005;32:69-80.
- ACOG. Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:67-75.
- Baor L, Blickstein I. En route to an "instant family": Psychosocial considerations. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2005;32:127-39.
- Graham G, Simpson LL. Diagnosis and management of obstetrical complications unique to multiple gestations. *Clin Obstet Gynecol*. 2004;47:163-80.
- Campbell DM, Templeton A. Maternal complications of twin pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 2004;84:71-3.
- Diagnóstico y manejo del embarazo múltiple. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013 [consultado 21 Mar 2013]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>.

24. Davidson KM, Simpson LL, Knox TA, d'Alton ME. Acute fatty liver of pregnancy in triplet gestation. *Obstet Gynecol.* 1998;91 5 Pt 2:806-8.
25. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: Final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep.* 2006;29:1-101.
26. Low JA, Handley-Derry MH, Buke SO, Peters RD, Pater EA, Killen HL, et al. Association of intrauterine fetal growth retardation and learning deficits at age 9 to 11 years. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1499-505.
27. Al-Suleiman SA, Al-Jama FE, Rahman J, Rahman NS. Obstetric complications and perinatal outcome in triplet pregnancies. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26:200-4.
28. Garne E, Andersen HJ. The impact of multiple pregnancies and malformations on perinatal mortality. *J Perinat Med.* 2004;32:215-9.
29. Hernández-Herrera RJ, Ramírez-Sánchez LF. Repercusión de la mortalidad perinatal de los embarazos múltiples en la mortalidad perinatal total en un hospital de Monterrey, Nuevo León. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78:352-6.
30. Fernández-Carrocera LA, Domínguez-Cárdenas NJ, Arreola-Ramírez G, Barrera-Reyes RH. Crecimiento y neurodesarrollo al año de vida en nacimientos multifetales. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1998;55:699-706.
31. Garite TJ, Clark RH, Elliott JP, Thorp JA. Twins and triplets: The effect of plurality and growth on neonatal outcome compared with singleton infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:700-7.
32. Schinzel AA, Smith DW, Miller JR. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr.* 1979;95:951.
33. Battin M, Wise Michelle, DeZoete A, Stone P. Infant and perinatal outcomes of triplet pregnancy in Aukland: Better than expected? *NZ Med J.* 2009;122:39-47.
34. Olusanya BO. Perinatal outcomes of multiple births in Southwest Nigeria. *J Health Popul Nutr.* 2011;29:639-47.
35. Sunderam S, Kissin DM, Flowers L, Anderson JE, Folger SG, Jamieson DJ, et al. Assisted reproductive technology surveillance —United States, 2009. *MMWR Surveill Summ.* 2012;61:1-23.
36. Zuppa A, Scorrano A, Cota F, d'Andrea V, Fracchiolla A, Romagnoli C. Neonatal outcomes in triplet pregnancies: Assisted reproduction versus spontaneous conception. *J Perinat Med.* 2007;35:339-43.
37. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20:328-38.
38. McDonald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: A systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:141-52.
39. Kably Ambe A, Campos Cañas JA, Ortiz Reyes H, Cevallos Bustillos JJ, Monzalbo Nuñez DE. Incidencia de embarazo múltiple en el Hospital Ángeles Lomas y su relación con las técnicas de reproducción asistida. *Reproducción.* 2011;3:188-92.
40. Voh BR, Tyson JE, Wright LL, Perrit RL, Li L, Poole WK. Maternal age, multiple birth and extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2009;154:498-503.
41. Ayres A, Johnson T. Management of multiple pregnancy: Prenatal care-Part II. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60:550-4.
42. Sibai BM, Hauth J, Caritis S, Lindheimer MD, MacPherson C, Klebanoff M, et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations, National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:938-42.
43. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;77:67-75.
44. Hack KE, Derks JB, Schaap AH, Lopriore E, Elias SG, Arabin B, et al. Perinatal outcome of monoamniotic twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009;113 2 Pt 1:353-60.
45. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Munson ML. Births: Final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep.* 2003;52:1-113.
46. Devine PC, Malone FD, Athanassiou A, Harvey-Wilkes K, d'Alton ME. Maternal and neonatal outcome of 100 consecutive triplet pregnancies. *Am J Perinatol.* 2001;18:225-35.
47. Shinwell ES. Neonatal morbidity of very low birth weight infants from multiple pregnancies. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2005;32:29-38.
48. Topp M, Huusom LD, Langhoff-Roos J, Delhumeau C, Hutton JL, Dolk H. Multiple birth and cerebral palsy in Europe: A multicenter study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004;83:548-53.
49. Valenzuela MP, Becker VJ, Carvajal CJ. Pautas de manejo clínico de embarazos gemelares. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2009;74:52-68.
50. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L 3rd, Wnstorm KD. *Williams obstetrics.* 22nd ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 912-22.
51. Del Rayo Rivas-Ortiz Y, Hernández-Herrera RJ. Diferencia entre la mortalidad perinatal de los embarazos múltiples obtenidos de forma espontánea *versus* por reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex.* 2010;78:316-21.
52. Hernández Herrera RJ, Del Rayo Rivas Ortiz Y, Alcalá Galván LG, Ramos González R, Flores Santos R, Torcida González ME. Mortalidad perinatal en embarazos múltiples. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77:147-50.