



EDITORIAL

## Impacto de las técnicas de reproducción asistida en la salud del recién nacido

### Assisted reproduction techniques and the health of the newborn

F. Cabañas\*, M. López-Azorín y A. Pellicer

*Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Universidad Autónoma de Madrid y Departamento de Pediatría y Neonatología, Hospital Quirón Madrid, Universidad Europea de Madrid, Madrid, España*

Recibido el 3 de febrero de 2009; aceptado el 3 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2009

Actualmente, se estima que más de 100.000 niños nacen anualmente en el mundo con la ayuda de cualquiera de las técnicas vigentes de reproducción asistida (TRA). Desde que en 1978 naciera el primer niño concebido por fecundación in vitro (FIV), más de 1 millón han nacido mediante TRA<sup>1</sup>, lo que en los países desarrollados representa entre el 1 y el 4% de los recién nacidos. El incremento de estas técnicas y de su efectividad ha ido asociado a la introducción de la criopreservación embrionaria y a la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). A pesar de la aplicación extensa de estos procedimientos, el pronóstico de los niños ha tenido menor relevancia que el éxito de las técnicas, tanto en porcentaje de gestaciones conseguidas como en tasa de recién nacidos vivos.

Dos trabajos retrospectivos, y por lo tanto técnicamente limitados, publicados en ANALES DE PEDIATRÍA<sup>2,3</sup> analizan parte de la problemática asociada a los niños nacidos por TRA.

La mayor parte de los trabajos declaran una muestra relativamente pequeña, no son controlados, carecen de un apropiado protocolo de registro de datos, tanto perinatal como neonatal, así como de exploraciones complementarias, todo ello unido a un pobre seguimiento.

Desde el punto de vista de la salud del niño, las principales incertidumbres entorno al impacto de las TRA radican en las posibles alteraciones del neurodesarrollo y de la neuroconducta.

La primera consecuencia de las TRA ha sido el incremento de la gestación múltiple; en la actualidad se estima que más del 70% de los embarazos gemelares y el 99% de las gestaciones de mayor orden son resultado de los tratamientos de infertilidad. Los principales riesgos que afectan al feto y a los recién nacidos producto de embarazos múltiples son la prematuridad y la cigosidad.

En poblaciones caucásicas, aproximadamente un tercio de los embarazos gemelares son monocigotos, de los que alrededor de un 70–75% son monocoriales<sup>4</sup>. Precisamente, los embarazos monocigotos son los que están expuestos a un mayor riesgo de muerte fetal o infantil, así como a morbilidad severa.

Las concepciones por TRA son en general dicigotas, y es probable que tengan un nivel similar de riesgo que las gestaciones dicigotas de concepción espontánea. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en las gestaciones por TRA la división monocigota es más común que en las concepciones espontáneas<sup>5</sup>. Ocurre en una de cada 10–15 concepciones por TRA, y se ha estimado que el 15% de los gemelos por TRA son monocigotos<sup>6</sup>.

La descripción de la corionicidad en los embarazos múltiples tiene importantes implicaciones para el bienestar del feto y del recién nacido, pero desafortunadamente es un dato que no se registra. En los casos de pérdida fetal espontánea en concepciones por TRA que han sufrido una división monocigota, presentarían un incremento de riesgo de muerte fetal o infantil o morbilidad grave similar al que ocurre en caso de muerte fetal en una gestación gemelar espontánea. Éste es otro factor que acarrea implicaciones

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fcabanas.hulp@salud.madrid.org](mailto:fcabanas.hulp@salud.madrid.org)  
(F. Cabañas).

importantes para el gemelo superviviente, que por lo general no suele ser tenido en cuenta en estudios previos.

Aunque una de las consecuencias de los embarazos múltiples son los recién nacidos de bajo peso, por prematuridad o por retraso del crecimiento intrauterino, los fetos únicos concebidos por TRA también presentan una mayor incidencia de bajo peso por ambas circunstancias respecto a la población de nacidos mediante concepción espontánea. Tres metaanálisis<sup>7-9</sup> han mostrado que el riesgo de prematuridad se duplica, y se incrementa el riesgo de bajo peso (1,70-1,77), muy bajo peso (2,70-3) y un bajo peso para la edad gestacional (1,4-1,6). Estos hallazgos son relevantes para la salud de los recién nacidos y su desarrollo, además de tener implicaciones económicas.

Por otro lado, desde que Lancaster en 1987 señalara la posibilidad de un riesgo incrementado de espina bífida y de transposición de grandes vasos tras FIV<sup>10</sup>, numerosas publicaciones han registrado datos acerca de la asociación entre malformaciones congénitas, anomalías cromosómicas y las TRA. Así, es tema de controversia en la actualidad la eventual asociación entre los defectos congénitos y las TRA. Numerosos estudios han concluido que no hay una evidencia de dicha asociación con las técnicas de FIV o ICSI<sup>11-13</sup>; sin embargo, otros estudios han puesto de manifiesto un incremento de diferentes defectos tales como malformaciones del sistema nervioso central, como defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas, atresias intestinales, malformaciones urogenitales, defectos osteomusculares y anomalías cromosómicas<sup>10,14-17</sup>.

Existe un importante debate acerca del riesgo de malformaciones después de TRA<sup>18-22</sup>, un tema relevante especialmente desde la introducción del método ICSI, con la microinyección de un único espermatozoide seleccionado por motilidad y características morfológicas por un biólogo o un técnico en el laboratorio. Los metaanálisis<sup>23-25</sup> muestran un incremento de riesgo de malformaciones mayores del 30% después de FIV o ICSI cuando se comparan con la concepción espontánea, sin diferencias entre las dos técnicas. Esta conclusión ha sido respaldada por resultados de un estudio extenso a largo plazo que comparaba casi 3.000 niños nacidos por FIV y una cohorte similar nacidos por ICSI<sup>13</sup>. En un amplio estudio prospectivo y controlado, los niños nacidos por ICSI fueron comparados con aquellos concebidos espontáneamente<sup>26</sup>. La conclusión de este trabajo concuerda con los metaanálisis, con un riesgo superior de malformaciones mayores registradas tras ICSI.

Todos los otros estudios que han sido realizados sobre este tópico son pequeños o están basados en registros de datos que, si bien tienen la ventaja de obtener una cohorte amplia, tienen la desventaja de disminuir el control sobre la homogeneidad del registro de datos entre casos y controles.

Por lo tanto, el debate sigue abierto ya que, en general, la metodología utilizada no ha sido la más adecuada, y los estudios no han tenido potencia para controlar los factores de confusión. Un gran número de estudios, tanto los positivos como los negativos, son difíciles de interpretar. Existen dificultades importantes para caracterizar correctamente las alteraciones, tanto del embarazo como de los recién nacidos, como consecuencia de la imprecisa definición de los términos, comparación de cohortes y otros factores epidemiológicos<sup>20</sup>. Resulta difícil estimar el riesgo de malformaciones cuando no se especifica si en los estudios

han sido incluidos únicamente los recién nacidos vivos o también los abortos o nacidos muertos; si la información utilizada es la del examen del obstetra, inmediatamente después del nacimiento, o la obtenida por un pediatra o por un profesional más experto, como el neonatólogo; si la información ha sido obtenida directamente mediante encuesta telefónica a los padres o si la información se obtiene únicamente con base en la exploración física o se han realizado otras pruebas complementarias no invasivas, como neuroultrasonografía, ecografía renal y de caderas o ecocardiografía. Igualmente importante sería conocer cómo han sido definidas las malformaciones, tanto mayores como menores, y si han sido utilizados los mismos criterios en la población de estudio como en la de control.

Desde el punto de vista citogenético, hay evidencia de un incremento de anomalías cromosómicas en los productos de ICSI, al compararlos con la población general neonatal. Se ha observado un incremento en la aneuploidía del cromosoma sexual de novo y anomalías estructurales autosómicas. Estos hallazgos probablemente reflejan la mayor incidencia de aneuploidías en el espermatozoide de los padres con ICSI y la presencia de mosaicismo o traslocaciones balanceadas en uno de los padres<sup>18,27-29</sup>. Se ha detectado la existencia de microdeleciones en el cromosoma Y en un 3-15% de los varones con muy bajo recuento espermático o azoospermico, así como la transmisión de éstas anomalías. La detección de estas alteraciones ha tenido un gran impacto, ya que el método ICSI confiere el riesgo de transmitir a la descendencia el mismo defecto, con una traducción clínica variable. Recientes comunicaciones han asociado las TRA con síndromes causados por anomalías de la impronta genómica (*imprinting*)<sup>30-33</sup>. Así se han comunicado casos de pacientes con síndrome de Angelman y Beckwith-Wiedemann tras ICSI. A pesar de que esta posibilidad es muy plausible biológicamente, se debe estudiar en profundidad antes de establecer una conclusión final. El diagnóstico genético preimplantatorio es una técnica muy necesaria en los servicios que realizan TRA, dados los riesgos comentados.

Otro tema de preocupación ha sido las posibles implicaciones que las TRA pudieran tener en el neurodesarrollo. En general, los niños producto de gestación única (incluidos los sometidos a técnicas de criopreservación, FIV e ICSI), nacidos a término, no presentan diferencias significativas respecto de los espontáneos en los estudios realizados entre los 2 y los 8 años de edad<sup>34-38</sup>. En un estudio europeo desarrollado en cinco países<sup>1</sup>, sobre la población de niños producto de embarazos únicos nacidos por FIV, ICSI o concepción natural, que incluyó aproximadamente a 500 niños en cada grupo, no se observaron diferencias con relación a la prevalencia de alteraciones neurológicas entre los grupos. En este estudio se excluyó a los niños nacidos con menos de 32 semanas de edad posconcepcional, con lo que se excluyó a los niños con riesgo de parálisis cerebral. Tres estudios amplios, basados en registros de cohortes, han observado un incremento de parálisis cerebral<sup>39-41</sup>. Estudios en embarazos con gemelos fallecidos intraútero han puesto en evidencia una mayor frecuencia de parálisis cerebral en el gemelo superviviente<sup>42,43</sup>. Este hallazgo podría ser un factor que explicara, al menos en parte, el incremento de riesgo de parálisis cerebral en los partos únicos, y se ha señalado la posibilidad de muerte intrauterina no detectada en transferencias embrionarias dobles<sup>44</sup>.

Por último, se ha establecido una asociación entre TRA y cáncer, posiblemente en relación con la exposición prenatal a medicaciones utilizadas en la gestación temprana con una potencial acción carcinogénica. Un estudio realizado en Países Bajos identificó 5 casos de retinoblastoma en niños nacidos por FIV en un periodo de 16 meses, lo que supone un incremento de riesgo de 5 veces respecto del esperado<sup>45</sup>. Un estudio sueco<sup>46</sup> identificó 5 casos de histiocitosis de Langerhans (riesgo relativo = 5,6). Sin embargo, estos hallazgos no han sido verificados en otras investigaciones. Dada la baja tasa de cáncer en niños, se precisan estudios más amplios, con suficiente potencia, para poder descartar estas asociaciones<sup>47</sup>.

En resumen, a pesar del incremento en los factores de riesgo de morbilidad que hemos expuesto, la gran mayoría de los niños nacidos por TRA presentan un desarrollo normal y aparentan ser físicamente sanos. Aunque algunos estudios han señalado una asociación positiva entre malformaciones congénitas y TRA, la mayor parte de los estudios han sido observacionales y, en general, con criterios inconsistentes, tanto para el seguimiento como para la definición de anomalías. Además, no han tenido en cuenta la heterogeneidad causal de la infertilidad ni la variabilidad de los regímenes de TRA y sus múltiples variables técnicas. Por todo ello, se requieren estudios epidemiológicos prospectivos, cuidadosamente diseñados, con poblaciones de control adecuadas.

Ante la perspectiva actual, deberíamos ser cautelosos a la hora de informar a los padres que han sido sometidos a TRA, y no crear un exceso de preocupación en estas familias, cuya descendencia se ha logrado en muchos casos tras un esfuerzo importante. Sin embargo, dado que se trata de un grupo de niños en riesgo, deberían establecerse programas de seguimiento específicos que abarcaran todos los posibles factores de riesgo mencionados. Movidos por esta inquietud, en nuestro país se va a iniciar un estudio prospectivo y multicéntrico (abierto a todos los grupos que quieran integrarse), con el objetivo de responder a muchos de los interrogantes que han sido señalados en este editorial. Este estudio forma parte de los objetivos de la Red de Salud Materno Infantil (SAMID) que recientemente ha sido aprobada por el Instituto de Salud Carlos III, y también está auspiciado por la Sociedad Española de Neonatología (SEN). Hasta que se disponga de más datos, debería ofrecerse a los candidatos que van a someterse a TRA una información amplia sobre los riesgos potenciales para que basen su decisión en una información adecuada. Lo contrario no sería ético.

## Bibliografía

- Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, et al. A multi-centre cohort study of the physical health of 5 year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod.* 2005;20:413–9.
- Sanchis A, Marcos Puig B, Juan García L, Morales Suárez-Varela M, Beledo Gómez A, Balanzá Machancosa R, et al. Características de los recién nacidos tras fecundación in vitro. *An Pediatr (Barc).* 2009. 10.1016/j.anpedi.2009.02.002.
- Sebastiani Sebastiani G, Pertierra Cortada A, Vidal Sordé E, Balasch Cortina J, Figueras Aloy J. Factores relacionados con las técnicas de reproducción asistida y su repercusión en el neonato. *An Pediatr (Barc).* 2009. 10.1016/j.anpedi.2009.01.011.
- Burn J, Corney G. Zygosity determination and types of twinning. En: McGillivray I, Campbell DM, Thomson B, editores. *Twinning and twins.* New York: John Wiley; 1988.
- Wenstrom KD, Syrop CH, Hammit EG, Van Voorhis BJ. Increased risk of monozygotic twinning associated with assisted reproduction. *Fert Steril.* 1993;60:510–3.
- Platt MJ, Marshall A, Pharoah POD. The effects of assisted reproduction on the trends and zygosity of multiple birth in England and Wales 1974–99. *Twin Res.* 2001;4:417–21.
- Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.* 2004;328:261.
- Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103:551–63.
- McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2004;82:1514–20.
- Lancaster PA. Congenital malformations after in vitro fertilisation. *Lancet.* 1987;2:1392–3.
- Anthoni S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DDM, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod.* 2002;17:2089–95.
- Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod.* 2000;15:944–8.
- Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod.* 2002;17:671–94.
- Ericson A, Kallen B. Congenital malformation in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod.* 2001;16:504–9.
- Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. Risk of major birth defects after the intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Eng J Med.* 2002;346:725–30.
- Westergaard HB, Johansen AM, Erb K, Andersen AN. Danish National in vitro Fertilization Registry 1994 and 1995: a controlled study of births, malformations and cytogenetic findings. *Hum Reprod.* 1999;14:1896–902.
- 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.
- Frias JL. Técnicas de reproducción asistida y malformaciones congénitas. *Cuad Med Reprod.* 2004;10:43–57.
- Ludwig M. Is there an increase risk of malformation after assisted reproductive technologies? *Reprod Biomed Online.* 2005;10:83–9.
- Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *Lancet.* 2007;370:352–9.
- Basatemur E, Sutcliffe A. Follow-up of children born after ART. *Placenta.* 2008;29:5135–40.
- Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA, the National Birth Defects Prevention Study. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod.* 2009;24:360–6.
- Hansen M, Bower C, Milne E, De Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects: a systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20:328–38.
- Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2005;34:696–701.

25. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformations rates in IVH and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet.* 2004;21:437–43.
26. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): a controlled prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2004;81:1604–16.
27. In't Veld PA, Van Opstal D, Van den berg C, Van Ooijen M, Bradenburg H, Pijpers L, et al. Increased incidence of cytogenetic abnormalities in chorionic villus samples from pregnancies established by in vitro fertilization an embryo transfer (IVF-ET). *Prenat Diagn.* 1995;15:975–80.
28. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, et al. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod.* 2002;17:2600–14.
29. Martin RH, Rademaker AW, Greene C, Ko E, Hoang T, Barclay L, et al. Comparison of the frequency os sperm chromosomal abnormalities in men with mild, moderate, and severe oligozoospermia. *Biol Reprod.* 2003;69:535–9.
30. Cox GF, Burger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu BL, et al. Intracytoplasmic sperm injection may increase the risk of imprinting defects. *Am J Hum Genet.* 2002;71:162–4.
31. Orstavik KH, Eiklid K, Van der Hagen CB, Spetalen S, Kierulf K, Skjeldal O, et al. Another case of imprinting defect in a girl with Angelman Syndrome who was conceived by intracytoplasmic semen injection. *Am J Hum Genet.* 2003;72:218–9.
32. Horsthemke B, Luidwig M. Assisted reproduction: the epigenetic perspective. *Hum Reprod Update.* 2005;11:473–82.
33. Gosden R, Trasler J, Lucifero D, Faddy M. Rare congenital disorders, imprinting genes, and assisted reproductive technology. *Lancet.* 2003;361:1975–7.
34. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second yaer of life after in-vitro fertilization by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet.* 2001;357:2080–4.
35. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical psicomotor and intellectual development of singleton children up to 5 year who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2003;80:1388–97.
36. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm UB, et al. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics.* 2005;115:e283–9.
37. Knoester M, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Van der Westertaken LAJ, Walther FJ, Veen S; on behalf of Leiden Artificial reproductive Techniques Follow-up Project (L-art-FUP). *Fertil Steril.* 2008;89:1133–46.
38. Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8 year-old singleton OCSI children. *Hum Reprod.* 2007;22:506–15.
39. Stromberg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnstrom O, Koster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in chidren born after in-vitro fertilization: a population-based study. *Lancet.* 2002;359:461–5.
40. Ericson A, Nygren KG, Olausson PO, Kallen B. Hospital care utilization of infant born after IVF. *Hum Reprod.* 2002;17:929–32.
41. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting disease and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum Reprod.* 2005;20:950–4.
42. Glinianaia SV, Pharoah PO, Wright C, Rankin JM, Northern Region Perinatal Mortality Survey Steering Group. Fetal or infant death in twin pregnancy: neurodevelopmental consequence for the survivor. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;355:1597–602.
43. Pharoah PO, Adi Y. Consequences of in-utero death in a twin pregnancy. *Lancet.* 2000;355:1597–602.
44. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod.* 2005;20:2821–9.
45. Moll AC, Imhof SM, Schouten-van Meeteren AYN, Van Leeuwen FE. In-vitro fertilization and retinoblastoma. *Lancet.* 2003;361:1392.
46. Kallen B, Finnstrom O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity including cancer risk. *Fertil Steril.* 2005;84:605–10.
47. Raimondi S, Pedotti P, Taioli E. Meta-analysis of cancer incidence in children born after assisted reproductive technologies. *Br J Cancer.* 2005;93:1053–6.