



Riesgos  
para la salud  
EN LOS niños  
concebidos  
MEDIANTE  
Técnicas DE  
Reproducción  
Asistida



*Riesgos para la salud en los niños  
concebidos mediante Técnicas  
de Reproducción Asistida*

© Dr. Juan Luis Alcázar Zambrano  
© Early Institute, A.C.  
Todos los derechos reservados, 2018  
Primera edición

Imagen de portada: © Андрей Яланский, Adobe Stock

Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier medio impreso, mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético u otro existente o por existir, sin el permiso previo del titular de los derechos correspondientes.

El contenido de las citas, opiniones y referencias que forman parte de esta obra son responsabilidad exclusiva del autor.



f    **Early Institute** · [earlyinstitute.org](http://earlyinstitute.org)

# ***Riesgos para la salud en los niños concebidos mediante Técnicas de Reproducción Asistida***

***Profesor Dr. Juan Luis Alcázar\****  
***Clínica Universidad de Navarra***  
***Facultad de Medicina, Universidad de Navarra***  
***Pamplona, España***

\* Licenciado y Doctor en medicina por la Universidad de Navarra, especialista en Obstetricia y Ginecología en la Clínica Universidad de Navarra. Es miembro del consejo editorial de varias revistas científicas y revisor de publicaciones como Human Reproduction, Fertility and Sterility, American Journal of Obstetrics y el Journal of Assisted Reproduction and Genetics.



## Índice

<b>Introducción</b> . . . . .	9
<b>1</b> Técnicas de Reproducción Asistida . . . . .	11
<b>2</b> Problemas de salud de niños concebidos mediante Técnicas de Reproducción Asistida . . . . .	15
<b>a)</b> Defectos anatómicos . . . . .	16
<b>b)</b> Problemas perinatales . . . . .	22
<b>c)</b> Cromosomopatías . . . . .	29
<b>d)</b> Problemas de salud en la infancia y adolescencia . . . . .	31
I. Problemas cardiovasculares . . . . .	31
II. Problemas metabólicos y endocrinológicos . . . . .	32
III. Otros problemas de salud . . . . .	33
<b>e)</b> Desarrollo psicomotor en infancia y adolescencia . . . . .	34
<b>f)</b> Neoplasias en infancia y adolescencia . . . . .	35
<b>g)</b> Síndromes genéticos . . . . .	37
<b>3</b> Explicaciones a estos hallazgos . . . . .	39
<b>4</b> Inducción de la ovulación sin Técnicas de Reproducción Asistida . . . . .	41
<b>5</b> Alternativas a las Técnicas de Reproducción Asistida . . . . .	45
<b>6</b> Conclusiones . . . . .	47
<b>7</b> Recomendaciones . . . . .	49
<b>8</b> Referencias . . . . .	51
<b>9</b> Glosario . . . . .	63





## Introducción

**Las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) constituyen un** conjunto de técnicas que buscan la consecución de un embarazo en parejas con problemas de fertilidad. Se calcula que, a nivel mundial, un 15% de las parejas tienen problemas de fertilidad (Errasti, 2016).

Actualmente el uso de estas técnicas va más allá. Son demandadas no sólo por parejas constituidas por mujer y hombre con algún problema de fertilidad, sino también por parejas del mismo sexo o incluso por personas sin pareja que desean ser madres o padres “solteros” en el contexto de la familia uniparental.

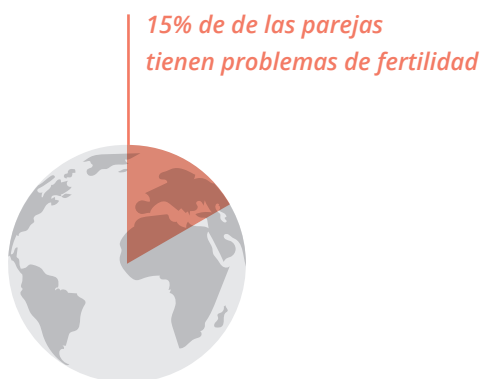
En todo caso, se estima que aproximadamente 5 millones de niños concebidos mediante estas técnicas habían nacido en todo el mundo hacia el 2012 (Pinborg, Henningsen, Malchau, Loft, 2013). Según cifras reportadas por el *International Committee for the Monitoring of Assisted Reproductive Technology*, se produce un incremento anual de alrededor del 10% (Dyer *et al.*, 2016).

Una cuestión que ha generado debate en la comunidad científica relativamente poco tiempo después del inicio del uso de las

TRA, es la referente a la salud de los niños concebidos mediante estas técnicas. Fue especialmente a partir del año 2004 cuando surgió una preocupación entre dicha comunidad a raíz de la publicación de algunos estudios meta-analíticos sobre esta cuestión, que posteriormente se abordarán con detalle.

En el presente documento se dan a conocer los principales estudios científicos publicados respecto a problemas que pueden afectar directa o indirectamente la salud de los niños concebidos mediante TRA, entre los que se incluyen defectos congénitos anatómicos, alteraciones cromosómicas, problemas relacionados con el parto y resultados perinatales, síndromes genéticos, problemas cardiovasculares, problemas metabólicos, problemas de crecimiento y desarrollo, problemas psicológicos y/o psiquiátricos, problemas oncológicos, entre otros.

Para ello, se ha realizado una revisión exhaustiva y actualizada del estado de la cuestión con el objetivo de obtener conclusiones basadas en evidencia científica, que permitan generar recomendaciones, tanto para la comunidad científica como para agentes sociales y de gobierno, así como para los potenciales padres, de manera que las decisiones que todos estos actores tomen sean debidamente informadas.



## 1

## *Técnicas de Reproducción Asistida*

**Para dar una visión correcta y comprender la dimensión del** contenido de este informe, es importante repasar brevemente de cuáles técnicas estamos hablando y en qué consisten. Esto es relevante para tener una idea del grado de manipulación de los gametos y los embriones, y poder aproximarse a la problemática que se discute.

Las técnicas empleadas son varias. Las más utilizadas hoy día en orden de menor a mayor frecuencia de uso son: la inseminación intrauterina (IUI, por sus siglas en inglés), la fecundación “in vitro” clásica (FIV) y la fecundación in vitro con inyección intracitoplasmática de un espermatozoide (ICSI, por sus siglas en inglés) (Calhaz-Jorge *et al.*, 2017).

La IUI consiste en la introducción de espermatozoides, previamente capacitados en el laboratorio, en el interior del útero en el momento ovulatorio. En esta técnica la fecundación, y por lo tanto la creación del embrión, se produce dentro del cuerpo de la mujer. Los espermatozoides pueden ser “homólogos” (del propio varón de la pareja) o “heterólogos” o de “donante” (en este caso

los espermatozoides proceden de otro varón ajeno a la pareja) (Errasti, 2016).

En la FIV, la producción de los embriones se realiza en el laboratorio y posteriormente éstos son transferidos (bien en fase de mórula o en fase de blastocisto —etapa de desarrollo algo más tardía que la fase de mórula— y tras haber sido “cultivados” en un medio preparado para tal fin en el laboratorio) al útero. En estos casos siempre hay tanto estimulación ovárica para conseguir los ovocitos como preparación hormonal del endometrio. Los embriones pueden transferirse “en fresco”, es decir, tras su producción, o bien pueden congelarse y transferirse tras su descongelación, en ciclos posteriores (se denominan embriones congelados) (Errasti, 2016).

Finalmente, en la ICSI se inyecta un único espermatozoide dentro del ovocito y una vez generado el embrión, éste se transfiere bien “en fresco” o tras congelación.

Normalmente en las técnicas descritas se estimulan los ovarios, ya sea para inducir la ovulación o para obtener ovocitos, mediante la administración de ciertos fármacos. En general, esta estimulación ovárica (EO) se hace con tres tipos de fármacos (cittrato de clomifeno, letrozole o gonadotropinas) y su éxito puede depender de la dosis del fármaco que se emplee, de manera que se considera que existen protocolos de dosis altas, que buscan la hiperestimulación, y protocolos de dosis bajas, que buscan una estimulación controlada. La idea es conseguir varios ovocitos que luego se puedan fecundar.

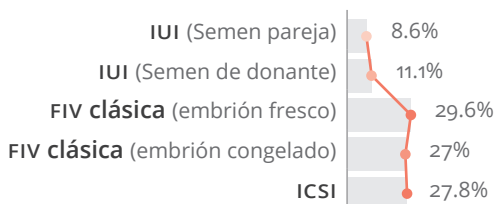
Es posible inducir la ovulación mediante estos fármacos y dirigir la relación sexual de la pareja al momento ovulatorio, sin manipular externamente a los gametos. Es lo que se denomina estimulación ovárica con coito dirigido. En estos casos habitualmente se busca una estimulación controlada con la finalidad de conseguir la ovulación de un solo ovocito, para evitar una de las complicaciones de las TRA, que es el embarazo múltiple. En la parte final del informe se destinará un apartado especial para la esti-

mulación ovárica sin uso de las Técnicas de Reproducción Asistida (IUI, FIV o ICSI).

Como se mencionó, en estas técnicas los ovocitos se obtienen mediante estimulación de los ovarios y posterior punción y aspirado de los ovocitos. Por otro lado, los espermatozoides se obtienen tras la eyaculación del varón y en determinadas ocasiones mediante punción o biopsia epididimaria o testicular (Errasti, 2016). Tanto en la FIV clásica como en la ICSI, los ovocitos y/o los espermatozoides pueden ser de la propia pareja o de “donante”.

Finalmente, las tasas de éxito de estas técnicas varían de unas a otras. Según el informe más reciente de la *European Society of Human Reproduction and Embriology* (ESHRE) y del *European IVF-Monitoring Consortium* (EIM), la IUI tiene una tasa de éxito en cuanto a consecución de embarazos del 8.6% si se usa semen homólogo del varón de la pareja y del 11.1 % si se usa semen de “donante”. La FIV clásica tiene unas tasas de éxito del 29.6% para cuando se transfiere embrión “fresco” y del 27% cuando se transfiere embrión previamente congelado. La tasa de éxito de la ICSI se sitúa en el 27.8% (Calhaz-Jorge *et al.*, 2017).

### Tasas de éxito de las TRA





# 2

## *Problemas de salud de niños concebidos mediante Técnicas de Reproducción Asistida*

**El presente informe se centra en un análisis crítico de la** evidencia científica sobre los problemas de salud prenatales y postnatales, así cómo de las complicaciones obstétricas que pueden repercutir en la salud de los niños concebidos mediante TRA.

Este tema se considera de relevancia por sus directas implicaciones sobre las consecuencias de las técnicas, no ya en las pacientes sometidas a las mismas, sino en el objetivo final: el nacimiento de un nuevo ser humano, en principio sano.

Este es un asunto que, aunque tratado abundantemente en la literatura científica, no ha tenido una repercusión paralela en la sociedad, en la que existe más bien desconocimiento del mismo.

Para realizar este trabajo se ha hecho una revisión exhaustiva de la literatura científica mediante la búsqueda de publicaciones que abordan esta problemática. La búsqueda se ha realizado en *MEDLINE*, una de las principales bases de datos de literatura biomédica.

Se han analizado, preferentemente, los estudios científicos denominados *meta-análisis*. La razón fundamental para ello es que el

meta-análisis es una metodología específicamente diseñada para la revisión sistemática y cuantitativa de la investigación realizada sobre una cuestión concreta, ampliamente consolidada y aplicada en las Ciencias de la Salud. Ofrece las técnicas necesarias para acumular, de forma rigurosa y eficiente, los resultados cuantitativos de los estudios empíricos sobre un mismo problema de salud, permitiendo a los profesionales de la salud tomar decisiones bien informadas en sus respectivas áreas de trabajo (Marín, Sánchez, López, 2009).

El orden en el que a continuación se presentan los distintos problemas de salud que pueden presentar los niños concebidos mediante las TRA, obedece a un criterio de mayor a menor evidencia científica, según el análisis realizado.

Como se ha mencionado, para algunos problemas de salud la evidencia científica aún es escasa, fundamentalmente por la falta de estudios. Pero dada la relevancia potencial de estos problemas en la vida de estos niños (futuros adultos), se ha decidido incluirlas en la revisión, ya que se considera que es importante monitorear estos problemas para poder seguir avanzando en la obtención de una mayor evidencia científica.

### **a) Defectos anatómicos**

Los defectos anatómicos congénitos son anomalías en el desarrollo estructural de algún órgano o sistema del cuerpo humano, que se produce durante el desarrollo de la vida intrauterina. El riesgo en la población general de que esto ocurra es del 3 al 4% (Alcázar, 2016).

Los defectos congénitos se clasifican en *menores* o *mayores*, según el tipo de defecto y el grado de limitación que éste pueda significar para el desarrollo normal, tanto en la vida intrauterina como en la vida posnatal, para el sujeto que la padece.

Los estudios que han evaluado los riesgos de padecer algún defecto congénito como consecuencia de una TRA se han centra-



do fundamentalmente en los defectos congénitos mayores y en éstos, lógicamente, se centrará esta revisión.

Los defectos congénitos mayores pueden afectar a varios órganos o sistemas del cuerpo humano, siendo los más frecuentes los que afectan al corazón, al sistema nervioso central, al sistema nefro-urinario, al sistema digestivo y a las extremidades.

De los datos que se derivan de los estudios que se han publicado en la literatura científica respecto al riesgo de padecer alguna anomalía anatómica en niños concebidos por TRA se puede concluir, sin lugar a dudas, que este riesgo se incrementa en estos niños frente a aquellos concebidos de manera natural.

Al respecto se han publicado varios estudios de meta-análisis entre los años 2004 y 2018 que incluyen un total de 57 estudios publicados entre 1989 y 2017 (Rimm, Katayama, Díaz, Katayama, 2004; Hansen, Bower, Milne, de Klerk, Kurinczuk, 2005; McDonald, Murphy, Beyene, Ohlsson, 2005a; Pandey, Shetty, Hamilton, Bhattacharya, Maheshwari, 2012; Wen *et al.*, 2012; Hansen, Bower, 2014; Qin *et al.*, 2015a; Hoorsan *et al.* 2017; Giorgione *et al.*, 2018; Chen, *et al.*, 2018).

El primero de los meta-análisis, publicado en 2004, analizaba los datos de 19 estudios realizados entre 1990 y 2004, que comparaban la frecuencia de anomalías anatómicas en niños concebidos mediante TRA y niños concebidos de manera natural. En total, se analizaban datos de 58,827 niños concebidos mediante TRA y 3,201,721 niños concebidos de manera natural (Rimm, Katayama, Díaz, Katayama, 2004). Este estudio observó un incremento de 1.29 veces de posibilidades de padecer una anomalía congénita entre los niños concebidos mediante TRA y los de concepción natural. No encontraron diferencias considerables entre FIV clásica (riesgo incrementado 1.28 veces) y FIV con ICSI (riesgo incrementado 1.23 veces). Sin embargo, el estudio no especifica de qué tipo de anomalías se trata ni si existen otros factores que pudieran explicar este incremento. Los autores señalaban, no obstante, que la mayoría de los estudios analizados tenían defectos de diseño al no incluir un grupo de control adecuado, como serían pacientes

consideradas estériles que concibieran espontáneamente, algo muy difícil de conseguir dada su condición.

Posteriormente, Hansen y cols. reportaron otro meta-análisis en el que se incluían datos de 25 estudios publicados entre 1989 y 2003, con un total de 28,638 niños concebidos mediante TRA. En este meta-análisis se observó que, si se tenían en cuenta sólo los estudios bien diseñados (siete estudios), este riesgo se elevaba 1.4 veces, tanto en **gestaciones simples**<sup>1</sup> como en **gestaciones múltiples**. Observaron que el riesgo se incrementaba para las anomalías mayores (2.0 veces) que para las anomalías menores (1.35 veces). En general, los autores concluyen que el riesgo se incrementa de un 30% a un 40%. En el estudio no se especifica qué tipo de anomalías eran ni si había diferencias entre FIV clásica y FIV con ICSI (Hansen, Bower, Milne, de Klerk, Kurinczuk, 2005).

Casi simultáneamente a Hansen y cols., McDonald y cols. publican otro meta-análisis incluyendo datos de 7 estudios de gestaciones simples solamente, publicados entre 1988 y 2002, y analizando 4,031 niños concebidos mediante TRA y 4,441 niños concebidos de manera natural. Igualmente, observan que las anomalías congénitas se dan 1.41 veces más en los niños concebidos mediante TRA que en niños concebidos de manera natural. No especifican qué anomalías son, ni tampoco si la técnica empleada influye en el incremento de riesgo (McDonald, Murphy, Beyene, Ohlsson, 2005a).

Otro estudio posterior de Pandey y cols., que contiene 7 estudios bien diseñados publicados entre 1999 y 2008 e incluye datos de 4,382 niños, llega a la conclusión de que el riesgo global de anomalía congénita en niños concebidos mediante TRA es incluso mayor (incremento relativo del riesgo del 67%). Sin embargo, no se especifica qué anomalías son ni si este riesgo incrementado se asocia a una determinada TRA o a cualquiera de ellas (Pandey, Shetty, Hamilton, Bhattacharya, Maheshwari, 2012).

---

<sup>1</sup> Los textos resaltados con negritas están definidos en el glosario, al final del libro (p. 63).

También en 2012, Wen y cols. publican otro meta-análisis incluyendo un total de 46 estudios, de calidad variable en su diseño, publicados entre 1989 y 2011 y analizando datos de 124,468 niños concebidos mediante TRA. Estos autores observan un incremento relativo del riesgo global del 37%. De manera interesante, por primera vez se indica que el riesgo se incrementa tanto en la FIV clásica como en la FIV con ICSI frente a concepción espontánea, pero sin que el riesgo sea mayor en la FIV clásica frente a FIV con ICSI o viceversa. Además, se observa que el **riesgo relativo** de padecer anomalías del sistema nervioso central se incrementa (riesgo relativo de 2.01), sistema genitourinario (riesgo relativo de 1.69), sistema digestivo (riesgo relativo de 1.66), sistema circulatorio (riesgo relativo de 1.64), sistema músculo-esquelético (riesgo relativo de 1.48) y en cuello, cara, oídos y ojos (riesgo relativo de 1.43) (Wen *et al.*, 2012).

Los resultados de todos estos meta-análisis fueron resumidos por Hansen y Bower en 2014, dejando claro que la evidencia de esta problemática empezaba a quedar manifiesta y proponiendo que la investigación en este terreno debía cobrar mayor fuerza para aclarar las causas de estos hallazgos (Hansen, Bower, 2014). Por ello, se han reportado estudios que tratan de confirmar estos datos.

Recientemente Qin y cols. analizaron datos de 57 estudios, publicados entre 1990 y 2010, incluyendo 119,874 niños concebidos mediante TRA comparados con 1,212,320 niños concebidos de manera natural (Qin *et al.*, 2015a). El riesgo global se incrementa de manera relativa un 33%, pero aportan más datos interesantes. El riesgo relativo se incrementa tanto en embarazos simples (38%), como en gemelares (18%) y en múltiples (16%). En particular llama la atención el riesgo mayor en las gestaciones simples.

Por otro lado, el riesgo relativo de defecto congénito mayor es del 47%. Cuando se ajustan por **factores de confusión** (o sea, tras eliminar el efecto de factores potenciales de confusión, como la edad materna), el riesgo relativo continúa siendo alto (37%). Si se analizan sólo los estudios con alta calidad de diseño (20 estudios)

persiste el riesgo relativo alto (40%). El riesgo relativo de anomalías menores también se incrementa (34%). Además, se observa que el riesgo relativo es algo mayor en la FIV con ICSI (41%) en comparación con la FIV convencional (29%). También se observa un incremento en el riesgo relativo para la inseminación intrauterina (38%).

Un nuevo meta-análisis publicado en 2017 por Hoorsan y cols. reporta datos con un número muy importante de niños (315,402 niños concebidos por TRA y 5,154,779 niños concebidos de manera natural) provenientes de 30 estudios publicados entre 2005 y 2015, por lo tanto, con datos mucho más recientes (Hoorsan *et al.*, 2017). Estos autores confirman los datos ya apuntados por Wen y cols. (Wen *et al.*, 2012): el riesgo se incrementa fundamentalmente para anomalías del sistema nervioso central (1.36 veces), cardíacas (1.43 veces), urogenitales (1.58 veces) y del sistema músculo-esquelético (1.35 veces).

Todos estos datos respecto al incremento del riesgo de anomalías cardíacas, sistema nervioso central, urogenitales, sistema digestivo, faciales y del sistema músculo-esquelético se vuelven a confirmar en meta-análisis más reciente de Chen y cols., que analiza 34 estudios publicados entre 1995 y 2018, comparando datos de 159,021 niños concebidos mediante TRA frente a 6,704,405 niños concebidos de manera espontánea y derivados de gestaciones simples. Estos autores indican, además, que la prevalencia de anomalías del sistema respiratorio también se incrementa (Chen *et al.*, 2018).

De acuerdo a estos últimos estudios, el incremento de riesgo se da en todas las regiones geográficas del mundo (Qin *et al.*, 2017), siendo especialmente más alta en Europa y Oceanía (Chen *et al.*, 2018).

De manera específica, en relación a las anomalías cardíacas, Tararbit y cols. han reportado otro dato interesante respecto a qué tipo de anomalía cardíaca es la que tiene un riesgo especialmente alto: la **tetralogía de Fallot** (casi dos veces más frecuente en niños concebidos mediante TRA, tras ajustar por factores como

edad paterna, características maternas o año de nacimiento). El riesgo es especialmente alto en niños concebidos por FIV con ICSI (incremento de 3 veces frente a niños concebidos de manera natural) (Tararbit *et al.*, 2013).

Giorgione y cols. han publicado muy recientemente un meta-análisis sobre el riesgo de cardiopatía congénita en niños concebidos mediante TRA (Giorgione *et al.*, 2018). Este meta-análisis incluye datos de 8 estudios seleccionados por su buena calidad que permiten analizar estos riesgos en 25,856 niños concebidos mediante TRA frente a 287,995 niños concebidos de manera natural, derivados tanto de gestaciones simples como múltiples. Estos autores observaron una incidencia del 1.30% de cardiopatías en niños concebidos mediante TRA frente al 0.68% en niños concebidos de manera natural.

Dado que en la FIV o FIV-ICSI se pueden transferir embriones frescos o congelados, se cuestionó si este hecho influía en el incremento de riesgo. Pelkonen y cols. reportaron un estudio que incluía 1,830 niños nacidos tras transferencia de embrión congelado, 2,942 niños nacidos tras transferencia de embrión fresco y 31,243 niños nacidos tras concepción espontánea. Los autores observaron que el riesgo se incrementa de manera significativa, tanto en caso de embriones frescos (incidencia de 4.2%) como de embriones congelados (incidencia del 4.5%) frente a niños concebidos de manera natural (incidencia 3.2%) (riesgo ajustado incrementado 1.24 veces), sin que hubiera diferencia entre estos dos grupos (Pelkonen *et al.*, 2014). Sin embargo, un estudio muy reciente de Yu y cols. que incluía datos de 3,375 niños nacidos tras FIV clásica, 2,997 niños nacidos tras FIV-ICSI y más de 2,240,000 niños nacidos tras embarazo espontáneo, reportó que el riesgo relativo de anomalía congénita se incrementaba tanto si se habían empleado embriones frescos como congelados, siendo mayor en el caso de embriones frescos (incremento relativo del 94%) frente a 50% en embriones congelados (Yu *et al.*, 2018)

Otra cuestión que se ha analizado es si el riesgo de defectos anatómicos congénitos es mayor si se emplean espermatozoides

de eyaculado o bien de aspirado testicular o epididimario en la FIV-ICSI. Los datos de varios estudios indican que, aunque el riesgo global se incrementa frente a niños concebidos de manera natural, no parece que el riesgo sea mayor si el espermatozoide para la ICSI procede de eyaculado o de aspirado testicular o del epidídimo. Woldringh y cols. observaron en un meta-análisis que aglutinaba la información reportada por 5 estudios que la tasa de anomalías anatómicas era similar entre niños concebidos mediante FIV-ICSI con espermatozoides procedentes de eyaculado (4.4%), concebidos mediante FIV-ICSI con espermatozoides procedentes de aspirado epididimario (3.2%) y concebidos mediante FIV-ICSI con espermatozoides procedentes de aspirado testicular (4.2%) (Woldringh, Besselink, Tillema, Hendriks, Kremer, 2010). Resultados similares fueron reportados por Fedder y cols. Además, estos autores observaron que la tasa de anomalías no variaba significativamente entre las tres técnicas, tanto cuando se producían gestaciones simples como gestaciones gemelares (Fedder, Loft, Parner, Rasmussen, Pinborg, 2013).

En definitiva, se podría afirmar que el riesgo de padecer un defecto anatómico congénito en niños concebidos mediante TRA está incrementado frente a niños concebidos de manera natural. Este riesgo oscila entre un 30% y un 70% más alto de padecer este tipo de problemas, fundamentalmente anomalías urogenitales, cardíacas y de aparato digestivo. Asimismo, se ha observado a nivel mundial que el riesgo incrementado se da en todas las TRA, aparentemente algo más en la FIV-ICSI.

## **b) Problemas perinatales**

En este apartado se abordan los problemas que pueden surgir durante el embarazo (como el retardo de crecimiento o la rotura prematura de membranas pretérmino), durante el parto (como el pretérmino, el trauma obstétrico fetal, la hipoxia intraparto) o en

el post-parto inmediato (como la necesidad de cuidados intensivos neonatales).

Durante el embarazo pueden producirse otras complicaciones que pueden afectar directa o indirectamente a la salud del feto o del recién nacido, como la placenta previa, desprendimiento de placenta, rotura prematura de membranas, hemorragia anteparto o cesárea. Estas complicaciones se revisan someramente, para centrarse en las anteriormente señaladas pues son las que mayor impacto pueden tener en la salud del feto y/o recién nacido, tanto a corto, como a medio y largo plazo.

Es importante tener en cuenta este tipo de problemas perinatales a la hora de valorar los riesgos de salud de los niños concebidos mediante TRA, ya que son fuente importante de morbi-mortalidad perinatal en cualquier gestación, especialmente el retardo de crecimiento (Figueras, 2016) y la prematuridad como consecuencia del **parto pretérmino** (Gajino, Rodó, Carreras, 2016). La cuestión a dilucidar es si estos problemas se dan con más frecuencia en niños concebidos mediante TRA.

Por lo tanto, los principales problemas perinatales que abordaremos son: parto pretérmino (leve, moderado o severo), **recién nacido de bajo peso, feto pequeño para edad gestacional, retraso de crecimiento intrauterino, gestación post-término, feto grande para edad gestacional y muerte perinatal**. No se abordaron problemas que pudieran darse en la madre, aunque puedan tener consecuencias en el feto, como la hipertensión inducida por el embarazo.

Un problema adicional es la parálisis cerebral. Esta puede ser derivada de hipoxia cerebral anteparto o intraparto. También puede ser consecuencia de lesiones post-parto, como la hemorragia cerebral, normalmente consecuencia de la prematuridad, problema que se abordará más adelante. Han sido muchos los estudios que han analizado los problemas perinatales y obstétricos de los niños concebidos mediante TRA en comparación con los niños concebidos de manera natural.

En el año 2004 se publicó el primer meta-análisis que analizaba y sintetizaba la evidencia científica de los estudios publicados hasta la fecha (Helmerhorst, Perquin, Donker, Keirse, 2004). Este estudio evaluaba 25 estudios (algunos con grupo de control y otros no) publicados entre 1985 y 2002, que incluían niños concebidos de manera natural como niños concebidos mediante FIV convencional o FIV-ICSI, tanto en gestaciones simples como en gemelares.

Cuando se analizaron los datos de los estudios con grupo de control, se observó que el riesgo de parto pretérmino aumentaba en un 100% (riesgo relativo: 2.04) y el de parto antes de la semana 32 en un 227% (riesgo relativo: 3.27). Igualmente, el riesgo de bajo peso aumentaba un 70% (riesgo relativo: 1.70), pero el de muy bajo peso se incrementaba en un 200% (riesgo relativo: 3.0).

Además, el riesgo de feto pequeño para edad gestacional (PEG) se incrementaba un 40% (riesgo relativo: 1.40). También se observó un incremento en los ingresos en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) neonatal (riesgo relativo: 1.27) y de parto por cesárea (riesgo relativo: 1.54). Y lo más importante: un incremento del riesgo de muerte perinatal (riesgo relativo: 1.68).

Todo ello ocurría en las gestaciones simples. En las gestaciones gemelares los riesgos, en comparación con gestaciones gemelares de concepción espontánea, no se incrementaban, salvo para el PEG, que lo hacía en un 21% (riesgo relativo: 1.21). Este estudio no analizaba si había diferencias entre diferentes TRA.

Prácticamente de manera simultánea se publicó un segundo meta-análisis que incluía 15 estudios publicados entre 1979 y 1997, que habían ajustado los riesgos según edad materna y paridad y que se centran sólo en gestaciones simples (Jackson, Gibson, Wu, Croughan, 2004). Este estudio observó que la mortalidad perinatal en niños concebidos mediante TRA fue del 2%, frente al 0.6% en los niños concebidos de manera natural (más del doble). El parto pretérmino ocurrió en el 11.5% en niños concebidos mediante TRA frente al 5.3% en los niños concebidos de manera natural (más del doble). Los recién nacidos de bajo peso fueron un 9.5% en niños concebidos mediante TRA, frente al 3.8% en los niños concebidos



de manera natural (más del doble), los recién nacidos de muy bajo peso fueron un 2.5% en niños concebidos mediante TRA frente al 1% en los niños concebidos de manera natural (más del doble) y los PEG en niños concebidos mediante TRA fueron un 14.6% frente al 8.9% en los niños concebidos de manera natural (casi el doble). En todos los casos se produjo un incremento de complicaciones de manera estadísticamente significativa. Hay que destacar que este estudio analizaba datos de 12,283 niños concebidos mediante TRA frente a 1,900,000 niños concebidos de manera natural. El estudio no diferenció su análisis según la TRA usada.

En 2005, McDonald y cols. publican otro meta-análisis que comprende 14 estudios publicados entre 1988 y 2002, con datos de 6,728 niños concebidos mediante TRA y 8,454 niños concebidos de manera natural. Estos estudios ajustaban los riesgos por varios factores de confusión y se centraban en gestaciones simples conseguidas por FIV clásica o FIV-ICSI (McDonald, Murphy, Beyene, Ohlsson, 2005b). Aporta datos nuevos que no registran los estudios anteriores, pero tampoco diferencia en su análisis si la FIV clásica o la FIV-ICSI presentan diferencias entre sí.

Encuentran, de forma similar a los estudios anteriores, que en los niños concebidos por TRA el riesgo de mortalidad perinatal aumenta 2.4 veces; el riesgo de parto pretérmino aumenta 1.93 veces, el riesgo de parto pretérmino antes de 32 semanas aumenta por 3.0 veces, el riesgo de bajo peso aumenta por 1.4 veces. El riesgo de muy bajo peso aumenta por 2.8 veces y el riesgo de PEG aumenta por 1.59 veces. Además, observaron que aumentan los riesgos de cesárea (por 1.81 veces) y de ingreso del recién nacido en la UCI (por 1.36 veces). No observaron diferencias en placenta previa o rotura de membranas prematura.

Estos mismos autores publican un segundo meta-análisis confirmando las observaciones previas (McDonald *et al.*, 2009) que incluía 17 estudios publicados entre 1990 y 2007, con datos de 31,032 gestaciones simples conseguidas mediante TRA y 81,119 gestaciones simples de concepción natural. Tras controlar factores de confusión, las gestaciones conseguidas mediante TRA frente a

las espontáneas tuvieron más riesgo de parto pretérmino (riesgo relativo de 1.84). El riesgo fue mayor aún si consideramos parto antes de la semana 32 (riesgo relativo de 2.27), de recién nacido de bajo peso (riesgo relativo de 1.60, que es del 2.65 si consideramos recién nacidos de muy bajo peso) y de retraso en el crecimiento (riesgo relativo de 1.45).

Posteriormente, en 2012, se publica un nuevo meta-análisis que examina los datos de 30 estudios publicados entre 1998 y 2009 (Pandey, Shetty, Hamilton, Bhattacharya, Maheshwari, 2012), incluyendo información de nuevos estudios publicados hasta esa fecha. Analiza sólo niños concebidos mediante TRA y en gestaciones simples, comparando los resultados perinatales con los de niños concebidos de manera natural. Los resultados vuelven a ser claros: hay un aumento del riesgo de muerte perinatal (incremento relativo del 87%), bajo peso al nacer (incremento relativo del 65%), muy bajo peso al nacer (incremento relativo del 98%), parto pretérmino (incremento relativo del 54%), parto antes de semana 32 (incremento relativo del 68%), ingreso en UCI (incremento relativo del 58%) y PEG (incremento relativo del 39%). Además, en este estudio se observa con los nuevos datos que también hay más riesgo de rotura prematura de membranas (incremento relativo del 16%).

Estos hallazgos generan preocupación en la comunidad científica, como queda reflejado en las conclusiones del grupo de trabajo de la *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE Capri Workshop Group, 2014).

En 2016 se publica otro meta-análisis, que incluye 50 estudios con datos de 161,370 niños concebidos por TRA y 2,280,241 niños concebidos de manera natural. Los datos siguen confirmando los hallazgos precedentes: incremento de mortalidad perinatal con riesgo relativo de 1.64, incremento de parto pretérmino con riesgo relativo de 1.71, incremento de parto antes de semana 32 con riesgo relativo de 2.12, incremento de recién nacido de bajo peso con riesgo relativo de 1.61, incremento de **recién nacido de muy**

**bajo peso** con riesgo relativo de 2.12, incremento de pequeño para edad gestacional con riesgo relativo de 1.27.

También hay un incremento de desprendimiento de placenta (riesgo relativo de 1.83), placenta previa (riesgo relativo de 3.71), hemorragia anteparto (riesgo relativo de 2.11), y de cesárea (riesgo relativo de 1.58) (Qin, Liu, Sheng, Wang, Gao, 2016).

Otros dos meta-análisis más recientes comparan datos de mayor número de niños (315,402 niños concebidos mediante TRA y 5,154,779 niños concebidos de manera natural) confirman de una manera que podríamos considerar definitiva los riesgos perinatales de las TRA (Hoorsan *et al.* 2017). Además, se observa que el fenómeno ocurre a nivel mundial (aunque es más acusado en Asia y Oceanía) y que es más evidente en FIV clásica que en FIV-ICSI (Qin *et al.*, 2017).

En cuanto a gestaciones gemelares y múltiples, los estudios publicados observan resultados similares. Hay más riesgo de parto pretérmino (riesgos relativos de 1.08 a 1.30, según los diferentes estudios), parto antes de la semana 32 (riesgos relativos de 1.18 a 1.63, según los diferentes estudios) y bajo peso al nacer (riesgos relativos de 1.04 a 1.14, según los diferentes estudios) al comparar gestaciones gemelares múltiples conseguidas mediante TRA frente a las conseguidas de manera espontánea. Si bien es cierto que los incrementos de riesgo son menores que en el caso de las gestaciones simples (McDonald, *et al.* 2010; Rossi, D'Addario, 2011; Qin *et al.*, 2015b).

Se ha visto además que el riesgo de problemas perinatales es mayor cuando se transfieren embriones en fase de blastocisto que cuando se transfieren en fase de mórula. Ginström Ernstad y cols. compararon los resultados perinatales de 4,819 gestaciones simples conseguidas con transferencia en fase de blastocisto con 25,747 con transferencia en fase de mórula y 1,196,394 gestaciones de concepción natural. Estos autores observaron un incremento de la mortalidad perinatal en caso de transferencia de blastocisto frente a transferencia en fase de mórula (riesgo ajustado de 1.61 veces más) (Ginström Ernstad *et al.*, 2016).

Martins y cols. han reportado un reciente meta-análisis con datos de 12 estudios publicados entre 2012 y 2016, observando que gestaciones conseguidas tras transferencia de blastocisto, frente a aquellas conseguidas tras transferencia de mórula, presentan mayores riesgos de muerte perinatal (riesgo relativo de 1.48), de parto pretérmino (riesgo relativo de 1.12) y de parto antes de la semana 32 (riesgo relativo de 1.14) (Martins *et al.*, 2016). Otra revisión sistemática reciente confirma estos hallazgos (Palomba, Homburg, Santagni, La Sala, Orvieto, 2016).

También se ha visto que tanto la IUI con semen de pareja (IUI-H) como aquella con semen de "donante" (IUI-D) aumentan estos riesgos perinatales frente a gestaciones espontáneas (riesgos relativos para bajo peso del recién nacido: 1.43 para IUI-H y 1.36 para IUI-D; riesgos relativos para parto pretérmino: 1.26 para IUI-H y 1.18 para IUI-D; riesgos relativos para feto pequeño para edad gestacional: 1.44 para IUI-H y 1.34 para IUI-D), sin que haya diferencias con la FIV clásica o la FIV con ICSI (Malchau, Loft, Henningsen, Nyboe Andersen, Pinborg, 2014).

Igualmente se ha observado que los riesgos de parto pretérmino y bajo peso al nacer aumentan, aunque se transfiera un solo embrión. Grady y cols. publicaron un meta-análisis en 2012, incluyendo datos de 16 estudios y concluyeron que los riesgos al transferir un solo embrión son menores que si se transfieren dos, pero en todo caso son mayores que frente a gestaciones espontáneas (riesgo relativo para parto pretérmino de 2.13 y riesgo relativo de recién nacido de bajo peso al nacer de 1.46). También observaron un mayor riesgo de placenta previa (riesgo relativo de 6.02) (Grady, Alavi, Vale, Khandwala, McDonald, 2012).

Por otro lado, no parece que la vitrificación de ovocitos agrave este incremento de riesgos (Vidal *et al.*, 2017; Palomba, Homburg, Santagni, La Sala, Orvieto, 2016) y parece que en el uso de embriones congelados los riesgos se elevan menos (Zhao, Xu, Zhang, Li, 2016; Vidal *et al.*, 2017).

Finalmente, un meta-análisis muy reciente, que incluye datos de 26 estudios publicados entre 1997 y 2016, confirma que el uso

de embriones frescos en FIV o FIV-ICSI aumenta significativamente el riesgo de feto grande para edad gestacional (riesgo relativo de 1.54) y peso excesivo al nacimiento (riesgo relativo de 1.85) (Maheshwari *et al.*, 2018).

En conclusión, es clara la asociación del uso de TRA con un mayor riesgo de problemas obstétricos, fundamentalmente de parto pretérmino y bajo peso del recién nacido.

### **c) Cromosomopatías**

Las anomalías cromosómicas afectan aproximadamente al 0.5% de los fetos, siendo la más frecuente en la especie humana la trisomía 21 (Síndrome de Down), con una prevalencia estimada de 1 cada 600 a 800 recién nacidos vivos (Alcázar, 2016).

Las cromosomopatías pueden afectar al número o estructura de los cromosomas, así como a los cromosomas sexuales (X o Y) o a los cromosomas no sexuales (autosomas).

Es bien conocido que la mayoría de abortos espontáneos se deben a anomalías cromosómicas del embrión o feto (aproximadamente el 60% de ellos) (Alcázar, 2016).

Algunos estudios han observado que este fenómeno de abortos espontáneos con alteración cromosómica es más frecuente en gestaciones conseguidas mediante TRA, especialmente en el caso de alteraciones de los cromosomas sexuales (casi el doble de frecuencia) en gestaciones conseguidas por FIV-ICSI en casos de esterilidad de origen masculino. Los investigadores achacan este incremento a las anomalías potenciales de los gametos masculinos y no a la técnica en sí misma (Kim *et al.*, 2010). En todo caso, es importante conocer que en caso de esterilidad por factor masculino, este fenómeno se puede dar con más frecuencia.

Bettio y cols. reportaron que la tasa de anomalías cromosómicas en abortos tras FIV o FIV-ICSI (133 casos) no era mayor que en abortos tras embarazo espontáneo (144 casos). Sin embargo, observaron que el 80% de los abortos espontáneos en gestaciones

conseguidas mediante FIV-ICSI, con espermatozoides conseguidos tras extracción testicular tenían alteraciones cromosómicas, especialmente **triploidias** y **tetraploidias** (Bettio, Venci, Levi Setti, 2008). Se ha atribuido a este incremento a otros factores, como la edad materna o una mayor frecuencia de alteraciones en el ADN del espermatozoide.

Tres meta-análisis concluyen que el riesgo de alteraciones cromosómicas en embriones concebidos mediante TRA no está incrementado de manera significativa.

Qin y cols. reportan datos de 8 estudios que incluyen 601 abortos espontáneos tras TRA y 602 abortos espontáneos en gestaciones espontáneas, que ajustaban el riesgo según la edad materna ( $\geq 35$  años frente a  $<$  de 35 años) (Qin, Pang, Li, Xu, Zhou, 2013). Estos autores no observaron una diferencia significativa entre ambos grupos (concepción natural frente a TRA), pero sí según la edad materna, siendo el riesgo superior en las mujeres de más de 35 años. Tampoco observaron que hubiera diferencias en función de la TRA utilizada.

Woldringh y cols. tampoco observaron un mayor riesgo de alteración cromosómica en fetos concebidos mediante FIV-ICSI con espermatozoides obtenidos del epidídimo o testículo frente a fetos concebidos mediante FIV-ICSI con espermatozoides de eyaculado (Woldringh, Besselink, Tillema, Hendriks, Kremer, 2010). Sin embargo, en este meta-análisis no se hicieron comparaciones frente a fetos concebidos de manera natural.

Finalmente, Hoorsan y cols. reportan un meta-análisis que incluye 11 estudios referidos a niños nacidos (Hoorsan *et al.*, 2017). Estos autores encuentran que el riesgo de alteración cromosómica en niños concebidos mediante TRA se incrementa un 14% frente a niños concebidos de manera natural. Sin embargo, en este caso, el incremento no fue estadísticamente significativo.

En conclusión, con los datos disponibles hasta ahora, se observa que la probabilidad de aborto por anomalía cromosómica en embriones concebidos mediante TRA no aumenta. Sin embargo, en niños nacidos sí hay un leve incremento del riesgo, aunque éste

no es estadísticamente significativo. Asimismo, hay que tener en cuenta que en el tipo de anomalías que nos ocupa en este apartado las investigaciones y el número de casos estudiados son aún escasos. Por lo que, para conocer con mayor certeza esta problemática, es necesario realizar más estudios con el fin de obtener conclusiones más contundentes.

#### **d) Problemas de salud en la infancia y adolescencia**

Los problemas de salud a corto, mediano y largo plazos en niños concebidos mediante TRA han sido poco estudiados, pero hay datos que requieren consideración. A continuación se revisarán los más importantes hasta ahora reportados:

##### ***1. Problemas cardiovasculares***

En el año 2008, Ceelen y cols. publican el primer estudio que analiza la salud cardiovascular de los niños nacidos de gestaciones conseguidas mediante FIV, con edades entre los 8 y los 18 años (Ceelen, Van Weissenbruch, Vermeiden, Van Leeuwen, Delemarre-Van de Waal, 2008a). Incluyeron 225 niños concebidos mediante FIV y 225 niños control pareados por edad y sexo. Estos autores observaron una mayor presión arterial, tanto sistólica como diastólica, en niños concebidos mediante FIV frente a los niños control. De manera interesante, estos hallazgos no podían explicarse por el peso o tamaño corporal de los niños, u otros factores relacionados con el estilo de vida en la infancia temprana o la causa de fertilidad de los padres.

Por otro lado, un meta-análisis reciente que incluyó 10 estudios publicados entre 2007 y 2015 que han analizado la salud cardiovascular de 872 niños concebidos mediante TRA y comparado con la de 3,034 niños concebidos de manera espontánea, ha observado que los primeros tienden a presentar cifras de mayor tensión arterial sistólica y diastólica, así como a desarrollar una peor función

cardíaca y presentar un mayor engrosamiento de la capa íntima de la arteria carótida y aorta abdominal. Esto se ha visto tanto en infantes y adolescentes nacidos entre los años 1990 y 1999 como en nacidos entre los años 2000 y 2009. Es decir que cohortes de niños nacidos más recientemente tienen el mismo problema. Los hallazgos hacen pensar que estos niños tienen una mayor predisposición a sufrir problemas cardiovasculares en la edad adulta, especialmente hipertensión arterial (Guo et al., 2017).

## **II. Problemas metabólicos y endocrinológicos**

Se ha observado que los niños concebidos mediante TRA presentan niveles de insulina en ayunas más altos que los niños concebidos de manera natural, lo que hace pensar que tienen mayor predisposición a desarrollar diabetes mellitus (Ceelen, Van Weissenbruch, Vermeiden, Van Leeuwen, Delemarre-Van de Waal, 2008a; Guo et al., 2017).

En general, no se han visto diferencias en el crecimiento posnatal entre niños concebidos mediante TRA y niños concebidos de manera natural (Catford, McLachlan, O'Bryan, Halliday, 2017; Chen, Heilbronn, 2017, Ceelen, Van Weissenbruch, Vermeiden, Van Leeuwen, Delemarre-Van de Waal, 2008b, Ceelen et al., 2009).

Por otro lado, hay datos contradictorios respecto a las alteraciones del perfil lipídico, con estudios que no encuentran diferencias entre niños concebidos mediante TRA y niños concebidos de manera natural (Guo et al., 2017) y estudios que sí observan peores perfiles lipídicos en estos niños frente a los de embarazo espontáneo, lo que indicaría un riesgo mayor potencial de desarrollar enfermedades cardiovasculares en la edad adulta (Chen, Heilbronn, 2017).

Se ha visto una mayor frecuencia de alteraciones de la función tiroidea, fundamentalmente de hipotiroidismo (Chen, Heilbronn, 2017).

Finalmente, no se han observado diferencias en el desarrollo puberal, entre niños y niñas concebidos mediante TRA fren-



te a niños y niñas concebidos de manera natural. Pero sí se ha observado que en la pubertad las niñas concebidas mediante TRA tienen una edad ósea más avanzada y unos mayores niveles de andrógenos y de hormona luteinizante, lo que permite especular que pueden tener una mayor predisposición a desarrollar síndrome de ovario poliquístico (Ceelen, Van Weissenbruch, Vermeiden, Van Leeuwen, Delemarre-Van de Waal, 2008c).

### III. Otros problemas de salud

Una reciente revisión sistemática que incluye datos de 13 estudios de buena calidad, también ha observado que los niños concebidos mediante TRA tienen mayor frecuencia de padecer enfermedades respiratorias, como asma bronquial; enfermedades genitourinarias, infecciones inespecíficas y epilepsia (**razón de probabilidades: 1.3**). Hay datos contradictorios respecto a enfermedades digestivas y otras enfermedades neurológicas (Kettner, Henriksen, Bay, Ramlau-Hansen, Kesmodel, 2015).

Así mismo, es más frecuente que los niños concebidos por TRA reciban consultas médicas por problemas de salud y realicen más ingresos hospitalarios (hasta 2.2 veces más) (Kettner, Henriksen, Bay, Ramlau-Hansen, Kesmodel, 2015).

Respecto al incremento de mortalidad por cualquier causa, los datos aún son contradictorios, con variaciones en el sentido de menor riesgo (tasa de probabilidades de 0.7) a mayor riesgo (tasa de probabilidades de 1.9) (Kettner, Henriksen, Bay, Ramlau-Hansen, Kesmodel, 2015).

En conclusión, aunque la evidencia es aún limitada, se observa que los niños concebidos mediante TRA tienen una mayor predisposición de sufrir problemas de salud, especialmente problemas cardiovasculares y algunos problemas endocrinológicos.

### e) Desarrollo psicomotor en infancia y adolescencia

Diversos estudios han analizado el desarrollo psicomotor en infantes y adolescentes concebidos mediante TRA. Los resultados de dichos estudios podrían resumirse en los siguientes puntos:

- Hay un incremento del riesgo de parálisis cerebral (hasta 2 veces más frecuente) frente a niños concebidos de manera natural, tras ajustar variable de confusión. (Hvidtjørn *et al.*, 2009; Chen *et al.*, 2018).
- No hay diferencias en desarrollo psicomotor frente a niños concebidos de manera natural (Hyrapetian, Loucaides, Sutcliffe, 2014; Bay, Mortensen, Kesmodel, 2013; Cratford *et al.*, 2017).
- No hay diferencias en cuanto al desarrollo cognitivo para niños concebidos mediante FIV, pero es controvertido para niños concebidos mediante ICSI, ya que hay estudios que observan peores coeficientes de inteligencia en estos últimos (Rumbold *et al.*, 2017). No se ha visto que haya más riesgos al usar FIV convencional o FIV-ICSI, gametos de donante o embriones congelados (Rumbold *et al.*, 2017).
- Es controvertido si hay un incremento de otros trastornos psicológicos como el Trastorno de Déficit de Atención o Hiperactividad, autismo o síndrome de Asperger (Bay, Mortensen, Kesmodel, 2013; Lehti *et al.*, 2013).
- El uso de espermios testiculares en ICSI no parece incrementar los riesgos de estos tipos de trastornos (Meijerink *et al.*, 2016).
- Tampoco se ha observado incremento de estos trastornos en gestaciones gemelares (Van Beijsterveldt, Bartels, Boomsma, 2011).

En conclusión, en el ámbito del desarrollo psicomotor los datos son aún escasos y parecen señalar que no hay un incremento de problemas. Sin embargo, respecto a la parálisis cerebral, la mayoría de estudios reportados indican un incremento de riesgo, esto es de gran relevancia por las repercusiones clínicas, familiares y sociales que supone este problema.

### f) Neoplasias en infancia y adolescencia

En 2005 se publicó el primer meta-análisis que analizaba si los niños concebidos mediante TRA tenían más riesgo de padecer neoplasias. Incluía 11 estudios y se concluyó que no había un incremento de riesgo de cánceres en niños concebidos mediante TRA (Raimondi, Pedotti, Taioli, 2005). Sin embargo, este meta-análisis no era exhaustivo y presentaba deficiencias metodológicas.

En 2013, Williams y cols. publican el estudio de cohorte más largo hasta la fecha publicado, que incluía 106,013 niños nacidos entre 1992 y 2008, con un seguimiento medio de 6,6 años. Estos autores observan un leve pero significativo incremento de riesgo de padecer **hepatoblastomas** (tasa de incidencia estandarizada de 3.64) y **rabdomiosarcomas** (tasa de incidencia estandarizada de 2.62) en niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida. No observaron mayor incidencia de otras neoplasias (Williams *et al.*, 2013).

Sin embargo, ese mismo año, Hargreave y cols. publican un meta-análisis incluyendo 25 estudios publicados entre 1990 y 2010 (no el de Williams antes mencionado) en el que se concluye que hay un incremento de padecer cánceres hematológicos (riesgo relativo de 1.54; especialmente **leucemia**, con riesgo relativo de 1.65), de tumores del sistema nervioso central (riesgo relativo de 1.88) (especialmente de **neuroblastoma**, riesgo relativo de 4.04), de **retinoblastoma** (riesgo relativo de 1.62) y otros tumores sólidos (riesgo relativo de 4.29) (Hargreave, Jensen, Toender, Ander-

sen, Kjaer, 2013). El riesgo se incrementa tanto en tratamientos de estimulación ovárica con inseminación intrauterina (riesgo relativo global de 1.33) como en FIV con o sin ICSI (riesgo relativo global de 1.40) siendo algo mayor el incremento en este último tipo de tratamiento.

El riesgo de padecer tumores del sistema nervioso central también lo observaron Sundh y cols. en un estudio de cohorte que incluía 91,796 niños concebidos mediante TRA, aunque en este estudio no se ajustó por factores de confusión como los resultados perinatales (Sundh *et al.*, 2014).

El riesgo de leucemia y linfoma de Hodgkin también lo confirman Reigstad y cols. en su estudio de cohorte con 25,782 niños (Reigstad *et al.*, 2016) y en su meta-análisis posterior que incluía 23 estudios publicados entre 1998 y 2016 (Reigstad, Oldereid, Omland, Storeng, 2017).

Por su parte, Lerner-Geva, en una serie más pequeña (9,042 niños), observó un incremento de riesgo de padecer cáncer renal y también de retinoblastoma (Lerner-Geva, *et al.*, 2017). El seguimiento medio de los niños fue de 10 años.

Wainstock y cols. también observaron un incremento del riesgo de padecer neoplasias pediátricas en una cohorte de 54,124 niños (Wainstock *et al.*, 2017). Estos autores detectaron que este incremento de riesgo se dio tanto en niños concebidos mediante tratamiento inductor de la ovulación como mediante FIV, tras ajustar por factores de confusión y tras un seguimiento medio de más de 10 años.

Un estudio reciente concluye que este riesgo no parece incrementarse en caso de TRA con gametos de donante (Williams *et al.*, 2018). El estudio incluye 12,137 niños nacidos entre 1992 y 2008. Sin embargo, se trata de un estudio retrospectivo y con un número pequeño de casos de tumores. Los propios autores reconocen estas limitaciones y afirman que es necesario un mayor seguimiento de los niños.

En conclusión, hay datos suficientes para pensar que los niños concebidos mediante TRA tienen un riesgo incrementado de padecer ciertas neoplasias, especialmente de tipo hematológico.

### g) Síndromes genéticos

Diversos estudios han observado un incremento en el riesgo de varios síndromes genéticos derivado de anomalías en la impronta de genes en niños concebidos mediante TRA.

En concreto, se ha observado un incremento de riesgos de **síndrome de Beckwith-Wiedeman**, **síndrome de Prader-Willi** y de **síndrome de Angelman** (Okun, Sierra, Genetics Committee, Special Contributors, 2014).

Sin embargo, es cierto que la prevalencia de estos síndromes, a pesar del incremento de riesgo observado, es baja.



# 3

## *Explicaciones a estos hallazgos*

**Se han intentado dar explicaciones a estos hallazgos.** En un principio se relacionó con los problemas de esterilidad de los padres, pues debido a que generalmente son de mayor edad pueden presentar enfermedades genéticas y sus gametos pueden ser de peor calidad. Ello implica que tanto los espermatozoides como los ovocitos de parejas estériles pueden producir durante la fertilización un mayor riesgo de anomalías en la cromatina, daños del ADN o metilaciones incorrectas (Guo *et al.*, 2017; Levi Setti *et al.*, 2016).

Sin embargo, hay estudios que han observado que alteraciones en la metilación del ADN están asociadas a las TRA más que a la esterilidad de los progenitores (Song *et al.*, 2015) y que el riesgo es mayor en niños concebidos mediante TRA y niños concebidos espontáneamente en las mismas parejas. Por lo tanto, las TRA influyen negativamente (Pinborg *et al.*, 2013).

Por otro lado, se ha observado que el **estrés oxidativo** tiene un efecto negativo en el proceso reproductivo en la especie humana, que afecta a los gametos masculinos y femeninos y al propio desarrollo embrionario, lo que podría explicar por qué se dan con

más frecuencia los problemas que hemos revisado en los niños concebidos mediante TRA (Menezo, Silvestris, Dale, Elder, 2016).

Finalmente, también se ha observado que los niños concebidos mediante TRA tienen errores en la **impronta genética** (Lazaraviciute, Kauser, Bhattacharya, Haggarty, Bhattacharya, 2014). Además, se ha observado que las TRA pueden comportar un mayor riesgo de trastornos epigenéticos, es decir de la expresión de los genes, lo que también puede contribuir a explicar este incremento de riesgos para la salud en niños concebidos mediante estas técnicas (Roy, Dupras, Ravitsy, 2017; Jiang *et al.*, 2017).

También se apunta a que la “manipulación” hormonal podría explicar los problemas perinatales observados, alterando la normal placentación (De Ziegler, Pirtea, Poulain, Vanlieferinghen, Ayoubi, 2018).

Se ha observado que el medio de cultivo de embriones en el laboratorio puede influir en estos cambios epigenéticos y de reprogramación en el embrión y que podrían explicar los problemas detectados (Sunde *et al.* 2016).

Una cuestión clave que no está resuelta es la relacionada con las consecuencias a largo plazo que estos errores en la impronta genética y las alteraciones epigenéticas puedan tener en la salud de estas personas, e incluso si pudieran transmitirse a su descendencia, lo que ha generado preocupación en parte de la comunidad científica (Menezo, Silvestris, Dale, Elder, 2016).

Por lo anterior, el futuro es aún incierto y algunos autores afirman que se puede estar ante la “punta del iceberg”, de manera que en la edad adulta pudieran aparecer enfermedades relacionadas con el hecho de haber sido concebido por TRA o, incluso, que puedan transmitirse alteraciones genéticas que pudieran incrementar el riesgo de padecer ciertas enfermedades en los descendientes de estos niños (Maher, Afan, Barratt; 2003; Lopez-Moratalla, Huerta, Bueno, 2012).



# 4

## *Inducción de la ovulación sin Técnicas de Reproducción Asistida*

**Dado que algunos estudios en los que se han analizado los** problemas de salud en niños concebidos con TRA se ha señalado que la estimulación ovárica puede relacionarse con problemas como los mencionados (Malchau, Loft, Henningsen, Nyboe Andersen, Pinborg, 2014), se ha decidido analizar si esto ocurre también en el caso de estimulación ovárica no seguida de IUI, FIV o FIV-ICSI.

Intencionadamente se ha decidido abordar este tema en un apartado particular porque en la estimulación ovárica sin TRA, es decir, que no va seguida de IUI, FIV o FIV-ICSI, no se produce manipulación del embrión ni del gameto masculino, solo se “manipula” el gameto femenino (el óvulo) fundamentalmente por modificaciones del microambiente folicular y propiamente ovocitario. En si misma, no debería considerarse como una TRA.

Básicamente consiste en la estimulación del desarrollo folicular, provocando la ovulación en un momento determinado y aconsejando a la pareja mantener relaciones sexuales en ese momento ovulatorio. De alguna manera se pretende optimizar la sincronización entre el momento ovulatorio y la relación sexual

(coito dirigido). Se emplea preponderantemente en mujeres con problemas ovulatorios.

Esta es una práctica frecuente en centros donde se tratan problemas de esterilidad pero no se realizan TRA. Y también se ofrece a pacientes que, por consideraciones personales, no desean someterse a este tipo de técnicas.

Hay pocos estudios que hayan analizado las consecuencias de la estimulación ovárica en la salud de los niños concebidos tras estimulación ovárica y coito dirigido.

A esta escasez de datos, se añade el hecho de que se emplean varios fármacos para estimular y con dosis variadas en cada uno de ellos. Esto hace muy difícil poder analizar datos de manera fiable. Los fármacos más empleados son el citrato de clomifeno, las gonadotrofinas humanas y, más recientemente, el letrozole.

Sobre el uso exclusivo de la estimulación sin IUI, FIV o FIV-ICSI podría aseverarse lo siguiente:

Respecto al citrato de clomifeno se puede decir que no parece que aumente el riesgo de anomalías congénitas (Pinborg *et al.*, 2013) ni alteraciones en el desarrollo cognitivo en infancia y adolescencia (Rumbold *et al.*, 2017).

Cuando se emplea una estimulación leve, ya sea con citrato de clomifeno o con gonadotrofinas, los resultados son controvertidos. Hay autores que afirman que hay un incremento de parto múltiple y anomalías congénitas mayores (Chaabane *et al.*, 2016), mientras otros afirman que no parece que haya peores resultados perinatales que en gestaciones espontáneas (Pinborg *et al.*, 2013; Palomba *et al.*, 2018).

Respecto al letrozole, su uso es tan reciente (apenas se emplea desde hace unos años) que no hay estudio alguno sobre su uso en el contexto clínico de estimulación ovárica con coito dirigido, por lo que es imposible saber si hay o no consecuencias por el uso de este fármaco. Aunque sí hay algunos datos que sugieren que su uso en pacientes sometidas a FIV no incrementa de manera adicional el riesgo de anomalías congénitas en el recién nacido (Tatsumi *et al.*, 2017).

Hargreave y cols. indicaron que sí parece haber un incremento del riesgo de cáncer en la infancia (Hargreave, Jensen, Toender, Andersen, Kjaer, 2013). Pero este estudio meta-analítico no analizaba si esto era tanto para el citrato de clomifeno como para las gonadotrofinas humanas ni si hay una relación dosis-dependiente.

En vista de la escasez de datos de los estudios científicos, no puede afirmarse que la estimulación ovárica *per se* se asocie a un incremento de los riesgos de salud para niños concebidos mediante esta práctica. Y mucho menos si hay algún efecto que dependa del fármaco empleado y a una dosis concreta.



# 5

## *Alternativas a las Técnicas de Reproducción Asistida*

**En la mayoría de las parejas estériles se encuentra una causa de su problema.** Algunas veces son factores anómalos en la mujer y otras en el varón. La mayoría de las ocasiones el problema puede intentar resolverse mediante tratamientos que no impliquen el uso de TRA. En muchas ocasiones el problema se resuelve en cuanto se profundiza en los estudios para encontrar la causa.

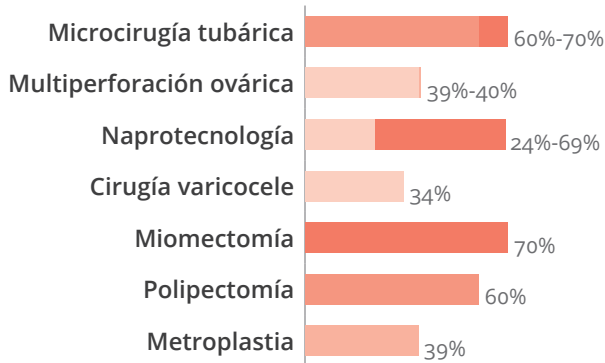
Así tenemos, por ejemplo, las siguientes alternativas:

- Microcirugía tubárica para casos de obstrucción tubárica, con buenos resultados (tasas de embarazo de 60 a 70% en casos de único factor) (Gomel, 2015).
- Multiperforación ovárica en caso de esterilidad de origen anovulatorio en síndrome de ovario poliquístico (tasa de embarazo del 30% al 49% a 6 meses tras la realización de la multiperforación) (Rezk, Sayyed, Saleh, 2016; Kandil, Rezk, Al-Halaby, Emarh, El-Nasr, 2018).
- Naprotecnología como tratamiento basado en mejorar el estatus reproductivo mediante el reconocimiento de

la fertilidad femenina y cambios en los hábitos de vida (con tasas de embarazo entre 24% y 69%) (Tham, Schliep, Stanford, 2012).

- Cirugía del varicocele en el varón, cuando esta es la causa de esterilidad (se incrementan las tasas de embarazo un 34%) (Kroese, de Lange, Collins, Evers, 2012).
- Tratamiento de múltiples lesiones uterinas como miomas (tasa de embarazo del 70% tras miomectomía) (Kundu *et al.*, 2018), pólipos endometriales (tasa de embarazo del 60% tras polipectomía) (Stamatellos, Apostolides, Stamatopoulos, Bontis, 2008), anomalías congénitas de útero (tasa de embarazo tras metroplastia del 39%) (Mollo *et al.*, 2009).
- Estimulación controlada a dosis baja de citrato de clomifeno o gonadotrofinas, en el contexto de coito dirigido.

#### Tasas de embarazo en alternativas a la TRA



# 6

## Conclusiones

**En vista de los estudios reportados se puede concluir que** los niños concebidos mediante TRA tienen más probabilidades y presentan unos riesgos relativos mayores de padecer algunos problemas de salud a corto, medio y largo plazos, que los niños concebidos de manera natural. Entre estos podemos destacar los siguientes:

- a. Algunos tipos de anomalías anatómicas congénitas.
- b. Las consecuencias de complicaciones perinatales, como el parto pretérmino, el bajo o muy bajo peso al nacer o retraso de crecimiento intrauterino.
- c. Algunos síndromes genéticos.
- d. Padecer con más frecuencia problemas cardiovasculares, metabólicos, enfermedades respiratorias, algunos procesos oncológicos y parálisis cerebral.

Muchos autores afirman que esto no es debido a las TRA en sí mismas. Esto aún se discute entre la comunidad científica. Lo que es cierto, y no parece refutable, al menos en el momento actual, es la abrumadora evidencia científica respecto a los problemas de salud de los niños concebidos mediante estas técnicas.

Más aún: esta evidencia de los efectos de las TRA sobre la epigenética ha hecho que algunos autores se planteen diversas consideraciones éticas relevantes, como el conflicto que se daría entre el principio de autonomía de los pacientes (“quiero tener un hijo”) y el principio de no maleficencia para con los hijos (“al hijo se le somete a padecer mayores riesgos de salud”). Más aún, se deben tener en cuenta dos conceptos adicionales:

- a. El concepto del “problema de la no identidad”. El hijo sobre el que se discutiría su bienestar no existe aún, precisamente se trata de crearlo. Pero, ¿se puede asumir su creación a expensas de un mayor riesgo para su salud, conociendo esto de antemano? (Roy, Dupras, Ravitsy, 2017). Esto enlaza con el segundo concepto.
- b. Responsabilidad parental (Güell, 2016). Igual que se exige responsabilidad a los padres respecto al cuidado de salud de sus hijos ya nacidos, ¿cómo abordamos esta exigencia para la creación de un hijo a sabiendas de que el método de concepción puede influir negativamente en su salud?



# 7

## Recomendaciones

**A la vista de estos datos se podrían realizar las siguientes recomendaciones en relación a las TRA:**

- a.** Tener en cuenta los potenciales problemas de salud de los niños concebidos mediante estas técnicas.
- b.** Informar a los potenciales padres de estos riesgos antes de iniciar cualquier procedimiento basado en TRA.
- c.** Promover el uso de técnicas que puedan minimizar estos riesgos, o alternativas a las mismas.
- d.** Realizar un registro riguroso, completo y fiable de los procedimientos realizados, por parte de los centros de reproducción asistida y bajo el control y supervisión de las autoridades sanitarias.
- e.** Confeccionar un registro en relación a la salud de estos niños para poder así evaluar en un futuro su estado de salud y el impacto de las TRA en la misma.

- f.** Prever y articular instrumentos para abordar los potenciales litigios futuros que pudieran derivarse de esta problemática.
- g.** Desarrollar guías de actuación clínica para las sociedades científicas pertinentes, que faciliten la actuación de los profesionales de la salud implicados en estas técnicas.
- h.** Dado que la problemática no se ha cerrado y se desconocen aún los efectos a más largo plazo que estas técnicas pueden tener en la salud de los niños concebidos mediante las mismas, se recomienda la creación de una comisión que siga exhaustivamente los estudios científicos que puedan aparecer en el futuro.

## 8

## Referencias

- Alcázar**, J. L. (2016) Esterilidad. En Alcázar, J. L. (Ed.). *Obstetricia y Ginecología* (83-90). Madrid: Panamericana.
- Bay**, B., Mortensen, E. L., Kesmodel, U. S. (2013) Assisted reproduction and child neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Fertil Steril.*; 100(3): 844-53.
- Bettio**, D., Venci, A., Levi Setti, P.E. (2008) Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures. *Placenta.*; 29 Suppl B: 126-8.
- Calhaz-Jorge**, C., De Geyter, C., Kupka, M. S., de Mouzon, J., Erb, K., Mocanu, E., Motrenko, T., Scaravelli, G., Wyns, C., Goossens V. (2017) Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod.*; 32(10): 1957-1973.
- Catford**, S. R., McLachlan, R. I., O'Bryan, M. K., Halliday, J. L. (2017) Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology*; 5(4): 610-621.

- Ceelen**, M., Van Weissenbruch, M. M., Vermeiden, J.P., Van Leeuwen, F. E., Delemarre-Van de Waal, H. A. (2008a) Cardiometabolic differences in children born after in vitro fertilization: follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.*; 93(5): 1682-8.
- Ceelen**, M., Van Weissenbruch M. M., Vermeiden J. P., Van Leeuwen, F. E., Delemarre-Van de Waal, H. A. (2008b) Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril.*; 90(5): 1662-73.
- Ceelen**, M., Van Weissenbruch, M. M., Vermeiden, J. P., Van Leeuwen, F. E., Delemarre-Van de Waal, H. A. (2008c) Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod.*; 23(12): 2791-8.
- Ceelen**, M., Van Weissenbruch, M. M., Prein, J., Smit, J. J., Vermeiden, J. P., Spreeuwenberg, M., Van Leeuwen, F. E., Delemarre-Van de Waal, H. A. (2009) Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8-18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Hum Reprod.*; 24(11): 2788-95.
- Chaabane**, S., Sheehy, O., Monnier, P., Fraser, W., Bissonnette, F., Trasler, J. M., Muanda, F. T., Boukhris, T., Karam, F., Santos, F., Blais, L., Bérard, A. (2016) Ovarian Stimulation, Intrauterine Insemination, Multiple Pregnancy and Major Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta- Analysis-The ART\_Rev Study. *Curr Drug Saf.*; 11(3): 222-61.
- Chen**, M., Heilbronn, L.K. (2017) The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis.*; 8(4): 388-402.
- Chen**, L., Yang, T., Zheng, Z., Yu, H., Wang, H., Qin, J. (2018) Birth prevalence of congenital malformations in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*; 297(5): 1115-1130.

- De Ziegler, D., Pirtea, P., Poulain, M., Vanlieferinghen, S., Ayoubi, J. M.** (2018) Time to think about neonatal outcome in assisted reproductive technology. *Fertil Steril.*; 109 (5): 789-790.
- Dyer, S., Chambers, G. M., de Mouzon, J., Nygren, K. G., Zegers-Hochschild, F., Mansour, R., Ishihara, O., Banker, M., Adamson, G. D.** (2016) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod.*; 31(7): 1588-609.
- Errasti, T.** (2016) Esterilidad. En Alcázar, J. L. (Ed.). *Obstetricia y Ginecología* (305-319). Madrid: Panamericana.
- ESHRE Capri Workshop Group.** (2014) Birth defects and congenital health risks in children conceived through assisted reproduction technology (ART): a meeting report. *J Assist Reprod Genet.*; 31(8): 947-58.
- Fedder, J., Loft, A., Parner, E. T., Rasmussen, S., Pinborg, A.** (2013) Neonatal outcome and congenital malformations in children born after ICSI with testicular or epididymal sperm: a controlled national cohort study. *Hum Reprod.*; 28(1): 230-40.
- Figueras, F.** (2016) Esterilidad. En Alcázar, J.L. (Ed.). *Obstetricia y Ginecología* (153-164). Madrid: Panamericana.
- Gajino, G., Rodó, C., Carreras, E.** (2016) Esterilidad. En Alcázar, J. L. (Ed.). *Obstetricia y Ginecología* (141-151). Madrid: Panamericana.
- Giorgione, V., Parazzini, F., Fesslova, V., Cipriani, S., Candiani, M., Inversetti, A., Sigismondi, C., Tiberio, F., Cavoretto, P.** (2018) Congenital heart defects in IVF/ICSI pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.*; 51(1): 33-42.
- Ginström Erntad, E., Bergh, C., Khatibi, A., Källén, K. B., Westlander, G., Nilsson, S., Wennerholm, U. B.** (2016) Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol.*; 214(3): 378.e1-378.e10.

- Gomel, V.** (2015) The place of reconstructive tubal surgery in the era of assisted reproductive techniques. *Reprod Biomed Online*; 31(6): 722-31.
- Grady, R., Alavi, N., Vale, R., Khandwala, M., McDonald, S. D.** (2012) Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.*; 97(2): 324-31.
- Güell, F.,** (2016), Parental responsibility and the principle of procreative beneficence in light of assisted reproductive technologies. En: Hens, K., Cutas, D., Horstkötter, D. (Eds.) *Parental responsibility in the context of neuroscience and genetics* (2016). Dordrecht: Springer.
- Guo, X. Y., Liu, X. M., Jin, L., Wang, T. T., Ullah, K., Sheng, J. Z., Huang, H. F.** (2017) Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.*; 107(3): 622-631.e5.
- Hansen, M., Bower, C., Milne, E., De Klerk, N., Kurinczuk, J. J.** (2005) Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects-a systematic review. *Hum Reprod.*; 20(2): 328-38.
- Hansen, M., Bower, C.** (2014) The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons. *Semin Fetal Neonatal Med.*; 19(4): 228-33.
- Hargreave, M., Jensen, A., Toender, A., Andersen, K. K., Kjaer, S. K.** (2013) Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril.*; 100(1): 150-61.
- Helmerhorst, F. M., Perquin, D. A., Donker, D., Keirse, M. J.** (2004) Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ.*; 328(7434): 261.
- Hoorsan, H., Mirmiran, P., Chaichian, S., Moradi, Y., Hoorsan, R., Jesmi, F.** (2017) Congenital Malformations in Infants of Mothers Undergoing Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review and Meta-analysis Study. *J Prev Med Public Health.*; 50(6): 347-360.

- Hvidtjørn**, D., Schieve, L., Schendel, D., Jacobsson, B., Svaerke, C., Thorsen, P. (2009) Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.*; 163(1): 72-83.
- Hyrapetian**, M., Loucaides, E. M., Sutcliffe, A. G. (2014) Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART). *J Reprod Immunol.*; 106: 21-6.
- Jackson**, R. A, Gibson, K. A., Wu, Y. W., Croughan, M. S. (2004) Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.*; 103(3): 551-63.
- Jiang**, Z., Wang, Y., Lin, J., Xu, J., Ding, G., Huang, H. (2017) Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*; 44: 90-104.
- Kandil**, M., Rezk, M., Al-Halaby, A., Emarh, M., El-Nasr, I. S. (2018) Impact of Ultrasound-Guided Transvaginal Ovarian Needle Drilling Versus Laparoscopic Ovarian Drilling on Ovarian Reserve and Pregnancy Rate in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *J Minim Invasive Gynecol.* pii: S1553-4650(18)30138-9.
- Kettner**, L. O., Henriksen, T. B., Bay, B., Ramlau-Hansen, C. H., Kesmodel, U. S. (2015) Assisted reproductive technology and somatic morbidity in childhood: a systematic review. *Fertil Steril.*; 103(3): 707-19.
- Kim**, J. W., Lee, W. S., Yoon, T. K., Seok, H. H., Cho, J. H., Kim, Y. S., Lyu, S. W., Shim, S. H. (2010) Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion after assisted reproductive treatment. *BMC Med Genet.*; 11: 153.
- Kroese**, A.C., de Lange, N.M., Collins, J., Evers, J.L. (2012) Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD000479.
- Kundu**, S., Iwanuk, C., Staboulidou, I., Garcia-Rocha, G.J., Soergel, P., Hertel, H., Hillemanns, P., Schippert, C. (2008) Morbidity, fertility and pregnancy outcomes after myoma enucleation

by laparoscopy versus laparotomy. *Arch Gynecol Obstet.*; 297(4): 969-76.

- Lazaraviciute**, G., Kauser, M., Bhattacharya, S., Haggarty, P., Bhattacharya, S. (2014) A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Hum Reprod Update*; 20(6): 840-52.
- Lehti**, V., Brown, A. S., Gissler, M., Rihko, M., Suominen, A., Sounderland, A. (2013) Autism spectrum disorders in IVF children: a national case-control study in Finland. *Hum Reprod.*; 28(3): 812-8.
- Lerner-Geva**, L., Boyko, V., Ehrlich, S., Mashiach, S., Hourvitz, A., Haas, J., Margalioth, E., Levran, D., Calderon, I., Orvieto, R., Ellenbogen, A., Meyerovitch, J., Ron-El, R., Farhi, A. (2017) Possible risk for cancer among children born following assisted reproductive technology in Israel. *Pediatr Blood Cancer.*; 64(4).
- Levi Setti**, P. E., Moioli, M., Smeraldi, A., Cesaratto, E., Menduni, F., Livio, S., Morengi E., Patrizio, P. (2016) Obstetric outcome and incidence of congenital anomalies in 2351 IVF/ICSI babies. *J Assist Reprod Genet.*; 33(6): 711-7.
- Lopez-Moratalla**, N., Huerta, A., Bueno, D. (2012). Riesgos para las salud de los nacidos por la técnicas de reproducción asistida. La punta del iceberg. *Cuad Bioét.* 23, 477-527.
- Maheshwari**, A., Pandey, S., Amalraj Raja, E., Shetty, A., Hamilton, M., Bhattacharya, S. (2018) Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update.*; 24(1): 35-58.
- Maher**, E. R., Afnan, M., Barratt, C. L. (2003) Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: epigenetics, imprinting, ART and icebergs? *Hum Reprod.*; 18(12): 2508-11.
- Malchau**, S. S, Loft, A., Henningsen, A. K., Nyboe Andersen, A., Pinborg, A. (2014) Perinatal outcomes in 6,338 singletons born after intrauterine insemination in Denmark, 2007 to 2012:



the influence of ovarian stimulation. *Fertil Steril.*; 102(4): 1110-1116.e2.

- Marín Martínez, F.**, Sánchez Meca, J., López López J.J.(2009) El metaanálisis en el ámbito de las Ciencias de la Salud: una metodología imprescindible para la eficiente acumulación del conocimiento. *Fisioterapia*; 31 (3): 107-14.
- Martins, W. P.**, Nastri, C. O., Rienzi, L., Van der Poel, S. Z., Gracia, C. R., Racowsky, C. (2016) Obstetrical and perinatal outcomes following blastocyst transfer compared to cleavage transfer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.*; 31(11): 2561-69.
- McDonald, S. D.**, Murphy, K., Beyene, J., Ohlsson, A. (2005a) Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.*; 27(5): 449-59.
- McDonald, S. D.**, Murphy, K, Beyene, J., Ohlsson A. (2005b) Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol.*; 193(1): 141-52.
- McDonald, S. D.**, Han, Z., Mulla, S., Murphy, K. E., Beyene, J., Ohlsson, A.; Knowledge Synthesis Group. (2009) Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*; 146(2): 138-48.
- McDonald, S. D.**, Han, Z., Mulla, S., Ohlsson, A., Beyene, J., Murphy, K. E.; Knowledge Synthesis Group. (2010) Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*; 148(2): 105-13.
- Meijerink, A. M.**, Ramos, L., Janssen, A. J., Maas-van Schaaijk, N. M., Meissner, A., Repping, S., Mochtar, M. H., Braat, D. D., Fleischer, K. (2016) Behavioral, cognitive, and motor performance and physical development of five-year-old children who were born after intracytoplasmic sperm injection with the use of testicular sperm. *Fertil Steril.*;106(7): 1673-82.e5.

- Menezo**, Y. J., Silvestris, E., Dale, B., Elder, K. (2016) Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction. *Reprod Biomed Online.*; 33(6): 668-83.
- Mollo**, A., De Franciscis, P., Colacurci, N., Cobellis, L., Perino, A., Venezia, R., Alviggi, C., De Placido, G. (2009) Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril.*; 91(6): 2628-31.
- Okun**, N., Sierra, S.; Genetics Committee; Special Contributors. (2014) Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obstet Gynaecol Can.*; 36(1): 64-83.
- Palomba**, S., Homburg, R., Santagni, S., La Sala, G. B., Orvieto, R. (2016) Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.*; 14(1): 76.
- Palomba**, S., Santagni, S., Daolio, J., Gibbins, K., Battaglia, F. A., La Sala, G. B., Silver, R. M. (2018) Obstetric and perinatal outcomes in subfertile patients who conceived following low technology interventions for fertility enhancement: a comprehensive review. *Arch Gynecol Obstet.*; 297(1): 33-47.
- Pandey**, S., Shetty, A., Hamilton, M., Bhattacharya, S., Maheshwari, A. (2012) Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.*; 18(5): 485-503.
- Pelkonen**, S., Hartikainen, A. L., Ritvanen, A., Koivunen, R., Martikainen, H., Gissler, M., Tiitinen, A. (2014) Major congenital anomalies in children born after frozen embryo transfer: a cohort study 1995-2006. *Hum Reprod.*; 29(7): 1552-7.
- Pinborg**, A., Henningsen, A. K., Malchau, S. S., Loft, A. (2013) Congenital anomalies after assisted reproductive technology. *Fertil Steril.*; 99(2): 327-32.
- Pinborg**, A., Wennerholm, U. B., Romundstad, L. B., Loft, A., Aittomaki, K., Söderström-Anttila, V., Nygren, K. G., Hazekamp, J., Bergh, C. (2013) Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome?

- Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.*; 19(2): 87-104.
- Qin, J. Z., Pang, L. H., Li, M. Q., Xu, J., Zhou, X.** (2013) Risk of chromosomal abnormalities in early spontaneous abortion after assisted reproductive technology: a meta-analysis. *PLoS One.*; 8(10): e75953.
- Qin, J., Sheng, X., Wang, H., Liang, D., Tan, H., Xia, J.** (2015a) Assisted reproductive technology and risk of congenital malformations: a meta-analysis based on cohort studies. *Arch Gynecol Obstet.*; 292(4): 777-98.
- Qin, J., Wang, H., Sheng, X., Liang, D., Tan, H., Xia, J.** (2015b) Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril.*; 103(6): 1492-508.e1-7.
- Qin, J., Liu, X., Sheng, X., Wang, H., Gao, S.** (2016) 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.*; 105(1): 73-85.e1-6.
- Qin, J. B., Sheng, X. Q., Wu, D., Gao, S. Y., You, Y. P., Yang, T. B., Wang, H.** (2017) Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.*; 295(2): 285-301.
- Raimondi, S., Pedotti, P., Taioli, E.** (2005) Meta-analysis of cancer incidence in children born after assisted reproductive technologies. *Br J Cancer.*; 93(9): 1053-6.
- Reigstad, M. M., Larsen, I. K., Myklebust, T. Å., Robsahm, T. E., Oldereid, N. B., Brinton, L. A., Storeng, R.** (2016) Risk of Cancer in Children Conceived by Assisted Reproductive Technology. *Pediatrics.*; 137(3): e20152061.
- Reigstad, M. M., Oldereid, N. B., Omland, A. K., Storeng, R.** (2017) Literature review on cancer risk in children born after fer-

tility treatment suggests increased risk of haematological cancers. *Acta Paediatr.*; 106(5): 698-709.

- Rezk**, M., Sayyed, T., Saleh, S. (2016) Impact of unilateral versus bilateral laparoscopic ovarian drilling on ovarian reserve and pregnancy rate: a randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol.*; 32(5): 399-402.
- Rimm**, A. A., Katayama, A. C., Diaz, M., Katayama, K. P. (2004) A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet.*; 21(12): 437-43.
- Rossi**, A. C., D'Addario, V. (2011) Neonatal outcomes of assisted and naturally conceived twins: systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med.*; 39(5): 489-93.
- Roy**, M. C., Dupras, C., Ravitsky, V. (2017) The epigenetic effects of assisted reproductive technologies: ethical considerations. *J Dev Orig Health Dis.*; 8(4): 436-42.
- Rumbold**, A. R., Moore, V. M., Whitrow, M. J., Oswald, T. K., Moran, L. J., Fernandez, R. C., Barnhart, K. T., Davies, M. J. (2017) The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod.* ;32(7): 1489-1507.
- Song**, S., Ghosh, J., Mainigi, M., Turan, N., Weinerman, R., Truongcao, M., Coutifaris, C., Sapienza, C. (2015) DNA methylation differences between *in vitro*- and *in vivo*-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clin Epigenetics.*; 8;7: 41.
- Spangmose**, A. L., Malchau, S. S., Schmidt, L., Vassard, D., Rasmussen, S., Loft, A., Forman, J., Pinborg, A. (2017) Academic performance in adolescents born after ART-a nationwide registry-based cohort study. *Hum Reprod.*; 32(2): 447-56.
- Stamatellos**, I., Apostolides, A., Stamatopoulos, P., Bontis, J. (2008) Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet.*; 277(5): 395-9.

- Sunde**, A., Brison, D., Dumoulin, J., Harper, J., Lundin, K., Magli, M. C., Van den Abbeel, E., Veiga, A. (2016) Time to take human embryo culture seriously. *Hum Reprod.*; 31(10): 2174-82.
- Sundh**, K. J., Henningsen, A. K., Källén, K., Bergh, C., Romundstad, L. B., Gissler, M., Pinborg, A., Skjaerven, R., Tiitinen, A., Vas-sard, D., Lannering, B., Wennerholm, U. B. (2014) Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CONARTAS). *Hum Reprod.*; 29(9): 2050-57.
- Tararbit**, K., Lelong, N., Thieulin, A. C., Houyel, L., Bonnet, D., Goffinet, F., Khoshnood, B.; EPICARD Study Group. (2013) The risk for four specific congenital heart defects associated with assisted reproductive techniques: a population-based evaluation. *Hum Reprod.*; 28(2): 367-74.
- Tatsumi**, T., Jwa, S. C., Kuwahara, A., Irahara, M., Kubota, T., Saito, H. (2017) No increased risk of major congenital anomalies or adverse pregnancy or neonatal outcomes following letrozole use in assisted reproductive technology. *Hum Reprod.*; 32(1): 125-32.
- Tham**, E., Schliep, K., Stanford, J. (2012) Natural procreative technology for infertility and recurrent miscarriage: outcomes in a Canadian family practice. *Can Fam Physician.*; 58(5): e267-74.
- Van Beijsterveldt**, C.E., Bartels, M., Boomsma, D.I. (2011) Comparison of naturally conceived and IVF-DZ twins in the Netherlands Twin Registry: a developmental study. *J Pregnancy.*; 2011: 517614.
- Vidal**, M., Vellvé, K., González-Comadran, M., Robles, A., Prat, M., Torné, M., Carreras, R., Checa, M. A. (2017) Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns. *Fertil Steril.*; 107(4): 940-47.
- Wainstock**, T., Walfisch, A., Shoham-Vardi, I., Segal, I., Harlev, A., Sergienko, R., Landau, D., Sheiner, E. (2017) Fertility treatments and pediatric neoplasms of the offspring: results of

- a population-based cohort with a median follow-up of 10 years. *Am J Obstet Gynecol.*; 216(3): 314.e1-314.e14.
- Wen, J.**, Jiang, J., Ding, C., Dai, J., Liu, Y., Xia, Y., Liu, J., Hu, Z. (2012) Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril.*; 97(6): 1331-7.e1-4.
- Williams, C. L.**, Bunch, K. J., Stiller, C. A., Murphy, M. F., Botting, B. J., Wallace, W. H., Davies, M., Sutcliffe, A. G. (2013) Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med.*; 369(19): 1819-27.
- Williams, C. L.**, Bunch, K. J., Murphy, M. F. G., Stiller, C. A., Botting, B. J., Wallace, W. H., Davies, M. C., Sutcliffe, A. G. (2018) Cancer risk in children born after donor ART. *Hum Reprod.*; 33(1): 140-46.
- Woldringh, G. H.**, Besselink, D. E., Tillema, A. H., Hendriks, J. C., Kremer, J. A. (2010) Karyotyping, congenital anomalies and follow-up of children after intracytoplasmic sperm injection with non-ejaculated sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update.*; 16(1): 12-19.
- Yu, H.**, Yang, Q., Sun, X., Chen, G., Qian, N., Cai, R., Guo, H., Wang, C. (2018). Association of birth defects with the mode of assisted reproductive technology in a Chinese data-linkage cohort. *Fertil Steril.*; 109 (5): 849-56.
- Zhao, J.**, Xu, B., Zhang, Q., Li, Y. P. (2016) Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.*; 14(1): 51.

# 9

## Glosario

**Estrés oxidativo:** desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno y la capacidad de un sistema biológico de decodificar rápidamente los reactivos intermedios o reparar el daño resultante.

**Factor de confusión:** variable o factor que distorsiona la medida de la asociación entre otras dos variables. El resultado de la presencia de una variable de confusión puede ser el surgimiento de un efecto donde en realidad no existe o la exageración de una asociación real (confusión positiva) o, por el contrario, la atenuación de una asociación real e incluso una inversión del sentido de una asociación real (confusión negativa).

**Feto pequeño para edad gestacional (PEG):** es aquel feto cuyo peso estimado durante la gestación es inferior al percentil 10 de la normalidad, pero no sufre alteraciones hemodinámicas.

**Feto grande para edad gestacional:** es aquel feto cuyo peso estimado está por encima del percentil 90. Asociado a más

riesgo de morbimortalidad perinatal, especialmente de distocia de hombros y fracaso de parto vaginal.

**Gestación post-término:** es aquella que se prolonga más allá de las 42 semanas de gestación. Asociada a un riesgo incrementado de morbimortalidad perinatal.

**Gestación simple:** aquella gestación en la que se gesta a un solo feto.

**Gestación múltiple:** aquella gestación en la que se gesta más de un feto. Cuando son dos fetos, se denomina “gemelar”, cuando son tres se denomina “triple”, cuando son cuatro o más se denomina de “alto orden”.

**Hepatoblastoma:** cáncer hepático que se suele dar en la infancia.

**Impronta genética:** fenómeno genético por el que ciertos genes son expresados de un modo específico que depende del sexo del progenitor. Un error en la impronta genética implica una anomalía de la expresión de los genes afectados.

**Leucemia:** cáncer hematológico. Tiene varias formas, algunas de las cuales se dan con frecuencia en la infancia.

**Muerte perinatal:** es un concepto que se refiere la muerte del feto intraútero o poco después del nacimiento, generalmente en los primeros días posnatales.

**Neuroblastoma:** forma de cáncer infantil que se forma en el tejido nervioso.

**Parto pretérmino leve:** es aquel que se produce entre las semanas 34 y 37 de gestación.

**Parto pretérmino moderado:** es aquel que se produce entre las semanas 32-33 de gestación. Implica una mayor probabilidad de que el recién nacido desarrolle problemas posnatales e incluso muerte.

**Parto pretérmino severo:** es aquel que se produce entre las semanas 28-31 de gestación. Implica una probabilidad, aún mayor que los anteriormente descritos, de que el recién nacido desarrolle problemas posnatales e incluso muerte.



**Rabdomiosarcoma:** sarcoma de partes blandas (tejidos blandos) más frecuente en la infancia.

**Razón de probabilidades:** posibilidad de que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo de que ocurra en otro. Expresa la proporción de veces que un suceso ocurra frente a que no ocurra. Se emplea en estudios de caso-controles o estudios epidemiológicos transversales.

**Recién nacido de bajo peso:** es aquél recién nacido que pesa menos de 2,500 g al nacer. Puede ser porque nace antes de tiempo o en el contexto de un retardo de crecimiento.

**Recién nacido de muy bajo peso:** es aquel recién nacido que pesa menos de 1,500 g al nacer. Como en el caso anterior, puede ser por un parto pretérmino o en el contexto de un retardo de crecimiento. Los riesgos de padecer problemas neonatales o de salud futura son mayores que en el recién nacido de bajo peso.

**Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU):** en este caso el feto tiene un peso estimado por debajo del percentil 10, pero tiene alteraciones hemodinámicas, o bien tiene un peso estimado por debajo del percentil 3, con o sin alteraciones hemodinámicas. Este feto está en grave riesgo de sufrir lesiones cerebrales o muerte perinatal. Igualmente se ha visto que estos fetos pueden sufrir problemas de salud en la infancia, adolescencia o edad adulta, fundamentalmente de tipo cardiovascular o metabólico, así como alteraciones en el crecimiento.

**Retinoblastoma:** tumor canceroso que se desarrolla en la retina causado por una mutación en la proteína Rb, codificada por un gen supresor tumoral denominado RB1. Este tumor se presenta en mayor parte en niños pequeños.

**Riesgo relativo:** es una medida del riesgo de que cierta situación suceda en un grupo en comparación con el riesgo de que la misma situación suceda en otro grupo. Se calcula según la fórmula: incidencia acumulada en expuestos/incidencia

acumulada en no expuestos. Por lo tanto, expresa en qué porcentaje se incrementa o disminuye un riesgo en un grupo frente a otro. Se emplea en estudios de cohorte.

**Síndrome de Angelman:** enfermedad de causa genética que afecta al sistema nervioso.

**Síndrome de Beckwith-Wiedeman:** enfermedad genética o epigenética de sobrecrecimiento asociada con un elevado riesgo de formación de tumor embrionario.

**Síndrome de Prader-Willi:** alteración genética originada por un fallo en la expresión de genes del cromosoma 15.

**Tetralogía de Fallot:** es una cardiopatía congénita caracterizada por cuatro malformaciones combinadas que dan lugar a la mezcla de sangre arterial con la sangre venosa con efectos cianotizantes (disminución del oxígeno en sangre). Puede ser mortal.

**Tetraploidia:** presencia de una dotación cromosómica de 4 cromosomas, frente a los 2 normales.

**Triploidia:** presencia de una dotación cromosómica de 3 cromosomas, frente a los 2 normales.





**E**ste libro se terminó de imprimir en enero de 2019 en los talleres de TIPZ Soluciones en Impresión, ubicados en Manuel M. Flores 25, Col. Obrera, C.P. 06800, CDMX. El tiraje consta de 500 ejemplares.

**Riesgos para la salud en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida** aborda, desde una mirada científica, una problemática del mayor interés para la sociedad actual. Para ello, el Dr. Juan Luis Alcázar –autoridad en la materia y autor de la obra– realiza una amplia revisión de lo que hasta el momento se ha descubierto sobre las afectaciones que este tipo de técnicas tienen en la vida de niños, niñas y adolescentes.

El autor describe diversos riesgos, entre los que se incluyen defectos congénitos, anatómicos, alteraciones cromosómicas, problemas relacionados con el parto, síndromes genéticos, así como, problemas cardiovasculares, metabólicos, oncológicos, psicológicos, y otros, relacionados con el crecimiento y desarrollo humanos.

Finalmente, y como parte central de la obra, el Dr. Alcázar establece recomendaciones, tanto para la comunidad científica como para agentes sociales y de gobierno, así como para los potenciales padres, de manera que las decisiones que todos estos actores tomen sean debidamente informadas.



Conocer más. Decidir mejor.