



ORIGINAL

Características de los recién nacidos tras fecundación in vitro

A. Sanchis Calvo^{a,b,*}, B. Marcos Puig^c, L. Juan García^a, M.M. Morales Suárez-Varela^{d,e,f}, A. Abeledo Gómez^a, R. Balanzá Machancosa^c, A. Pineda Caplliure^a, G. Tamarit Bordes^c, N. Gimeno Clemente^{d,e} y L. Cerveró Martí^a

^aServicio de Pediatría, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Valencia, España

^cServicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

^dUnidad de Salud Pública, Higiene y Sanidad Ambiental, Departamento de Medicina Preventiva, Universidad de Valencia, Valencia, España

^eResearch group CIBER CB06/02/0045 CIBER actions in Epidemiology and Public Health

^fFundación para la Investigación, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

Recibido el 5 de abril de 2008; aceptado el 6 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2009

PALABRAS CLAVE

Fecundación in vitro;
Inyección intracito-
plásmica de espermia;
Embarazo gemelar;
Defectos congénitos

Resumen

Objetivo: determinar en una unidad neonatal de nivel II la frecuencia de nacimientos tras fecundación in vitro (FIV) incluyendo FIV-ICSI (*intracytoplasmic sperm injection*) y comparar sus características con los de fecundación natural (FN), según sean gemelares o únicos.

Pacientes y método: estudio prospectivo mediante revisiones fetales desde la semana 12 de gestación tras FIV, al nacer y al año de vida. Del 1 de enero de 2004 al 31 de marzo de 2007 nacieron 7.008 recién nacidos (RN), 113 tras FIV y 6.895 por FN.

Resultados: la gemelaridad es del 2,4% en FN y el 56,6% en FIV ($p < 0,001$). La edad materna media en únicos es 28 ± 9 años en FN y 36 ± 4 en FIV ($p < 0,05$); en gemelares es 29 ± 10 años en FN y 35 ± 4 en FIV ($p < 0,05$). La edad gestacional media en únicos es 38 ± 4 semanas en FN y 39 ± 2 en FIV y 36 ± 1 semanas en gemelares FN y FIV. La tasa de prematuridad (< 37 semanas) y la de bajo peso (< 2.500 g) no difiere estadísticamente entre únicos y gemelares FN y FIV. El 23,13% de los únicos FN y el 51,02% de los únicos FIV nacieron por cesárea ($p < 0,001$), pero la diferencia entre gemelares FN (71,42%) y FIV (79,69%) no es estadísticamente significativa. El 5,3% de los RN vivos FIV y el 1,1% de los FN nacieron con defectos congénitos ($p < 0,002$). El riesgo relativo (RR) de defectos congénitos de los FIV frente a los FN es 4,83 (intervalo de confianza del 95%, 2,14–10,83).

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amparo@sanchiscalvo.e.telefonica.net (A. Sanchis Calvo).

KEYWORDS

In vitro fertilisation;
 Intracytoplasmic
 sperm injection;
 Twin pregnancies;
 Perinatal outcome;
 Birth defects

Conclusiones: si se comparan según número de fetos, los FIV suponen el 1,61% de los RN, difieren de los FN en edad materna, gemelaridad, cesáreas (únicos) y defectos congénitos, pero no en prematuridad ni bajo peso.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Birth characteristics due to in vitro fertilization (IVF) techniques

Abstract

Objective: To determine the number of deliveries after 31 weeks gestation (w), from in vitro fertilization (IVF), including Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI), and to compare characteristics with those achieved by natural fertilization (NF). We analyse twin and singleton pregnancies separately.

Patients and method: This descriptive and prospective study monitors children from foetus, from 12 weeks after IVF, to 12 months of age, including the newborn period. There were 7008 newborns between 1st January 2004 and 31st March 2007 of which there were 113 from IVF and 6895 from NF.

Results: Twin-pregnancies in NF is 2.4%, whereas in IVF it is 56.6%, ($p < 0.001$). Mean mother age is 28 ± 9 years (y) in NF and 36 ± 4 y in IVF singletons ($p < 0.05$), and 29 ± 10 y in NF and 35 ± 4 y in IVF twins ($p < 0.05$). Mean gestational age is 38 ± 4 w and 39 ± 2 w in NF and IVF singletons and 36 ± 1 w in NF and IVF twins. No statistically significant differences were found in prematurity rate (< 37 w) and low birth weight (< 2500 g) between singletons and twins from IVF or NF. Caesarean sections were 23.13% and 51.02% from singleton NF and IVF ($p < 0.001$). No statistically differences were found between twins NF (71.42%) and IVF (79.69%).

Malformations at birth were observed in 5.3% of IVF and in 1.1% of NF newborns ($p < 0.002$). Relative risk of malformations (RR) IVF versus NF is 4.83 (95% CI, 2.14–10.83).

Conclusions: Only 1.61% of newborns comes from IVF techniques. There are significant differences in age of mother, twin- pregnancies, caesarean sections (singletons) and congenital defects between them and NF newborns. There were no differences found in prematurity and low birth weight between them and NF newborns, when compared by number of foetus.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) suponen el 1–4% de los nacimientos en países desarrollados^{1–5}. Se definen como procedimientos que ayudan a lograr un embarazo (inseminación y estimulación ovárica incluidas), pero más concisamente se refieren a tratamientos de fertilidad que conllevan manipulación en el laboratorio del óvulo o del esperma³, como la fecundación in vitro (FIV) y la inyección intracitoplásmica de esperma (FIV-ICSI). Aunque la mayoría de los nacidos tras estas técnicas son normales, hay más riesgo de malos resultados obstétricos y neonatales, con mayores tasas de aborto y parto múltiple, cesáreas, prematuridad, bajo peso^{1,6} y defectos congénitos en los fetos^{7,8}, y es difícil diferenciar el riesgo atribuible a la infertilidad del de la propia técnica.

Nuestro objetivo es determinar la frecuencia en nuestra unidad neonatal (nivel II) de nacimientos tras técnicas de FIV incluyendo ICSI (nacidos FIV en el texto) y describir sus características comparando los resultados obstétricos y neonatales con los obtenidos por fecundación natural (FN).

Dada la alta tasa de gemelaridad de los nacidos tras FIV, establecemos la comparación según sean gemelares o únicos.

Pacientes y método

Estudio descriptivo prospectivo efectuado mediante revisiones sistemáticas del feto (Protocolo de asistencia prenatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) a partir de la semana 10–12 de gestación tras técnica de FIV, en el nacimiento y hasta el primer año de vida. Noventa y una gestantes iniciaron el control obstétrico, de las que 81 fueron seguidas hasta el parto.

El estudio abarcó desde el 1 de enero de 2004 al 31 de marzo de 2007, periodo en el que nacieron vivos 7.008 recién nacidos (RN), de los que 113 (1,61%) procedían de FIV. Entre los RN por FIV, 64 (56,6%) eran gemelares.

Se ha comparado a los nacidos tras FIV con los 6.895 nacidos vivos en nuestra maternidad en el mismo periodo,

procedentes de fecundación natural (FN), de los que 168 (2,44%) eran gemelares.

En ambos grupos se consideraron: edad materna y gestacional en el parto, tipo de parto, cualquier tipo de reanimación y somatometría neonatal. Se calculó la tasa de prematuridad (<37 semanas), bajo peso (<2.500 g) y presencia de defectos congénitos detectados en los primeros 3 días de vida según protocolo del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)⁹.

El seguimiento de los RN de FIV consistió en un examen clínico a los 6 y 12 meses de vida, evaluando su desarrollo según el test de Denver y las tablas de crecimiento de cartilla de salud (Fundación F. Orbegozo).

Se realizó análisis estadístico de los datos mediante el programa SPSS v.15, utilizando el test estadístico de la χ^2 con corrección de Yates para el contraste de hipótesis entre variables cualitativas y la de la t de Student para contraste de hipótesis entre variables cualitativas (dicotómicas) y cuantitativas; para comparar variables cuantitativas se utilizó el test de ANOVA, tomando como significativos en todos los casos valores de $p < 0,05$.

Se calcularon los riesgos relativos (RR) de defectos congénitos e intervalos de confianza (IC) del 95% tomando como referencia las FN, y estos resultados se compararon mediante el test de Mantel-Haenzel, tomando como significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Entre enero de 2004 y final de marzo de 2007, controlamos a 91 gestantes (58 embarazos únicos y 33 gemelares); 6 interrumpieron los controles obstétricos antes del parto; 1 gestación gemelar terminó tras interrupción voluntaria selectiva de uno de los fetos diagnosticado de trisomía 21 y expulsión posterior del gemelo; otra gestación se interrumpió tras diagnóstico prenatal de trisomía 21 y ocurrieron 2 muertes fetales.

En cuanto al tipo de técnica de las 81 gestaciones por FIV, 62 (76,5%) fueron FIV-ICSI (55 conyugales, 6 con donación de óvulo y 1 de semen). De las 19 (23,5%) FIV, 11 eran con donación de óvulo, 5 conyugales y 3 con donación de óvulo y semen.

La media \pm desviación estándar de la edad materna en el parto de los RN únicos era 28 ± 9 años en FN y 36 ± 4 años en FIV ($p < 0,05$). La edad materna media en los gemelares era 29 ± 10 años en FN y 35 ± 4 años en FIV y ($p < 0,05$).

La edad gestacional media en únicos era 38 ± 4 semanas en FN y 39 ± 2 semanas en FIV. La edad gestacional media era 36 ± 1 semana en los gemelares FN y FIV. La edad gestacional media de los gemelares FIV es significativamente inferior que la de los únicos FIV ($p < 0,05$).

La tabla 1 muestra la comparación entre RN únicos por FN y FIV respecto a prematuridad, bajo peso al nacer, cesáreas y necesidad de reanimación. La tabla 2 compara los gemelares por FN y FIV respecto a las mismas variables. La gemelaridad en nacidos de FN es el 2,4% (168/6.895) y en FIV, el 56,6% (64/113) ($p < 0,001$). La tasa total de prematuridad del periodo fue del 7,9% (557/7.008). La tasa general de bajo peso durante el estudio fue del 8,6% (601/7.008). Se realizó cesárea en el 25% de los nacidos (1.752/7.008) del periodo. La tabla 1 refleja un aumento

significativo de cesáreas en fetos únicos por FIV en comparación con únicos por FN ($p < 0,001$), no observado en la tabla 2 entre gemelares por FIV y por FN.

El peso medio al nacer de los únicos era 3.245 ± 636 g en FN y 3.339 ± 623 g en FIV. La diferencia no es estadísticamente significativa (NS). El de gemelares era 2.437 ± 440 g en FN y 2.353 ± 489 g en FIV (NS). La longitud media al nacer de los únicos era 49 ± 2 cm en FN y 50 ± 1 cm en FIV (NS). La de los gemelares era 46 ± 2 cm en FN y 45 ± 2 cm en FIV (NS). El perímetro craneal medio en únicos era $34 \pm 1,5$ cm en FN y $34,5 \pm 1,3$ cm en FIV (NS). En gemelares, 32 ± 8 cm en FN y $32,4 \pm 1,6$ cm en FIV (NS).

La tabla 3 recoge la media del peso al nacimiento de los RN únicos de FN y FIV y la tabla 4, la de los gemelares de FN y FIV, agrupados según edad gestacional: nacidos a las 32–33, a las 34–36 o a las 37 semanas o más. Dado el bajo número, no es posible la comparación entre únicos FN y FIV en el primer grupo. No observamos diferencias estadísticas en el porcentaje de nacidos ni en la media del peso al nacer entre gemelares y únicos por FN y por FIV cuando nacen a las 34–36 semanas ni cuando nacen a término.

Entre los 6.895 RN de FN, 76 nacieron con defectos congénitos, frente a 6 de los 113 RN de FIV. La prevalencia de defectos congénitos al nacer era del 1,1% (0,87–1,37) en FN y del 5,3% (1,93–12,31) en FIV ($p < 0,002$). El RR de malformaciones en RN de FIV en relación con los nacidos de FN era 4,83 (IC del 95%, 2,14–10,83) en el periodo de estudio.

La tabla 5 describe los defectos congénitos en los 113 nacidos FIV; de los 6 RN, 3 eran gemelares y 4 procedían de gestaciones por FIV-ICSI conyugal. El RN con secuencia de Moebius nació a las 37 semanas por cesárea electiva. Al nacer presentaba parálisis del VII, el VI y el IX par, además de sordera sensorial. La resonancia magnética cerebral practicada a los 3 días de vida mostraba una lesión hemorrágica en puente medio, en vecindad del suelo del IV ventrículo con lesión isquémica en pedúnculo cerebeloso y lóbulo temporal derechos. El estudio de trombofilia fue normal. El RN con onfalocela tenía también parámetros de hipercrecimiento, pero no pudimos realizar estudio molecular del síndrome de Wiedemann-Beckwith. El RN con microftalmia, microcórnea y coloboma bilateral no tenía defectos extraoculares ni correspondía a una infección intrauterina. La RN con fístula traqueoesofágica y el RN con hidronefrosis no tenían otros defectos. El padre del RN con polisindactilia del pie tenía el mismo defecto congénito. Entre los 6.895 RN de FN hubo una RN con fístula traqueoesofágica (1,45/10.000) y 12 RN con hidronefrosis (17,4/10.000), pero ninguno con onfalocela o microftalmia.

De los nacidos por FIV, 96 (85%) acudieron al control de los 6 meses y 85 (75%) completaron el estudio al año. A esa edad, 4 lactantes que habían sido prematuros mantenían peso inferior a 2 DE de la media; 2 de ellos tenían antecedentes de retraso de crecimiento intrauterino y la talla y el perímetro craneal también eran inferiores al percentil 3. De estos 2, una niña con antecedentes de asfisia grave presenta retraso psicomotor importante y la otra, leve.

Un varón desarrolló antes del año múltiples manchas café con leche e hipercrecimiento sin criterios de neurofibromatosis. Unos gemelos varones por FIV-ICSI presentaron hiperpigmentación, hipercrecimiento, vello escrotal transitorio sin aumento de edad ósea, y en uno se diagnosticó

Tabla 1 Características de los recién nacidos únicos por fecundación natural y por fecundación in vitro

| | Fecundación natural | | Fecundación in vitro | | p |
|-----------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------|
| | n° RN | Frecuencia, % | n° RN | Frecuencia, % | |
| Prematuros | 433 | 6,4 (5,87–7,04) | 4 | 8,16 (2,64–18,5) | 0,844 |
| Total registros | 6.720 | | 49 | | |
| Cesáreas | 1.556 | 23,13 (21,95–23,95) | 25 | 51,02 (36,51–65,36) | 0,001 |
| Total registros | 6.727 | | 49 | | |
| Bajo peso | 498 | 7,4 (6,73–7,98) | 2 | 4,08 (10,69–12,83) | 0,539 |
| Total registros | 6.727 | | 49 | | |
| Reanimación | 549 | 8,39 (7,74–9,08) | 6 | 12,5 (5,22–24,19) | 0,446 |
| Total registros | 6.544 | | 48 | | |

RN: recién nacido.

RN por fecundación natural: 6.895 (únicos 6.727; gemelares 168). RN por fecundación in vitro: 113 (únicos 49; gemelares 64).

Tabla 2 Características de los recién nacidos gemelares por fecundación natural y por fecundación in vitro

| | Fecundación natural | | Fecundación in vitro | | p |
|-----------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------|
| | n° RN | Frecuencia, % | n° RN | Frecuencia, % | |
| Prematuros | 82 | 48,08 (41,3–56,35) | 38 | 59,37 (47,05–70,86) | 0,128 |
| Total registros | 168 | | 64 | | |
| Cesáreas | 120 | 71,42 (63,86–77,99) | 51 | 79,69 (67,42–88,21) | 0,181 |
| Total registros | 168 | | 64 | | |
| Bajo peso | 76 | 45,23 (37,59–52,23) | 25 | 39,06 (27,72–51,38) | 0,396 |
| Total registros | 168 | | 64 | | |
| Reanimación | 12 | 7,45 (4,1–12,32) | 8 | 12,5 (5,97–22,35) | 0,230 |
| Total registros | 161 | | 64 | | |

RN: recién nacidos.

RN por fecundación natural: 6.895 (únicos 6.727; gemelares 168). RN por fecundación in vitro: 113 (únicos 49; gemelares 64).

Tabla 3 Media de peso al nacer de los recién nacidos únicos, por fecundación natural y por fecundación in vitro, según la edad gestacional

| Edad gestacional (semanas) | FN | | FIV | |
|----------------------------|--------------|----------------------|-----------|----------------------|
| | n° RN (%) | Peso (g), media ± DE | n | Peso (g), media ± DE |
| 32–33 | 59 (0,9) | 1.838 ± 445 | 1 (2,1) | 700 |
| 34–36 | 381 (5,7) | 2.509 ± 485 | 2 (4,2) | 2.907 ± 45 |
| ≥ 37 | 6.258 (93,4) | 3.313 ± 446 | 45 (93,7) | 3.416 ± 492 |
| Total de RN | 6.698 | | 48 | |

DE: desviación estándar; FIV: fecundación in vitro; FN: fecundación natural.

Las diferencias no son estadísticamente significativas.

neuroblastoma suprarrenal derecho infiltrante de cava inferior y vena renal, tras aparecer hidrocele derecho a los 11 meses.

Discusión

Desde el primer nacimiento por FIV en 1975 y por ICSI en 1992, los nacimientos tras técnicas FIV han aumentado en

las maternidades españolas. La valoración y la repercusión asistencial de estas técnicas son difíciles, puesto que el tipo de fecundación no suele constar en los antecedentes obstétricos del RN, y es frecuente también que, desde el punto de vista pediátrico, no se repare en ella si en el curso perinatal no se presentan incidentes. Por ello, basamos el estudio en la colaboración obstétrico-pediátrica y lo iniciamos precozmente, en la semana 10–12 de gestación, tras obtener el consentimiento de la gestante. Todas las

Tabla 4 Media de peso al nacer de los recién nacidos gemelares, por fecundación natural y por fecundación in vitro, según la edad gestacional

| Edad gestacional (semanas) | FN | | FIV | |
|----------------------------|-----------|----------------------|-----------|----------------------|
| | n° RN (%) | Peso, media \pm DE | n° RN (%) | Peso, media \pm DE |
| 31-33 | 6 (3,6) | 1.596 \pm 421 | 8 (12,5) | 1.693 \pm 387 |
| 34-36 | 76 (45,2) | 2.229 \pm 335 | 30 (46,9) | 2.221 \pm 411 |
| \geq 37 | 86 (51,2) | 2.684 \pm 346 | 26 (40,6) | 2.719 \pm 254 |
| Total de RN | 168 | | 64 | |

DE: desviación estándar; FIV: fecundación in vitro; FN: fecundación natural. Las diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 5 Malformación y técnica reproductiva

| Malformación | Técnica | Sexo | Número de fetos |
|---|--------------------|-------|-------------------------|
| Secuencia de Moebius (hemorragia pontina) | FIV donación óvulo | Varón | Único |
| Estenosis pieloureteral e hidronefrosis | FIV donación óvulo | Varón | Gemelar (mujer y varón) |
| Fístula traqueoesofágica | FIV-ICSI conyugal | Mujer | Gemelar (2 mujeres) |
| Microftalmia, microcornea, coloboma | FIV-ICSI conyugal | Varón | Gemelar (mujer y varón) |
| Onfalocelo, hipercrecimiento | FIV-ICSI conyugal | Varón | Único |
| Polisindactilia del pie (familiar) | FIV-ICSI conyugal | Varón | Único |

FIV: fecundación in vitro; FIV-ICSI: inyección introcitoplásmica de espermatozoides.

mujeres aceptaron participar y sólo en 6 (6,5%) perdimos la información antes del parto, cifra inferior a las de estudios de contacto telefónico¹⁰.

El 1,61% de los nacimientos del periodo de estudio procedían de técnicas de FIV, cifra similar a la tasa general en España y otros países^{1,3,11-13}, aunque el nuestro no es un hospital terciario. En el 76,5% de las gestaciones FIV la técnica utilizada fue la FIV-ICSI¹¹, la gran mayoría conyugales.

Pese a su conocida relación con malos resultados perinatales^{1,6}, en nuestra maternidad los nacidos FIV no difieren sustancialmente de los nacidos por FN en cuanto a prematuridad, bajo peso o necesidad de reanimación al nacer, al compararlos teniendo en cuenta la gemelaridad. Difieren en que combinan mayor edad materna y gemelaridad y una tasa de cesáreas más elevada en fetos únicos, así como un riesgo 4 veces superior de defectos congénitos (RR = 4,83; IC del 95%, 2,14-10,83) en relación con los RN por FN.

El embarazo múltiple, que ha aumentado en los últimos 15 años en España coincidiendo con el aumento de las TRA¹², es la peor complicación de éstas^{3,10,13-16} y está relacionado con resultados adversos neonatales y con defectos congénitos⁸. Aunque en el año 2000 la tasa de gemelaridad con estas técnicas descendió a un 40-50% y al 3% para trillizos^{3,6,15,17}, la gemelaridad es todavía muy alta respecto a la de la población natural, el 56,6 frente al 2,4% en nuestro caso, lo que resulta en aumento de cesáreas, prematuridad y las complicaciones derivadas.

Al igual que en la literatura^{18,19}, observamos una tasa elevada de partos por cesárea en fetos únicos de FIV (51,02%), casi el doble que la detectada para únicos de FN

(23,13%), que es similar a la tasa de cesáreas en España¹². La media de edad materna de los nacidos por FIV, únicos y gemelares, es estadísticamente mayor que la de nacidos por FN¹⁸ y se sitúa en los 36-39 años, edad en que aumentan los tratamientos de fertilidad en mujeres europeas^{6,12}. El aumento de edad materna de los RN por FIV únicos sólo justifica parcialmente el aumento de cesáreas¹⁸, ya que únicos por FIV y FN no difieren en sus características perinatales.

La tasa de prematuridad del periodo fue del 7,9%. Aunque superior a la del 7,26% publicada por el Instituto Nacional de Estadística para 2005, es inferior al 8,46% del Grupo de Estudios Neonatológicos de la Comunidad Valenciana en 2004 y otras series estadounidenses, europeas y australianas^{1,7,17,20}. Este hecho está relacionado con el nivel asistencial de nuestro hospital, que no atiende a prematuros por debajo de las 32 semanas de gestación. Sin embargo, la adhesión de las gestantes al estudio se produjo precozmente, al final del primer trimestre, el estudio es prospectivo y permite comparar adecuadamente la población FIV y FN cuando el parto se produce a término o cercano a término.

Los fetos únicos de FIV y FN no se diferencian en cuanto a la duración de la gestación, cuya media de edad gestacional es a término. Tampoco lo hacen los fetos gemelares de FIV y FN, pero su media de edad gestacional es pretérmino. Al igual que en la serie danesa⁶, la diferencia en la media de edad gestacional entre únicos y gemelares de FIV es 3 semanas, por lo que la alta tasa de gemelaridad de los FIV aumenta el número de nacidos prematuros en semanas cercanas al término, con el aumento de afecciones que conlleva.

Cuando los fetos únicos y gemelares FIV nacen entre 34 y 36 semanas o a término no difieren de los de FN en el peso. Tampoco observamos diferencias en somatometría neonatal entre nacidos de FIV y FN únicos ni gemelares. Los buenos resultados neonatales en las FIV de nuestra serie podrían deberse a las características de las parejas que recurren a la FIV (paridad, nivel socioeconómico, cuidados perinatales) que no hemos ajustado en la comparación con las parejas que no las necesitan.

Aunque se considera que prematuridad y bajo peso son las mayores complicaciones neonatales de las técnicas de FIV, incluso en gestaciones únicas^{10,13,17,20-22}, en nuestra serie las diferencias en prematuridad y bajo peso entre únicos por FIV y FN y entre gemelares por FIV y FN no alcanzan significación estadística. Este hallazgo puede deberse al tamaño muestral, pero metaanálisis recientes de estudios de casos y controles y de cohortes no obtienen aumento de riesgo de prematuridad ni bajo peso en gemelos de FIV comparados con gemelares espontáneos^{6,13,23,24}. En dichos meta-análisis, se mantiene el aumento de riesgo de prematuridad y bajo peso para fetos únicos de FIV en relación con únicos de FN²⁵, pero lógicamente, el riesgo absoluto de parto pretérmino es menor en los únicos. Quizá el efecto de la infertilidad sea mayor que factores obstétricos derivados de las propias técnicas reproductivas, como la gemelaridad, cuyos resultados han mejorado actualmente. De hecho, la comparación de los resultados perinatales de los hijos de parejas infértiles, hayan o no recurrido a la FIV, con los de parejas fértiles siguen mostrando mayor riesgo de bajo peso, que aumenta proporcionalmente con el tiempo de infertilidad²⁶.

Junto al aumento de gemelaridad y cesáreas, detectamos mayor riesgo total de defectos congénitos, similar al observado por otros estudios¹⁶. Desde hace más de 20 años, numerosos trabajos han mostrado relación de estas técnicas con diversos defectos congénitos^{2,6-8,14,16,17,22,27-29}, junto a otros en que la relación era inexistente^{10,15,17,21}. Esto dio lugar a una fuerte controversia, y también al desarrollo de nuevos estudios con diseños más adecuados. El resultado es que actualmente está aceptado que existe una relación causal entre técnicas FIV y ciertos tipos de anomalías, tanto en fetos únicos como en múltiples^{8,13,30}. Los defectos congénitos relacionados con la FIV son diversos^{20,27,29,31-33} y algunos muy infrecuentes, como síndromes con alteración del *imprinting* (Wiedemann Beckwith, Angelman, Silver Rusell, Albright, Prader Willi y tumor de Wilms)^{13,28,34,35}. La mayor frecuencia de estos raros síndromes en los nacidos tras FIV, algunos detectables al nacer como el primero, se relaciona con modificaciones epigenéticas, tanto de la metilación del ADN como del *imprinting*, procesos que tienen lugar en el periodo de preimplantación cuando se está realizando la FIV o la FIV-ICSI. Por ello, además de mayor riesgo de estos síndromes, cabría también la posibilidad de alteraciones en la regulación del crecimiento^{32,35}, observado previamente en experimentación animal como *large offspring syndrome*³⁵, y del desarrollo posterior de cánceres por inactivación de genes supresores del crecimiento tumoral^{11,32,35,36}.

En nuestra serie (tabla 5), la estenosis pieloureteral sucede en un gemelar por FIV con donación de óvulo y es una anomalía frecuente en población natural. La polisindactilia es en nuestro caso una malformación familiar, de la que no

están exentos los nacidos de FIV conyugales, al igual que ocurre en la población natural. Las otras cuatro anomalías, tres de ellas relacionadas con técnicas de FIV²⁰, son infrecuentes. Las prevalencias en población española de fístula traqueoesofágica, onfalocelo y microftalmia/microcórnea son 1,89 (1,69-2,09), 0,9 (0,76-1,04) y 1,55 (1,38-1,74) cada 10.000 nacidos respectivamente³⁷. Nuestro tamaño muestral no permite la comparación de frecuencias. Y aunque el seguimiento de los nacidos FIV carece de grupo control y puede ser un hallazgo casual, detectamos hipercrecimiento en un varón único y en un par de gemelos, con neuroblastoma en uno de ellos, durante el primer año de vida.

Nuestro estudio observa un incremento general de defectos congénitos entre nacidos FIV, algunos de los cuales son muy infrecuentes en la población general. Aunque la muestra es pequeña, está basada en un diseño que permite controlar sesgos habituales en la forma de identificar los defectos congénitos (historial clínico, registros)²². En él, la tasa de defectos de la población de FIV y FN se ha medido en el mismo periodo, el diagnóstico se ha realizado en ambas en función del protocolo del ECEMC y por el colaborador habitual de este programa, manteniendo un estricto protocolo estándar.

Con los conocimientos actuales, podemos considerar que los resultados perinatales de los nacidos FIV han mejorado y mejorarán más con la reducción del embarazo múltiple y que el incremento de defectos congénitos relacionado con ellas parece ser pequeño, por lo que pueden ser una buena opción para las parejas infértiles, a las que se debe dar una información actualizada y adecuada¹³.

Como conclusión, en nuestra unidad neonatal de nivel II, las FIV aportan el 1,61% de los nacidos, quienes presentan mayor edad materna, más gemelaridad y riesgo de defectos congénitos. La técnica FIV-ICSI es la más utilizada. Observamos un exceso de cesáreas en los partos de fetos únicos de FIV en relación con únicos de FN. Cuando se comparan según gemelaridad, los nacidos por FIV y FN no difieren en prematuridad, bajo peso o necesidad de reanimación. La edad gestacional media de gemelares tras FIV está en el intervalo pretérmino y la de únicos tras FIV, en el término. Cuando los RN de FIV nacen entre las 34-36 semanas o a término, no difieren en cuanto al peso de los nacidos por FN. La mejoría de los resultados perinatales de la FIV precisa disminuir la tasa de gemelaridad y cesáreas en fetos únicos.

Bibliografía

1. Green NS. Risks of birth defects and other adverse outcomes associated with assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2004;114:256-9.
2. Merlob P, Sapir O, Sulkes J, Fisch B. The prevalence of major congenital malformations during two periods of time, 1986-1994 and 1995-2002 in newborns conceived by assisted technology. *Eur J Med Genet*. 2005;48:5-11.
3. Wright VC, Chang J, Jeng G, Chen M, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2004. *MMWR Surveill Summ*. 2007;6:1-22.
4. Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, De Mouzon J, Nygren KG. Assisted Reproductive technology in Europe 2003. Results generated from European registers by ESTRE. *Hum Reprod*. 2007;6:1513-25.

5. Gleicher N, Weghofer A, Barad D. Update on the comparison of assisted reproduction outcomes between Europe and the USA: the 2002 data. *Fertil Steril*. 2007;6:1301-5.
6. Pinborg A. IVF/ ICSI twin pregnancies: risks and prevention. *Hum Reprod Update*. 2005;11:575-93.
7. Hansen M, Kurinczuk J, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med*. 2002;346:725-30.
8. Hansen M, Bower C, Milne E, De Klerk N, Kurinczuk J. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod*. 2005;20:328-38.
9. Martínez-Frías ML, Bermejo E, editors. *Manual Operacional del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2003.
10. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2004;81:1604-16.
11. Maher ER. Imprinting and assisted reproductive technology. *Human Mol Genet*. 2005;14:133-8.
12. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Dequino G, grupo periférico del ECEMC. Evolución secular y por autonomías de la frecuencia de tratamientos de fertilidad, partos múltiples y cesáreas en España. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:132-9.
13. Halliday J. Outcomes of IVF conceptions: are they different? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007;21:67-81.
14. Ludwig M, Katalinic A. Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. *Reprod BioMed Online*. 2002;5:175-8.
15. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Rep Update*. 2002;8:111-6.
16. Buckett WM, Chian RC, Holzer H, Dean N, Usher R, Tan SL. Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection. *Obstet Gynecol*. 2007;110:885-91.
17. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991-1999) and of 2995 infants born after IVF (1983-1999). *Hum Reprod*. 2002;17:671-94.
18. Kor-anantakul O, Suwanrath C, Suntharasaj T, Getpook C, Leetanaporn R. Outcomes of multifetal pregnancies. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33:49-55.
19. Allen VM, Wilson RD, Cheng A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28:220-50.
20. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Järvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformation in children born after in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2002;17:1391-8.
21. Lambert RD. Safety issues in assisted reproductive technology: aetiology of health problems in singleton ART babies. *Hum Reprod*. 2003;18:1987-91.
22. Gissler M, Klemetti R, Sevón T, Hemminki E. Monitoring of IVF birth outcomes in Finland: a data quality study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2004;4:3.
23. Mc Donald S, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:141-52.
24. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328:261-5.
25. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of singleton pregnancies achieved by in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005;27:449-59.
26. Zhu JI, Obel C, Bech BH, Olsen J, Basso O. Infertility, Infertility treatment, and fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2007;110:1326-34.
27. Anteby I, Cohen E, Anteby E, BenEzra D. Ocular manifestations in children born after in vitro fertilization. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1525-9.
28. Sutcliffe AG, D'Souza SW, Cadman J, Richards B, McKinlay IA, Lieberman B. Minor congenital anomalies, major congenital malformations and development in children conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod*. 1995;10:3332-7.
29. Kurinczuk JJ, Bower C. Birth defects in infants conceived by intracytoplasmic sperm injection. An alternative interpretation. *BMJ*. 1997;315:1260-6.
30. Rimm AA, Katayama AC, Díaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet*. 2004;21:437-43.
31. Wood HM, Trock BJ, Gearhart JP. In vitro fertilization and the cloacal bladder extrophy epispadis complex: is there an association? *J Urol*. 2003;169:1512-5.
32. De Rycke M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technology. Risk analysis and epigenetic inheritance. *Human Reprod*. 2002;17:2487-94.
33. Wiezoreck D, Ludwig M, Boehringer S, Jongbloet PH, Gilles-Kaesbach G, Horsthemke B. Reproduction abnormalities and twin pregnancies in parents of sporadic patients with oculo-auriculo-vertebral spectrum/Goldenhar syndrome. *Hum Genet*. 2007;121:369-76.
34. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of in vitro fertilization with Beckwith-Wiedemann syndrome and epigenetic alterations of LIT1 and H19. *Am J Hum Genet*. 2003;72:156-60.
35. Miles HL, Hofman PL, Cutfield WS. Fetal origins of adult diseases: a paediatric perspective. *Rev Endocr Metab Disord*. 2005;6:261-8.
36. Ceelen M, Van Weissenbruch M, Vermeiden JP, Van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2007;90:1662-73.
37. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Grupo Periférico del ECEMC, Martínez-Frías ML. Frecuencia de anomalías congénitas en España: Vigilancia epidemiológica en el ECEMC en el periodo 1980-2007. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol* 2008;7:58-88. Disponible en: <http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC07.pdf>.