



ORIGINAL

Factores relacionados con las técnicas de reproducción asistida y su repercusión en el neonato

G. Sebastiani*, A. Pertierra Cortada, E. Vidal Sordé, J. Figueras Aloy y J. Balasch Cortina

Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología, Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, España
Hospital Clinic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

Recibido el 5 de marzo de 2008; aceptado el 20 de enero de 2009

PALABRAS CLAVE

Fertilización in vitro;
Inyección
intracitoplásmica
de espermatozoides;
Recién nacido;
Prematuridad;
Gestaciones
múltiples;
Malformaciones
congénitas

Resumen

Introducción: Las técnicas de reproducción asistida (TRA) pueden estar asociadas a complicaciones obstétricas y perinatales, incluido un aumento de malformaciones. El objetivo de este estudio fue comparar los resultados obstétricos y neonatales de las gestaciones únicas y múltiples por fertilización in vitro (FIV) e ICSI (*intra cytoplasmatic sperm injection* 'inyección intracitoplásmica de espermatozoides') con las gestaciones espontáneas.

Pacientes y métodos: Estudio de casos y controles de los recién nacidos de embarazos obtenidos con las técnicas FIV e ICSI en el Hospital Clínic de Barcelona entre enero de 1999 y diciembre de 2005. Se recogieron 499 casos y 432 controles.

Resultados: El grupo estudio (gestaciones por FIV e ICSI) tiene más prematuridad (definida como gestación inferior a 37 semanas), menor peso al nacer (definido como peso inferior al P10 para su edad gestacional y sexo), más embarazos múltiples, madres de mayor edad y más complicaciones obstétricas, como amenaza de aborto y prematuridad, enfermedad placentaria, hipertensión arterial, diabetes gestacional y hemorragias. Los recién nacidos muestran una enfermedad y una mortalidad similar con más ingresos. Al analizar sólo las gestaciones únicas, en el grupo estudio destaca más prematuridad y bajo peso al nacer, más complicaciones obstétricas, más enfermedades neonatales relacionadas con la prematuridad y el aumento de malformaciones (el 9,7 frente al 4,3%, respectivamente; $p = 0,046$). Al analizar sólo las gestaciones múltiples no hay diferencia en prematuridad ni en peso al nacer, ni en número de malformaciones, pero el grupo estudio tiene más complicaciones obstétricas, como amenaza de aborto, diabetes gestacional y toxemia. Aunque la técnica ICSI tiende a asociarse a más malformaciones, no hay diferencia estadística significativa (el 11,0 frente al 5,6%, respectivamente; $p = 0,099$) y el estudio multivariante no muestra una influencia independiente.

Conclusiones: Las TRA (FIV e ICSI) se asocian con más prematuridad, bajo peso al nacer y aumento de enfermedad obstétrica. Las gestaciones únicas por FIV e ICSI muestran

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gsebastiani@hsjdbcn.org (G. Sebastiani).

aumento de malformaciones si bien el riesgo de que éstas aparezcan no depende de las técnicas utilizadas.

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

KEYWORDS

IVF;
ICSI;
Newborn;
Preterm birth;
Multiple pregnancies;
Congenital malformations

Factors associated with assisted reproduction technologies and neonatal outcomes

Abstract

Introduction: Assisted reproduction technologies can be associated with poor obstetric and perinatal outcomes and an increase in congenital malformations. The objective of this study was to compare obstetric and perinatal outcome of single and multiple pregnancies conceived by IVF (in vitro fertilization) or ICSI (intracytoplasmic sperm injection) with spontaneous pregnancies.

Patients and methods: A case-control study was conducted on the newborns conceived by IVF and ICSI in Hospital Clínic—Barcelona between January 1999 and December 2005. There were 499 cases reported and 432 controls.

Results: The case group had an increased risk of preterm birth (<37 weeks) and low birth weight (<10th percentile in relation to gestational age and sex). The case group had more multiple births, higher maternal age, more obstetric complications, such as abortion risk, preterm delivery, placental complications, hypertension, gestational diabetes, maternal haemorrhage. There were no significant differences in perinatal outcome, although newborn conceived by IFV/ICSI were admitted to hospital more. In single pregnancies, the case group showed more preterm deliveries and low birth weight, more obstetric complications and more congenital malformations (9.7% vs. 4.3% $P = 0.046$). In multiple pregnancies there were no significant differences in perinatal outcome and incidence of malformations. The case group had a higher incidence of obstetric complications, such as abortion risk, gestational diabetes and hypertension. Although ICSI was associated to more malformations (11.0% vs. 5.6%), there was no significant statistical difference ($P = 0.099$) and the multivariate analysis did not show an independent influence on risk of malformation.

Conclusion: IFV/ICSI techniques have an increased risk of premature delivery, low birth weight, and poorer obstetric outcomes. Single pregnancies tend to have more congenital malformations. The risk of malformations is not associated with a specific technique.

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

Introducción

El avance de las técnicas de reproducción asistida (TRA) ha llevado a realizar estudios para demostrar la seguridad y la eficacia de estas técnicas en los niños nacidos a causa de éstas. Las gestaciones producidas por TRA tienen que considerarse gestaciones de alto riesgo debido a varias razones. La enfermedad inherente a las parejas que se han realizado TRA puede llevar a complicaciones obstétricas, como hipertensión arterial y diabetes¹, que están relacionadas más con la infertilidad que con la técnica utilizada^{2,3}. Mujeres que se realizan TRA tienen probabilidad de tener un parto prematuro y un niño de bajo peso al nacer, pero varias publicaciones han demostrado que la infertilidad en sí está asociada a una disminución de peso de los recién nacidos, incluso cuando los embarazos son espontáneos^{4,5}. Los problemas relacionados con las gestaciones por TRA pueden deberse a que estas técnicas y el uso de fármacos inductores

de la ovulación condicionan embarazos múltiples que se asocian a más complicaciones obstétricas y neonatales⁶⁻⁸. Se ha evidenciado un incremento de malformaciones específicas en gemelos (defectos del tubo neural y malformaciones estructurales del tracto gastrointestinal)⁹, por lo que se aconseja la transferencia de un único embrión¹⁰. Mientras que algunos estudios han detectado malformaciones congénitas presentes al nacimiento tras TRA^{11,12}, otros estudios no hallan diferencias¹³.

Ericson y Kallen investigaron la presencia de malformaciones congénitas en niños nacidos en Suiza por fertilización in vitro (FIV) o ICSI (*intra cytoplasmic sperm injection* 'inyección intracitoplásmica de espermatozoides') desde 1982 hasta 1997 y la compararon con un grupo control. El grupo estudio comprendía un 42% de gestaciones múltiples y un 18% de gestaciones concebidas por ICSI. El resultado fue un 5,6% de pacientes con malformaciones (*odds ratio* [OR] 1,4). Este exceso de riesgo desapareció cuando se tomaron

en consideración los factores de confusión, como el año de nacimiento, la edad materna y la paridad (OR de 0,89). La OR resultó de 1,09 cuando el análisis se restringió a las gestaciones múltiples. Los niños nacidos por FIV presentaban un aumento del riesgo de defectos del tubo neural, atresia del tracto gastrointestinal y onfaloceles; en los niños nacidos por ICSI aumentaba el riesgo de hipospadias¹⁴.

La ICSI es una técnica que se ha utilizado más en los últimos años y se indica cuando hay un problema paterno de infertilidad o como alternativa a la FIV cuando ésta no ha tenido éxito. Consiste en inyectar un único espermatozoide en un ovocito en metafase II. Esta técnica se ha asociado a más malformaciones, en especial malformaciones cardiovasculares y del sistema urogenital interno^{15,16}. La utilización de células espermáticas inmaduras en procedimientos de cultivos in vitro puede resultar en anomalías cromosómicas y modificaciones genéticas¹⁷.

En varios estudios realizados sobre la ICSI se evidencia que la infertilidad paterna puede condicionar la presencia de anomalías cromosómicas estructurales o de novo relacionadas con las características de las células espermáticas. La ICSI es una técnica segura y con alta tasa de fertilización y puede realizarse un diagnóstico genético preimplantación¹⁸, pero al hacer posible la fecundación en parejas con problemas reproductivos graves puede que los niños nacidos tras esta técnica tengan anomalías con más frecuencia.

Wennerholm et al estudiaron la tasa de malformaciones congénitas en niños nacidos por ICSI. La tasa de malformaciones mayores fue del 7,6% (OR 1,75) y eran más frecuentes en gemelos. Si se compara el grupo estudio con gestaciones concebidas por FIV, la única malformación en exceso en niños nacidos por ICSI fue el hipospadias (riesgo relativo 3,0). Este aumento de incidencia de hipospadias, que también se encontró en el estudio de Ericson y Kallen, parece estar asociado a infertilidad paterna, lo que explica la asociación con la ICSI. Asimismo, en niños nacidos por FIV había una incidencia mayor de defectos del tubo neural e hidrocefalia asociados a gemelos¹⁹.

La hipótesis de este trabajo es que las modernas TRA, en especial la ICSI, implican más embarazos múltiples, más prematuridad, menor peso al nacer y más malformaciones. Los objetivos para analizar son los siguientes: 1) comparar la situación obstétrica y los resultados neonatales (prematuridad, bajo peso al nacer, enfermedad pulmonar, enfermedad neurológica, etc.), en especial las malformaciones, del grupo con reproducción asistida frente al grupo control y según las gestaciones hayan sido únicas o múltiples, y 2) comparar en el grupo de estudio la situación obstétrica y los resultados neonatales según la técnica utilizada (FIV frente a ICSI).

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio de casos y controles de los recién nacidos de embarazos obtenidos con las TRA (FIV e ICSI) en el Hospital Clínic de Barcelona nacidos entre enero de 1999 y diciembre de 2005.

Criterios de inclusión

Grupo de estudio (caso)

Se recogen datos de todos los embarazos únicos o múltiples que se concibieron mediante TRA (FIV e ICSI) en el período estudiado.

Grupo control

Por cada niño del grupo estudio (FIV e ICSI) fruto de gestación única se recoge el recién nacido inmediatamente después fruto de gestación única espontánea. Por cada niño fruto de gestación múltiple (FIV e ICSI) se recogen los gemelos o trillizos nacidos inmediatamente después fruto de gestación múltiple espontánea.

Criterios de exclusión

Enfermedad hereditaria, hijos de madres alcohólicas, drogadictas o cocainómanas e hijos de madres que han ingerido fármacos con potencial efecto teratogénico durante el embarazo.

Variables analizadas

Los datos se recogen de las historias clínicas del recién nacido y de la madre. Las variables consideradas incluyen peso al nacer, edad gestacional, prematuridad (definida como gestación inferior a 37 semanas) y bajo peso al nacer (definido como peso inferior al P10 para su edad gestacional y sexo, según las curvas de Carrascosa²⁰). Las variables analizadas en las madres incluyen la edad en años y la enfermedad obstétrica más frecuente. Las variables analizadas en el recién nacido incluyen la enfermedad neonatal más frecuente y la enfermedad relacionada con la prematuridad, la presencia de malformaciones mayores y menores y el ingreso en la unidad neonatal. Todas estas variables se incluyen en la primera columna de las tablas. Las malformaciones mayores se definen siguiendo los criterios de Smith y Holmes como aquellas malformaciones (defectos anatómicos o anomalías cromosómicas) que causan impotencia funcional o que requieren corrección quirúrgica^{21,22}. Se consideran malformaciones menores a las restantes.

Tratamiento estadístico

Inicialmente se analizó la distribución normal de las variables cuantitativas (test de Kolmogorov-Smirnov) para poder aplicar pruebas paramétricas. Si la distribución no fue normal o posteriormente se observó diferencia entre las variancias (distribución F de Snedecor), se aplicaron técnicas no paramétricas. Para describir las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar. Las categorías de las variables cualitativas se resumen como frecuencia y porcentaje. En las categorías de las variables cuantitativas, las comparaciones paramétricas se realizaron con el test t-Student y las comparaciones no paramétricas se realizaron con el test de la U de Mann-Whitney. En las categorías de las variables cualitativas, su asociación se realizó con el test de la χ^2 . Para el análisis multivariante relativo a las malformaciones se utilizó la regresión logística mediante la introducción de todas las variables independientes consideradas en el feto y en la madre en función de la variable dependiente «malformaciones mayores sí/no». El método usado fue el *forward stepwise*. De las variables con influencia independiente se calculó la OR y su intervalo de confianza (IC) del 95%.

Resultados

Las variables cuantitativas que no siguieron una distribución normal fueron la edad gestacional y los días de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Durante el período estudiado el total de fetos concebidos por técnicas FIV e ICSI realizadas en el Hospital Clínic fueron 1.547, de los que nacieron en el Hospital Clínic y se pudieron recoger sólo 499 neonatos (107 concebidos mediante FIV y 392 concebidos mediante ICSI), fruto de 333 embarazos. El grupo control lo constituyeron 432 neonatos, fruto de 304 embarazos. El apareamiento fue posible en la mayoría de las gestaciones únicas y los 9 casos que faltan se debe a que procedían de gestaciones múltiples en que un feto había fallecido, por lo que erróneamente se habían considerado como gestaciones únicas. El apareamiento

no fue posible en las gestaciones múltiples dado que un gran porcentaje de embarazos múltiples se concibe mediante técnicas FIV o ICSI y no hubo suficientes gemelos espontáneos para el apareamiento.

Objetivo 1

Los resultados globales se resumen en la [tabla 1](#). Cabe destacar que el grupo estudio (reproducción asistida) tiene las siguientes características:

- Menor peso de nacimiento, menor edad gestacional, mayor prematuridad, bajo peso al nacer y más trillizos. También hay mayor riesgo de pérdida fetal durante el embarazo.

Tabla 1 Comparación entre el grupo con reproducción asistida y el grupo control

	Grupo estudio (n = 499) ^a	Grupo control (n = 432) ^a	p ^b
Peso al nacer (g)	2.441 (737)	2.599 (795)	0,002
Edad gestacional (semanas)	36,24 (3,30)	36,87 (3,48)	0,000 ^c
Sexo varón	250 (50,1%)	209 (48,4%)	0,601
Prematuridad	240 (48,4%)	163 (38,0%)	0,001
Menores de 1.500 g	54 (10,8%)	38 (8,8%)	0,302
Bajo peso al nacer	121 (24,4%)	80 (18,6%)	0,035
<i>Embarazos múltiples</i>			
1/Recién nacidos vivos			0,000
No	176 (35,3%)	185 (42,8%)	0,000
Gemelos	248 (49,5%)	220 (51%)	0,000
Trillizos	75 (15,2%)	27 (6,3%)	0,008
2/Pérdidas fetales	18 (3,6%)	0	
En gemelos	12 (2,4%)	0	
En trillizos	6 (1,2%)	0	
3/Gestaciones	333	304	
Únicas	176	185	
Gemelares	(248+12)/2 = 130	220/2 = 110	
De trillizos	(75+6)/3 = 27(8,1%)	27/3 = 9 (2,9%)	
<i>Madre</i>			
Edad en años	33,736 (3,30)	31,21 (5,01)	0,000 ^c
Amenaza de aborto	13 (2,6%)	0	0,000
Amenaza de prematuridad	155 (31,1%)	104 (24,1%)	0,018
Enfermedad placentaria	29 (5,8%)	13 (3,0%)	0,04
Toxemia	64 (12,8%)	29 (6,7%)	0,002
Diabetes gestacional	85 (17%)	25 (5,8%)	0,000
Diabetes pregestacional	2 (0,4%)	4 (1,0%)	0,318
Hemorragias	86 (17,2%)	50 (11,6%)	0,015
<i>Recién nacido</i>			
Enfermedad pulmonar	51 (10,2%)	30 (7,0%)	0,086
Enterocolitis necrosante	3 (0,6%)	2 (0,5%)	0,783
Leucomalacia periventricular	2 (0,4%)	1 (0,2%)	0,657
Hemorragia intraventricular	8 (1,6%)	11 (2,6%)	0,298
Encefalopatía hipóxica	1 (0,2%)	2 (0,5%)	0,474
Sepsis	26 (5,2%)	14 (3,3%)	0,149
Recién nacido con malformaciones	49 (9,8%)	35 (8,1%)	0,362

Tabla 1 (continuación)

	Grupo estudio (n = 499) ^a	Grupo control (n = 432) ^a	p ^b
Mayores con/sin menores	40 (8%)	31 (7,2%)	0,630
Sólo menores	9 (1,8%)	4 (0,9%)	0,255
Otras afecciones	5 (1,0%)	7 (1,6%)	0,393
Ingreso	230 (46,4%)	128 (30,0%)	0,000
Ingreso a UCI	55 (11%)	40 (9,3%)	0,375
Muerte	8 (1,6%)	11 (2,5%)	0,310

UCI: unidad de cuidados intensivos.

^aMedia (desviación estándar) o número (%).

^bTest t-Student.

^cTest U Mann-Whitney.

Tabla 2 Malformaciones en el grupo con reproducción asistida y el grupo control

	Grupo estudio (n = 499), n (%)	Grupo control (n = 432), n (%)	p*
Malformaciones mayores con/sin menores (71)			
Neurológicas	2 (0,4)	2 (0,5)	0,876
Respiratorias	1 (0,2)	2 (0,5)	0,474
Cardiológicas	16 (3,2)	6 (1,4)	0,073
Gastrointestinales	3 (0,6)	2 (0,5)	0,783
Urinarias	8 (1,6)	13 (3,0)	0,142
Esqueléticas	18 (3,6)	8 (1,9)	0,111
Genitales	4 (0,8)	4 (0,9)	0,825
Síndromes genéticos	1 (0,2)	0	0,355
Sólo malformaciones menores (13)			
Rasgos malformativos	3 (0,7)	2 (0,5)	0,776
Apéndice preauricular	4 (0,8)	0	0,128
Labio leporino/fisura palatina	1 (0,2)	0	1,000
Nevo congénito	1 (0,2)	0	1,000
Arteria umbilical única	0	1 (0,2)	1,000
Piebaldismo	0	1 (0,2)	1,000

*Prueba de χ^2 .

- Madre: mayor edad, más amenazas de aborto y de prematuridad, enfermedad placentaria, toxemia, diabetes gestacional y hemorragias.
- Recién nacido: enfermedad neonatal y mortalidad similar con más ingresos. Al considerar separadamente los tipos de malformaciones (tabla 2) tras la reproducción asistida las cardiopatías tienden a aumentar (el 3,2 frente al 1,4%, respectivamente; p = 0,073).

Los resultados de las gestaciones únicas (176 en el grupo estudio y 185 en el grupo control) se resumen en la tabla 3. En el grupo estudio (reproducción asistida) destaca lo siguiente:

- Menor peso de nacimiento, menor edad gestacional y más prematuridad (p < 0,001).

- Madres: mayor edad, mayor amenaza de prematuridad, enfermedad placentaria y diabetes gestacional. También hay tendencia al aumento de hipertensión arterial y a hemorragias, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.
- Recién nacido: más enfermedad neonatal, sobre todo pulmonar (p = 0,046) y más ingresos en la unidad neonatal, aunque la mortalidad es similar en ambos grupos. Además, destaca un mayor número global de malformaciones (el 9,7 frente al 4,3%, respectivamente; p = 0,046) a expensas, sobre todo, de las malformaciones menores (el 2,8 frente al 0,5%, respectivamente; p = 0,087).

Los resultados de las gestaciones múltiples (323 en el grupo estudio y 247 en el grupo control) se resumen en la

Tabla 3 Comparación entre el grupo con reproducción asistida y el grupo control en las gestaciones únicas

	Grupo estudio (176 gestaciones únicas) ^a	Grupo control (185 gestaciones únicas) ^a	p ^b
Gestaciones únicas			
Peso al nacer (g)	3.031 (627)	3.241 (492)	0,000
Edad gestacional (semanas)	38,48 (2,45)	39,31 (1,38)	0,005 ^c
Sexo varón	98 (55,7%)	97 (52,4%)	0,536
Prematuridad	31 (17,6%)	7 (3,8%)	0,000
Menores de 1.500 g	6 (3,4%)	1 (0,5%)	0,048
Bajo peso al nacer	13 (7,4%)	12 (6,5%)	0,736
Madre			
Edad en años	34,53 (6,20)	30,46 (5,83)	0,000 ^c
Amenaza de aborto	3 (1,7%)	0	0,115
Amenaza de prematuridad	16 (9,1%)	5 (2,7%)	0,010
Enfermedad placentaria	14 (8,0%)	2 (1,1%)	0,002
Toxemia	14 (8,0%)	6 (3,2%)	0,050
Diabetes gestacional	25 (14,2%)	13 (7,0%)	0,026
Hemorragias	23 (13,1%)	13 (7%)	0,056
Recién nacido			
Enfermedad pulmonar	8 (4,5%)	2 (1,1%)	0,046
Hemorragia intraventricular	2 (1,1%)	0	0,147
Sepsis	6 (3,4%)	2 (1,1%)	0,135
Recién nacido con malformaciones	17 (9,7%)	8 (4,3%)	0,046
Mayores con/sin menores	12 (6,8%)	7 (3,8%)	0,197
Sólo menores	5 (2,8%)	1 (0,5%)	0,087
Otras afecciones			
Ingresos	2 (1,1%)	1 (0,5%)	0,572
Ingreso a UCI	35 (19,9%)	13 (7,1%)	0,000
Muerte	9 (5,1%)	4 (2,2%)	0,132
	0	0	

UCI: unidad de cuidados intensivos.
^aMedia (desviación estándar) o número (%).
^bTest t-Student.
^cTest U de Mann-Whitney.

tabla 4. En el grupo estudio (reproducción asistida) destaca lo siguiente:

- Ausencia de diferencia significativa en peso de nacimiento, edad gestacional, prematuridad y bajo peso al nacer.
- Madres: mayor edad, más amenaza de aborto, diabetes gestacional e hipertensión arterial.
- Recién nacido: en el grupo estudio destacan más ingresos aunque la mortalidad es similar. Ambos grupos tienen igual número de malformaciones.

Objetivo 2

Los resultados se resumen en la **tabla 5**. Cabe destacar que el subgrupo con técnica ICSI tiene las siguientes características:

- Similar edad gestacional y peso de nacimiento. Igual proporción de gestaciones únicas, de gemelos o de trillizos.
- Madre: similar edad, más diabetes gestacional y menos hemorragias. Tendencia a menor enfermedad placentaria ($p = 0,078$) pero tendencia a más pérdidas fetales en el embarazo ($p = 0,094$).
- Recién nacido: similar morbilidad neonatal, excepto tendencia a asociación a más malformaciones tras ICSI que tras FIV (el 11,0 frente al 5,6%, respectivamente; $p = 0,099$).

Al realizar una regresión logística mediante la introducción de todas las variables independientes consideradas en el feto y en la madre en función de la variable dependiente «malformaciones mayores sí/no», se incluyen en el análisis de regresión el 99,7% de los casos. Sólo el antecedente de diabetes gestacional tiene un OR de 2,267 (IC 95%, 1.268–4.051). Ninguna TRA muestra una asociación

Tabla 4 Comparación entre el grupo con reproducción asistida y el grupo control en las gestaciones múltiples

	Grupo estudio (323 gestaciones múltiples) ^a	Grupo control (247 gestaciones múltiples) ^a	p ^b
Gestaciones múltiples			
Peso al nacer (g)	2.117 (574)	2.118 (621)	0,897
Edad gestacional (semanas)	35,02 (2,97)	35,05 (3,46)	0,440 ^c
Sexo varón	152 (47,1%)	112 (45,3%)	0,684
Prematuridad	209 (65,3%)	156 (63,9%)	0,734
Menores de 1.500 g	48 (14,9%)	37 (15,0%)	0,968
Bajo peso al nacer	108 (33,8%)	68 (27,9%)	0,135
Madre			
Edad en años	33,30 (6,80)	31,78 (4,23)	0,000 ^c
Amenaza de aborto	10 (3,1%)	0	0,005
Amenaza de prematuridad	139 (43,0%)	99 (40,1%)	0,479
Enfermedad placentaria	15 (4,6%)	11 (4,5%)	0,914
Toxemia	50 (15,5%)	23 (9,3%)	0,029
Diabetes gestacional	60 (18,6%)	12 (4,9%)	0,000
Hemorragias	63 (19,5%)	37 (15%)	0,159
Recién nacido			
Enfermedad pulmonar	43 (13,3%)	28 (11,5%)	0,524
Hemorragia intraventricular	6 (1,9%)	11 (4,5%)	0,066
Sepsis	20 (6,2%)	12 (4,9%)	0,523
Recién nacido con malformaciones	32 (9,9%)	27 (10,9%)	0,691
Mayores con/sin menores	28 (8,7%)	24 (9,7%)	0,667
Sólo menores	4 (1,2%)	3 (1,2%)	0,980
Otras afecciones	3 (0,9%)	6 (2,5%)	0,147
Ingresos			
Ingreso a UCI	46 (14,2%)	36 (14,6%)	0,910
Muerte	8 (2,5%)	11 (4,5%)	0,193

UCI: unidad de cuidados intensivos.
^aMedia (desviación estándar) o número (%).
^bTest t-Student.
^cTest U de Mann-Whitney.

estadísticamente significativa al riesgo de malformaciones mayores.

Discusión

Durante el período estudiado nacieron 1.547 niños fruto de técnicas FIV e ICSI, de los que se pudieron recoger 499 niños procedentes de 333 embarazos que nacieron en el Hospital Clínic. Todos los demás niños nacieron en otros centros de España o centros del extranjero, por lo que no se pudo recoger los datos. Esta población de 499 niños se comparó con un grupo control de 432 niños nacidos en el mismo Hospital Clínic por embarazos espontáneos. El apareamiento fue posible en la mayoría de las gestaciones únicas pero no en las gestaciones múltiples, pues gran número de éstas se debieron a reproducción asistida.

Evolución del embarazo y enfermedad perinatal

Este estudio destaca que los niños concebidos por reproducción asistida, si se consideran junto con los gestaciones únicas y múltiples, tienen más riesgo de prematuridad, de bajo peso al nacer, de complicaciones obstétricas y de ser trillizos. Las madres suelen ser de mayor edad en comparación con las madres del grupo control. La mayor tasa de gestaciones de trillizos (el 8,1 frente al 2,9%) probablemente se deba al hecho de que estos embarazos son de alto riesgo y los partos tuvieron lugar en el Hospital Clínic, mientras que las gestaciones únicas y buena parte de las gestaciones múltiples se dieron a luz en otros hospitales o clínicas. Si se asume que todos los trillizos nacen en el Hospital Clínic, el porcentaje de neonatos vivos trillizos (n = 75) respecto al total de los concebidos por FIV e ICSI en el Hospital Clínic (1.547) sería del 4,8%, cifra similar al 6,3% del grupo control. El aumento de complicaciones obstétricas

Tabla 5 Comparación entre las técnicas de fertilización in vitro e inyección intracitoplásmica de espermatozoides

	Grupo FIV (107 neonatos) ^a	Grupo ICSI (392 neonatos) ^a	p ^b
Peso al nacer (g)	2.440 (690)	2.441 (751)	0,988
Edad gestacional (semanas)	36,09 (2,62)	36,28 (3,47)	0,146 ^c
Sexo varón	54 (50,5%)	196 (50%)	0,932
Prematuridad	59 (55,1%)	181 (46,5%)	0,114
Menores de 1.500 g	9 (8,4%)	45 (11,5%)	0,365
Bajo peso al nacer	26 (24,3%)	95 (24,4%)	0,979
<i>Embarazos múltiples</i>			
1/Recién nacidos vivos			
No	42 (49,3%)	134 (34,2%)	0,403
Gemelos	47 (43,9%)	201 (51,3%)	0,094
Trillizos	18 (16,8%)	57 (14,5%)	0,262
2/Pérdidas fetales	1 (0,9%)	17 (4,3%)	0,523
En gemelos	1	11	
En trillizos	0	6	
3/Gestaciones	(n = 72)	(n = 261)	
Únicas	42	134	
Gemelos	(47+1)/2 = 24	(201+11)/2 = 106	
De trillizos	18/3 = 6 (8,3%)	(57+6)/3 = 21 (8,1%)	
<i>Madre</i>			
Edad en años	34,01 (5,91)	33,66 (6,79)	0,879 ^c
Amenaza de aborto	5 (4,7%)	8 (2%)	0,130
Amenaza de prematuridad	27 (25,2%)	128 (32,7%)	0,142
Enfermedad placentaria	10 (9,3%)	19 (4,9%)	0,078
Toxemia	12 (11,2%)	52 (13,3%)	0,574
Diabetes gestacional	8 (7,5%)	77 (19,6%)	0,003
Hemorragias	33 (30,8%)	53 (13,5%)	0,000
<i>Recién nacido</i>			
Enfermedad pulmonar	8 (7,5%)	43 (11%)	0,290
Hemorragia intraventricular	1 (0,9%)	7 (1,8%)	0,534
Sepsis	4 (3,7%)	22 (5,6%)	0,439
Recién nacido con malformaciones	6 (5,6%)	43 (11,0%)	0,099
Mayores con/sin menores	5 (4,7%)	35 (8,9%)	0,151
Sólo menores	1 (0,9%)	8 (2,0%)	0,446
Otras afecciones	1 (0,9%)	4 (1,0%)	0,937
<i>Ingreso</i>			
Ingreso a UCI	7 (6,5%)	48 (12,2%)	0,111
Muerte	3 (2,8%)	5 (1,3%)	0,265

UCI: unidad de cuidados intensivos.

^aMedia (desviación estándar) o número (%).^bTest t-Student.^cTest U de Mann-Whitney.

se corresponde con lo encontrado en la literatura médica y puede deberse al alto porcentaje de embarazos múltiples en las TRA²³. Por estas razones, en este estudio se han dividido las gestaciones por FIV e ICSI en únicas y múltiples y se las ha comparado con los respectivos grupos controles.

Si se consideran las gestaciones únicas, los resultados son similares a los reportados ampliamente en la literatura médica. En un estudio que realizaron Maman et al se

compararon 169 gestaciones únicas por FIV y 656 gestaciones únicas producidas por inducción ovulatoria con 2 grupos control de gestaciones únicas espontáneas. Los 2 grupos que concibieron mediante TRA tuvieron mayor incidencia de diabetes gestacional y de hipertensión arterial. Los autores relacionaron esta alta incidencia de diabetes e hipertensión arterial con la alta prevalencia de madres con ovario poliquístico²⁴. En un metaanálisis de varios estudios

realizado en el 2004 donde se compara el pronóstico de gestaciones únicas por FIV frente a gestaciones espontáneas se encontró riesgo aumentado de prematuridad, bajo peso al nacer y riesgo de mortalidad perinatal. También la enfermedad placentaria, diabetes gestacional, preeclampsia y admisión en unidad neonatal fueron más altas en el grupo FIV²⁵; hallazgos parecidos a los de este estudio.

También, en la literatura médica las gestaciones múltiples concebidas por TRA presentan más complicaciones obstétricas y perinatales. Un estudio alemán estudió las diferencias en el pronóstico de las gestaciones múltiples concebidas por FIV con las gestaciones múltiples espontáneas. La incidencia de bajo peso al nacer y la prematuridad fue mayor en las gestaciones por FIV. Esto se realizó mediante el emparejamiento de las características maternas (edad materna, hábitos tóxicos, paridad, etc.)²⁶. También en este estudio hubo aumento de complicaciones obstétricas en las gestaciones múltiples del grupo estudio pero la incidencia de prematuridad y de bajo peso al nacer fue similar, lo que probablemente se deba a una muy adecuada atención obstétrica. En otro estudio realizado en Dinamarca se compararon 3.438 gestaciones de gemelos concebidas por FIV e ICSI con 10.362 gestaciones gemelares espontáneas. El riesgo de prematuridad y de bajo peso al nacer fue similar en las 2 muestras, al igual que en este estudio. El estudio danés destaca que los gemelos nacidos por FIV e ICSI tenían mayor riesgo de ingreso en la unidad neonatal que los gemelos del grupo control, aunque no se encontraron diferencias en mortalidad o secuelas²⁷; hallazgos idénticos a los de este estudio.

Malformaciones

En una reciente revisión que realizaron Hansen et al que analiza varios estudios sobre la incidencia de malformaciones en recién nacidos que se conciben tras FIV o ICSI se concluye que hay un incremento estadísticamente significativo del riesgo de malformaciones y de defectos al nacimiento de un 30 a un 40% y este riesgo aumenta tanto en gestaciones múltiples como en gestaciones únicas²⁸. En este estudio, los 2 grupos considerados globalmente tienen la misma incidencia de malformaciones, aunque las cardiopatías complejas tienden a ser más frecuentes en el grupo de gestaciones por FIV e ICSI. Cuando se consideran sólo las gestaciones únicas, en el grupo estudio destacan más números de malformaciones, lo que coincide con un metaanálisis de estudios de casos y controles realizado en gestaciones únicas por TRA²⁹. Al contrario, en este estudio en las gestaciones múltiples destaca un igual número de malformaciones, resultado similar también a un metaanálisis de estudios de casos y controles sobre gestaciones múltiples concebidas por FIV e ICSI en el que se encontró un riesgo aumentado de prematuridad sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en muerte perinatal, bajo peso al nacer ni malformaciones congénitas³⁰.

En este estudio la técnica ICSI respecto a la técnica FIV se asocia a recién nacidos con similar morbimortalidad neonatal pero con tendencia a presentar más malformaciones (prácticamente el doble). Las madres con técnica ICSI presentan más diabetes gestacional y menos hemorragias, con menor tendencia a enfermedad placentaria.

Varios estudios en los últimos años han demostrado un aumento de incidencia de malformaciones en niños que nacen mediante ICSI³¹. Antoni y Hamori realizaron un seguimiento de gestaciones concebidas por ICSI y encontraron una incidencia de malformaciones mayor en el 3,4% de los niños, que afectaba más al sistema cardiovascular que a otros órganos³². Un estudio reciente compara las gestaciones múltiples por ICSI con las gestaciones espontáneas; se encontró una incidencia de malformaciones más alta en los niños concebidos por ICSI, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas si eran ajustados por la edad materna³³. Al contrario, otros estudios no encuentran relación entre la técnica ICSI y el aumento de malformaciones. Bonduelle et al publicaron un estudio sobre 2.889 niños nacidos por ICSI (1.499 gestaciones únicas y 1.341 gestaciones múltiples). Se encontró una tasa de malformaciones superior al 4,2%, similar a la del grupo de niños concebidos por FIV (4,6%)³⁴. En este estudio las cifras fueron del 8,9 y del 4,7%, respectivamente, sin diferencias significativas. También en el estudio de Pinborg et al sobre una cohorte de 8.602 niños concebidos por FIV e ICSI, aparte del aumento de hipospadias en niños nacidos por ICSI, la tasa de malformaciones fue similar³⁵. Al realizar una regresión logística con los datos del estudio presente se llega a la conclusión de que ninguna de las TRA tiene influencia independiente sobre las malformaciones.

- En conclusión, la reproducción asistida se asocia a mayor prematuridad y menor peso al nacer, más gestaciones múltiples de trillizos, madres de mayor edad y aumento de enfermedad obstétrica (amenazas de aborto y de prematuridad, enfermedad placentaria, toxemia, diabetes gestacional y hemorragias). Las gestaciones únicas por FIV e ICSI presentan un aumento de malformaciones.
- La ICSI respecto a la FIV se asocia a más diabetes gestacional y menos hemorragias maternas.
- Ninguna de las TRA (FIV o ICSI) tiene influencia independientemente significativa sobre el riesgo de presentar malformaciones congénitas.

Bibliografía

1. Ludwig M. Pregnancy and birth after assisted reproductive technologies. New York: Springer; 2002. p. 127-9.
2. Doornbos ME, Maas SM, McDonnell J, Vermeiden JP, Hennekam RC. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Hum Reprod.* 2007;22:2476-80.
3. Farhi J, Fisch B. Risk of major congenital malformations associated with infertility and its treatment by extent of iatrogenic intervention. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;4:352-7.
4. Williams MA, Goldman MB, Mitterdorf R, Monson RR. Subfertility and the risk of low birth weight. *Fertil Steril.* 1991;56:668-71.
5. Jackson RA, Gibson KA, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2004;103:551-63.
6. Balasch J, Tur R, Creus M, Buxaderas R, Fabregues F, Ballesca JL, et al. Triggering of ovulation by a gonadotropin releasing hormone agonist in gonadotropin stimulated cycles for prevention of ovarian hyperstimulation syndrome and multiple pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 1994;8:7-12.
7. Romeu A, Monzó A, Fernández-Colom PJ, Oehninger S. Gestación múltiple: hasta qué punto es un problema. *Revista Iberoamericana de Fertilidad.* 2002;19:181-94.

8. Buitendijk SE. Children after in vitro fertilization. An overview of the literature. *Int J Technol Assess Hlth Carewinter*. 1999; 15:52–65.
9. Olivennes F. Avoiding multiple pregnancies in ART Double trouble: yes a twin pregnancy is an adverse outcome. *Human Reproduction*. 2000;15:1663–5.
10. Templeton A. Avoiding multiple pregnancy in ART: replace as many embryos as you like-one at time. *Hum Reprod*. 2000; 15:1662.
11. 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.
12. Hansen M, Kurinczuk JJ, 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.
13. De Mouzon J, Lancaster P. International working group for registers on assisted reproduction. *J Assist Reprod Gen*. 1997; 14:2515–55.
14. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Human Reprod*. 2001;16: 504–9.
15. Ludwing M, Katalinic A. Malformation rate fetuses and children conceived after ICSI: result of a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2002;5:171–8.
16. Mau C, Juul A, Main KM, Loft A. Children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): is there a role for paediatrician? *Acta Paediatr*. 2004;93:1238–44.
17. De Rycke M, Liebaers I, Van Steirteghem A. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: risk analysis and epigenetic inheritance. *Hum Reprod*. 2002;17:2487–94.
18. The ESHRE Capri Workshop Group. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) in 2006: evidence and evolution. *Human Reproduction Update*. 2007;13:515–26.
19. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod*. 2000;15:944–8.
20. Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S, Gussinyé M. Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24–2 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997–2002). *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:406–16.
21. Smith WD. Classification, nomenclature, and naming of morphologic defects. *J Pediatr*. 1975;87:162–3.
22. Holmes LB. Current concepts in genetics. Congenital malformations. *N Engl J Med*. 1976;295:204–7.
23. Schieve LA, Meikle SF, Ferre C, Peterson HB, Jeng G, Wilcox LS. Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Engl J Med*. 2002;346: 731–7.
24. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril*. 1998;70:240–5.
25. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551–63.
26. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JP, Willemsen WN, Visser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*. 2000;15:935–40.
27. Pinborg A, Loft A, Rasmussen S, Schmidt L, Langhoff-Roos J, Greisen G, et al. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 3438 IVF/ICSI and 10,362 non-IVF/ICSI twins born between 1995 and 2000. *Hum Reprod*. 2004;19:435–41.
28. Hansen M, Bower C, Milne E, De Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—systematic review. *Human Reproduction*. 2005;20: 328–38.
29. 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.
30. McDonald SD, Murphy K, Beyene J, Ohlsson A. Perinatal outcomes of in vitro fertilization twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193:141–52.
31. Sánchez-Albisua I, Borell-Kost S, Mau-Holzmann UA, Licht P, Krageloh-Mann I. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:129–34.
32. Antoni K, Hamori M. Distribution of foetal malformations and chromosomal disorders in 1290 ICSI newborns between 1993 and 2000. *Hum Reprod (abstract book)*. 2001;16:39.
33. Saygan-Karamursel B, Teksam O, Aksu T, Yurdakok M, Onderoglu L. Perinatal outcomes of spontaneous twins compared with twins conceived through intracytoplasmic sperm injection. *J Perinat Med*. 2006;34:132–8.
34. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, et al. Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod*. 2002;17:671–94.
35. Pinborg A, Loft A, Nyboe Andersen A. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2004;83: 1071–8.