



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



ORIGINAL

Malformaciones congénitas en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida



Y. Emergui Zrihen*, P.A. García Escribano, E.P. Escamilla Galindo, M. Armas Roca, M.A. Torres Afonso, R. García Rodríguez, R. García Delgado y M. Medina Castellano

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Complejo Hospitalario Universitario Materno Infantil (CHUIMIC), Las Palmas de Gran Canaria, España

Recibido el 10 de octubre de 2015; aceptado el 2 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 12 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Esterilidad;
Malformaciones
fetales;
Reproducción
asistida;
Resultados
perinatales

Resumen

Objetivo: Conocer la tasa de aparición de malformaciones fetales, así como los resultados perinatales adversos en pacientes estériles sometidas a técnicas de reproducción asistida.

Material y método: Estudio de casos y controles retrospectivo, en pacientes sometidas a técnica de reproducción asistida: FIV/ICSI, IAC, OVODON, en el año 2013, y un grupo control de pacientes sanas en las mismas fechas. Han sido extraídas de la base de datos de la Unidad de Reproducción Humana. Los datos de las ecografías morfológicas se obtuvieron del software Astraia. Las variables analizadas se recogieron del sistema operativo Drago. El análisis estadístico de las variables se llevó a cabo mediante SPSS 20.0.

Resultados: Se obtuvieron 619 pacientes, de las cuales se eliminaron 38 por falta de datos. Se obtuvo un mayor porcentaje de pacientes con edades entre 35-40 años en el grupo de casos, estadísticamente significativo ($p < 0,05$). La técnica más utilizada fue la FIV (55,3% de gestaciones únicas y 16,5% de gemelares). El factor masculino supone el 32,9%. Se objetivó un 1,2% de controles con PAPP-A menor de 0,3 MoM; todos los casos presentaban PAPP-A mayor de 0,3 MoM ($p < 0,05$). De las variables estudiadas, en cuanto a la aparición de malformaciones detectadas en la ecografía morfológica, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles. Hubo mayor ingreso de casos en sala de Neonatología y UCIN, y de valores menores de pH, ambos estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

Conclusión: Analizando técnicas de reproducción asistida y su relación con las malformaciones fetales no se objetivó un mayor riesgo de defectos de nacimiento entre los recién nacidos concebidos con técnicas en comparación con los de concepción espontánea.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yonittata@hotmail.com (Y. Emergui Zrihen).

KEYWORDS

Infertility;
Foetal
malformations;
Assisted
reproduction;
Perinatal outcomes

Birth defects in women undergoing assisted reproduction techniques**Abstract**

Objective: To determine the rate of occurrence of birth defects and adverse perinatal outcomes in infertile patients undergoing assisted reproduction techniques.

Material and method: We conducted a retrospective case-control study that included patients undergoing assisted reproduction techniques (IVF, ICSI, CAI, OVODON) in 2013 and a control group of healthy patients who delivered in the same dates. Patients were drawn from the database of the Human Reproduction Unit. Morphological data were obtained from Astraia ultrasound software. The data analysed were collected from the Drago operating system. The statistical analysis was conducted with the SPSS 22.0 statistical package.

Results: There were 619 patients, of which 38 were excluded due to lack of data. There was a significantly higher percentage of women aged 35-40 years ($P < .05$) in the cases group. The most frequently used technique was IVF (55.3% of single pregnancies and 16.5% of twin pregnancies). The male factor accounted for 32.9%. A total of 1.2% of controls had a PAPP-A MoM less than 0.3 and all cases showed a PAPP-A greater than 0.3 MoM ($P < .05$). There were no statistically significant differences between cases and controls in any of the variables studied in relation to defects identified in the morphological ultrasound. The cases group showed more frequent admission to the neonatology ward and neonatal intensive care unit and lower pH values; both these differences were statistically significant ($P < .05$).

Conclusion: Analysis of the different assisted reproduction techniques and their relationship to foetal malformations did not show an increased risk of defects among infants conceived with assisted reproductive techniques compared with newborns resulting from spontaneous conception.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

En las últimas décadas se ha producido un aumento muy significativo en la realización de técnicas de reproducción asistida (TRA). Este hecho ha creado un mayor interés tanto de los profesionales como de los pacientes en obtener buenos resultados perinatales, lo que ha llevado a practicar múltiples estudios acerca de las diferentes TRA y sus resultados. Aunque las TRA han evolucionado mucho en estos años y cada vez se consideran técnicas más seguras, existe una gran preocupación sobre la posibilidad de que las TRA pudieran tener efectos adversos tanto sobre el desarrollo embrio-fetal como a largo plazo. Algunos estudios hablan acerca de un riesgo mayor de malformaciones congénitas en pacientes sometidas a TRA que en la población general, aunque es un tema controvertido.

Esto nos ha llevado a realizar un estudio cuyo objetivo es analizar la incidencia de malformaciones fetales, así como los resultados perinatales, en pacientes estériles sometidas a una TRA.

Material y métodos

Se trata de un estudio de casos y controles en el que se incluyó a las pacientes sometidas a una TRA: fecundación in vitro/inyección intracitoplasmática de esperma (FIV/ICSI), inseminación artificial conyugal y donación de ovocitos en el año 2013, y un grupo control del mismo año de pacientes cuya gestación fue espontánea, elegida de forma aleatoria. La muestra del grupo de casos se extrajo de la base

de datos de la Unidad de Reproducción Humana. Los datos de las ecografías morfológicas se obtuvieron del software Astraia. Las variables y los datos analizados se recogieron de la base de datos del sistema operativo Drago, que se emplea en el hospital del que obtiene la muestra. Se llevó a cabo un análisis estadístico utilizando el programa SPSS versión 20.0. Las variables a estudio fueron: la edad materna, el número de embriones, la técnica de reproducción utilizada, la causa de esterilidad, el riesgo combinado de cromosomopatías del primer trimestre, donde se incluían los niveles de PAPP-A y β -HCG, el doppler de arterias uterinas, los resultados de la ecografía morfológica desglosando la misma en defectos del sistema nervioso central, defectos de la cara, defectos de tracto gastrointestinal, defectos renales y de las vías urinarias, defectos cardíacos, defectos torácicos, defectos en columna vertebral y, por último, defectos en extremidades. También se incluyeron el sexo y el peso del recién nacido, el resultado del test de APGAR al minuto y a los 5 min y el valor de pH arterial. Por último, la necesidad de ingreso, la unidad de ingreso (nidos, Neonatología o Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales) y el motivo del mismo.

Se consideró como valor estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Resultados

Se obtuvieron un total de 581 pacientes. De estas, 291 pacientes pertenecían al grupo de casos, de las cuales 209 se sometieron a una FIV/ICSI (71,8%), a 79 mujeres se les realizó una inseminación artificial conyugal (27,1%) y

Tabla 1 Número de embriones según la técnica de reproducción asistida

			Técnica			Total
			FIV	IAC	OVODON	
Número de embriones	Único	Recuento	161	71	2	234
		% del total	55,3	24,4	0,7	80,4
	Gemelar	Recuento	48	6	1	55
		% del total	16,5	2,1	0,3	18,9
	Trillizos	Recuento	0	2	0	2
		% del total	0,0	0,7	0,0	0,7
Total	Recuento		209	79	3	291
	% del total		71,8	27,1	1,0	100,0
			p = 0,007			

3 optaron por donación de ovocitos (1%), siendo estadísticamente significativo el mayor porcentaje de mujeres sometidas a FIV/ICSI ($p = 0,007$). El grupo control constaba de una muestra de 290 mujeres (tabla 1).

Características de la muestra

Del grupo de casos el 54,6% tenían edades comprendidas entre 35-40 años, mientras que la mayoría de los controles se situaban en el grupo de menores de 30 años (43,8%), obteniendo una $p < 0,05$.

Analizando la variable de causas de esterilidad, encontramos que la más frecuente se trataba de un factor masculino, siendo del 32,9%, seguido de una esterilidad de origen desconocido, con un 20,3%. El fallo ovárico constituye un 14,7%, y el resto se debe a otros factores, como mixto, homosexuales, mujeres solteras, enfermedades de órganos pélvicos y un 0,3% a disfunción sexual.

En el grupo de los casos se produjeron abortos espontáneos en 40 mujeres, lo que supone un 13,6% y solo una fue diagnosticada de embarazo ectópico. Así mismo, una paciente se sometió a una interrupción legal del embarazo puesto que el feto estaba afecto de una displasia esquelética de las consideradas letales. No se encontraron dichas variables en el grupo control.

De todas las técnicas, la mayoría se desarrollaron como gestaciones únicas (80,4%), seguidas de 55 gestaciones gemelares (18,9%) y 2 de trillizos (0,7%). Se objetiva un mayor número de gestaciones múltiples al comparar con la muestra del grupo control.

Malformaciones fetales y otras enfermedades

Al realizar el cribado del primer trimestre en estas pacientes pudimos observar que de la muestra obtenida, 100 mujeres no se habían realizado el cribado o lo habían realizado en otro centro y no lo aportaron. De este modo, al analizar el valor de la PAPP-A, si utilizamos como punto de corte un valor menor de 0,3 MoM para considerarla patológica, obtuvimos 6 pacientes con dicho valor patológico, que corresponden al 1,2% de aquellas que se realizaron el cribado del primer trimestre. Todas ellas correspondían a mujeres del grupo control. Los resultados de la β -HCG tampoco fueron significativos para ninguno de los grupos.

Por otro lado, encontramos en el grupo de los casos 18 pacientes que fueron diagnosticadas de arterias uterina patológicas en la semana 20, de las cuales, un tercio se normalizó al realizarse el control en la semana 24 de gestación. El 83% eran mujeres sometidas a FIV. En la muestra de controles, 8 pacientes presentaron arterias uterinas patológicas y 3 de ellas se mantuvieron patológicas en el control ecográfico realizado en la semana 24.

En cuanto a las malformaciones fetales, se describieron 14 casos del total de las pacientes sometidas a TRA (4,77%). Las más frecuentes fueron aquellas relacionadas con el cerebro y con afectación renal. Se describieron 3 casos (21,42%) de aparición de quistes en los plexos coroides y un caso (7,14%) de ventriculomegalia, todos ellos en pacientes a las que se les realizó una inseminación artificial. De las afectaciones renales, se describieron 4 casos de fetos con pielectasia (28,57%) y un caso (7,14%) de hidronefrosis, todos ellos de madres sometidas a FIV. A su vez, se describieron algunos casos de malformaciones aisladas, como un feto afecto de malformaciones esqueléticas con hipoplasia torácica de una paciente sometida a FIV que optó por una interrupción legal del embarazo; un caso de hipoplasia de hueso nasal con arteria umbilical única (paciente sometida a FIV); 2 casos (14,28%) de comunicación interventricular menor de 2 mm, en 2 pacientes con inseminación artificial conyugal, y un caso de talipes bilateral en una mujer estéril con FIV.

Como vemos, de 14 casos en los que aparecieron malformaciones congénitas, 8 pertenecían a mujeres con técnica de FIV, lo que supone un 57%, y 5 a inseminación artificial (33%).

Dentro del grupo control se objetivaron 12 casos de malformaciones fetales (4,13%) del total de dicho grupo. La afectación renal fue la más frecuente (41,66%), destacando 3 casos de pielectasia, un caso de hidronefrosis y un riñón poliquístico unilateral. Además, hubo 4 casos de malformaciones cardíacas (33,3%): 3 presentaron una comunicación interventricular, y el cuarto, el canal auriculoventricular completo, que produjo muerte fetal intrauterina. También se obtuvo un caso de feto con ventriculomegalia con quistes en plexos coroides; otro con atresia esofágica y un último con un hallazgo aislado de ausencia de hueso nasal.

De estas variables estudiadas en referencia a las malformaciones fetales, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Resultados perinatales

También analizamos los resultados perinatales del total de la muestra, aunque se descartaron 87 mujeres puesto que no conocíamos sus resultados perinatales dado que el parto se produjo en otro centro. De este modo, discriminando a estas pacientes y a aquellas en las que el embarazo no progresó, nos queda una muestra de 494 gestantes, de las cuales se registraron 3 exitus, uno perteneciente al grupo de los casos y los otros 2, al grupo control.

En cuanto a los pesos de los recién nacidos, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, con el 24% de los controles entre 3.000 y 3.500 g, así como un predominio de peso menor de 2.500 g en el grupo de los casos ($p < 0,01$).

Al analizar los resultados perinatales adversos de nuestra muestra, nos fijamos en parámetros como el APGAR al minuto y a los 5 min de vida y el pH de la arteria de cordón umbilical del feto, así como si precisaron ingreso y el motivo.

En el test de APGAR al minuto y a los 5 min no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, mientras que, por el contrario, sí las encontramos en el pH arterial, dado que solo 2 de los casos lo presentaron menor de 7.

Requirieron de ingreso hospitalario 96 recién nacidos, lo que equivale al 19,4% del total de los neonatos.

En el grupo de casos se ingresaron 68 recién nacidos, que equivale al 70,8%. Fueron ingresados en la planta de hospitalización de Neonatología 37 de ellos (54%), por bajo peso, prematuridad y riesgo infeccioso como principales motivos, mientras que 31 neonatos (46%) precisaron ingresar en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal por bajo peso y prematuridad.

En la muestra de controles ingresaron 28 recién nacidos (29,2%). De ellos, 22 fueron a la planta de hospitalización de Neonatología, correspondientes al 78,5%, siendo la causa más frecuente el riesgo infeccioso. Los 6 restantes (21,5%) necesitaron una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal por prematuridad (tabla 2).

Discusión

En los últimos años, debido al aumento de las técnicas de reproducción, se han llevado a cabo numerosos estudios comparando estas con las gestaciones espontáneas, analizando diferentes variables. Una de las que más preocupa son los resultados perinatales, así como las malformaciones fetales y otras enfermedades relacionadas con la gestación. En un artículo publicado en mayo de 2014¹ se analizaron 308.974 nacimientos, de los cuales 6.163 fueron por reproducción asistida. El número de malformaciones fetales de los embarazos espontáneos fue del 5,8%, frente al 8,3% de los nacidos mediante TRA. El aumento del riesgo se asocia a la gestación múltiple. La tasa de aborto es entre un 20 y un 34% mayor que el de la población general. El riesgo de nacimientos prematuros es el doble con respecto al resto de la población.

Los efectos de la edad materna avanzada deben tenerse en cuenta, ya que muchas mujeres que se someten a técnicas de reproducción son mayores de 35 años y tienen más probabilidades de tener complicaciones durante el embarazo. Del mismo modo, en nuestro estudio se objetiva que

Tabla 2 Variables del estudio

Variable	Rango	Casos, %	Control, %
Edad (años) $p = 0,000$	< 30	7,7	21,9
	30-34	13,1	13,3
	35-40	27,4	11,7
	> 40	1,9	3,1
PAPP-A (MoM)	$\leq 0,3$	0	1,2
	> 0,3	47,4	51,4
B-HCG (MoM)	$\leq 0,3$	1,2	2,5
	> 0,3	46	50,2
SNC	Normal	48,8	50,3
	Patológico	0,8	0,2
Cara	Normal	49,3	50,3
	Patológico	0,2	0,2
Tracto gastrointestinal	Normal	49,3	50,3
	Patológico	0,2	0,2
Sistema genitourinario	Normal	48,4	49,5
	Patológico	1,1	1
Sistema cardiaco	Normal	49,2	49,6
	Patológico	0,4	0,8
Tórax	Normal	49,3	50,5
	Patológico	0,2	0
Columna	Normal	49,4	50,4
	Patológico	0,2	0
Extremidades	Normal	49,4	50,4
	Patológico	0,2	0
Peso (g) $p = 0,000$	≤ 2.500	11,1	3,6
	2.501-3.000	10,9	13,2
	3.001-3.500	10,7	23,9
	3.501-3.999	6,5	14,2
	≥ 4.000	2	3,8

las pacientes del grupo de casos tienen una edad superior a 35 años con respecto a las controles. La tasa de aborto obtenida en nuestro estudio (13,6%) es similar a la tasa de aborto espontáneo en la población general (entre 8-20% por debajo de la semana 20)².

En los últimos años el aumento de la tasa de implantación se ha traducido en un aumento del éxito de embarazo, así como en un aumento de gestaciones múltiples. A nivel mundial, datos de 2005 muestran que la FIV presenta unas tasas de embarazo gemelar y triple en torno al 24 y 1,5%, respectivamente³. En 2011, estos datos fueron del 42,7 y 2,9%, respectivamente⁴. Así mismo, en nuestro estudio, coincidente con la literatura, las gestaciones múltiples predominaron en las FIV en relación con otras técnicas.

La PAPP-A es una glucoproteína de alto peso molecular. Sus niveles, en promedio, son más bajos en gestaciones con el síndrome de Down, actuando como marcador de como-somopatía; además, disminuye con el aumento de la edad gestacional entre las 9 y las 13 semanas. Varios estudios han examinado los efectos de TRA en los marcadores de detección del primer trimestre.

El efecto más pronunciado parece ser una disminución en los niveles séricos de PAPP-A, del orden de una reducción de 10 a 20%, en comparación con gestaciones espontáneas. Este descenso podría reflejar el deterioro de la implantación temprana en algunas formas de TRA⁵. La mayoría de los estudios también observan niveles ligeramente mayores

de β -HCG libre y ningún cambio en la translucidez nuchal de embarazos por TRA. La variabilidad en los resultados se debe, en parte, a la heterogeneidad de los tipos de TRA analizada y al tamaño muestral.

Por otro lado, se han estudiado argumentos a favor de un riesgo adicional debido al procedimiento de ICSI. En un estudio realizado en Australia con 6.163 gestaciones conseguidas mediante TRA, la odds ratio ajustada para cualquier defecto de nacimiento en embarazos de concepción asistida (513 defectos, 8,3%) en comparación con los embarazos espontáneos (17.546 defectos, 5,8%) fue de 1,47 (IC 95% 1,33 a 1,62); la odds ratio multivariable ajustada fue de 1,28 (IC 95% 1,16-1,41). La odds ratio correspondiente a ICSI (139 defectos, 9,9%) fue de 1,77 (IC 95% 1,47 a 2,12) y 1,57 (IC 95% 1,30 a 1,90). El aumento del riesgo de defectos congénitos asociados con la FIV no fue significativo después del ajuste; sin embargo, el riesgo asociado con ICSI permaneció aumentado tras el ajuste multivariante, aunque la posibilidad de un factor de confusión residual no se pudo excluir. En nuestro estudio no se realizó análisis multivariante, no diferenciando la técnica de FIV y la ICSI.

En las últimas décadas se han realizado estudios con un amplio tamaño muestral, como el estudio francés FIVNAT de 1995, con 6.879 recién nacidos tras FIV, donde la tasa de malformaciones fue del 2,8%, similar a la obtenida tras gestación espontánea. En un estudio inglés con una muestra de 1.581 recién nacidos tras TRA se muestra una tasa de malformaciones de entre un 2,2 y un 2,9% (MRC Working Party, 1990). En Bélgica, un informe de 1999⁶ que analiza 1.987 niños nacidos tras ICSI no se informó de ningún aumento en la tasa de malformaciones congénitas. En Australia y Nueva Zelanda se realiza un estudio que observa 4.260 recién nacidos tras ICSI, objetivando una tasa de malformaciones en torno a un 2,5%. Un estudio realizado en Suecia en 2001 de niños nacidos tras FIV muestra que el riesgo ligeramente aumentado (odds ratio 1,47) de malformaciones desaparece cuando se estratifica según la edad materna, la paridad y el año de nacimiento⁷. Todos estos estudios confirman nuestros hallazgos, donde no se encuentran resultados estadísticamente significativos con respecto a un aumento de malformaciones fetales en estériles.

Sin embargo, se han realizado estudios que reflejan resultados contrarios. El ejemplo de ello es un metaanálisis donde se incluyeron 56 estudios, realizado en China, que concluye que los recién nacidos concebidos mediante FIV/ICSI presentan un riesgo aumentado de defectos congénitos, sin encontrar diferencias significativas entre ambas técnicas⁸.

En relación con los resultados perinatales, una revisión de 2014 describe un aumento de parto prematuro y pretérmino, placenta previa, diabetes gestacional, preeclampsia y admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal significativamente más frecuente en el grupo de gestaciones conseguidas por FIV⁹. En relación con nuestro estudio,

podemos ver un aumento de ingreso de neonatos en Unidades de Cuidados Intensivos en la muestra de las pacientes sometidas a técnicas de reproducción. Nos hace pensar que este factor se relaciona más con el hecho de tratarse de gestaciones múltiples y los riesgos que conllevan, como la prematuridad.

Conclusiones

Analizando las diferentes técnicas de reproducción asistida y su relación con las malformaciones fetales, no se objetiva un mayor riesgo de defectos congénitos entre los recién nacidos concebidos por TRA en comparación con los recién nacidos de concepción espontánea. Por otra parte, se ha observado en nuestro estudio un aumento de la incidencia de parto pretérmino e ingreso neonatal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2012;366:1803–13.
2. Tulandi T, Al-Fozan HM. Spontaneous abortion: Risk factors, etiology, clinical manifestations, and diagnostic evaluation. *UpToDate*. 2015. Last updated: ago 26, 2013.
3. Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, de Mouzon J, Nygren KG, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: World report on assisted reproductive technology, 2005. *Fertil Steril*. 2014;101:366–78.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Assisted reproductive technology reports and resources. Disponible en: <http://www.cdc.gov/art/ARTReports.htm>
5. Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE, Neveux LM, Ehrich M, et al. DNA sequencing of maternal plasma to detect Down syndrome: an international clinical validation study. *Genet Med*. 2011;13:913–20.
6. Bonduelle M, Camus M, De Vos A, Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, et al. Seven years of intracytoplasmic sperm injection and follow-up of 1987 subsequent children. *Hum Reprod*. 1999;14 Suppl 1:243–64.
7. Ericson A, Källén B. Congenital malformations in infants born after IVF: A population-based study. *Hum Reprod*. 2001;16:504–9.
8. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;97:1331–7, e1–4.
9. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC); Reproductive Endocrinology Infertility Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC). *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28:220–50.