

Fecundación asistida

Javier Marcó Bach

Introducción

El deseo de ser padres es una aspiración hermosa y legítima. La mayoría de las parejas dan por hecho que tendrán descendencia, y pocas piensan, de antemano, que podría no suceder así. Pero cuando aparecen las dificultades para concebir se convierte en un problema difícil de afrontar. Empieza la inquietud e intensas emociones de angustia, coraje, dolor, resentimiento o depresión. También aparecen sentimientos de frustración, se sienten poco valorados, como si fueran una mercancía defectuosa, se encuentran excluidos en fiestas de familias o en la televisión. Todos estos sentimientos y emociones van a influir mucho en el proceso de decisión ante las posibilidades que existen para afrontar el problema.

El sufrimiento por la infertilidad es el mismo que en épocas anteriores. Pero ahora han cambiado algunas cosas. En primer lugar hay un mayor número de parejas que sufren infertilidad. Actualmente supera el 15%, lo que supone más de 70 millones de parejas. Las causas del incremento son la mayor edad de las parejas cuando deciden tener un hijo, que es la razón principal. Además influye el incremento de las infecciones de transmisión sexual, los abortos previos, el uso de anticonceptivos, que algunos aumentan la probabilidad de ocasionar infertilidad, el abuso de alcohol, de drogas, la presencia de algunos contaminantes ambientales, la alimentación, así como la ansiedad.

Otra cosa que ha cambiado respecto a épocas anteriores es que ahora existen más alternativas ante la infertilidad. Antes sólo tenían la posibilidad de tratamientos médicos poco efectivos y la adopción. Actualmente hay más medios de diagnóstico y tratamiento de la infertilidad, con métodos convencionales de tipo hormonal o quirúrgico, como la microcirugía de trompas. Además, existe una nueva forma de tratamiento médico y quirúrgico denominado NaProTecnología o Tecnología de Procreación Natural, desarrollada por el Dr. Thomas W. Hilgers de la Universidad de Creighton, en Omaha, Nebraska.^{1,2} Existen ya centros de NaProTecnología en varios países, habiéndose reportado una eficacia para resolver diversas patologías superior a las técnicas

convencionales y de reproducción asistida. También desde 1978 hay un nuevo camino con la fecundación in vitro (FIV), realizada por primera vez por el Dr. Robert Edwards en el Reino Unido, con el nacimiento de Louise Brown,³ habiéndose conseguido desde entonces unos 3.4 millones de nacimientos con los distintos tipos de técnicas de reproducción asistida.

Situación actual de la fecundación *in vitro* (FIV)

La FIV se presenta a las pacientes como una solución relativamente fácil y de alta eficacia. Pero la información que se les proporciona es incompleta o nula respecto al índice real de éxitos, la mortandad de embriones que implica estas técnicas, la selección embrionaria, el control de calidad de tipo pre-implantatorio y prenatal, el uso de embrones humanos sobrantes para la investigación, el costo, los problemas que tienen estas técnicas, y las posibles consecuencias adversas en las pacientes e hijos. Además no se considera el aspecto ético del medio, de forma que se justifican sólo por su fin, que es bueno, pero el fin no justifica el medio empleado.⁴

El embarazo resultante de una FIV es considerado siempre de alto riesgo, debido a la gran incidencia de problemas. La FIV está cada vez más cuestionada científicamente por el bajo índice de éxitos, la elevada mortandad de embriones que implica, y el elevado número de problemas descritos en los niños provenientes de la FIV, a pesar de existir un control de calidad pre-implantatorio y prenatal en estas técnicas. Hay alarma científica por el elevado número de defectos que se observan en los niños obtenidos por FIV. En un metaanálisis con datos de los 44 trabajos publicados entre 1990 y 2003, se obtiene que con las técnicas de reproducción asistida hay un aumento de 30% del riesgo de malformaciones mayores en los niños, respecto al embarazo natural.⁵

El objetivo de este trabajo es describir los problemas que ocasiona la FIV en las madres e hijos, y comparar su frecuencia respecto a lo que se produce en embarazos naturales, para determinar si está justificada la alarma científica existente sobre la FIV. Para ello, se analizan

Escuela de Medicina de la Universidad Panamericana

Recibido para publicación: 25 julio 2012

Aceptado para publicación: 13 agosto 2012

Correspondencia: Dr. Javier Marcó Bach

Donatello Núm. 59

03920, Insurgentes Mixcoac, México, D.F.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medicgraphic.com/cirujanogeneral>

35 trabajos publicados sobre los efectos de la FIV en las madres y los hijos entre 2004 y 2012.⁵⁻³⁹

Resultados y discusión

Los principales riesgos físicos que se describen en estos trabajos sobre las técnicas de reproducción asistida son los siguientes:

1. Síndrome de hiperestimulación ovárica en la madre: esta complicación se produce como consecuencia del tratamiento hormonal con dosis altas y repetitivas para inducir una superovulación, especialmente cuando el número de intentos ha sido excesivo. El síndrome se produce alrededor del 5% de los ciclos de estimulación ovárica. Las alteraciones que ocasiona son incremento del riesgo de trastornos en la coagulación, con tromboembolias e infartos, que a veces producen muertes. También se ha descrito inflamación ovárica, dolor pélvico, trastornos hemodinámicos, con hemoconcentración, hipovolemia, menopausia precoz, enfermedades degenerativas e inflamatorias, a veces con ascitis, que en casos severos puede llegar a producir la muerte. Además se ha observado un aumento de cáncer de mama y ginecológicos, debido a la dosis alta y repetitiva de hormonas.³³ Otros problemas menores son náusea, vómito, depresión, jaqueca, insomnio, nerviosismo, problemas visuales.¹⁹

La responsabilidad ética depende de que la paciente lo conozca, y el médico lo realice de forma adecuada, con medicamentos y dosis probadas, legales, y sin llegar a poner en riesgo voluntario a la paciente de ocasionar el síndrome de hiperestimulación ovárica. Si la estimulación ovárica se realiza con fines terapéuticos y de forma técnicamente adecuada, en sí misma es un acto con finalidad terapéutica, y por consiguiente, ético. Presupone en sí mismo un intento de ayudar al proceso fisiológico, es decir, una ayuda a la mujer hipofértil para lograr una ovulación periódica e incluso múltiple, incrementando la posibilidad de ser fecundada.

2. Riesgos a nivel obstétrico: un gran problema de la FIV son los embarazos y partos múltiples, con los consiguientes riesgos para la madre e hijo, antes y después del nacimiento. Mientras que los partos múltiples en el embarazo natural ocurren en menos del 1% de los casos, en la FIV oscila entre el 26% en Europa y el 35.4% en los EUA, que son debidos a la transferencia de varios embriones simultáneos.^{40,41} Por ello, para minimizar el problema se recomienda en la FIV la reducción embrionaria, es decir, el aborto inducido selectivo. Sin considerar los embarazos múltiples, en la FIV con embarazo único se han descrito, respecto al embarazo natural, incrementos del 115% en la probabilidad de muerte perinatal, del 40 al 50% de niños más pequeños para su edad gestacional, del 70 al 77% de nacimiento de niños con bajo peso, del 170 al 200% de niños con muy bajo peso. Además, hay un 30% más de niños con malformaciones, un 30% más de niños con parálisis cerebral, y el doble de niños prematuros.¹⁸ Los problemas son más frecuentes en los embarazos múltiples. Otro gran problema es el incremento de embarazos ectópicos, que en los EUA

representan 75,000 por año, debidos principalmente a la FIV. La técnica también implica un mayor número de abortos espontáneos, que en embarazos únicos es del 20 al 34% mayor, y en múltiples unas 2 veces superior.¹⁸

El embarazo por FIV representa siempre un mayor riesgo obstétrico para la madre respecto al embarazo natural, debido al aumento de complicaciones obstétricas y perinatales, tanto en embarazos únicos como en múltiples. A veces se atribuye al embarazo múltiple, pero se han descrito también incrementos significativos en embarazos únicos con FIV. Las pacientes requieren una atención especial durante el embarazo, de forma que es mayor el número de mujeres que requieren hospitalización, con aumento del tiempo de hospitalización y del coste respecto a los embarazos naturales.¹⁹ Además del síndrome de hiperestimulación ovárica, se han descrito aumentos, entre otros, del 55% en la frecuencia de hipertensión inducida por la gestación o preeclampsia, de diabetes mellitus gestacional, de placenta previa, de sangrado vaginal, y de hemorragias postparto.¹⁸ También es más elevada la elección de cesárea por razones obstétricas, tanto en embarazos únicos como en múltiples. Y aunque el riesgo de muerte en la madre es bajo, es el doble en las mujeres sometidas a FIV que esperan gemelos respecto al embarazo natural, y el riesgo de muerte por coágulo pulmonar es más cien veces mayor.¹⁹

3. Riesgos a nivel pediátrico: los niños de FIV tienen siempre mayores riesgos perinatales, presentando peor salud que los concebidos de forma natural, al tener más complicaciones neonatales y a medio plazo. Esto ocurre tanto en embarazos únicos como en múltiples, pero en estos últimos la incidencia de problemas es mayor. Como consecuencia, se incrementa la frecuencia de cuidados en las unidades neonatales, con más tiempo de hospitalización y mayor costo de cuidado de los niños de FIV, que hasta los 7 años de edad es 5.4 veces mayor respecto a los embarazos naturales.⁴⁴ Las causas de los problemas está en los riesgos que implican las técnicas de reproducción asistida, a los que se suman los riesgos asociados a la prematuridad, a los partos múltiples y al ser niños pequeños para su edad gestacional.

El porcentaje de defectos mayores al cabo de un año en niños concebidos de forma natural es del 4.2%, mientras que en la FIV es 9% y en la ICSI es 8.6%.⁷ Por lo tanto, existe más del doble de probabilidad de defectos mayores. Otros obtienen tasas de defectos mayores del 6.2%,¹⁰ del 8.9%,¹⁴ o aumentos del 30 al 40% respecto al embarazo natural.¹⁸ A veces se dan tasas menores de defectos congénitos en los niños de FIV. Pero se ha comprobado que el porcentaje de malformaciones de niños FIV que figuran en los Registros Nacionales de Tecnología en Reproducción Asistida (RART), que se obtienen en base a los reportes de las clínicas, es mucho menor a los Registros Nacionales de Malformaciones Congénitas (CMR). Ello se puede deber a que algunos defectos no son obvios al nacer y se diagnostican más tarde, sin que exista un seguimiento por las clínicas, o porque algunos defectos no se consideran notificables. Así, el RART de la zona oeste de Australia da un porcentaje del 2.8% de niños de FIV con defectos, mientras que el CMR da un

8.9%, lo que indica que se notifica al RART menos de un tercio de los niños con defectos.⁴² También el RART de Finlandia notifica una tasa del 1.6%, mientras que el CMR obtiene la tasa del 4.2%.⁴⁵ Algo semejante ocurre en Suecia.⁴⁶ También el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de los EUA ha advertido que el RART del país infraestima la prevalencia de defectos. En general, los RART de los distintos países notifican unas tasas de defectos mayores en niños de FIV del 1.1 al 3.9%, que son inferiores a los que aparecen en los CMR, que dan porcentajes del 4.3 al 8.9% en los niños de FIV.^{7,15}

Entre las complicaciones que se han descrito en los niños de FIV, está una mayor frecuencia, respecto a los concebidos de forma natural, de defectos cromosómicos, como trisomía 21, translocación robertsoniana; problemas neurológicos, como retraso mental, defectos graves de visión; musculoesqueléticos, como dislocación de la cadera; pulmonares, como distrés o angustia respiratoria, necesidad de oxigenoterapia o de ventilación mecánica; cardiovasculares, como ducto arteriovenoso patente, estenosis de aorta; genitourinarios, como falta de descenso de testículos, hipospadía o apertura uretral anormal en la parte inferior del pene o dentro de la vagina; gastrointestinales, como labio y paladar hendido, estenosis pilórica. También hay incremento de problemas inmunológicos, siendo niños más propensos a asma, sepsis o infecciones, artritis reumatoide; de hemangiomas o tumor de tejido vascular sanguíneo; de anomalías en los ojos y de otros tipos de displasias o malformaciones en el desarrollo.^{10,15,18,30,32,34,42} Se han descrito niños de FIV con quirnerismo y hermafroditismo, que parece deberse a la fusión de dos cigotos en las primeras etapas del desarrollo embrionario, para formar un solo individuo.⁴ También hay un aumento de muerte súbita y postnatal, que en los datos de Gran Bretaña corresponde a 125 niños nacidos por FIV al año (1.4%).⁴³

Entre las causas de los problemas que induce la FIV están las alteraciones en la impronta;⁴⁷⁻⁴⁹ el cultivo in vitro y la manipulación de embriones, que induce teratogenias al alterarse la información epigenética y la impronta; la falta de selección de gametos que implica estas técnicas, lo que es especialmente grave en la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI); las características de los progenitores, que presentan infertilidad y edad elevada; el tratamiento hormonal para inducir superovulación, que puede afectar a la maduración de los oocitos e induce a aberraciones cromosómicas; la aspiración del oocito que puede dañarlo y producir cuerpos lúteos insuficientes; los embarazos múltiples, que implica mayores riesgos para la madre e hijos.⁴

Se concluye que, en base a la gran cantidad de riesgos materno-fetales que se describen en la literatura científica sobre la FIV, está justificada la alarma científica sobre estas técnicas, sin que se informe adecuadamente a los pacientes. La FIV para algunos es un gran descubrimiento, pero para otros es una caída de la civilización, ya que el embrión se considera como un objeto producible, manipulable y destruible con el aborto. Si se generaliza el uso de embriones humanos, va a ser difícil impedir la manipulación abusiva de la raza humana, y asegurar un futuro digno y libre para la humanidad.

Referencias

1. Hilgers TW, Daly KD, Prebil AM, Hilgers SK. Cumulative pregnancy rates in patients with apparently normal fertility and fertility-focused intercourse. *J Reprod Med* 1992; 37: 864-6.
2. Hilgers TW. Medical and Surgical Practice NaProTechnology. Institute Press, Omaha, Nebraska, USA, 2004: 1243.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *The Lancet* 1978; 2: 366.
4. Marcó J, Tarasco M. En: Diez temas de reproducción asistida. Ediciones Internacionales Universitarias (EIUNSA), Madrid, 2001.
5. Rimm AA, Katayama AC, Diaz M, Katayama KP. 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.
6. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects- a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20: 328-38.
7. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. *In vitro fertilization (IVF) in Sweden: risk for congenital malformations after different IVF methods.* *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 162-9.
8. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakkevig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 696-701.
9. 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 reproduction technology. *Eur J Med Genet* 2005; 48: 5-11.
10. Olson CK, Keppler-Noreuil KM, Romitti PA, Budelier WT, Ryan G, Sparks AE, Van Voorhis BJ. *In vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects.* *Fertil Steril* 2005; 84: 1308-15.
11. Schieve LA, Rasmussen SA, Reefhuis J. Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: providing an epidemiologic context to the data. *Fertil Steril* 2005; 84: 1320-4.
12. Svensson J, Björnstähl A, Ivarsson SA. Increased risk of Silver-Russell syndrome after *in vitro* fertilization. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1163-15.
13. Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ* 2006; 333: 679.
14. Fedder J, Gabrielsen A, Humaidan P, Erb K, Ernst E, Loft A. Malformation rate and sex ratio in 412 children conceived with epididymal or testicular sperm. *Hum Reprod* 2007; 22: 1080-5.
15. Hansen M, Sullivan E, Jequier AM, Burton P, Junk S, Yovich J, Bower C. Practitioner reporting of birth defects in children born following assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2007; 22: 516-20.
16. Sanchez-Albisua I, Borell-Kost S, Mau-Holzmann UA, Licht P, Krägeloh-Mann I. Increased frequency of severe major anomalies in children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49: 129-34.
17. Spandorfer SD, Bendikson K, Dragisic K, Schattman G, Davis OK, Rosenwaks Z. Outcome of *in vitro* fertilization in women 45 years and older who use autologous oocytes. *Fertil Steril* 2007; 87: 74-6.
18. Sutcliffe AG, Ludwig M. Outcome of assisted reproduction. *The Lancet* 2007; 370: 351-59.
19. Van Voorhis BJ. Clinical practice. *In vitro* fertilization. *BJN Engl J Med* 2007; 356: 379-86.
20. Bertelsmann H, de Carvalho Gomes H, Mund M, Bauer S, Matthias K. The risk of malformation following assisted reproduction. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105: 11-7.

21. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after *in vitro* fertilization. *Fert Steril* 2008; 90: 1662-73.
22. Neelanjana M, Sabaratnam A. Malignant conditions in children born after assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Surv* 2008; 63: 669-76.
23. El-Chaar D, Yang Q, Gao J, Bottomley J, Leader A, Wen SW, Walker M. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction. *Fertil Steril* 2009; 92: 1557-61.
24. Mitsiakos G, Giougi E, Tsakalidis C, Kourtzi M, Chatzikonidis H, Karagianni P, Kolibianakis EM, Nikolaidis N. Data a case of Adams-Oliver Syndrome following *in vitro* fertilization. *Hum Reprod* 2009; 24: 1529-30.
25. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Correa A, Hobbs CA, Rasmussen SA. Assisted reproductive technology and major structural birth defects in the United States. *Hum Reprod* 2009; 24: 360-6.
26. Wennerholm, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009; 24: 2158-72.
27. Ferraretti AP, Pennings G, Gianaroli L, Natali F, Magli MC. Cross-border reproductive care: a phenomenon expressing the controversial aspects of reproductive Technologies. *Reprod Biomed Online* 2010; 20: 261-6.
28. Halliday JL, Ukoumunne OC, Baker HW, Breheny S, Jaques AM, Garrett C, Healy D, Amor D. Increased risk of blastogenesis birth defects, arising in the first 4 weeks of pregnancy, after assisted reproductive technologies. *Hum Reprod* 2010; 25: 59-65.
29. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after *in vitro* fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Ter Atol* 2010; 88: 137-43.
30. Zuppa AA, Cardiello V, Lai M, Cataldi L, D'Andrea V, Romagnoli C. ABO hemolytic disease of the fetus and newborn: an iatrogenic complication of heterologous assisted reproductive technology-induced pregnancy. *Transfusion* 2010; 50: 2102-4.
31. Fortunato A, Tosti E. The impact of *in vitro* fertilization on health of the children: an update. *Eur J Obst Gynecol Reprod Biol* 2011; 154: 125-9.
32. Giapros V, Drougia A, Asproudis I, Theocharis P, Andronikou S. Low gestational age and chronic lung disease are synergistic risk factors for retinopathy of prematurity. *Hearly Hum Dev* 2011; 87: 653-7.
33. Impicciatore GG, Tiboni GM. Ovulation inducing agents and cancer risk: review of literature. *Curr Drug Staf* 2011; 6: 250-8.
34. Konefał H, Peregud-Pogorzelski J, Hnatyszyn G, Posio V, Stepaniuk M, Kram A, Czeszyńska MB. Two histologically different tumours in a neonate born from an assisted reproductive technology pregnancy. *Gynecol Pol* 2011; 82: 705-8.
35. Metwally M, Ledger WL. Long-term complications of assisted reproductive Technologies. *Human Fertil* 2011; 14: 77-87.
36. Morken N.H. Preterm delivery in IVF versus ICSI singleton pregnancies: a national population-based cohort. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 154: 62-6.
37. Brezina PR, Zhao Y. The ethical and social issues impacted by modern assisted reproductive technologies. *Obstetric and Gynecolo Int* 2012; Article ID 686253, 7 pages- doi:10.1155/2012/686253.
38. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, Haan EA, Chan A. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012; 366: 1803-13.
39. Dupont C, Sifer C. A review of outcome data concerning children born following assisted reproductive technologies. *ISRN Obstet Gynecol* 2012; 405382.
40. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicina (2007). Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2007; 87: 1253-66.
41. De Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson D. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology. World collaborative report on Assisted Reproductive Technology, 2002. *Hum Reprod* 2009; 24: 2310-20.
42. Strömbärg B, Dahlquist G, Ericson A, Finnström O, Köster M, Stjernqvist K. Neurological sequelae in children born after *in vitro* fertilization: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 461-5.
43. Marcó FJ, Tarasco M. Fecundación *in vitro* y manipulación de embriones. En: Porter J, Villalobos J, Martínez O, Tarasco M (eds). *Introducción a la Bioética* (3^a ed.). Méndez Editores, S.A, México, Capítulo 14, 2009: 225-66.
44. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Järvelin MR. Post-neonatal hospitalization and health care costs among IVF children: a 7-year follow-up study. *Hum Reprod* 2007; 22: 2136-41.
45. Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod* 2002; 17: 2192-8.
46. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after *in vitro* fertilization in Sweden. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 37-43.
47. Lidegaard O, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting disorders after assisted reproductive technologies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 293-6.
48. Odom LN, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 517-22.
49. Arnaud P, Feil R. Epigenetic deregulation of genomic imprinting in human disorders and following assisted reproduction. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2005; 75: 81-97.