



Consideraciones anestésicas en las técnicas de reproducción asistida

Montserrat Franco Cabrera,¹ Nallieli Adaluz Lambertinez Juárez,² Mónica Yazmín Olavarría Guadarrama³

Resumen

Introducción: La infertilidad es un problema que afecta a la población a nivel mundial, por lo que a lo largo del tiempo, han surgido diferentes técnicas de reproducción asistida que facilitan la posibilidad de lograr un embarazo de manera cada vez más frecuente. Por tanto, es importante conocer a fondo las implicaciones de estas técnicas, especialmente las relacionadas con el anestesiólogo. **Objetivo:** Realizar una revisión de la literatura disponible acerca de las generalidades de las técnicas de reproducción asistida, así como las implicaciones más importantes relacionadas con la anestesiología. **Materiales:** Búsqueda en PubMed, OVID, Cochrane, ClinicalKey, Google Académico. **Conclusión:** En las técnicas de reproducción asistida debemos individualizar el manejo anestésico, ya que no existe un procedimiento anestésico de elección. Estar preparados para reconocer las complicaciones es fundamental, ya que son inherentes a este tipo de procedimientos, en cualquier momento del proceso.

Palabras clave: Reproducción asistida, infertilidad, anestesiología obstétrica, fertilización *in vitro*, sedación, analgesia, anestesia.

Summary

Introduction: Infertility is a worldwide problem; that is why, in recent years, there has been a major development of different assisted reproductive techniques that have made more and more pregnancies possible. It is extremely important for the anesthesiologist to know the implications of these techniques, especially those directly involved with anesthesia. **Objective:** To review the available and current literature regarding this aspect, focusing on the anesthesiologic considerations. **Materials:** Search in PubMed, OVID, Cochrane, ClinicalKey, Google Academic. **Conclusion:** In reproductive assisted techniques, there is no gold standard for the management of patients; therefore, we have to make decisions depending on our specific patient. Additionally, we have to be prepared for complications related to these procedures.

Key words: Assisted reproduction, infertility, obstetric anesthesia, *in vitro* fertilization, sedation, analgesia, anesthesia.

¹ Servicio de Anestesiología del Hospital Ángeles Lomas y el Hospital Ángeles Pedregal.

² Servicio de Anestesiología del Instituto de Fertilidad y Genética INGENES.

³ Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Ángeles Lomas.

Correspondencia:

Dra. Montserrat Franco Cabrera

Correo electrónico: monfran89@gmail.com

Aceptado: 14-09-2018.

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

Abreviaturas:

ADN = Ácido desoxirribonucleico.

ASRM = Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción.

CAM = Cuidados anestésicos monitorizados.

VEGF = Factor de crecimiento endotelial vascular.

FIV = Fertilización *in vitro*.

GnRh = Hormona liberadora de gonadotropina.

hCG = Gonadotropina coriónica humana.

IMC = Índice de masa corporal.

pg = Picogramos.

SIR = Relación de incidencia estandarizada.

SHO = Síndrome de hiperestimulación ovárica.

SIRA = Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

TRA = Técnica de reproducción asistida.

UI = Unidades internacionales.

INTRODUCCIÓN

Según la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción (ASRM), se denomina infertilidad a la incapacidad para lograr un embarazo después de relaciones sexuales regulares y sin protección por un año. El 85-90% de las parejas logrará el embarazo en alguno de estos doce meses; por lo tanto, la infertilidad se presenta en 10-15% de las parejas de los países desarrollados y se considera que afecta al 9% de la población a nivel mundial.¹ La posibilidad de lograr un embarazo a través de técnicas de reproducción asistida ha aumentado de 6 a 30% de 1985 a 2011,^{2,3} por lo que es cada vez más importante conocer a fondo sus implicaciones, lo que nos motivó a realizar esta revisión.

Desde la Conferencia Internacional de las Naciones Unidas sobre Población y Desarrollo en El Cairo en 1994, se considera a la infertilidad como un problema de salud pública. Sin embargo, aún son pocos los países con estrategias públicas que puedan sustentar este problema, y aquéllos en vías de desarrollo no pueden hacerlo por ser muy costoso.⁴

Cuando la pareja no ha logrado tener un embarazo, se denomina *infertilidad primaria*, y cuando la incapacidad sobreviene a un embarazo previo, *secundaria*. Cuando ha pasado el año de búsqueda del embarazo sin éxito, se sugiere iniciar una evaluación sistemática de la pareja con el fin de identificar el factor asociado con la infertilidad y cualquier comorbilidad que pueda afectar el tratamiento o el futuro embarazo. Tras esta evaluación, se podrá apreciar el factor que se encuentre alterado, como las tubas, disfunción ovulatoria, disminución de la reserva ovárica, endometriosis, factores uterinos y/o factores masculinos observados en la muestra seminal.⁵

Además, la finalidad será determinar la técnica de reproducción asistida (TRA) que mejores resultados ofrezca a la pareja en específico. Se puede llegar a requerir una modificación de gametos femeninos y masculinos que facilite o sustituya los procesos naturales. Las TRA se dividen en baja y alta complejidad según la sustitución de estos procesos.¹

En la actualidad, existe un aumento en la frecuencia de parejas que deciden el retraso de la reproductividad. Este factor no puede ser corregido con tanta facilidad por las TRA, lo que ha llevado a mayor número de tratamientos de alta complejidad (como fertilización *in vitro*), múltiples procedimientos en una misma paciente y aumento de las dosis de estimulación en pacientes con baja respuesta.¹

Las indicaciones para la fertilización *in vitro* (FIV) incluyen infertilidad inexplicable, obstrucción tubárica, infertilidad grave del factor masculino, disminución de la reserva ovárica, insuficiencia ovárica (con óvulos de donantes), adherencias uterinas o cualquier otra causa de infertilidad después de un tratamiento fallido con terapias menos invasivas.¹

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, al menos 12% de las mujeres de 15 a 44 años en edad reproductiva han reportado haber recibido algún servicio de infertilidad, desde evaluación hasta tratamiento; es decir, 7.4 millones de mujeres y sus parejas.¹

De esta manera, las técnicas de reproducción asistida contribuyen a 1.6% de todos los recién nacidos anualmente y 18.7% de los embarazos múltiples en Estados Unidos. Sin embargo, debemos tener en cuenta también los riesgos implicados: se considera que uno de cada tres embarazos puede presentar multiparidad —que se asocia con dos veces más mortalidad materna y perinatal en comparación con los embarazos únicos—,² así como aumento de la frecuencia de preeclampsia, ruptura prematura de membranas y placenta previa, y complicaciones perinatales como bajo peso al nacer y nacimientos pretérmino.⁶ Así, la tendencia actual a nivel mundial es la transferencia de un embrión único para disminuir la tasa de complicaciones asociadas al tratamiento.²

Es importante señalar que también hay aumento del riesgo de embarazos ectópicos; de hecho, ocurren cinco veces más (1.2-2%),^{2,6} lo que se relaciona con una técnica ultrasonográfica inadecuada en la transferencia o alteraciones en las tubas.⁶ También es más frecuente la existencia de embarazos heterotópicos.²

TÉCNICA DE FERTILIZACIÓN *IN VITRO*

La FIV es el procedimiento más común dentro la tecnología de reproducción asistida; su objetivo es recuperar un número de ovocitos suficientes para su fertilización.⁷ Se intenta imitar un ciclo menstrual normal, por lo que la estimulación y captura de dichos ovocitos se realizará en los primeros 14 días del ciclo, según la respuesta de la paciente. La transferencia de los preembriones obtenidos en la captura se realiza dentro de los cinco días posteriores a la ovulación, como en un ciclo natural.⁷

Esto mismo se presenta de una manera más detallada a continuación:⁷

- Estimulación hormonal
 - Hiperestimulación ovárica controlada: se inicia en los primeros días del ciclo menstrual con el objetivo de lograr el crecimiento de más de un folículo por ciclo; es decir, del folículo dominante de ese mes, pero además, de aquéllos que estaban destinados a la atresia. Existen diferentes protocolos de estimulación, pero el más utilizado en la actualidad por su practicidad y disminución de costos es el protocolo corto. Este consiste en la aplicación de gonadotropinas exógenas (150-350 unidades por

día), que varían según la respuesta esperada; dicha estimulación será de aproximadamente 11 días y se añadirá un antagonista de GnRh para evitar la ovulación espontánea.⁷

- Inducción de la ovulación
 - Cuando los folículos de ambos ovarios tengan un tamaño promedio de 18-22 mm por ultrasonido transvaginal, se realiza la inducción de la ovulación con hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), por su similitud con la hormona luteinizante.⁷
- Captura ovocitaria
 - Treinta y cuatro horas tras la aplicación de la hCG, se realiza la aspiración de los folículos mediante una guía transvaginal y con sedación endovenosa en posición de litotomía. Es importante señalar que ésta se debe hacer a tiempo para evitar la ovulación y pérdida de los ovocitos.⁷
- Fertilización
 - En el laboratorio se observan la cantidad de ovocitos obtenidos y su grado de maduración tras el inductor de ovulación; el objetivo es tener la mayor cantidad de ovocitos en metafase II. En una paciente con una respuesta ovárica normal, se espera obtener entre nueve y 15 ovocitos. Estos se mantienen en un medio de cultivo similar al líquido de las trompas de Falopio por cuatro a seis horas y se realiza la técnica de fertilización indicada para cada caso.⁷
 - Estas técnicas pueden ser desde la fertilización *in vitro* convencional (que es colocar espermatozoides alrededor del ovocito y esperar una fertilización habitual) o inyectar el espermatozoide dentro del ovocito, técnica conocida como ICSI (inyección citoplasmática de espermatozoides).⁷
 - De 19 a 21 horas después de la fertilización, se observa la formación de dos pronúcleos y la extrusión del segundo cuerpo polar.⁷
- Desarrollo
 - Se continúa en medios de cultivo el crecimiento y desarrollo de dichas células hasta el día tres (etapa de segmentación), o bien hasta el día cinco (etapa de blastocisto).⁷
- Transferencia
 - La tendencia actual es la colocación de un blastocisto único en el quinto día postcaptura ovocitaria en la cavidad endometrial bajo seguimiento ultrasonográfico y con catéter flexible. Sin embargo, existen dos tipos de transferencia: en fresco (es decir, tras la captura

ovocitaria) y diferido (cuando la transferencia se lleva a cabo luego de una desvitrificación celular).⁷

- En pacientes con transferencia en fresco, es importante recordar que debido a que se realizó una hiperestimulación ovárica controlada con niveles suprafisiológicos de estradiol, con posterior aspiración de las células de la granulosa, se tendrá que ofrecer un soporte lúteo con progesterona desde un día después de la captura y hasta las 12 semanas del embarazo.⁷
- En pacientes con transferencia diferida, al no existir un folículo dominante que sea capaz de producir progesterona tras la ovulación, se deberá ofrecer un soporte lúteo con progesterona de tres a cinco días antes de la transferencia, según el día de vitrificación celular y hasta las 12 semanas del embarazo.⁷
- No se requiere anestesia salvo en situaciones especiales.⁷

VALORACIÓN PREANESTÉSICA

Como todo procedimiento que requiere anestesia, se debe realizar una valoración de las pacientes para individualizar sus tratamientos.⁸ Es de suma importancia explicar a las pacientes y sus familiares los riesgos de los procedimientos anestésicos, aclarar las dudas que puedan presentar, obtener el consentimiento informado, e incluso, orientarlas en medidas preventivas como la reducción de peso^{9,10} o el cese de malos hábitos, ya que esto tendrá un rol en el éxito del proceso de fertilidad. Por otro lado, hay que recordar que es importante ayudarles a disminuir la ansiedad, porque en muchas ocasiones, se encuentran con desgaste emocional al no tener éxito en lograr un embarazo.⁹

En los siguientes párrafos detallaremos las situaciones más comunes que se llegan a presentar.

Enfermedades asociadas: En ocasiones, se trata de mujeres previamente sanas, por lo que no se requieren laboratorios ni estudios de imagen o gabinete. Sin embargo, no siempre es así, ya que hay pacientes con cáncer u otras enfermedades autoinmunes que se someten a estas técnicas para congelar ovocitos y evitar la infertilidad que sobreviene a los tratamientos requeridos para la enfermedad de base.^{2,9}

Una de las patologías más frecuentes dentro de los procedimientos de fertilidad es la obesidad, debido a que esta enfermedad está relacionada con alteraciones menstruales, hiperandrogenismo y síndrome de ovario poliquístico.¹⁰ En estas pacientes, debemos considerar mayores requerimientos de sedantes y vía aérea difícil. De acuerdo con Saxena,¹¹ en ellas no es útil utilizar bloqueo cervical, como en aquéllas con índice de masa corporal (IMC) normal. Refiere también que existe una relación

($r = 0.9939$) entre el aumento de IMC y el incremento en el requerimiento de propofol, y finalmente, que hay un vínculo ($r = 0.88405$) entre el aumento de IMC y el incremento de tiempo anestésico,^{10,11} lo que quizá esté asociado con la dificultad técnica mayor para la captura. Egan y sus colaboradores demostraron mayor incidencia de desaturación en estas pacientes, así como mayor dolor postoperatorio.¹⁰ Otras enfermedades asociadas con las pacientes con obesidad e infertilidad son hipotiroidismo, diabetes e hipertensión.^{9,10} El reflujo gastroesofágico es común en las mujeres obesas y puede agravarse con los niveles altos de estrógenos.

Fármacos asociados con estas técnicas: La mayoría están antiagregadas con ácido acetilsalicílico, por lo que la recomendación es suspenderlo al menos tres días antes del procedimiento.³ Existe también la posibilidad de ingesta de ansiolíticos y antidepresivos, ya que son padecimientos comunes en estas pacientes; además, éstos están agravados por los cambios hormonales a los que se someten.^{3,9} La ansiedad puede perpetuar o agravar el dolor postanestésico.¹²

Ayuno: Se debe solicitar el ayuno usual que se pide para el resto de los procedimientos. Sólo se puede optar por antiácidos previos al procedimiento por el alto riesgo de broncoaspiración ya comentado, especialmente en pacientes obesas o con alteraciones de la motilidad gástrica. Hay que tener en cuenta que la cancelación del procedimiento implica riesgo de ovulación y pérdida de los ovocitos, con un desgaste económico importante.²

TRANSANESTÉSICO

Se debe recordar que la punción y la manipulación pélvica son muy dolorosas, ya que involucran dolor en la vagina y la cápsula ovárica.^{2,9,13}

Debemos señalar que no existe una técnica ideal, por lo que se nombrarán las alternativas encontradas en la literatura.

- Está reportado que el procedimiento se puede hacer incluso bajo cuidados anestésicos monitorizados (CAM); sin embargo, debemos comentar que algunos estudios han demostrado que bajo CAM puede haber movimiento en situaciones claves, con mayor incidencia de sangrados intraabdominales y menor satisfacción de las pacientes.^{2,9}
- La revisión de Cochrane en 2013¹³ incluyó 21 estudios de 1990 a 2011, con 2,974 mujeres de 22 a 46 años de edad sometidas a punciones foliculares bajo diferentes técnicas anestésicas, dosis y fármacos; entre las primeras estaban la sedación consciente, anestesia general, acupuntura, bloqueo cervical, analgesia controlada por la paciente y anestesia regional (peridural y espinal). No se realizó un metaanálisis debido a la heterogeneidad

de los estudios. En esta revisión, se reportó que todos los estudios eran de baja calidad debido a que tenían muestras pequeñas, se usaron diferentes escalas para valorar el dolor, se hizo cegamiento únicamente en tres trabajos, había riesgo de sesgo intrínseco ya que no se analizaron las diferentes causas de infertilidad y otras diferencias entre los grupos, e inconsistencias entre los artículos. Por ello, las conclusiones que dio son pocas y abren la posibilidad a estudios subsecuentes de mayor calidad. Las conclusiones a las que llegaron en la revisión de Cochrane se mencionan a continuación. Hay menor dolor y mayores tasas de embarazos cuando se utiliza acupuntura combinada con sedación consciente que cuando sólo se utiliza sedación consciente o sedación consciente combinada con bloqueo cervical (la cual, además, reportó menor tasa de embarazos). Hay mayor número de nacidos vivos cuando se usa bloqueo cervical más acupuntura que sedación consciente más acupuntura; sin embargo, es más doloroso. No existen diferencias en las tasas de embarazos logrados en los doce estudios que analizaron esta variable, se haya utilizado anestesia general, sedación o anestesia espinal. Hay altos niveles de satisfacción en las pacientes con todas las modalidades de sedación consciente en los doce estudios analizados. La anestesia controlada por la paciente no resultó efectiva. La revisión no encontró ningún método en particular que reportara menor dolor, sólo sugiere la combinación de métodos que resultó ser mejor. La sedación con fentanilo y midazolam reportó menor náusea y vómito que propofol más midazolam. Alrededor del mundo, la técnica de sedación consciente con y sin anestesiólogo es común (en 84-95% de las ocasiones en EUA y Gran Bretaña), ya que permite la cooperación de la paciente y se ve como menos riesgosa, tratándose de procedimientos ambulatorios. Sin embargo, en Alemania se sigue utilizando anestesia general en 50% de las ocasiones.¹³

En las páginas subsecuentes de nuestra revisión analizaremos, entonces, sólo los estudios posteriores a 2011, los cuales no fueron considerados en la revisión de 2013.

- Singhal y sus colaboradores, en 2017,¹⁴ midieron el grado de satisfacción de las pacientes posteriormente a la sedación consciente y bloqueo cervical en 100 mujeres; de ellas, 86% refirió que preferían el mismo método para próximos procedimientos, lo cual concuerda con Cochrane para todas las modalidades de sedación.¹³ Por otro lado, concluyeron que si el procedimiento dura más de 12 minutos, entonces el dolor es mayor.¹⁴
- Bümen, en 2014,¹⁵ demostró mayores embarazos logrados (56.3 versus 44.7%) y más embriones trans-

feridos (2.7 versus 2.4) con anestesia general con propofol y remifentanilo comparados contra el bloqueo cervical con prilocaína. La teoría es que el útero está más relajado durante la anestesia general, por lo que la aspiración es técnicamente más sencilla.¹⁴ Sin embargo, con respecto a la anestesia general, los resultados siguen siendo contradictorios.¹⁶ En el artículo de revisión de Matsota, en 2015,¹⁶ se analizaron 13 estudios, y a pesar de que la mayoría de ellos favorecieron a la anestesia espinal, sigue habiendo resultados opuestos entre ellos, por lo que no se puede concluir si la anestesia espinal reportó mayor número de embarazos comparada con la anestesia general.¹⁶

- Lins De Oliveira, en 2016,¹⁷ reportó mejores tasas de gestación, así como ovocitos fertilizados y embriones obtenidos con el uso de fentanilo y propofol contra bloqueo cervical. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de Saxena en 2016,¹¹ en el cual se demostró que el bloqueo cervical es inefectivo como técnica única para la realización de punciones. Por otro lado, en el estudio de Rolland, de 2017,¹⁸ encontraron tasas similares de nacimiento posterior a la semana 22 de gestación en el grupo de anestesia general comparado con el de bloqueo cervical.

Sin embargo, reportaron que tras el bloqueo cervical, el dolor vaginal y abdominal experimentado es subestimado por el personal médico.¹⁸

Por lo tanto, vemos que los estudios, tal como en 2013 en el análisis de Cochrane, siguen siendo contradictorios entre sí, por lo que habrá que individualizar los manejos. Quizá la única conclusión a la que podemos llegar con respecto a este tópico es que el bloqueo cervical no es una técnica adecuada para este tipo de procedimientos, por lo que se deberá utilizar sedación, anestesia general, o bien anestesia regional (espinal).

- En estudios previos se vio que la duración del procedimiento sí está relacionada con las tasas de implantación, aunque también podría estar vinculada al tiempo de exposición de neumoperitoneo utilizado en estos estudios.^{19,20} Otra explicación sería que a mayor tiempo anestésico, mayor la supresión de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas y mayor estimulación de prolactina, lo que afecta la fase lútea y el desarrollo del endometrio.^{9,21,22}
- Klenov y sus colaboradores realizaron un estudio en 273 mujeres, donde encontraron una relación directamente proporcional entre los niveles de estrógenos y el requerimiento de propofol: por cada 100 ng/mL extra de estradiol se necesitan 2.3 mg de propofol extra.²³ Además, corroboraron la información obtenida por

Saxena,¹¹ ya que refirieron que por cada 1% de aumento en el IMC, se necesitan 14 mg adicionales de propofol.

- Se ha demostrado la existencia de propofol y tiopental en el líquido folicular,²⁴⁻²⁷ aunque sin efectos adversos aparentes en la calidad de los ovocitos o las tasas de fertilización en humanos. La recomendación es, sin embargo, que las dosis sean las menores posibles y el tiempo anestésico el más breve posible¹² para lograr la disminución de estas concentraciones, ya que en animales se ha demostrado que sí existen efectos tóxicos.²⁸⁻³¹
- En el estudio de Jarahzadeh,³² en 2014, se comparó tiopental contra propofol; en ambos grupos se utilizó también fentanilo y midazolam. Se encontró que en el grupo de propofol, el riesgo de náusea y vómito postoperatorios fue menor ($p = 0.001$) que en el grupo de tiopental, además de un menor tiempo de respuesta ante los estímulos verbales, aunque sin diferencias en los grupos en cuanto a implantación y niveles de hormona gonadotropina coriónica. Resultados similares se obtuvieron en los estudios de Huang en el año 2000³³ y Pierce en 1992.³⁴ Goutziomitrou, en 2015, halló que las tasas de fertilización eran similares entre los dos grupos, aunque el tiempo de duración de la anestesia fue mayor con tiopental, así como la incidencia de *sigultus*, mareo y broncoespasmo leve.³⁵
- El uso de óxido nitroso es controversial. Gonen³⁶ estableció que el óxido nitroso inactiva la metionina sintetasa, por lo que disminuye la cantidad de timidina disponible para la síntesis de ADN y la división celular.³⁶ Sin embargo, Beilin³⁷ no encontró efectos adversos y Hadimioglu³⁸ incluso refiere que aumentaron las tasas de fertilización con el uso de óxido nitroso, por lo que su empleo queda a discreción del anesthesiólogo.
- El uso de halogenados también es controversial. Estudios previos afirman que están contraindicados, ya que resultan en menores implantaciones y aumento en abortos; sin embargo, hay que contemplar que son estudios de 1987 a 1996 en ratones y no hay más recientes al respecto por cuestiones éticas.³⁹⁻⁴³ Otros afirman que con isoflurano no hay diferencia en las tasas de fertilidad^{12,37,44} al compararlo con sedación, por lo que este rubro sigue sin evidencias claras y su uso debería ser con precaución.⁴⁴
- El midazolam, fentanilo y remifentanilo se han encontrado en el líquido folicular; sin embargo, no se han reportado efectos adversos ni cambios en las tasas de éxito entre los ovocitos expuestos a mayores concentraciones y aquellos expuestos a menores.^{3,9,16,45,46}
- Ketamina: estudios recientes, de 2014 y 2016, demostraron que a dosis elevadas (125 mg, 250 mg, 500 mg y 1 g), la ketamina disminuyó la movilidad de los espermatozoides tras la exposición durante una

hora *in vitro*.^{47,48} Sin embargo, no redujo el número de los mismos; es decir, no tiene efecto espermicida ni afecta la capacitación, que es esencial en la fertilización.⁴⁷ La fisiopatología de este efecto se cree que es por la disminución de calcio en los canales CatSper, específicos para el flujo de calcio en los espermatozoides.⁴⁷ Sin embargo, hay que tomar en cuenta que estos trabajos se realizaron a dosis altas e *in vitro*, por lo que los resultados se deben interpretar con cautela. Por otro lado, hay estudios que han demostrado que el abuso crónico de ketamina provoca nocturia, disuria, polaquiuria y hematuria en 30% de las pacientes,^{49,50} con lo que los autores concluyen que en la exposición continua existen alteraciones genitourinarias que deben seguirse estudiando.

- Etomidato: puede interferir en la función endocrina del ovario, con un descenso brusco de 17beta-estradiol y testosterona diez minutos después de la administración.⁵¹
- Otros fármacos:
 - Antieméticos: droperidol y metoclopramida están contraindicados porque aumentan la prolactina, lo que impide la maduración de los folículos y la función del cuerpo lúteo.^{2,10,52}

COMPLICACIONES

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se considera la complicación más grave de la inducción de la ovulación; puede tener diferentes estadios, desde leve hasta grave, y ser potencialmente mortal. En lo relacionado con la gestación, se asocia con una mayor frecuencia de embarazos múltiples, abortos y embarazos ectópicos (estos últimos, con una incidencia baja de 2-5%, no mucho más alta que la esperada en embarazos espontáneos, de 1-2%).⁵³

El SHO puede ocurrir tan pronto como un día después de recibir el disparo de ovulación con HCG (SHO temprano) o más tarde (SHO tardío). La incidencia de SHO severo varía de 0.7 a 1.7% por ciclo iniciado⁵³ y es una consecuencia de la inducción de la ovulación, en donde existe sobreproducción de proteínas como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que aumenta la permeabilidad capilar. Esto resulta en fuga de líquido rico en proteínas (4.8 g/100 mL) proveniente de los ovarios hacia el tercer espacio.^{6,54,55} Posteriormente, se pueden presentar otras complicaciones, como depleción de volumen, hidrotórax, inestabilidad hemodinámica con hipotensión ortostática, taquicardia, taquipnea y oliguria.⁵⁴ El líquido puede comprimir la vena cava inferior, por lo que se pueden presentar datos de bajo gasto.⁶ Por otro lado, aumenta el riesgo de tromboembolismo, ya que existe una hemoconcentración importante, sedentarismo

por el dolor y menor fibrinólisis.⁵⁴ En este contexto, el anestesiólogo deberá considerar mayor concentración de fármaco libre, así como una incidencia de mayor dolor postoperatorio.²

En la actualidad, existen diferentes métodos para prevenir el SHO, con diferentes escalas para valorar a las pacientes que se encuentran en riesgo de presentarlo. Algunos factores predictores son una edad joven, bajo IMC, síndrome de ovario poliquístico, estradiol de disparo mayor de 3,500 pg/mL, más de 15 ovocitos aspirados o antecedentes de SHO previo.⁵⁵ Diferir la transferencia e inducir el disparo de ovulación con agonistas son dos de las herramientas más utilizadas para prevenir embarazos que podrían perpetuar el estímulo de hCG y empeorar el pronóstico.⁶

El tratamiento es, usualmente, conservador, con analgésicos y antieméticos por vía oral e ingesta de líquidos de al menos un litro al día. Se debe tener en vigilancia a la paciente con ultrasonido para ver aumento del líquido ascítico, así como del peso. Se recomiendan laboratorios para ver cambios en el hematocrito o alteraciones en los electrolíticos. Se deben evitar actividades físicas intensas por riesgo de ruptura o torsión ovárica, aunque el reposo absoluto está contraindicado.⁵⁴

El metaanálisis de Aboulghar⁵⁶ demostró que el uso profiláctico de albúmina disminuyó el riesgo de SHO, con un *odds ratio* de 0.28; es decir, previene un caso de SHO severo de cada 18, por lo que es una medida que se debería considerar en casos seleccionados.

Hay ocasiones en que se progresa a enfermedad severa, la cual se asocia a falla renal con aumento de la creatinina sérica > 1.2 mL/min y requerimiento de diálisis transitoria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), derrame pleural o pericárdico, hemorragia por ruptura ovárica, alteraciones hidroelectrolíticas (hiponatremia < 135 mEq/L e hipercalemia > 5 mEq/L), hemoconcentración > 45%, leucocitosis > 15,000/mm³, disfunción hepática y tromboembolismo.⁵⁴ En estos casos, se sugiere la administración de albúmina (25%) 50-100 g en cuatro horas, y repetir la dosis de cuatro a 12 horas después, si es que lo amerita. Los diuréticos están contraindicados de inicio, ya que agravan la hipovolemia. La hipercalemia deberá tratarse de forma convencional, con insulina y glucosa, bicarbonato y gluconato de calcio. Hay veces en que se requerirá paracentesis, o bien culdocentesis (vía vaginal) para extracción del líquido, sobre todo cuando existe compromiso pulmonar o renal. Hay que tener en mente que estas técnicas requerirán anestesia en algunos casos. Además, cuando exista derrame pleural bilateral persistente, podría optarse por toracocentesis. Por otra parte, se recomiendan medidas para la prevención de un tromboembolismo,

así como anticoagulación con heparina (5,000 UI subcutáneas cada 12 horas).⁵⁴

La frecuencia de complicaciones distintas al SHO se ha informado en muy pocos artículos; de acuerdo con Aragona, es de 0.08%,⁵⁷ y de acuerdo con Liberty,⁵⁸ de 0.5-1.5%. Dentro de las más importantes encontramos la torsión ovárica, sangrado posterior a la captura ovocitaria (0.03-0.5%), infecciones (0.02-0.3%) y algunas menos comunes, como punción iliaca, fístulas uretrovaginales y absceso.⁵⁷

En el estudio de Liberty, con 3,241 mujeres, realizado en 2010, se encontró que las pacientes delgadas (IMC 20.6 Kg/m³) con síndrome de ovario poliquístico eran más propensas a sangrados, con una *odds ratio* de 50, aunado a un aumento en el número de ovocitos capturados en comparación con la población normorrespondedora.⁵⁸ Este hecho hace pensar que estas mujeres tienen fragilidad del tejido ovárico, lo cual favorece los sangrados.⁵⁸

Otra de las complicaciones —poco frecuente, pero de gran importancia— es el hemoperitoneo. En un análisis sistemático de Nouri, en 2014,⁵⁹ se encontraron 11 estudios con 32 casos reportados que requirieron intervención quirúrgica para la resolución de hemoperitoneo por sangrado ovárico. Refieren que en 33% de los casos, se presentaron signos claros durante la primera hora tras la punción; sin embargo, la intervención quirúrgica se llevó a cabo hasta la décima hora de postoperatorio.⁵⁹ Hay pocos análisis al respecto, y es seguro que existen menos casos reportados de los que realmente hay. Posponer estos procedimientos por subestimarlos puede poner en riesgo la vida, por lo que hay que tenerlo en cuenta. Sólo una paciente fue tratada con embolización de las arterias uterinas; en el resto se utilizó laparotomía o laparoscopia. En los hallazgos encontraron de 250 a 3,000 mL de hemoperitoneo, con una media de hematocrito de 24.6%.⁵⁹

Complicaciones perinatales

Una de las principales complicaciones que se han suscitado con el TRA son los embarazos múltiples, lo que aumenta el riesgo de embarazo pretérmino y/o bajo peso al nacimiento.^{2,6} Por otro lado, la transferencia en fresco se asocia con menor peso al nacimiento, mientras que los embriones desvitrificados, con mayor peso al nacimiento.

En el análisis sistemático de Williams y sus colaboradores de 2011,⁶⁰ se analizaron 49 artículos y se llegó a la conclusión de que existe mayor riesgo de cáncer en pacientes nacidos posteriormente al uso de reproducción asistida. Este resultado es similar al trabajo de Källén en 2010,⁶¹ en el cual se estudiaron 26,692 niños en Suecia, nacidos de 1982 a 2005. En el análisis sistemático de Williams en 2013 en Gran Bretaña, se estudiaron 106,013 niños nacidos de 1992 a 2008.⁶² Se concluyó que la reproducción

asistida no está asociada con un aumento del riesgo de leucemia, retinoblastoma, tumores del sistema nervioso central ni tumores renales. Sin embargo, está vinculada con un aumento del riesgo de hepatoblastoma (SIR o relación de incidencia estandarizada de 3.64) y rhabdomyosarcoma (SIR 2.62). Los resultados con respecto al hepatoblastoma fueron similares a otros estudios más pequeños,^{63,64} y la conclusión a la que llegaron es que está relacionado con reproducción asistida debido a la asociación previamente detectada del hepatoblastoma con bajo peso al nacimiento,^{62,64} sobre todo en menores de 1,000 g.⁶²

Por otro lado, los niños nacidos con reproducción asistida tienen mayor riesgo de presentar anomalías cromosómicas leves, como el síndrome de Beckwith-Wiedemann.⁶⁵⁻⁷⁰

CONCLUSIÓN

El reciente aumento en la demanda de técnicas de reproducción asistida pone al anestesiólogo frente a un reto en cuanto al abordaje de estas nuevas formas de procreación para el ser humano, ya que, como se comentó, aún no se ha demostrado la eficacia de alguna técnica anestésica en específico. Tenemos una gran gama de opciones bajo las cuales se han realizado estos procedimientos, por lo que habrá que individualizar. Por otro lado, debemos conocer los efectos farmacológicos, biológicos y bioquímicos de los anestésicos a nivel celular en cada una de las etapas de las que constan los procesos de reproducción asistida, sin perder de vista el bienestar, seguridad y pronta recuperación de las pacientes. Debemos estar preparados, además, para reconocer las complicaciones a las cuales nos podemos enfrentar en cualquier momento del proceso, pues éstas pueden tener una aparición aguda: durante la exposición a grandes dosis de hormonas, o bien podemos enfrentarnos a enfermedades crónico-degenerativas asociadas, ya que gran parte de estas pacientes pertenece a un grupo de edad avanzada. Además, durante los mismos procedimientos anestésico-quirúrgicos se puede llegar a tener otro tipo de complicaciones, que incluso ponen en riesgo la vida. Finalmente, y no por eso menos importante, podemos llegar a tener complicaciones perinatales, que ponen en riesgo la vida tanto de la mujer como del producto logrado.

REFERENCIAS

1. Kessler LM, Craig BM, Plosker SM, Reed DR, Quinn GP. Infertility evaluation and treatment among women in the United States. *Fertil Steril.* 2013; 100 (4): 1025-1032.
2. Chestnut DH, Wong CA, Tsen LC, Ngan Kee WD, Beilin Y, Mhyre J. *Chestnut's obstetric anesthesia: principles and practice.* 5th ed. Philadelphia: Editorial Saunders; 2014. p. 1328.

3. Jain D, Kohli A, Gupta L, Bhadoria P, Anand R. Anaesthesia for *in vitro* fertilisation. *Indian J Anaesth*. 2009; 53 (4): 408-413.
4. Gaba FM. *An overview of infertility*. Reference module in biomedical research. 2015.
5. Toner JP, Coddington CC, Doody K, Van Voorhis B, Seifer DB, Ball GD et al. Society for Assisted Reproductive Technology and assisted reproductive technology in the United States: a 2016 update. *Fertil Steril*. 2016; 106 (3): 541-546.
6. Schenker JG, Ezra Y. Complications of assisted reproductive techniques. *Fertil Steril*. 1994; 61 (3): 411-422.
7. Remohí GJ, Bellver PJ, Matorras WR, Ballesteros BA, Pellicer-Martínez A. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana: aspectos clínicos*. 4a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2012.
8. Committee on Standards and Practice Parameters, Apfelbaum JL, Connis RT, Nickinovich DG; American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation et al. Practice advisory for preanesthesia evaluation: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Preanesthesia Evaluation. *Anesthesiology*. 2012; 116 (3): 522-538.
9. Sharma A, Borle A, Trikha A. Anesthesia for *in vitro* fertilization. *J Obstet Anaesth Crit Care*. 2015; 5 (2): 62-72.
10. Egan B, Racowsky C, Hornstein M, Martin R, Tsen L. Anesthetic impact of body mass index in patients undergoing assisted reproductive technologies. *J Clin Anesth*. 2008; 20 (5): 356-363.
11. Saxena D, Arya B, Dixit A, Sanwatsarkar S, Bhandari S, Agrawal P. Variations in anesthetic requirements with body mass index in patients undergoing trans vaginal oocyte retrieval. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2016; 5 (1): 135-139.
12. Ejaimi GAM, Alhindi ME, Saeed S. Anesthesia and assisted reproductive technology: a literature review. *Sudan Med Monit*. 2016; 11 (4): 129-132.
13. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, McNeil A. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction. *Cochrane Collaboration Syst Rev*. 2013; (1): CD004829.
14. Singhal H, Premkumar PS, Chandy A, Kunjummen AT, Kamath MS. Patient experience with conscious sedation as a method of pain relief for transvaginal oocyte retrieval: a cross sectional study. *J Hum Reprod Sci*. 2017; 10 (2): 119-123.
15. Bümen S, Günügen I, Firat V, Karaman S, Akdogan A, Tavmergen-Göker EN. A comparison of intravenous general anesthesia and paracervical block for *in vitro* fertilization: effects on oocytes using the transvaginal technique. *Turk J Med Sci*. 2014; 41 (5): 801-808.
16. Matsota P, Kaminioti E, Kostopanagiotou G. Anesthesia related toxic effects on *in vitro* fertilization outcome: burden of proof. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 475362.
17. Oliveira GL Júnior, Serralheiro FC, Fonseca FL, Ribeiro OD Junior, Adami F, Christofolini DM et al. Randomized double-blind clinical trial comparing two anesthetic techniques for ultrasound-guided transvaginal follicular puncture. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016; 14 (3): 305-310.
18. Rolland L, Perrin J, Villes V, Pellegrin V, Boubli L, Courbiere B. IVF oocyte retrieval: prospective evaluation of the type of anesthesia on live birth rate, pain, and patient satisfaction. *J Assist Reprod Genet*. 2017; 34 (11): 1523-1528.
19. Hayes MF, Sacco AG, Savoy-Moore RT, Magyar DM, Endler GC, Moghissi KS. Effect of general anesthesia on fertilization and cleavage of human oocytes *in vitro*. *Fertil Steril*. 1987; 48 (1): 975-981.
20. Boyers SP, Lavy G, Russell JB, DeCherney AH. A paired analysis of *in vitro* fertilization and cleavage rates of first versus last-recovered preovulatory human oocytes exposed to varying levels of 100% CO pneumoperitoneum and general anesthesia. *Fertil Steril*. 1987; 48 (6): 969-974.
21. Sarkar DK, Chiappa SA, Fink G, Sherwood NM. Gonadotropin releasing hormone surge in pro-estrous rats. *Nature*. 1976; 264 (5585): 461-463.
22. Sherwood NM, Chiappa SA, Sarkar DK, Fink G. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in pituitary stalk blood from proestrous rats: effects of anesthetics and relationship between stored and released GnRH and luteinizing hormone. *Endocrinology*. 1980; 107 (5): 1410-1417.
23. Klenov V, Reddy S, Ratnaraj J, Varaday S, Odem R, Cooper A. The correlation between serum estradiol levels and total propofol dose used for ultrasound guided follicle aspiration: moving towards a protocol based approach. *Fertility & Sterility*. 2014; 102 (3): e243.
24. Chassard D, Berrada K, Bryssine B, Guiraud M, Bouletreau P. Influence of body compartments on propofol induction dose in female patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996; 40 (8 Pt 1): 889-891.
25. Matsota P, Sidiropoulou T, Batistaki C, Giannaris D, Pandazi A, Krepi H et al. Analgesia with remifentanyl versus anesthesia with propofol alfentanil for transvaginal oocyte retrieval: a randomized trial on their impact on *in vitro* fertilization outcome. *Middle East J Anaesthesiol*. 2012; 21 (5): 685-692.
26. Soussis I, Boyd O, Paraschos T, Duffy S, Bower S, Troughton P et al. Follicular fluid levels of midazolam, fentanyl, and alfentanil during transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 1995; 64 (5): 1003-1007.
27. Endler GC, Stout M, Magyar DM, Hayes MF, Moghissi KS, Sacco AG. Follicular fluid concentrations of thiopental and thiamylal during laparoscopy for oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 1987; 48 (5): 828-883.
28. Asalili M, Thornton S, Fleming S. The effect of the anesthetic propofol on *in vitro* oocyte maturation, fertilisation and cleavage in mice. *Hum Reprod*. 1997; 12 (6): 1271-1274.
29. Depypere HT, Dhont M, De Sutter P, Vandekerckhove D. The influence of propofol on *in vitro* fertilisation in mice. *Hum Reprod*. 1991; 6 (Suppl. 1): 151.
30. Janssenswillen C, Christiaens F, Camu F, Steirteghem A. The effect of propofol on parthenogenetic activation, *in vitro* fertilisation and early development of mouse oocytes. *Fertil Steril*. 1997; 67 (4): 769-774.
31. Tatone C, Francione A, Marinangeli F, Lottan M, Varrassi G, Colonna R. An evaluation of propofol toxicity on mouse oocytes and preimplantation embryos. *Hum Reprod*. 1998; 13 (2): 430-435.
32. Jarahzadeh MH, Jouya R, Mousavi FS, Dehghan-Tezerjani M, Behdad S, Soltani HR. Propofol or thiopental sodium in patients undergoing reproductive assisted technologies: differences in hemodynamic recovery and outcome of oocyte retrieval: a randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med*. 2014; 12 (1): 77-82.
33. Huang HW, Huang FJ, Kung FT, Tsai MY, Lin H, Chang SY et al. Effects of induction anesthetic agents on outcome of assisted reproductive technology: a comparison of propofol and thiopental sodium. *Chang Gung Med J*. 2000; 23 (9): 513-519.
34. Pierce ET, Smalky M, Alper MM, Hunter JA, Amrhein RL, Pierce EC Jr. Comparison of pregnancy rates following gamete intrafallopian transfer (GIFT) under general anesthesia with thiopental sodium or propofol. *J Clin Anesth*. 1992; 4 (5): 394-398.
35. Goutziomitrou E, Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Parlapani A, Grimbizis G et al. Propofol versus thiopental sodium as anaesthetic agents for oocyte retrieval: a randomized controlled trial. *Reprod Biomed Online*. 2015; 31 (6): 752-759.
36. Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, Shapiro A, Judeiken R, Beyth Y et al. The impact of different types of anesthesia on *in vitro* fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J Assist Reprod Genet*. 1995; 12 (10): 678-682.
37. Beilin Y, Bodian CA, Mukherjee T, Andres LA, Vincent RD Jr, Hock DL et al. The use of propofol, nitrous oxide, or isoflurane does not affect the reproductive success rate following gamete intrafallopian transfer (GIFT): a multicenter pilot trial/survey. *Anesthesiology*. 1999; 90 (1): 36-41.
38. Hadimioglu N, Aydogdu Titiz T, Dosemeci L, Erman M. Comparison of various sedation regimens for transvaginal oocyte retrieval. *Fertil Steril*. 2002; 78 (3): 648-649.

39. Jennings J, Moreland K, Peterson CM. *In vitro* fertilization: a review of drug therapy and clinical management. *Drugs*. 1996; 52 (3): 313-343.
40. Matt DW, Steingold KA, Dastvan CM, James CA, Dunwiddie W. Effects of sera from patients given various anesthetics on preimplantation mouse embryo development *in vitro*. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1991; 8 (4): 191-197.
41. Chetkowski RJ, Nass TE. Isoflurane inhibits early mouse embryo development *in vitro*. *Fertil Steril*. 1988; 49 (1): 171-173.
42. Fishel S, Webster J, Faratian B, Jackson P. General anesthesia for intrauterine placement of human conceptuses after *in vitro* fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf*. 1987; 4 (5): 260-264.
43. Naito Y, Tamai S, Fukata J, Seo N, Nakai Y, Imura H et al. Comparison of endocrinological stress response associated with transvaginal ultrasound-guided oocyte pick-up under halothane anaesthesia and neurolept anaesthesia. *Can J Anaesth*. 1989; 36 (6): 633-636.
44. Wilhelm W, Hammadeh ME, White PF, Georg T, Fleser R, Biedler A. General anesthesia versus monitored anesthesia care with remifentanyl for assisted reproductive technologies: effect on pregnancy rate. *J Clin Anesth*. 2002; 14 (1): 1-5.
45. Ben-Shlomo I, Moskovich R, Katz Y, Shalev E. Midazolam/ketamine sedative combination compared with fentanyl/propofol/isoflurane anaesthesia for oocyte retrieval. *Hum Reprod*. 1999; 14 (7): 1757-1759.
46. Milanini MN, D'onofrio P, Melani-Novelli AM, Dabizzi S, Cozzi C, Evangelisti P et al. Local anesthesia versus intravenous infusion of remifentanyl for assisted reproductive technologies. A retrospective study. *Minerva Ginecol*. 2008; 60 (3): 203-207.
47. He Y, Zou Q, Li B, Chen H, Du X, Weng S et al. Ketamine inhibits human sperm function by Ca²⁺-related mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 478 (1): 501-506.
48. Absalan F, Ghannadi A, Zabihi A. The effects of different doses of ketamine on quality of normal ejaculated sperm. *Int J Fertil Steril*. 2014; 8 (2): 207-e214.
49. Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract*. 2011; 65: 27-30.
50. Chu PS, Ma WK, Wong SC, Chu RW, Cheng CH, Wong S et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int*. 2008; 102 (11): 1616-1622.
51. Heytens L, Devroey P, Camu F, Van Steirteghem AC. Effects of etomidate on ovarian steroidogenesis. *Hum Reprod*. 1987; 2 (2): 85-90.
52. Kauppila A, Leinonen P, Vihko R, Ylöstalo P. Metoclopramide-induced hyperprolactinemia impairs ovarian follicle maturation and corpus luteum function in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982; 54 (5): 955-960.
53. Klemetti R, Sevón T, Gisser M, Hemminki E. Complications of IVF and ovulation induction. *Hum Rep*. 2005; 20 (12): 3293-3300.
54. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril*. 2008; 90 (5 Suppl): S188-S193.
55. Navot D, Bergh PA, Laufer N. Ovarian hyperstimulation syndrome in novel reproductive technologies: prevention and treatment. *Fertil Steril*. 1992; 58 (2): 249-261.
56. Aboulghar M, Evers JH, Al-Inany H. Intra-venous albumin for preventing severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 2: CD001302.
57. Aragona C, Mohamed MA, Espinola MS, Linari A, Pecorini F, Micara G et al. Clinical complications after transvaginal oocyte retrieval in 7,098 IVF cycles. *Fertil Steril*. 2011; 95 (1): 293-294.
58. Liberty G, Hadassah JH, Eldar-Geva T, Latinsky B, Gal M, Margalioth EJ. Ovarian hemorrhage after transvaginal ultrasonographically-guided oocyte aspiration: a potentially catastrophic and not so rare complication among lean patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010; 93 (3): 874-879.
59. Nouri K, Walch K, Promberger R, Kurz C, Tempfer CB, Ott J. Severe haematoperitoneum caused by ovarian bleeding after transvaginal oocyte retrieval: a retrospective analysis and systematic literature review. *Reprod Biomed Online*. 2014; 29 (6): 699-707.
60. Williams C, Constantine A, Sutcliffe A. Systematic review and meta-analysis of cancer risk in children born after assisted reproduction. *Arch Dis Child*. 2011; 96 (Suppl 1): A1-A100.
61. Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by *in vitro* fertilization. *Pediatrics*. 2010; 126 (2): 270-276.
62. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MFG, Botting BJ, Wallace WH et al. Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1819-1827.
63. McLaughlin CC, Baptiste MS, Schymura MJ, Nasca PC, Zdeb MS. Maternal and infant birth characteristics and hepatoblastoma. *Am J Epidemiol*. 2006; 163 (9): 818-828.
64. Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S et al. Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics*. 2009; 124 (1): 96-104.
65. 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 (12): 3332-3337.
66. 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 (1): 156-160.
67. Maher ER, Brueton LA, Bowdin SC, Luharia A, Cooper W, Cole TR et al. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *J Med Genet*. 2003; 40 (1): 62-64.
68. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, J Amor D. Beckwith-Wiedemann syndrome and IVF: a case-control study. *Am J Hum Genet*. 2004; 75 (3): 526-528.
69. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J, Siffroi JP, Flahault A, Le Bouc Y. *In vitro* fertilization may increase the risk of Beckwith-Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN1OT gene. *Am J Hum Genet*. 2003; 72 (5): 1338-1341.
70. Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, Van De Pette M et al. Characterization of DNA methylation errors in patients with imprinting disorders conceived by assisted reproduction technologies. *Hum Reprod*. 2012; 27 (8): 2541-2548.