



Fertilización *in vitro* y evolución perinatal

In vitro fertilization and perinatal evolution

Samuel Karchmer K*

INTRODUCCIÓN

En esta era de grandes avances tecnológicos, las técnicas de reproducción asistida han evolucionado, permitiendo que en menos de cuatro décadas, se hayan logrado éxitos que no eran imaginables en el siglo pasado. El desarrollo científico en este campo ha pasado por muchas etapas, desde el inicio de la fertilización *in vitro*, en el que se realizaban ciclos naturales con la obtención de un solo embrión, hasta el desarrollo y transferencia de múltiples embriones. Esto trajo como consecuencia una mayor tasa de éxito. Sin embargo, surgió el problema del aumento en el número de embarazos múltiples de alto orden (mas de dos fetos), los cuales presentan una alta tasa de morbi-mortalidad. El embarazo de alto orden, se puede asociar con patologías que comprometen el bienestar materno y fetal como lo es la prematuridad, aborto y preeclampsia, entre otras. En la actualidad, lograr embarazos múltiples de alto orden no se considera un éxito del procedimiento, sino un fracaso.¹⁻³

Existe evidencia reciente que muestra tasas más altas de resultados adversos en embarazos únicos concebidos con fertilización *in vitro* (FIV), comparados con los concebidos espontáneamente. Actualmente, sabemos que es difícil separar los riesgos relacionados con la fertilización *in vitro* y los asociados con patología reproductiva, debido a que las pacientes de FIV, en general, tienen una edad promedio mayor, y esto se considera un factor de riesgo independiente para muchas complicaciones.³

Esta cuestión constituye un motivo de preocupación compartido entre los equipos de reproducción asistida, ginecólogos, perinatólogos, autoridades sanitarias y, cada

vez en mayor medida, por los propios pacientes. Los profesionales del ámbito de la reproducción asistida deben estar conscientes de los riesgos derivados del embarazo de alto orden fetal y de la prematuridad a la hora de la toma de decisiones encaminadas a la búsqueda eficaz de un embarazo.²

DEFINICIÓN

Se define como fertilización *in vitro* (FIV) a la técnica de reproducción asistida de alta complejidad, donde se manipulan de manera extracorpórea los gámetos (femeninos y masculinos) y embriones, con el fin de conseguir un embarazo.²

La FIV puede solucionar una gran cantidad de problemas de infertilidad, sin embargo, para que tenga éxito, los espermatozoides tienen que atravesar el *cumulus oophorus* y la zona pelúcida para llegar al oolema. Cuando existe un factor masculino severo, esto no ocurre, por lo que se debe realizar la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), procedimiento en el que, con ayuda de un micromanipulador, se introduce un espermatozoide en el citoplasma del óvulo. A pesar de ser una relativamente nueva (1992), es una técnica que, después de la FIV convencional, ha tenido el mayor impacto en el tratamiento de parejas infériles.¹

ASPECTOS HISTÓRICOS

A pesar de que la fertilización *in vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE) es un procedimiento frecuente y aceptado en el mundo actual, los comienzos no fueron sencillos. Los primeros en realizarlo en seres humanos fueron Patrick Steptoe, médico ginecobieta del Hospital Distrital de Oldham, Lancashire, al norte de Inglaterra, quien introdujo la laparoscopia en ese país y Robert Edwards, quien era embriólogo y genetista del Laboratorio de Fisiología de la Universidad de Cambridge.⁴

Edwards asistió a la reunión de la Real Sociedad de Medicina en 1968, en Londres, en donde Steptoe presentó su experiencia con el uso de laparoscopia en ginecología. Al final de la reunión, el embriólogo se acercó

* Director Médico del Hospital Ángeles Lomas. Director General del Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM). Profesor Titular de la Especialización de Ginecología y Obstetricia. División de Estudios Superiores, UNAM.

Correspondencia:

Dr. Samuel Karchmer K

Correo electrónico: skarchmerk@gmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica

al ginecoobstetra porque consideraba que ésta podía resultar la mejor opción de realizar la recuperación de ovocitos en mujeres infértilas. Esto representó el inicio de más de 20 años de colaboración entre ambos hombres, lo cual condujo al nacimiento de Louise Brown, la primera “bebé probeta” en 1978, y que finalizó con la muerte de Steptoe en 1988.^{1,4}

A pesar de lograr el éxito con este procedimiento, la tasa de embarazos era muy baja, por lo que se investigaron nuevos métodos, y en 1979, se publicó el trabajo que comentaba la primera experiencia exitosa de la transferencia tubárica de óvulos. Se trataba de una paciente con obstrucción bilateral de salpinges, a la que se le dieron inductores de ovulación y se le realizó una inseminación artificial; al día siguiente, se le practicó una laparotomía con reanastomosis, en donde se le aspiraron los ovocitos y se colocaron, junto con el líquido folicular, dentro de las salpinges operadas.

La primera publicación sobre una transferencia exitosa de óvulos y espermatozoides apareció en 1983, después de que seis pacientes con historia de enfermedad pélvica inflamatoria recibieron tratamiento de estimulación ovárica. Cuando se sospechaba que iban a ovular, se les practicó una reanastomosis tubárica y luego de realizar la capacitación espermática, se mezclaron los óvulos con los espermatozoides y se colocaron dentro de las salpinges. Con ello, se lograron dos embarazos, de los cuales sólo uno llegó a término.⁴

Cuando antes se realizaban los procedimientos de FIV-TE, con frecuencia se obtenían más embriones de los que se iban a transferir, esto representaba un grave problema porque muchos de los embriones se tenían que desechar. La solución para el excedente surgió cuando, en 1983, se publicó el trabajo sobre el primer embarazo humano, producto de la congelación de un embrión de ocho células. Debido a una complicación obstétrica, el embarazo llegó sólo a las 24 semanas de gestación. Esta técnica se perfeccionó y popularizó, por lo que en la actualidad se usa en la mayoría de los centros donde se practican técnicas de reproducción asistida.

A pesar de la que la FIV-TE representó el mayor avance en tecnología reproductiva, existían parejas con infertilidad por factor masculino severo que no se beneficiaban con este procedimiento. Esto provocó que se realizaran nuevas investigaciones y se crearan nuevos instrumentos que permitieran micromanipular los gametos. De esta manera, se comenzó a realizar la disección parcial de la zona pelúcida (PZD) del ovocito, con el fin de facilitar la entrada de los espermatozoides; luego se inyectaron espermatozoides por debajo de esta zona, a lo que se llamó inseminación subzonal (SUZI).^{2,4}

Durante esta época se pensaba que al tocar el citoplasma del ovocito se podía lesionar de manera que no se diera la fertilización, sin embargo, debido a un accidente de laboratorio se introdujo un espermatozoide en el citoplasma del óvulo y se vio que éste mantenía su capacidad reproductiva. Los primeros trabajos sobre embarazos y nacimientos mediante esta técnica se dieron a conocer en 1992, y actualmente la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) resulta un método indispensable en todas las unidades de reproducción asistida.

Con el objetivo de ayudar a las parejas en las que la capacidad ovocitaria está disminuida o ausente, se han usado óvulos de otras mujeres para lograr el éxito. Los primeros estudios donde se comenta sobre embarazos producto de la ovodonación fueron publicados en 1983 por Búster.^{2,4}

En México, la historia de la fertilización *in vitro* es reciente. En 1984, Kably y Alvarado del Congreso Mexicano hicieron el primer reporte sobre aspiración folicular para la obtención de ovocitos, y en 1988, Santos y Hernández publicaron el primer nacimiento de FIV-TE en nuestro país. En ese mismo año, se reportó el primer nacimiento por transferencia intratubaria de gametos (GIFT) por el Instituto Nacional de Perinatología, y a partir de entonces, ha habido más de 100 artículos en revistas nacionales e internacionales de autores mexicanos sobre este tema.¹

Aunque la mayoría de embarazos únicos concebidos por FIV no son complicados, existe evidencia reciente de tasas más altas de resultados adversos, comparados con embarazos únicos concebidos espontáneamente.⁵

EPIDEMIOLOGÍA

El uso incrementado de reproducción asistida (RA) en las últimas dos décadas ha permitido que miles de parejas infértilas obtengan un embarazo, lo cual representa actualmente el 1% de todos los nacimientos y 18% de los nacimientos múltiples en EUA. Los métodos de reproducción asistida incluyen todos los tratamientos en los que los ovocitos y esperma se manipulan fuera del cuerpo humano, como la fertilización *in vitro*, con o sin inyección intracitoplasmática de esperma, cultivo embrionario, diagnóstico genético preimplantatorio, transferencia de embriones congelados o frescos, y fertilización *in vitro* con donadora de ovocitos.^{2,3}

La fertilización *in vitro* se utiliza actualmente de forma amplia, representando casi cuatro millones de nacimientos en todo el mundo y más del 1% de los nacimientos en Reino Unido. En cuanto a las complicaciones presentadas en los embarazos concebidos

por FIV, desde 1985, el Australian In vitro Fertilization Collaborative Group publicó información a cerca de 244 embarazos productos de FIV, basándose en una población pequeña. Los autores demostraron un patrón emergente de incremento de pérdidas gestacionales, embarazos ectópicos y, lo más importante, un aumento de casi tres veces de parto pretérmino comparado con la población general. Los autores postularon que el incremento de morbilidad perinatal se debía a la premurez. En un estudio de caso-control realizado en 1995 por Tanbo y colaboradores, confirmaron el incremento de la morbilidad perinatal en embarazos concebidos por FIV; la mayoría de éstos eran múltiples. Recientemente, varios estudios se han dedicado a la morbilidad en embarazos únicos concebidos por FIV. Aunque la concepción de embarazos múltiples es un factor que afecta el pronóstico perinatal, factores como la edad y la paridad también son considerables.^{1,2,4,6}

Por otro lado, la mayoría de estudios epidemiológicos están de acuerdo en atribuir la FIV a defectos congénitos, con una frecuencia de alrededor 2.5%. Estas frecuencias, conviene resaltar, corresponden a la prevalencia de defectos en el recién nacido (número total de recién nacidos afectados por uno o más defectos congénitos observados en el nacimiento y durante los primeros años de vida en la población total de recién nacidos investigados), pero no reflejan en absoluto su incidencia real. Además, las cifras de prevalencia de los defectos congénitos en una población concreta sólo poseen significado si se acompañan de las circunstancias específicas de la investigación y se incluye una definición clara de la patología evaluada con una perfecta metodología. Ésta es la razón por la que las tasas disponibles pueden variar de manera importante y que su comparación pueda conducir a errores. Además, hemos de tener en cuenta el impacto que ha supuesto la posibilidad de interrumpir el embarazo tras la detección intrauterina de gran número de patologías y defectos en el embrión y el feto. Ello conlleva a un descenso en la prevalencia de defectos congénitos al nacimiento, junto con los problemas a la hora de analizar la frecuencia de cada defecto.⁵

El principal problema que tienen la inmensa mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha radica en que suelen ser observaciones puntuales o análisis de series de casos más o menos grandes, pero muy seleccionados, por lo que es difícil llegar a obtener conclusiones válidas. Igualmente, una gran proporción de los estudios epidemiológicos que se han realizado, aparte de incluir muestras pequeñas y seleccionadas, tienen múltiples problemas, tanto de diseño como de factores de confusión no controlados.²

RIESGOS PERINATALES

Primer trimestre

Las complicaciones de primer trimestre se han subdividido en embarazos múltiples, abortos, embarazos ectópicos y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

Embarazo múltiple

Existe un incremento substancial de nacimientos múltiples posterior al uso de FIV, comparado con la concepción natural (hasta del 27% en contra del 1%). Este riesgo es directamente proporcional al número de embriones transferidos. Aunque a la mayoría de los embarazos gemelares tienen un pronóstico bueno a largo plazo, existe un incremento de riesgos.^{2,7,8}

Los métodos de FIV contribuyen significativamente al parto pretérmino y a los riesgos asociados con la premurez, debido a la tasa incrementada de embarazo múltiple. Más del 30% de los embarazos de FIV son gemelares o de alto orden fetal (tres fetos en adelante) y más de la mitad (51%) de los neonatos son producto de gestaciones múltiples, lo que representa una frecuencia de 15 a 20 veces mayor que una concepción espontánea. Además, los embarazos gemelares monocigóticos monocoriónicos, que tienen riesgos perinatales adicionales, ocurren en el 1 a 4.5% de los embarazos de FIV, una tasa significativamente mayor al 0.45% observada en ovulaciones espontáneas.^{9,10}

El efecto perinatal de los embarazos triples o de alto orden fetal como resultado de FIV se mantiene presente, con el 45% de nacimientos antes de la semana 32. Sin embargo, debido a que los embarazos gemelares representan la mayor parte de los embarazos múltiples en FIV, su efecto perinatal y de morbilidad infantil es aún más evidente. En comparación con los embarazos únicos concebidos por FIV, los gemelares tienen, en promedio, una edad al nacimiento menor de tres semanas de gestación y un peso promedio al nacer menor de 800 a 1,000 g.

En el Danish National Birth Cohort, el riesgo de parto pretérmino (menor a 37 semanas de gestación) en gemelos concebidos por FIV fue de 10 veces mayor, y el riesgo de parto pretérmino temprano (menor de 32 semanas de gestación) fue de siete veces mayor que en los embarazos únicos concebidos por FIV.³

La mortalidad perinatal está duplicada en los embarazos gemelares concebidos por FIV comparada con los embarazos únicos, pero el seguimiento a largo plazo de estos embarazos es difícil de interpretar, debido a limitaciones metodológicas.

Aunque el pronóstico de los embarazos gemelares concebidos por FIV es peor que los embarazos únicos conce-

bidos por FIV comparado con los gemelares espontáneos, este pronóstico no difiere. La incidencia de prematurez, el bajo peso al nacer y ser pequeño para la edad gestacional son similares; la mortalidad perinatal disminuye en los gemelos concebidos por FIV. También no existe diferencia en la frecuencia de anomalías congénitas.²

La American Society for Reproductive Medicine (ASRM) y la Society of Assisted Reproductive Technology han publicado recientemente guías para limitar el número de embriones transferidos por ciclo, a fin de reducir la tasa de embarazos múltiples. Varios centros europeos han demostrado la eficacia de la transferencia electiva de un solo embrión con el objetivo de evitar la incidencia de embarazo múltiple, manteniendo tasas de embarazo aceptables en pacientes con buen pronóstico.⁵

Las pacientes consideradas con buen pronóstico para la transferencia de un solo embrión incluyen a mujeres menores de 35 años que se encuentran en su primer ciclo de FIV, con embriones de buena calidad morfológica y con suficientes embriones de calidad para criopreservación. Sin embargo, a pesar de que la transferencia de un solo embrión es más frecuente en Europa, en el 2002 esto ha representado sólo el 13.7% de los procedimientos.³

Abortos

La pérdida espontánea de embarazos en el primer trimestre es mayor en los embarazos concebidos por FIV. La causa no se ha establecido completamente, pero intervienen factores coexistentes como enfermedad tubaria, anomalías uterinas, factores trombofílicos y endometriosis. El incremento de la edad materna y de las aberraciones cromosómicas son factores importantes. En una revisión de 2,705 ciclos de FIV en mujeres mayores de 40 años, Klipstein et al. encontraron una tasa global de aborto espontáneo del 32.6 (23.9-66.7%).⁵

El estudio de Sala y colaboradores reportaron una mayor tasa de aborto espontáneo en embarazos únicos concebidos por FIV/ICSI (OR 5.0; IC_{95%} 2.2-11.9) comparado con embarazos gemelares concebidos por FIV (OR 3.0; IC_{95%} 1.9-9.9). Estos autores concluyeron que una mayor tasa de implantación pudiera reflejar una mejor función uterina. Papanicolaou y colaboradores demostraron que las pérdidas gestacionales tempranas son mayores después de una transferencia de un embrión de tres días (26.8%) en comparación con la transferencia de un embrión en blastocisto (17.2%). Esta diferencia puede ser resultado de la selección subóptima de embriones y de la asincronía entre el endometrio y el embrión.^{2,3,6}

El diagnóstico genético preimplantatorio (DGP) y el tamizaje genético preimplantatorio (TGP) de embriones son estudios recién acoplados a las técnicas de reproducción asistida. Munne y colaboradores compararon la tasa

espontánea de aborto después de DGP y reportaron una tasa promedio de aborto menor en el grupo de DGP en comparación con el grupo que no se realizó DGP.¹¹

Embarazo ectópico

Uno de los múltiples factores implicados en el aumento de la incidencia de embarazo ectópico es la técnica de reproducción asistida. Las series más actuales de estudios multicéntricos señalan una incidencia de 4-6% en la FIV, lo cual triplica la incidencia de esta patología en la población general. En todas las series publicadas, la localización más frecuente es la tubárica.¹²

La incidencia de embarazo ectópico es de 1.1% en el Reino Unido, y se ha mantenido estático en los recientes años. Once defunciones debidas a ectópicos rotos fueron reportadas; de éstas, siete fueron extrauterinos y cuatro cornuales. El embarazo cornual representa un 2 a 4% de los embarazos ectópicos y tiene una mortalidad del 2 a 2.5%. La incidencia de embarazo ectópico en mujeres en tratamientos de FIV depende de la presencia de patología tubárica, endometriosis y otros factores no tubáricos. Clayton et al. reportaron una incidencia del 2.1% de concepciones ectópicas en un estudio de 94,118 embarazos concebidos por FIV.^{2,12,13}

La incidencia de embarazo heterotópico es mayor en las pacientes en las que se les realiza una FIV (0.7-1.2%) que en las embarazadas espontáneamente (0.15%). En esos casos, se recomienda la inyección de metotrexate o de cloruro de potasio dentro del saco gestacional. Con ello se logra la desaparición del embarazo ectópico sin alterar el intrauterino.

Los mecanismos por los cuales los embriones pueden llegar a la luz tubárica son los siguientes:

1. **Volumen del medio de cultivo.** El volumen durante la transferencia desempeña un papel de migración de embriones. Se aumenta el riesgo con volúmenes superiores a los 80-90 microlitros.¹³
2. **Manipulación uterina.** Puede ser en el fondo en el cérvix y producir contracciones uterinas, movilizando los embriones hacia las tubas uterinas.
3. **Localización de la transferencia.** Si se realiza en el fondo uterino, aumenta las posibilidades de migración.

Otros factores que pueden contribuir al embarazo ectópico son:

1. **Patología tubárica.** Existe una alta incidencia de factor tubárico patológico entre las pacientes sometidas a FIV. Esta distorsión anatómica de las trompas implica la alteración de su correcta funcionalidad. Por otra

- parte, el antecedente de salpingectomía representa un importante factor de riesgo para sufrir embarazo ectópico cornual homolateral.
- Volumen ovárico.** La distorsión anatómica transitoria de las trompas como consecuencia del aumento de volumen de los ovarios, tras la estimulación, también podría desempeñar un factor de riesgo importante.^{2,12}
 - Estrógenos.** Existen algunos estudios que indican un efecto nocivo de altos niveles de estrógenos sobre el peristaltismo tubárico.
 - Progesterona.** También se ha señalado que la elevación prematura de progesterona en los ciclos de estimulación ovárica podría desempeñar un papel predisponente, ya que favorecería la apertura del istmo tubárico y la relajación del miosálpinx.²

HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) se considera una complicación iatrogénica de la FIV, el cual pone en peligro la vida de la paciente; constituye una patología compleja y multiorgánica en su forma severa. Abramov et al., en 1998, demostraron tasas altas de gestación múltiple, aborto espontáneo (29.8%), prematuridad (44%), bajo peso al nacer (62.1%), hipertensión inducida por el embarazo (13.2%), diabetes gestacional (5.9%), DPPNI (4.4%) y cesárea (44.1%) en embarazos complicados por SHO.³

Recientemente, se ha demostrado que el pronóstico de los embarazos complicados con SHO no difiere mucho de los embarazos concebidos por FIV. En años recientes, se ha utilizado metformina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. La coadministración de metformina con FIV no mejora el pronóstico del embarazo ni la tasa de nacidos vivos, pero reduce el riesgo de SHO (OR 0.21; IC_{95%} 0.11-0.41).³

SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

Placenta previa

En 1995, Verlaenen et al. observaron un incremento de cuatro veces de placenta previa en 140 embarazos concebidos por FIV comparado con controles. Recientemente, Romundstad y et al. reportaron, en un estudio realizado en Noruega, un incremento de seis veces de placenta previa en embarazos únicos concebidos por RA comparados con embarazos concebidos espontáneamente. Entre estas mujeres, el riesgo de placenta previa fue de tres veces en embarazos concebidos por FIV comparado con concepciones espontáneas. Los

autores sugirieron que una proporción importante era atribuible a las técnicas de reproducción asistida. La colocación de los embriones en la mitad inferior de la cavidad uterina y los movimientos miometrales originados en el fondo uterino que se dirigen hacia el cérvix durante la fase secretora temprana pueden ocasionar la implantación del embrión en la parte inferior del útero.¹⁴⁻¹⁶

Hipertensión gestacional y desprendimiento placentario

La asociación entre la preeclampsia y la FIV fue descrita en 1992 por Tan y colaboradores. En 1998, fue comentada por Maman y, en 2004, por Jackson. Shevell et al. reportaron un incremento de 2.7 veces de preeclampsia en embarazos concebidos por FIV. En su revisión, Allen y Wilson reportaron un incremento de dos veces hipertensión gestacional y de desprendimiento placentario en mujeres con embarazos concebidos por FIV, en comparación con controles. Este postulado menciona que existe una diferencia en la formación del corion cuando el embrión madura *in vitro*, causando una placentación anormal, tanto en localización como en función. No obstante, no existe hasta el momento evidencia que sugiera que el proceso de FIV por sí mismo contribuya a estas alteraciones. La paridad y edad materna también son factores que incrementan el riesgo de estas enfermedades.

Las madres con embarazos gemelares concebidos por FIV o FIV/ICSI tienen un mayor riesgo de hipertensión gestacional comparados con embarazos únicos concebidos por FIV o FIV/ICSI. Las mujeres que concibieron con donación de ovocitos tienen mayor riesgo de diabetes gestacional e hipertensión gestacional, lo cual puede ser un fenómeno asociado con la edad.^{3,6,15,17}

Recientemente Woldringh et al. asociaron la reserva ovárica disminuida con preeclampsia y demostraron que la capacidad de respuesta de los ovarios a la estimulación con FSH en un ciclo de FIV está asociada con un incremento de incidencia de preeclampsia en un embarazo subsecuente.⁵

Diabetes gestacional

Allen y Wilson reportaron un incremento de dos veces mayor en diabetes gestacional en embarazos concebidos por tratamientos de reproducción asistida.

Vía de resolución del embarazo

Algunos autores han sugerido un incremento de la tasa de cesárea en embarazos concebidos por FIV. Shevell encontró una incidencia de dos veces de cesárea en este tipo de pacientes. Este hallazgo se complementa con el de Allen y

Wilson, quienes demostraron un incremento de dos veces de la tasa de inducción de parto en embarazos únicos y gemelares concebidos por FIV/ICSI en comparación con concepciones espontáneas. Kallen utilizó el registro nacional de nacimientos sueco para identificar a los embarazos concebidos por FIV entre 1982 y 2001. Ellos demostraron que las intervenciones como la cesárea (OR 1.38; IC_{95%} 1.32-1.43) y la inducción de parto (OR 1.37; IC_{95%} 1.29-1.46) eran más frecuentes en embarazos únicos concebidos por FIV comparados con embarazos espontáneos. Se piensa que este incremento de la tasa de cesárea es reflejo de la ansiedad de la paciente y de la decisión del médico, más que por una razón patológica o fisiológica.^{2,3}

Estrés

Las pacientes con embarazos únicos o gemelares concebidos por FIV/ICSI tienen de dos a siete veces mayor necesidad de atención médica y hospitalización. Aunque no existen diferencias de estrés entre primigestas con embarazos únicos espontáneos y concebidos por FIV, la concepción múltiple por FIV ocasiona un mayor nivel de estrés en comparación con embarazos únicos concebidos por FIV.

En general, las mujeres con embarazos únicos concebidos por FIV tienen mayor riesgo para preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa y mortalidad perinatal; también tienen un mayor riesgo relativo para inducción de parto, cesárea de urgencia y electiva. En un estudio prospectivo de 36,000 embarazos, existió un incremento en la incidencia de placentación anormal en embarazos concebidos por FIV, incluyendo un riesgo relativo de 2.4 veces para desprendimiento prematuro de placenta normoinserta y un riesgo relativo de seis veces de placenta previa comparado con controles.^{5,6}

Riesgos neonatales

Se ha demostrado que existe un incremento en la frecuencia de hemorragia ventricular en embarazos concebidos por FIV aun controlando la edad gestacional, embarazo múltiple y peso al nacimiento.

Anormalidades congénitas

Uno de los efectos más evaluados en embarazos concebidos por FIV son los defectos al nacimiento. A pesar de numerosos estudios, los resultados son poco certeros, debido a la metodología, incluyendo muestras inadecuadas de anomalías específicas, inexactitud en el diagnóstico del defecto, efectos de confusión como la causa de infertilidad y un efecto contribuyente de la genética de los padres.¹⁸

Un metaanálisis de la prevalencia de defectos al nacimiento en neonatos concebidos por FIV e ICSI reveló un RR de 1.29 (IC_{95%} 1.01-1.67). En un registro finlandés de malformaciones congénitas, que incluyó 4,559 neonatos concebidos por FIV, 4,467 neonatos concebidos por otros métodos de reproducción asistida y 27,078 controles, el RR ajustado para malformaciones fue de 1.3 (IC_{95%} 1.1-1.6). El riesgo estaba incrementado en neonatos masculinos producto de embarazo único y disminuido en neonatos femeninos producto de embarazos múltiples. Los neonatos masculinos concebidos por FIV tuvieron en particular anomalías urogenitales y musculoesqueléticas.¹⁹

Aunque la asociación entre FIV y anomalías congénitas es fuerte en casos de defectos específicos, existe insuficiente poder para evaluar esto con más detalle. Las malformaciones con mayor asociación son las hipospadias, otras anomalías genitourinarias, defectos del tubo neural, gastrointestinales y cardiovasculares.

La hipospadia fue el defecto con mayor riesgo (tasa de 76 por cada 10,000 nacimientos concebidos por FIV comparada con 29 por cada 10,000 nacimientos de control) en el registro finlandés. Por lo tanto, el efecto de la infertilidad, de la FIV y de otras técnicas de reproducción asistida en los defectos al nacimiento parece real pero pequeño.²⁰

Muchos estudios han evaluado el riesgo de anomalías congénitas en embarazos concebidos por FIV/FIV-ICSI, pero éstos han sido limitados debido a las muestras insuficientes y definiciones variables de malformaciones. Hanson et al. demostraron un incremento dos veces mayor de presentar malformaciones congénitas mayores en embarazos únicos y gemelares concebidos por FIV-ICSI.⁷

Anormalidades cromosómicas

Existe un incremento leve con respecto a las anormalidades cromosómicas estructurales y numéricas, especialmente en casos de ICSI para manejo de factor masculino. En una revisión de 8,319 neonatos concebidos por ICSI, se observó un incremento mínimo pero significativo de aneuploidías sexuales de *novo* (0.6% comparado con 0.2%) y anomalías estructurales autonómicas (0.4% comparado con 0.07%). Para este tipo de alteraciones no es posible distinguir entre el efecto del tratamiento y el efecto de la etiología de la infertilidad, debido a que los hombres infériles tienen mayor frecuencia de anormalidades cromosómicas, incluyendo microdeleciones del brazo largo del cromosoma Y y translocaciones. De forma similar, las mujeres en tratamientos de FIV tienen mayor frecuencia de anormalidades cromosómicas.^{3,19}

No está claro si estas anormalidades se deben a la transmisión genética por parte de los padres o por el proceso

de FIV. Los hombres infértils pueden tener cariotipos anormales en el 13.7% en casos de azoospermia y de 4.6% en casos de oligozoospermia. Los pacientes con oligozoospermia frecuentemente presentan anormalidades autosómicas (translocaciones robertsonianas y recíprocas). Actualmente, se realizan de rutina el cariotipo para fibrosis quística (gen regulador transmembrana CFTR) y para delecciones del cromosoma Y en pacientes con azoospermia, oligozoospermia y teratozoospermia.²⁰

Aproximadamente del 10 a 15% de los pacientes con azoospermia y del 5 a 10% de las oligozoospermias severas tienen microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y. Los neonatos masculinos pueden padecer estas mismas microdelecciones como sus padres. Los reportes de asociación de la FIV y el síndrome de Beckwith-Wiedemann sugieren un incremento de riesgo de seis veces, con una incidencia basal de 1.3/100,000 recién nacidos. Estos desordenes de impronta se asocian con una reproducción asistida, sin embargo, no existe una explicación clara de la causa.^{5,19}

Se han utilizado diversas maneras para obtener material genético que permita un análisis directo o indirecto del genoma embrionario preimplantación; entre ellas, se cuentan la biopsia de cuerpo polar, la biopsia de blastómera en el embrión en etapa de clivaje y la biopsia de trofoectodermo en el embrión en su etapa de blastocisto.

La biopsia de cuerpo polar se ha utilizado para descartar la existencia de alteraciones cromosómicas o de determinados genes mutantes en el ovocito. De esta manera, se logra cubrir una parte importante de las posibles alteraciones cromosómicas del embrión a formarse, pues se considera que la mayor parte de ellas proviene de defectos a nivel del genoma del ovocito. Esta modalidad es claramente menos invasiva que la biopsia de blastómera, lo que parece traducirse en un aumento en las tasas de embarazo. Los ovocitos sometidos a este procedimiento parecen mantener indemne su capacidad de dar origen a un embrión viable una vez fertilizados. Además, la biopsia de cuerpo polar permite un mayor lapso de tiempo para el análisis del material genético y la posterior toma de decisiones sobre la selección los embriones a transferir.¹¹

La biopsia de cuerpo polar tiene ciertas desventajas. En primer lugar, no permite la detección de alteraciones cromosómicas de origen paterno y de alteraciones originadas en los procesos de fertilización (por ejemplo, la polispermia) o embriogénesis. En segundo lugar, la determinación del sexo genético del embrión para la prevención de enfermedades ligadas al cromosoma X está fuera de su alcance. Por último, esta técnica sólo permite un análisis indirecto del ovocito, y por ende, del embrión resultante, pues éste se deduce del estudio del cuerpo polar que contiene un genotipo complementario al del ovocito.²

La biopsia de blastómera en el embrión en clivaje en su estado de seis a 10 células (tercer día de cultivo) es la modalidad más frecuentemente utilizada hoy en día. En esta etapa, las blastómeras son aún células totipotenciales y la biopsia de una o dos blastómeras no disminuye de manera drástica la masa celular del embrión. Por tal motivo, el procedimiento no afecta la capacidad de desarrollo del mismo, lo que ha sido comprobado por varios autores. Durante este tercer día de cultivo, se realiza la biopsia de blastómera en la mañana, el análisis genético del material obtenido y la transferencia de los embriones seleccionados en la tarde. Algunos centros tienen como alternativa la transferencia de los embriones en la mañana siguiente (cuarto día de cultivo) o la prolongación del cultivo hasta que éstos logren llegar a su estado de blastocisto.^{2,7}

La biopsia de blastómera presenta ciertas dificultades técnicas; constituye un procedimiento con mayor grado de invasividad al embrión que la biopsia de cuerpo polar. Además, al igual que este último, implica la manipulación de estructuras microscópicas que pueden perderse fácilmente en su procesamiento y que, en ocasiones, no aportan el material genético óptimo para el análisis.

Otra desventaja de la biopsia de blastómera constituye la posibilidad de error generado por el análisis de una sola blastómera debido a la alta incidencia de mosaicismo (25 a 30%) en los embriones en clivaje. Este margen de error puede ser disminuido mas no abolido por la biopsia y análisis de dos o más blastómeras. El significado del mosaicismo a nivel del embrión aún no está claramente determinado. Al parecer, su importancia depende de la proporción de células cromosómicamente anormales en el embrión. Esto implica la posibilidad de desarrollo de fetos normales a partir de embriones con una pequeña cantidad de células anormales, debido a la menor capacidad proliferativa de las células anormales o a que un determinado porcentaje de células normales genera el desarrollo de un feto fenotípicamente normal. Otra posibilidad parece ser que el desarrollo normal o anormal depende del destino final de las células con alteraciones cromosómicas, la masa celular interna o el trofoectodermo.^{2,15}

Una tercera modalidad la constituye la biopsia de tejido extraembrionario realizada al blastocisto. Luego de cinco a seis días de cultivo, algunos embriones logran llegar a esta etapa. Para este momento han surgido dos tipos celulares: la masa celular interna que dará origen al feto y la capa epitelial externa que dará origen al trofoectodermo. En esta última estructura, es el lugar donde se toma la biopsia, con el fin de evitar un procedimiento invasivo sobre las células encargadas de formar el feto. Por tal motivo, la biopsia de trofoectodermo supone una menor agresión al verdadero tejido embrionario (la masa celular interna). Sin embargo,

se debe tener en cuenta que con esta modalidad se tendrá un menor número de embriones disponibles para el diagnóstico, pues se ha encontrado que sólo de un 30 a 60% de ellos logran llegar al estado de blastocisto en condiciones *in vitro*. Otro punto a tener en cuenta es el hecho de que el genoma de algunas células del trofoectodermo puede no ser representativo de las células en la masa celular interna. Esto se debe al fenómeno común de mosaicismo entre los embriones en etapa de clivaje y al destino final de aquellas células con anormalidades cromosómicas (masa celular interna vs trofoectodermo).¹¹

Neurodesarrollo en la infancia

Una revisión del desarrollo a largo plazo en infantes concebidos por FIV ha demostrado que la mayoría de los pacientes tienen un desarrollo normal. Sin embargo, estos estudios sufren de limitaciones metodológicas, incluyendo bajo poder estadístico, selección, grupos de comparación inadecuados y falta de seguimiento.

Un estudio reciente con metodología adecuada demostró un incremento general del riesgo relativo para parálisis cerebral (RR 3.7) y sospecha de retraso en el desarrollo (RR 4). La frecuencia alta de embarazos gemelares con prematuridad asociada y bajo peso al nacer explicó la mayoría de los casos de riesgo incrementado para alteraciones neurológicas. No obstante, los embarazos únicos concebidos por FIV tienen un riesgo relativo incrementado de 2.8 veces para parálisis cerebral comparados con los controles; el incremento de riesgo para parálisis cerebral asociado con los embarazos concebidos por FIV no se presentó después de considerar la prematuridad como factor independiente en un método multivariado. Por lo tanto, esta condición se atribuye mayormente al nacimiento pretérmino en los embarazos concebidos por FIV.^{3,18}

Otros riesgos potenciales

Existe también datos inconclusos sobre el incremento de desórdenes de impronta genética como el síndrome de Beckwith-Wiedemann, el síndrome de Angelman y la enfermedad de Russell-Silver, los cuales son relativamente raros en la población general (desde uno por cada 100,000 hasta uno por cada 300,000).

En un estudio de pacientes concebidos por FIV, se observó un incremento de 18 veces en el síndrome de Beckwith-Wiedemann, pero, aun así, esta enfermedad resultó relativamente rara (uno por cada 4,000). Aunque estas observaciones son causa de preocupación, debido a las sugerencias de estudios en animales *in vitro* del efecto de los tratamientos de reproducción asistida sobre los

efectos epigenéticos, la mayoría de estos estudios son de tipo casos-control.^{15,18}

Existe menos evidencia sobre el riesgo de cáncer en la infancia, pero la mayoría de los estudios no encontró un incremento de cáncer, exceptuando el retinoblastoma. En un estudio en Holanda, se reportaron cinco casos de retinoblastomas. Se estimó una incidencia de retinoblastoma en pacientes concebidos por FIV de uno en 17,000 nacidos vivos, y se calculó un riesgo relativo de 4.9 o 7.2, considerando la cantidad de pacientes en seguimiento, la cual es de 1.5% y 1.0%, respectivamente (*Tabla 1*).³

CONCLUSIÓN

El uso incrementado de reproducción asistida (RA) en las últimas dos décadas ha permitido que miles de parejas infériles obtengan un embarazo. Existe un incremento substancial de nacimientos múltiples posterior al uso de FIV en comparación con la concepción natural. Este riesgo es directamente proporcional con el número de embriones transferidos.

Como consecuencia, surge el problema del aumento en el número de embarazos múltiples de alto orden, los cuales presentan una alta tasa de morbilidad. El embarazo de alto orden se puede asociar con patologías que comprometen el bienestar materno y fetal, como lo es la prematuridad, aborto y preeclampsia, entre otras.

Aunque la mayoría de embarazos únicos concebidos por FIV no son complicados, existe evidencia reciente de tasas más altas de resultados adversos comparados con embarazos únicos concebidos espontáneamente.

Las mujeres con embarazos únicos concebidos por FIV tienen un mayor riesgo para preeclampsia, diabetes gestacional, placenta previa y mortalidad perinatal, también tienen un mayor riesgo relativo para inducción de parto, cesárea de urgencia y electiva.

Existe un incremento leve en las anormalidades cromosómicas estructurales y numéricas, especialmente en casos de ICSI para manejo de factor masculino, debido probablemente a que se prescinde de la selección del espermatozoide más apto y todavía se desconocen los mecanismos de selección espermática en la especie humana.²¹ Se ha reportado un incremento del riesgo de muerte perinatal e infantil en embarazos concebidos por FIV. Esta asociación puede ser atribuida principalmente a los embarazos múltiples.

Actualmente, sabemos que es difícil separar los riesgos relacionados con la fertilización *in vitro* y los asociados con patología reproductiva, pero deben ser conocidos por los médicos que se enfrentan a estas técnicas de alta complejidad de manera cotidiana en su práctica clínica.

Tabla 1: Resultados adversos potenciales en embarazos únicos concebidos por FIV.³

Riesgos perinatales	Riesgo absoluto (%)	OR (IC _{95%})
Parto pretérmino	11.5	2.0 (1.7-2.2)
Bajo peso al nacer < 2,500 g	9.5	1.8 (1.4-2.2)
Muy bajo peso al nacer < 1,500 g	2.5	2.7 (2.3-3.1)
Pequeño para edad gestacional	14.6	1.6 (1.3-2.0)
Admisión a UCIN	17.8	1.6 (1.3-2.0)
Óbito	1.2	2.6 (1.8-3.6)
Mortalidad neonatal	0.6	2.0 (1.2-3.4)
Parálisis cerebral	0.4	2.8 (1.3-5.8)
Riesgos maternos		
Preeclampsia	10.3	1.6 (1.2-2.0)
Placenta previa	2.4	2.9 (1.5-5.4)
DPPNI	2.2	2.4 (1.1-5.2)
Diabetes gestacional	6.8	2.0 (1.4-3.0)
Cesárea	26.7	2.1 (1.7-2.6)
Riesgos genéticos		
Desórdenes epigenéticos o de imprinting	0.03	17.8 (1.8-432.9)
Defectos mayores	4.3	1.5 (1.3-1.8)
Anormalidades cromosómicas (post-ICSI)		
Aneuploidias cromosómicas sexuales de novo	0.6	3.0
Anormalidades autosómicas estructurales	0.4	5.7

REFERENCIAS

1. Tlapanco RB. *Ginecología y Reproducción Humana*. México, COMEGO, 2006: p. 273.
2. Ballesteros A. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. 2^a. edición. Madrid, McGraw-Hill Interamericana; 2000: pp. 3-142.
3. Morice P, Josset P, Chapron C, Dubuisson J. History of infertility. *Hum Reprod Update*. 1995; 1 (5): 487-504.
4. Reddy UM, Wapner RJ, Rebar RW. Infertility assisted reproductive technology, and adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2007; 109 (4): 967-977.
5. Mukhopadhyaya NA, Arulkumaran S. Reproductive outcomes after *in vitro* fertilization. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19 (2): 113-119.
6. Tanbo T, Dale PO, Campbell S et al. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol*. 1995; 86 (2): 188-192.
7. Beltrán-Montoya J, Reyes-Muñoz E, Cruz-Rivera E, López-Villaseñor B, De la Jara-Díaz JF, Herreras-Canedo T. Resultados perinatales adversos en mujeres mexicanas con embarazos gemelares por reproducción asistida vs gemelares espontáneos. *Ginecol Obstet Mex*. 2012; 80 (7): 445-453.
8. Rubio-Cid P, Álvarez-Silvares E, Alves-Pérez MT, García-Lavandeira S, Pérez Adán M. Resultados perinatales de las gestaciones gemelares concebidas mediante fecundación *in vitro* vs espontáneas. *Ginecol Obstet Mex*. 2015; 83: 602-613.
9. Kissin DM, Kulkarni AD, Mneimneh A, Warner L, Boulet SL, Crawford S et al. Embryo transfer practices and multiple births resulting from assisted reproductive technology: an opportunity for prevention. *Fertil Steril*. 2015; 103 (4): 954-961.
10. Kulkarni AD, Jamieson DJ, Jones HW Jr, Kissin DM, Gallo MF, Macaluso M et al. Fertility treatments and multiple births in the united states. *N Engl J Med*. 2013; 369 (11): 2218-2225.
11. Munné S, Fischer J, Warner A, Chen S, Zouves C, Cohen J; Referring Centers PGD Group. Preimplantation genetic diagnosis significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril*. 2006; 85 (2): 326-332.
12. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, Jamieson DJ, Reynolds MA, Wright VC. Ectopic pregnancy risk with assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynecol*. 2006; 107 (3): 595-604.
13. Huang B, Hu D, Qian K, Ai J, Li Y, Jin L et al. Is frozen embryo transfer cycle associated with a significantly lower incidence of ectopic pregnancy? An analysis of more than 30,000 cycles. *Fertil Steril*. 2014; 102 (5): 1345-1359.
14. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The association of placenta praevia with a history of caesarean delivery and abortion: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177 (5): 1071-1078.
15. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2005; 106 (5 Pt 1): 1039-1045.
16. Declercq E, Luke B, Belanoff C, Cabral H, Diop H, Gopal D et al. Perinatal Outcomes Associated with Assisted Reproductive Technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril*. 2015; 103 (4): 888-895.

17. Tandberg A, Klungsøy K, Romundstad LB, Skjærven R. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. *BJOG*. 2015; 122 (7): 915-922.
18. Zádori J, Kozinszky Z, Orvos H, Katona M, Kaáli SG, Pál A. The incidence of major birth defects following *in vitro* fertilization. *J Assist Reprod Genet*. 2003; 20 (3): 131-132.
19. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M; German ICSI Follow-Up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2004; 81 (6): 1604-1616.
20. Kupka MS, Dorn CM, Richter ON, Felberbaum RL, Vander HS. Impact of reproductive history on *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome: evidence from the German IVF Registry. *Fertil Steril*. 2003; 80 (3): 508-516.
21. Palomba S, Santagni S, Gibbins K et al. Pregnancy complications in spontaneous and assisted conceptions of women with infertility and subfertility factors. A comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2016; 33 (5): 612-628.
22. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following *in vitro* fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004; 103 (3): 551-563.