



Artículo Valorado Críticamente

Más defectos congénitos en nacidos de parejas infértiles, especialmente tras técnicas de reproducción asistida

Albert Balaguer. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus-Tarragona (España). Correo electrónico: albert.balaguer@urv.net

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Términos clave en inglés: infertility; therapy; reproductive techniques, assisted; adverse effects; abnormalities; epidemiology

Términos clave en español: infertilidad, terapias; reproducción asistida; efectos adversos; defectos congénitos; epidemiología

Fecha de recepción: 27 de octubre de 2006

Fecha de aceptación: 2 de noviembre de 2006

Fecha de publicación: 1 de Diciembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 70 doi: vol2/2006_numero_4/2006_vol2_numero4.6.htm

Cómo citar este artículo

Balaguer Santamaría A, González de Dios J. Más defectos congénitos en nacidos de parejas infértiles, especialmente tras técnicas de reproducción asistida. Evid Pediatr. 2006; 2: 70

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediater/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol2/2006_numero_4/2006_vol2_numero4.6.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

Más defectos congénitos en nacidos de parejas infértiles, especialmente tras técnicas de reproducción asistida

Albert Balaguer. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus-Tarragona (España). Correo electrónico: albert.balaguer@urv.net

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital de Torrevieja. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

Referencia bibliográfica: Zhu JL, Basso O, Obel C, Bille C, Olsen J. Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ*. 2006; 333: 679

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar si, en parejas con infertilidad superior a 12 meses, la concepción natural o tras tratamiento implica mayor prevalencia de defectos congénitos (DC).

Diseño: estudio de cohortes.

Emplazamiento: comunitario. El presente estudio está incluido en el proyecto "Danish National Birth Cohort".

Población de estudio: aquellas embarazadas con las que se pudo contactar telefónicamente durante el primer o segundo trimestre de una gestación planificada y que aceptaron participar. Se incluyeron 85.381 mujeres (92.892 embarazos), aproximadamente un tercio del total de los producidos entre junio de 1997 y febrero de 2003 en Dinamarca.

Evaluación del factor pronóstico: mediante encuestas telefónicas, en relación con la pregunta "¿cuánto tiempo ha intentado quedarse embarazada?" se identificaron tres grupos. a) recién nacidos (RN) de pareja fértil -tiempo de concepción inferior a 12 meses- (50.897 únicos y 1.366 gemelos), b) RN de parejas infértiles cuya concepción se produjo sin que mediara tratamiento (5.764 únicos y 100 gemelos) y c) RN de parejas infértiles sometidas a técnicas de reproducción asistida (TRA): 4.588 RN únicos y 1.690 gemelos. Se excluyeron los embarazos que finalizaron en aborto (espontáneo -628- o provocado -116-), en mortinatos (299), las molas hidatidiformes (11) y los de final desconocido por emigración u otras razones (44). Finalmente la población de estudio fue de 61.249 RN únicos y 3.156 gemelos. En relación con la pregunta "¿qué tipo de tratamiento de infertilidad ha recibido usted o su pareja?" se identifican seis grupos de TRA: inyección intracitoplasmática de espermatozoides, fecundación in vitro, inseminación intrauterina, tratamiento hormonal, tratamiento quirúrgico y/o histerosalpingografía, y tratamientos de la medicina alternativa.

Medición del resultado: prevalencia de defectos congénitos (DC) obtenidos de las altas hospitalarias. Se excluyeron de los diagnósticos dos DC menores (nevus pigmentado y apéndices preauriculares) y tres DC mayores de diagnóstico impreciso (ductus persistente, testes no descendidos y luxación de cadera). Se calcularon los hazard ratio* (HR) para el diagnóstico de DC por medio de un modelo de regresión de Cox, con un seguimiento desde el nacimiento hasta el tiempo del primer diagnóstico de DC, muerte o fin del seguimiento

(noviembre 2004). Se analizaron potenciales factores de confusión.

Resultados principales: los RN únicos procedentes de parejas infértiles tuvieron más DC que los de las fértiles. Las parejas infértiles del grupo-b (sin terapia) mostraron un HR de 1,20; intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,07 - 1,35; algo inferior al del grupo-c (tras TRA): HR de 1,39 (IC 95%: 1,23 - 1,57). Todos los tratamientos analizados se asociaron a mayor prevalencia de DC, con HR entre 1,31 y 1,85 cuando se comparaban con las parejas fértiles del grupo-a y, entre ellas, la inyección intracitoplasmática fue la que mostró una asociación más fuerte. Se observó, asimismo, mayor presencia de DC cuanto más tiempo se precisó para alcanzar un embarazo. Entre los RN de parejas infértiles, los nacidos tras TRA presentaron más DC de órganos genitales (HR: 2,32; IC 95%: 1,24 - 4,35).

El análisis de los RN gemelares no mostró diferentes prevalencias de DC al considerar fertilidad o uso de TRA. Sin embargo, entre las parejas infértiles, la proporción de embarazos gemelares fue más de 20 veces superior en las que habían seguido TRA.

Conclusión: las TRA aumentan la prevalencia de DC entre los RN, especialmente en órganos genitales. Sin embargo los presentes resultados sugieren que el aumento de DC en hijos no gemelares puede deberse, en parte, a la infertilidad subyacente de los padres o sus determinantes. Se observó un aumento muy substancial de la gemelaridad entre las parejas tratadas.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: han contribuido en este estudio varias instituciones y fundaciones, entre ellas la Danish Medical Research Council, National Institute of Environmental Health Sciences, Danish National Research Foundation, Pharmacy Foundation, Egmont Foundation, March of Dimes Birth Defects Foundation, Augustinus Foundation y Health Foundation.

Comentario crítico:

Justificación: las TRA están asociadas a altas proporciones de gemelaridad y otros problemas relacionados¹. Pero también en los fetos únicos así concebidos se observan peores resultados perinatales. Así, numerosos estudios han mostrado más mortinatos, prematuridad, mortalidad neonatal y DC tras las TRA que en la concepción natural¹⁻³. Uno de los problemas de dichos estudios es la dificultad en aislar el efecto que la propia infertilidad podría

tener sobre esos resultados. Basándose en un amplio programa de seguimiento nacional, el presente estudio intenta despejar si la infertilidad por sí misma -no por acompañarse de TRA-, podría ser factor causal de mayor riesgo de DC.

Validez o rigor científico: se trata de un amplísimo estudio muy bien planteado, aunque resulta discutible si para la comparación de resultados perinatales de la TRA, la población de comparación elegida (parejas subfértiles) es la más adecuada. A pesar de que los resultados aportados podrían considerarse fiables, algunos hechos, además del comentado, podrían contribuir a la incorporación de sesgos, especialmente: a) la exclusión del análisis de algunos elementos donde pudieron acumularse los DC y b) algunas características de la recogida de datos en relación con el diseño de cohortes:

a) Además de las molas hidatidiformes y los perdidos en el seguimiento, que representaron un número muy bajo (55), no se incluyeron en el análisis las gestaciones que acabaron en aborto (provocado o no) y en mortinatos, que sumaron 1.043. Los autores explican que no hubo diferencia estadística entre los distintos grupos en cuanto a los abortos (aunque no ofrecen los datos) y exponen la imposibilidad de obtener información sobre DC en abortos y mortinatos. Hay otros aspectos que no se especifican, como la utilización de reducción embrionaria (salvo que fuera incluida entre los abortos provocados). La exclusión de DC de difícil catalogación como la persistencia de ductus arterioso, luxación de cadera y testes no descendidos es menos importante, pero hubiera podido añadir interés al estudio.

b) Las participantes fueron encuestadas telefónicamente y contestaron retrospectivamente sobre el tiempo de concepción y terapia utilizada si la había, lo que podría contribuir a un importante sesgo de memoria.

Interés o pertinencia clínica: las TRA se han extendido rápidamente en la sociedad occidental y todavía sabemos poco sobre sus repercusiones a corto plazo (sin entrar en las que producirá a medio y largo). Deslindar los efectos atribuibles a las TRA, de los que la propia subfertilidad pueda tener, resulta también de interés. Uno de los aspectos, ya conocido, que muestra este estudio es la alta proporción de gemelos entre los nacidos tras TRA. Un detalle no comentado por los autores, es que esta alta gemelaridad no parece relacionada con la infertilidad; más bien se observa lo contrario: mientras la proporción de gemelos entre las parejas fértiles fue del 2,6% y del 1,7% en las infértiles sin terapia, en aquellas infértiles que siguieron TRA fue del 26,9%, diferencias altamente significativas estadísticamente.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la mayor prevalencia de DC entre los nacidos de parejas infértiles pone de relieve la necesidad de luchar contra los factores actualmente conocidos relacionados con infertilidad.

Las parejas que acuden a TRA deberían recibir un consejo informado y el análisis riesgo/beneficio de los resultados⁴. La comunicación de los riesgos asociados a las TRA, incluidos los de embarazo múltiple (con sus problemas relacionados) y los DC, debe reflejar con exactitud los resultados de los distintos procedimientos. Esa información debería tenerse en cuenta a la hora de decidir la rapidez del inicio y el procedimiento de TRA seleccionado.

***Nota metodológica:** Hazard ratio es el resultado de aplicar un modelo de análisis multivariante de regresión de Cox, también llamado modelo de riesgos proporcionales (proportional hazards model). En este caso se usa porque se relacionan algunas variables con el resultado "nacimiento" teniendo en cuenta el tiempo que se ha necesitado para producirlo. Se interpreta de manera similar a un Odds Ratio; por ejemplo: que el grupo-c tenga un HR de 1,39 respecto el grupo-a significa que, globalmente, la tasa de DC es un 39% mayor en el grupo-c que en el grupo-a.

Bibliografía:

- 1.- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004; 328:261-6.
- 2.- Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery--a population-based, cohort study. *Pediatrics*. 2006;118: 475-82.
- 3.- Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects—a systematic review. *Hum Reprod*. 2005; 20: 328-38.
- 4.- Green NS. Risk of birth defects and other adverse outcomes associated with assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2004; 114: 256-9.