



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

**SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN
PREMATUROS DE EMBARAZOS MÚLTIPLES CONCEBIDOS EN FORMA
NATURAL Y MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN
EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE

OFTALMOLOGÍA

PRESENTA

DR. JUAN CARLOS MEDINA DIAZ

TUTOR DE TESIS

DR. LUIS PORFIRIO OROZCO GOMEZ



México, D.F.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Luis Porfirio Orozco Gómez

Asesor de Tesis

**Jefe del Servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional 20 de
Noviembre**

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solis

Subdirectora de Enseñanza e Investigación del Centro Médico Nacional

20 de Noviembre

Dedicatoria:

**A todos mis maestros del servicio de oftalmología,
en especial al Dr. Luis Porfirio Orozco quien con ejemplo
y dirección me enseñó el valor de siempre dar calidad humana
en el trato diario con los pacientes.**

INDICE

	Página
1.INTRODUCCIÓN	6 - 9
5.MATERIAL Y MÉTODO	9 - 14
6.RESULTADOS	14 - 16
7.DISCUSION	16-17
8.CONCLUSIÓN	17
9.BIBILIOGRAFÍA	17-20

**SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD EN
PREMATUROS DE EMBARAZOS MÚLTIPLES CONCEBIDOS EN FORMA
NATURAL Y MEDIANTE TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN
EL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de los niños nacidos (Rn) tras Técnicas de reproducción Asistida (TRA) aparentemente cursan con un desarrollo normal, hay más riesgo de malos resultados obstétricos y neonatales, con mayores tasas de aborto y parto múltiple, cesáreas, prematuridad, bajo peso ¹ así como defectos congénitos en los fetos ^{2,3}; y es difícil diferenciar el riesgo atribuible a la razón de la infertilidad del de la técnica asociada.

Las TRA, Estimulación Ovárica (EO), Inseminación Intrauterina (IUI), y Fecundación *in vitro* (FIV)/Inyección Intracitoplasmática de un espermio (ICSI) suponen del 1–4% de los nacimientos en países desarrollados . Se definen como procedimientos que ayudan a lograr un embarazo, pero más específicamente se refieren a tratamientos de fertilidad que conllevan manipulación en el laboratorio del óvulo o del espermia y que han hecho posible el nacimiento de cientos de miles de niños, muchos de los cuales actualmente se encuentran iniciando su edad adulta⁴. Al inicio de los años 90 comenzó una alerta pediátrica por los defectos y anomalías que presentaban estos niños, en proporción más alta que los nacidos bajo fecundación natural⁵. Las técnicas se han asociado a pérdidas de embriones antes de la implantación, abortos espontáneos y mortalidad perinatal elevada. Algunos

estudios con animales fértiles han mostrado que las crías generadas *in vitro* presentaron alteraciones graves. Usualmente los daños en los niños obtenidos bajo fertilización asistida se atribuyen, casi exclusivamente, a la edad avanzada de las mujeres usuarias de las técnicas, y a la esterilidad por las alteraciones genéticas de los espermatozoides, en aumento por los contaminantes del ambiente. Se ha llevado a cabo una extensa experimentación humana directa, ignorando qué papel desempeñan las técnicas por sí mismas y su relación con los defectos asociados⁶. La proporcionalidad entre la satisfacción del deseo de maternidad/paternidad y los riesgos para la salud del hijo debe ser un criterio primario, aunque no el único.

En la estimulación ovárica para la que se precisa disponer de un mayor número de óvulos que los que maduran en un ciclo menstrual, son obtenidos tanto los óvulos normales, como cualquiera que pueda tener algún fallo –por ejemplo, por envejecimiento–, se recogen inmaduros y en número superior al normal, y son forzados a madurar en cultivo *in vitro* antes de ser fecundados. La maduración *in vitro* de los óvulos fuera del ovario, que es su nicho, es un factor negativo⁷ por cambio en el estado del ADN siguiendo las instrucciones del medio.

La inseminación intrauterina conlleva tantos riesgos para la descendencia como las FIV/ICSI⁸. Esta requiere la estimulación ovárica de la mujer y tiene indicación cuando la infertilidad no está explicada, o cuando es por diversas causas posibles de la infertilidad masculina. Ambos gametos pueden estar comprometidos; de hecho, los resultados en términos de embarazo o de

nacimiento, son mejores cuando se usa el semen de un donante externo que cuando se usa el de la pareja. ².

El nivel de prevalencia de anomalías congénitas de Europa³, muestra que el riesgo potencial asociado a la inseminación no debe ser ignorado y esta información debe ser comunicada no sólo a los responsables de llevarla a cabo, sino a las parejas que desean tratarse. La ICSI es más perjudicial que la FIV convencional ⁹. La fecundación forzada de un óvulo (FIV), más aún si es por inyección directa de un sólo espermio al citoplasma (ICSI), ha mostrado un elevado riesgo para la descendencia, ya que la incapacidad fecundante de los espermios se debe generalmente a causas genéticas, bien asociadas a alteraciones del cromosoma o bien a mutaciones inducidas por los tóxicos ambientales, riesgo se traslada a las siguientes generaciones. El embrión se cultiva durante 2 a 3 días hasta que se forma el embrión de 6-8 células, o durante varios días más, hasta alcanzar el estado de blastocisto (70-100 células), antes de proceder a la implantación en el útero de la madre. Esta transferencia se hace entonces, o después de un periodo de conservación en frío y posterior descongelación, que ha de ir acompañada de una reanimación del embrión. Estos eventos «in vitro» ocurren durante el período más crítico del desarrollo del embrión naciente, alrededor de su anidación. El cambio del medio natural –cuerpo de la madre– por los diferentes medios de las técnicas, no son indiferentes ni para el oocito ni para el embrión. Desde hace años, la Biología del desarrollo ha demostrado que la expresión de los diferentes genes es dependiente del medio en que se encuentran las células, respecto a su posición en relación con las células con las que interactúan, las señales moleculares que reciben, y el medio

ambiente en que vive el organismo, sea el cuerpo materno o sean las condiciones externas en las que vive tras su nacimiento.

La tendencia de los últimos años ha sido de un aumento del uso de la ICSI y de la transferencia de embriones congelados y descongelados ^{10,11}. Con independencia del estado del óvulo, en la ICSI (especialmente indicada cuando la esterilidad de la pareja es por factor masculino) se incrementan las malformaciones congénitas de los nacidos. La congelación del embrión actúa como una selección embrionaria, tanto porque sólo los mejor dotados sobreviven a la descongelación, como porque el útero se recupera, con el tiempo, de las alteraciones debidas a la estimulación ovárica y facilita la anidación del embrión transferido.

Por otra parte, es bien conocido que la proporción de los nacidos vivos no ha aumentado, en los más de 30 años a pesar de que la tecnología se ha ido perfeccionando, viendo los resultados que se obtienen año tras año en términos de embarazo logrado, o de niño nacido. Sólo sobreviven aproximadamente un 15% a 30% de los embriones generados con estas técnicas ^{12, 13, 14}.

Carecemos de datos fiables acerca de los riesgos añadidos al futuro de los nacidos generados *in vitro* por ICSI y sometidos a biopsia para el diagnóstico genético previo a la implantación ^{15,16,17,18,19}. La situación actual, tanto en lo que se refiere a los errores del análisis, como a las muertes perinatales, debe mirarse desde la perspectiva de que este diagnóstico no tiene ninguna función terapéutica para los embriones analizados, sino que se trata de un sistema de selección que elige los embriones que se transfieren en virtud de sus características.

Algunos de los problemas de salud de los nacidos por las TRA se asocian con nacimientos múltiples, bajo peso al nacer y prematuridad. Estas situaciones conllevan con frecuencia déficit de salud a largo plazo.

Se planteó la hipótesis razonable de que los tratamientos de infertilidad cuanto más invasivos fueran más problemas de salud causarían, tanto en las madres como en los hijos.

El estudio de más de 300.000 niños, de los que 6.163 habían sido generados por TRA, puso de manifiesto que el riesgo de nacer con algún tipo de defecto es mayor (8,3%) con cualquiera de las TRA que cuando son engendrados de modo natural (5,8%). De acuerdo a este estudio existen diferencias significativas según la TRA empleada; con la FIV fue del 7,2%, mientras alcanza un 9,9% con la ICSI ²⁰. También en 2012 quedó claramente establecido que los nacidos únicos tras el empleo de la FIV/ICSI tienen más altos riesgos de sufrir complicaciones perinatales en comparación de los engendrados espontáneamente y se planteó la urgencia de determinar qué aspecto de las técnicas causan más riesgo y cómo podrían ser minimizados ^{11,21}. La aplicación de las TRA generan síndromes raros, y aparecen casos recientes que muestran alteraciones no cuantificadas aún ¹⁶.

Sabemos que hay alteraciones que aparecen a largo plazo, como la enfermedad sistémica pulmonar y cardiovascular, causadas por la exposición del embrión en los primeros días –en los que es especialmente vulnerable–, a un entorno adverso y a la estimulación ovárica ^{14,22}.

MATERIAL Y MÉTODO

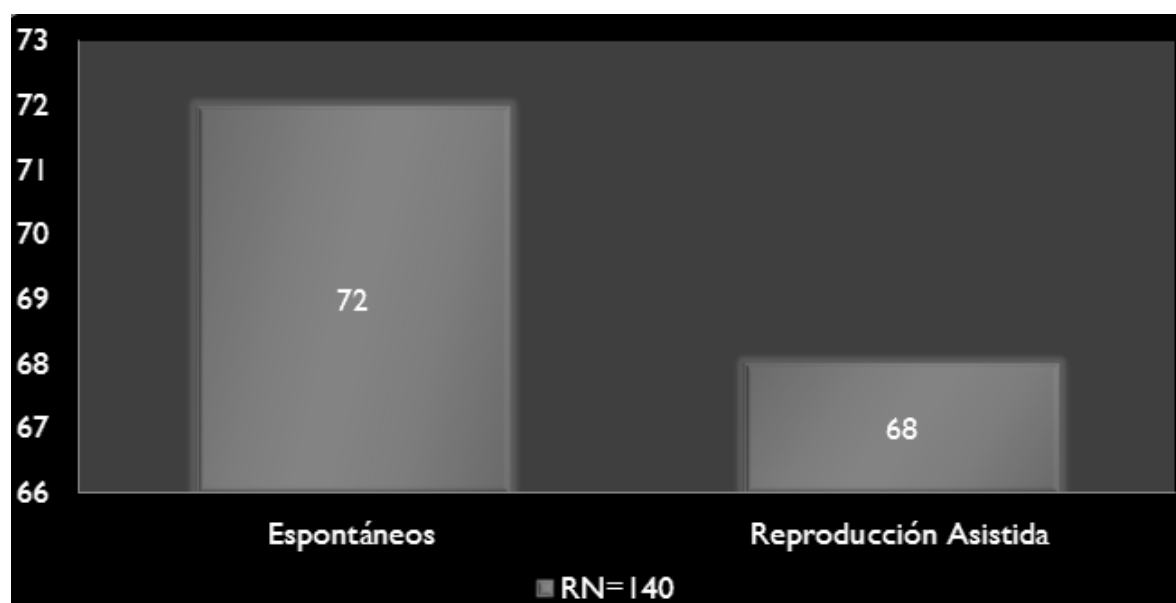
Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, comparativo, en

el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Se valoraron todos los recién nacidos prematuros pertenecientes a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de enero del 2008 a diciembre del 2012, recabándose la siguiente información: tipo de embarazo, cantidad de productos obtenidos por gestación, edad gestacional al nacimiento, peso, sexo, alteraciones sistémicas y oculares y tratamiento requerido. La población se dividió en dos grupos, en el grupo 1: los productos obtenidos por fecundación natural (FN); en el grupo 2: los obtenidos por técnicas de reproducción asistida (RA). Se realizó un análisis estadístico de los resultados utilizando la descripción de datos mediante medidas de resumen: (frecuencia, moda, media, mediana, rango, desviación estándar), los datos se organizaron en tablas de frecuencia, tablas de contingencia, histogramas y graficas de Tukey y para la estadística inferencial se utilizó la prueba de Ji-cuadrada de Pearson, se investigó la asociación entre las variables nominales (factores de riesgo y enfermedad retiniana, retinopatía del prematuro ROP). Se calcularon Razones de Momios para determinar el riesgo de exposición a factores de riesgo.

Se construyeron intervalos de confianza del 95% para las proporciones de interés (prevalencias) Se aplicaron las pruebas ANOVA paramétrico de Fisher y ANOVA no paramétrico de Kruskal – Wallis para comparar las respuesta medias de las variables numéricas consideradas. El software estadístico empleado fue Statistica 8.0 y Stata 12.

RESULTADOS

Fueron incluidos en el estudio 140 Rn, 70 hombres y 70 mujeres. 58 gemelos (112 Rn), 9 trillizos (24 Rn), 1 cuatrillizos (4 Rn). El grupo 1 quedó constituido por n=72 Rn, los cuales fueron: 32 gemelos= 64, pero 2 fallecieron = 60 Rn y 5 trillizos=15, pero 1 falleció= 14 Rn. El grupo 2 fueron 68 Rn, de los cuales: 26 gemelos= 52 pero fallecieron 3 = 51 Rn, 4 trillizos =12 pero 1 falleció = 11 y unos cuatrillizos = 4 (Figura 1). Siendo 33 mujeres 33 hombres.



La edad media gestacional global fue de 32.8 +/-2.2 semanas; para el grupo 1 fue de 33.1 +/-2 en los niños sin ROP y de 30.1+/-1.9 en los niños con ROP. Para el grupo 2 fue de 32.9+/-1.9 en los niños sin ROP, y disminuye para los que tuvieron ROP en el grupo 2 a 28.4+/- 2.4. En ambos grupos se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las semanas de gestación y desarrollo de ROP para el grupo de fertilización natural p=0.018 y reproducción asistida p=0.00003 (Tablas 1-2)

Variable	Reproducción Asistida: NO										F	p
	Pacientes sin ROP					Pacientes con ROP						
	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo		
PESO (gr)	69	1832.0	515.4	546.0	3426.0	3	1128.3	328.4	815.0	1470.0	5.45152	0.022425
APGAR 1 MIN	69	7.2	0.9	5.0	9.0	3	6.0	1.7	4.0	7.0	4.90296	0.030069
APGAR 5 MIN	68	8.5	0.6	7.0	9.0	3	8.0	1.7	6.0	9.0	1.79585	0.184611
PERIMETRO CEFALICO cm	67	30.4	2.3	24.0	36.0	3	27.7	1.5	26.0	29.0	4.34927	0.040780
PERIMETRO TORACICO cm	67	27.1	2.9	17.0	33.0	3	23.3	3.1	20.0	26.0	4.68323	0.033974
PERIMETRO ABDOMINAL cm	67	25.2	3.4	14.0	33.0	3	22.2	2.3	20.0	24.6	2.32709	0.131778
PIE cm	67	6.5	0.7	4.5	8.0	3	6.2	1.0	5.0	7.0	0.60627	0.438896
TALLA cm	67	42.5	4.6	29.0	52.0	3	39.0	6.2	34.0	46.0	1.56427	0.215328
SEMANAS DE GESTACION	69	33.1	2.1	28.2	36.1	3	30.1	1.9	28.3	32.0	5.76718	0.018987
EDAD MATERNA AÑOS	69	31.7	7.1	16.0	46.0	3	38.3	8.0	30.0	46.0	2.54032	0.115478
N° Gesta	69	2.1	1.2	1.0	5.0	3	1.3	0.6	1.0	2.0	1.1646	0.284218
DIAS VENTILACION MECANICA ASISTIDA	69	0.2	1.1	0.0	7.0	3	7.7	7.5	0.0	15.0	55.54974	< 0.000001
DIAS OXIGENO CASCO	68	0.4	1.8	0.0	10.0	3	10.3	6.4	3.0	15.0	66.11444	< 0.000001
DIAS OXIGENO A FLUJO INDIRECTO	69	1.7	2.9	0.0	15.0	3	10.7	6.4	7.0	18.0	25.10001	0.000004

Tabla 1: Variables Grupo 1, fecundación natural

Variable	Reproducción Asistida: SI										F	p
	Pacientes sin ROP					Pacientes con ROP						
	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo	N	Media	Desv. Est.	Mínimo	Máximo		
PESO (gr)	64	1789.9	397.9	982.0	2605.0	4	902.3	180.7	748.0	1100.0	19.438	0.000039
APGAR 1 MIN	64	7.2	1.4	1.0	9.0	4	7.0	0.0	7.0	7.0	0.0577	0.810839
APGAR 5 MIN	64	8.5	0.8	5.0	9.0	4	8.0	0.0	8.0	8.0	2.0723	0.154724
PERIMETRO CEFALICO cm	64	30.2	2.3	23.0	36.0	4	26.3	1.7	24.0	28.0	11.3323	0.001274
PERIMETRO TORACICO cm	64	26.9	3.1	21.0	37.0	4	22.3	2.6	20.0	25.0	8.5892	0.004641
PERIMETRO ABDOMINAL cm	64	25.4	2.9	19.0	36.0	4	20.3	1.9	19.0	23.0	12.0023	0.000938
PIE cm	64	6.5	0.7	4.0	8.0	4	5.3	1.0	4.0	6.0	9.692	0.002736
TALLA cm	63	42.8	3.6	36.0	51.0	4	35.3	2.2	33.0	38.0	16.9403	0.000111
SEMANAS DE GESTACION	64	32.9	1.9	28.6	37.4	4	28.4	2.4	27.0	32.0	20.1384	0.00003
EDAD MATERNA AÑOS	64	35.5	5.5	23.0	45.0	4	36.8	6.4	31.0	46.0	0.188	0.665975
N° Gesta	64	1.6	0.8	1.0	4.0	4	1.5	0.6	1.0	2.0	0.0373	0.847358
DIAS VENTILACION MECANICA ASISTIDA	64	0.4	1.8	0.0	12.0	4	18.3	10.0	6.0	30.0	156.9116	< 0.000001
DIAS OXIGENO CASCO	64	1.6	6.3	0.0	35.0	4	8.8	8.5	0.0	17.0	4.673	0.034272
DIAS OXIGENO A FLUJO INDIRECTO	64	2.1	5.4	0.0	30.0	4	11.0	4.2	7.0	17.0	10.3494	0.002008

Tabla 2: Variables Grupo 2, fecundación asistida.

El peso global fue de 1771.1 \pm 486.4; el grupo 1 tuvo un peso de 1832 \pm 515g en los niños sin ROP y de 1128.3 \pm 328g en los niños con ROP. En el grupo 2: el peso fue de 1798.9 \pm 397g en niños sin ROP, y de 902.3 \pm 180g en los niños con ROP; con una diferencia estadística significativa con la baja de peso y presencia de ROP para el grupo 1 de 0.2 y para el grupo 2 de 0.000039.

Las necesidades de ventilación asistida por insuficiencia respiratoria global fue de 1 \pm 3.9 días. Para el grupo 1 fue de 0.2 \pm 1.1días en pacientes sin ROP, y de 7.7 \pm 7.5 días para los que tuvieron ROP. En el grupo 2: 0.4 \pm 1.8 días en los pacientes sin ROP, y de 18.3 \pm 10días en los pacientes con ROP. La diferencia significativa para el uso de ventilación asistida y desarrollo de ROP fue de <0.000001 para ambos grupos.

Las condiciones de crecimiento fueron: talla de los niños global: 42.4 \pm 4.4 cm. Siendo la talla de los niños del grupo 1: 42.5 \pm 4.6 cm comparado con los niños con ROP que fue de 39 \pm 6.2. cm En el grupo 2: 42.8 \pm 3.6 cm en los niños sin ROP y que baja a los niños con ROP a 35.3 \pm 2.2 cm, para este grupo el valor estadístico de desarrollo de ROP por la baja de talla fue de 0.0001; en el grupo 1 fue de 0.2.

Todas las medidas corporales como perímetro cefálico, perímetro torácico y abdominal se encuentran con descensos importantes entre los pacientes sin ROP y con ROP siendo valores menores en estos segundos, con significancia estadística en relación con el hipodesarrollo y la presencia de ROP.

La diferencia entre la medida global de desarrollo corporal de todos los niños con ROP entre el grupo 1 (23.68) y el grupo 2 (21.9) tuvo una diferencia

significativa de 0.99 de Correlación de Pearson, demostrando la relación directa lineal cuando el niño fue obtenido bajo fecundación asistida.

El análisis de varianza de ANOVA entre las variables presentadas separadas entre el grupo 1 y el grupo 2 demostró asociación estadística ($p < 0.05000$) en: peso, perímetro cefálico, perímetro torácico, valor de Apgar de 1 minuto, semanas de gestación y en la ventilación asistida, siendo en esta última un valor de 0. No se demostró influencia en el Apgar de 5 minutos, perímetro abdominal, pie, talla, ni edad materna. En el grupo 2 de niños obtenidos bajo fecundación asistida se demuestra relación significativa en las medidas morfométricas completas, perímetro cefálico, torácico, abdominal, pie y talla; no así en los valores de Apgar, ni en la edad materna; y es fuertemente positiva en las semanas de gestación, los requerimientos de ventilación asistida y el peso.

DISCUSIÓN

Algunos de los problemas de salud de los nacidos por las TRA se asocian con nacimientos múltiples, bajo peso al nacer y prematuridad. Estas situaciones conllevan con frecuencia déficit de salud a largo plazo.

En diversas ocasiones, se han ofrecido pediatras y obstetras para colaborar con los centros de Reproducción Asistida y ampliar los análisis del desarrollo neurológico de los niños, crecimiento, maduración en la pubertad, fertilidad, etc., a largo plazo. Algunas enfermedades aparecen más tarde y no pueden ser detectadas hasta que los nacidos alcanzan una cierta edad. Tratan también de poder diferenciar el riesgo para la salud, según las técnicas empleadas y el diagnóstico de esterilidad de los progenitores. No obstante las

reiteradas alarmas por parte de pediatras y neonatólogos, las preguntas clave siguen sin contestarse.

Se planteó la hipótesis razonable de que los tratamientos de infertilidad cuanto más invasivos fueran más problemas de salud causarían, tanto en las madres como en los hijos.

La calidad de los óvulos es dependiente de la edad materna, como ponen de manifiesto los estudios comparativos entre mujeres de la misma edad que conciben por vía natural, o con la ayuda de las TRA. Un factor a tener en cuenta es el índice de infertilidad, que se incrementa con la edad, y que la edad de la mayoría de mujeres que recurren a la FIV ha aumentado en los últimos años, lo que hace más arriesgada la práctica de las TRA

Durante 20 años de revisión y seguimiento de niños prematuros, hemos podido identificar las diferencias claras entre los niños nacidos bajo gestación normal y las secuelas de los niños obtenidos con fecundación asistida. Nuestro objetivo fue determinar cuál de las variables participantes se encontraban más relacionadas con la morbilidad de los mismos. Hemos encontrado que los métodos de fecundación asistida provocaron una asociación estadística más importante en la morfometría del niño, de modo que aunado a su condición de pocas semanas de gestación hay un bajo desarrollo de las diferentes medidas antropométricas del Rn, en donde es más notoria la pérdida de relación entre la medida cefálica y torácica en el niño bajo fecundación asistida, siendo más grave aún en los niños que además cursan con ROP, a costa de disminución de los valores cefálicos con diferencia de 4 hasta 4 cm. Según la valoración de la troficidad propuesta por el Dr. Jurado García, los parámetros de los niños en el grupo 1 sin ROP el

peso es correspondiente a la edad gestacional, siendo en este grupo los niños con ROP pequeño para la edad gestacional; en el grupo 2, los niños obtenidos bajo fecundación asistida se encontraron todos en el rango de pequeños para la edad gestacional, especialmente los niños con ROP con un promedio de peso de 902.3 g (extremadamente bajo peso) para 28.4 semanas de gestación, siendo el grupo de mayor daño.

La Retinopatía del prematuro es una enfermedad multifactorial que ocurre en los infantes prematuros y se ha asociado a peso bajo. Su frecuencia ha aumentado por los niveles de supervivencia mayores actuales para los prematuros de peso bajo. Otros factores asociados al desarrollo de ROP descritos han sido: baja edad gestacional, nutrición parenteral prolongada, terapia de oxígeno, períodos de apnea, episodios de hipoxemia, embarazo múltiple, sepsis.

En el estudio demostramos una relación estadística de mayor riesgo de ROP en los niños con baja edad gestacional bajo fecundación asistida. Los altos requerimientos de oxígeno relacionados con el desarrollo de ROP fueron evidentes nuevamente en el estudio, siendo niveles muy elevados en días de presión de oxígeno para los niños obtenidos por fecundación asistida con una diferencia de 7.7 a 18.3 en estos últimos.

CONCLUSIÓN

Los métodos de fecundación asistida pueden aportar por sí mismos riesgos para el desarrollo del producto, tanto por la facilitación de fecundar dos

gametos poco compatibles, como por la manipulación de las estructuras y el ambiente externo artificial que es requerido en algunas técnicas.

Se demostró con el presente trabajo que existe asociación estadística entre variables de riesgo y el uso de fecundación asistida en niños prematuros.

Las advertencias sobre los riesgos en parejas a las que se sugiere el uso de técnicas de fecundación asistida debe incluir las alteraciones que pueden tener efecto de diversa severidad sobre el recién nacido.

Específicamente se ha demostrado que las técnicas de fecundación asistida se relacionan con el nacimiento de un niño prematuro, de baja edad gestacional, hipodesarrollado, pequeño, de bajo peso, con riesgo de hipoxia, que requerirá un tiempo prolongado en la terapia intensiva con ventilación asistida y con probabilidades de desarrollar retinopatía del prematuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchis A, Marcos Puig B, Juan García L, Morales Suárez-Varela M, Beledo Gómez A, Balanza Machancosa R, et al. Características de los recién nacidos tras fecundación in vitro. *An Pediatr (Barc)*. 2009;10:10-16.
2. Tomazzoli L, Renzi G, Mansold C. Ophthalmologic follow-up of premature twins and triplets. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:439-444.
3. Gallo JE, Jacobson L, Brobetget U. Perinatal factors associated with retinopathy of prematurity. *Acta Paediatrica* 1993;82: 829-834.
4. Sebastiani Sebastiani G, Pertierra Cortada A, Vidal Sorde E, Balasch Cortina J, Figueras Aloy J. Factores relacionados con las técnicas de reproducción asistida y su repercusión en el neonato. *An Pediatr (Barc)*. 2009. 10.1016 /j.anpedi.2009.

5. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S. A multi-centre cohort study of the physical health of 5 year-old children conceived after intracytoplasmatic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod.* 2005;20:413–419.
6. Jacquemyn Y, Mattens G, Ruysinck G, Michiels I, Van Overmeire B. A matched cohort comparison of the outcome of twin versus singleton pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res* 2003;6:7-11.
7. Blumerfield LC, Siatkowski RM, Johnson RA, Feuer WJ, Flynn JT. Retinopathy of prematurity in multiple- gestation pregnancies. *Am J Ophthalmol* 1998;125:197-203.
8. Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT, Wiggins S, McCormick AQ. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989;83:486-492.
9. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1130-1134.
10. Flynn JT, Bancalari E, Bachynski BN, Buckley EB, Bawol R, Goldberg R, et al. Retinopathy of prematurity diagnosis, severity, and natural history. *Ophthalmol* 1987;94:620-6216.
11. Gnoth, C., Maxrath, B., Skonieczny, T., Friol, K., Godehardt, E., Tigges, J. «Final ART success rates: a 10 years survey». *Human Reproduction* 2011;26:2239 –2246.
12. Hall JG, Freedman SF, Kylstra JA. Clinical course and systemic correlates of retinopathy of prematurity in quintuplets. *Am J Ophthalmol* 1995;119:658-660
13. Liebaers, I, Desmyttere, S., Verpoest W., De Rycke, M., Staessen, M.C.,

Sermon K., et al. «Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis». *Human Reproduction* 25, 2010, 275–282.

14. Fellows RR1, McGregor ML, Bremer DL, Rogers GL, Miller D. Retinopathy of prematurity in discordant twins. *JPediatr Ophthalmol Estrabismus*. 1995;32:86-88

15. De Neubourg J, Gerris K, Mangelschots E, Van Royen M, Vercruyssen A, Steylemans M, et al. The obstetrical and neonatal outcome of babies born after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favorably to spontaneously conceived babies». *Human Reproduction* 21, 2006, 1041–1046.

16. López N, Huerta A, Bueno D. Riesgos para la salud de los nacidos por las técnicas de fecundación asistida. La punta de un iceberg. *Cuad Bioét*. 2012(2):477-522.

17. Buckett, W.M, Chian, R.C., Holzer, H, Dean, N, Usher, R, Tan, S.L. «Obstetric outcomes and congenital abnormalities after in vitro maturation, in vitro fertilization, and intracytoplasmic sperm injection». *Obstetrics and Gynecology* 2007;110:885–891.

18. Sagot, P., Bechoua, S., Ferdynus, C., Facy, A., Flamm, X., Gouyon, J.B., et al. «Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study». *Human Reproduction* 27, 2012, 902–909.

19. ESHRE Capri Workshop Group. «Intrauterine Insemination» *Human Reproduction Update* 1, 2009, 1–13.

20. De Neubourg D1, Gerris J, Mangelschots K, Van Royen E, Vercruyssen M, Steylemans A, et al. The obstetrical and neonatal outcome of babies born

after single-embryo transfer in IVF/ICSI compares favourably to spontaneously conceived babies. *Human Reproduction* 21, 2006, 1041–1046.

21. Hansen, M., Kurinczuk, J.J., Bower, C., Webb, S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *New England Journal of Medicine* 346, 2002, 725-730.

22. Källén, B., Finnstrom, O., Lindam, A., Nilsson, E., Nygren, K.G. Olausson, P.O. Trends in delivery and neonatal outcome after in vitro fertilization in Sweden: data for 25 years. *Human Reproduction* 25, 2010, 1026–1034. 473.