

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo " Mortalidad desde la infancia hasta la adolescencia en gestaciones únicas conseguidas por técnicas de reproducción asistida versus gestaciones únicas espontaneas en Suecia"

Nombre revisor: Belén Acevedo Martín. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

1. - Artículo Original:

Kenny A Rodriguez-Wallberg, Frida E Lundberg, Sara Ekberg, Anna L V Johansson, Jonas F Ludvigsson, Catarina Almqvist, Sven Cnattingius, Anastasia N Iliadou. Mortality from infancy to adolescence in singleton children conceived from assisted reproductive techniques versus naturally conceived singletons in Sweden. *Fertil Steril*.2020 Mar;113(3):524-532. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.10.018. Epub 2020 Feb 18.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

Aunque los datos de vigilancia y los resultados perinatales de niños nacidos de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) son tranquilizadores y han mejorado con los años, está claramente establecido que tanto la infertilidad, independientemente del tratamiento, como los embarazos conseguidos por TRA están asociados a mayor riesgo de resultados adversos perinatales, como bajo peso para la edad gestacional (PEG), prematuridad y malformaciones congénitas. Muchos de estos riesgos se asocian con mayor frecuencia con la gestación gemelar. Sin embargo, varios metaanálisis han encontrado mayor riesgo de mortalidad perinatal en gestaciones únicas conseguidas por TRA frente a gestaciones únicas espontáneas. A diferencia de la transferencia de embriones frescos, la transferencia de embriones descongelados se relaciona con un riesgo más reducido de prematuridad y a pesos medios al nacimiento más altos.

Muchos estudios han intentado abordar el riesgo de mortalidad infantil en niños nacidos de TRA pero con resultados inconsistentes porque en muchas ocasiones, hay errores de sesgo en la selección de la población, tamaño muestral, criterios de inclusión, falta de homogeneidad en los tratamientos y

diferencias en la definición de mortalidad infantil (pocos estudios informan de la mortalidad a partir del año de vida).

Suecia es uno de los países con menor tasa de mortalidad infantil. Las causas de mortalidad difieren según sean neonatales o postnatales. Este estudio investiga la mortalidad infantil discerniendo en varios periodos en una cohorte de gestaciones únicas mediante TRA en comparación con gestaciones únicas concebidas de forma natural entre 1983 y 2012: Neonatos (0-6 años); Neonato tardío (7-27 días); postnatal (28-364 días) y mortalidad infantil y adolescente (1-18 años)

2.2 Metodología

Nacimientos en Suecia entre 1983 y 2012 identificados a través del Registro Sueco de Nacimientos Médicos, que opera desde 1973 con casi una cobertura del 99%. Población de estudio: 2.847.108 nacidos de gestación única. 43.506 concebidos por TRA. Sólo se incluyeron casos con información completa.

Se excluyó el 1,2 % de los individuos, en total 33.37.

43.320 fueron concebidos con TRA, lo que supone un 1,5%.

2.3 Resultados:

El tiempo medio de seguimiento fue de 15,9 años y el tiempo máximo de 19 años. Durante el periodo de seguimiento, murieron 12.141 niños y adolescentes. Las tasas de mortalidad de todos los grupos fueron más altas en niños varones, en prematuros y pequeños para la edad gestacional. Las tasas de mortalidad disminuyeron a mayor edad gestacional, nivel cultural materno más alto y la paridad. Las tasas de mortalidad aumentaron con la edad materna, fumadoras, si la madre reportaba infertilidad o si nació en un país no nórdico.

La proporción de niños con prematuridad o PEG es mayor en las gestaciones conseguidas mediante FIV.

7.236 muertes ocurrieron antes del año de vida y 4791 entre 1-18 años. Sólo una pequeña proporción de estas muertes ocurrieron en los niños concebidos por TRA (113 antes de 1 año y 45 después del año). En comparación, la tasa de mortalidad infantil fue mayor en niños concebidos por TRA frente a los concebidos de forma natural y mayor a su vez, en niños nacidos de ciclos de embriones descongelados. Sin embargo, el número total de muertes en lactantes fue bajo.

En cuanto a las causas de mortalidad en niños TRA: hipoplasia pulmonar, prematuridad, infecciones y hemorragia neonatal.

No hubo aumento de riesgo de mortalidad en niños mayores de 1 años concebidos por TRA.

Mortalidad neonatal precoz (0-6 días)

63 de TRA frente a 3375 niños fallecidos. Mayor riesgo en niños de TRA en comparación con los nacidos de embarazo natural y mayor mortalidad con ICSI que con FIV.

Mortalidad neonatal tardía (7-27 días)

23 de TRA frente a 998 niños fallecidos. Mayor riesgo en niños de TRA en comparación con los nacidos de embarazo natural y pero sin diferencias entre FIV e ICSI (aunque eran pocos casos). Mayor mortalidad en embriones descongelados.

Mortalidad postnatal (28-364 días)

28 de TRA frente a 2.977 niños fallecidos. La tasa de mortalidad fue un 41 % mayor en niños nacidos de TRA frente a los concebidos de forma natural, aunque con un intervalo de confianza muy amplio.

3.- Comentario:

En este estudio prospectivo a nivel nacional, encontraron mayor tasa de mortalidad neonatal en niños nacidos de TRA frente a las gestaciones únicas espontáneas. También la mortalidad fue mayor en ciclos de embriones descongelados. Más allá del periodo infantil, el riesgo fue similar. Es el estudio más grande hasta la fecha con datos de 30 años. Permite estratificar en varios periodos la mortalidad infantil y permitió el seguimiento temprano y tardío neonatal. Los riesgos fueron mayores en gestaciones tras transferencia de embriones congelados, pero sólo en el periodo temprano (0-6 días)

Al ser un estudio grande, permite ajustar los factores de confusión, pero hay limitaciones, como por ej. que no hay datos de tabaquismo en el 6% de la población del estudio.

Este estudio informa de la mortalidad de 1 a 18 años. Otro estudio que evaluó la mortalidad hasta 6 años encontró un uso excesivo de la atención hospitalaria por el exceso de partos múltiples y prematuros en los niños de TRA. Los resultados obstétricos y perinatales adversos se relacionan con la gemelaridad. La prematuridad y el PEG se relacionan con mayor mortalidad perinatal.

La infertilidad incluso resuelta sin tratamiento de fertilidad también se ha asociado a mayor riesgo perinatal: PEG, prematuridad y muerte perinatal. En algún estudio se encontró hasta 3 veces más riesgo de muerte perinatal en mujeres infértiles que conseguían concebir de forma natural frente a mujeres fértiles.

Se ha discutido si la estimulación hormonal, las condiciones de los cultivos embrionarios o el hecho de hacer ICSI o FIV pueden contribuir en los resultados adversos perinatales. Varios estudios tienen resultados similares o incluso mejores con ICSI que con FIV, probablemente porque la ICSI se indica preferentemente en el factor masculino y en muchos de estos casos no existe esterilidad femenina y por tanto, tendrán mejor pronóstico.

En este estudio, se evidencia que los RN concebidos por TRA presentan mayor mortalidad perinatal debido a muertes en la etapa neonatal temprana.

El aumento de la tasa de mortalidad tras criotransferencia se basó en pequeñas muestras, donde la mayoría de las muertes se relacionaron con la prematuridad. Se ha sugerido que las condiciones de criopreservación junto con el estrés prolongado durante el cultivo embrionario puede explicar el mayor

riesgo de aborto espontáneo, muerte fetal y peores resultados, aunque hay autores que no lo avalan, por lo que se recomienda precaución al interpretar los resultados.

No encontramos aumento de mortalidad después del primer año de vida en niños nacidos tras TRA en comparación con niños concebidos de forma natural de gestaciones únicas.

CONCLUSIÓN

Los niños concebidos por TRA y después de criotransferencia tienen mayor riesgo de mortalidad infantil. Aun se desconoce si este riesgo se debe a la TRA utilizada en sí, a la causa de la infertilidad o las características maternas. El riesgo de muerte neonatal temprana después de la transferencia embrionaria aumentó casi el doble, pero esto debe confirmarse con poblaciones aún más grandes.

Mayor riesgo de mortalidad en gestaciones únicas de TRA frente a concebidas de forma natural, pero el riesgo absoluto para cada individuo es muy pequeño.

Más allá del primer año de vida, no hay mayor aumento de mortalidad en los nacidos de TRA frente a la población general

PUNTOS FUERTES

- . Gran trabajo muestral, estudio más grande hasta la fecha con datos de 30 años (1983-2012).
- . Evaluación de la mortalidad infantil por etapas
- . Evaluación de la mortalidad infantil por encima del año de vida