



**FACULTAD  
DE MEDICINA**



# **ESTUDIO DE LA EPIGENÉTICA Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.**

## ***REVISIÓN NARRATIVA***

---

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN MEDICINA**

*Curso 2023-2024*

**Autor:**

**Víctor González Basulto**

**Tutor:**

**Dr. J. J. Tellería Orriols**

*"Primero hay que sembrar para  
luego recoger ..."*

## **ÍNDICE**

<b>ESTUDIO DE LA EPIGENÉTICA Y TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA</b> .....	<b>1</b>
<b>REVISIÓN NARRATIVA</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCION</b> .....	<b>4</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>5</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>5</b>
<b>TRASFONDO</b> .....	<b>5</b>
1. Cromatina y mecanismos epigenéticos .....	5
2. Impronta genómica.....	6
3. Técnicas de reproducción asistida .....	7
<b>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</b> .....	<b>8</b>
ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA.....	8
FECUNDACIÓN IN VITRO Y CULTIVO DE EMBRIONES.....	8
INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES .....	9
TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS .....	9
DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL .....	10
<b>SINDROMES POR IMPRONTA GENOMICA</b> .....	<b>10</b>
<b>RIESGOS A CORTO PLAZO</b> .....	<b>12</b>
❑ RIESGO OBSTÉTRICO Y PERINATAL.....	12
❑ MALFORMACIONES CONGÉNITAS .....	12
❑ PARÁLISIS CEREBRAL.....	13
❑ DISCAPACIDAD INTELECTUAL.....	14
❑ TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA.....	14
<b>RIESGOS A LARGO PLAZO</b> .....	<b>14</b>
❑ CÁNCER .....	15
❑ PESO Y ALTURA .....	16
❑ PERFIL LIPÍDICO.....	17
❑ RIESGO CARDIOVASCULAR.....	17
❑ DIABETES MELLITUS .....	19
❑ PUBERTAD .....	19
<b>TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA O INFERTILIDAD</b> .....	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>21</b>
<b>POSTER</b> .....	<b>25</b>

## **INTRODUCCION**

Desde que en 1978 naciera el primer niño concebido mediante fecundación in vitro, se estima que en todo el mundo han nacido más de nueve millones de bebés como resultado de un tratamiento de reproducción asistida (TRA). Esta cifra representa el 3-5% de la población recién nacida a nivel mundial. Además, se espera que aproximadamente 1 millón de niños sean concebidos cada año mediante técnicas de reproducción asistida, después de procedimientos exitosos de fecundación in vitro (FIV), inyección intracitoplasmática (ICSI) y/o transferencia de embriones congelados-descongelados (FET)(1).

Aunque la mayoría de los niños que nacen mediante TRA están sanos, persisten algunas preocupaciones con respecto a la seguridad de esta tecnología (2). Con el creciente número de niños concebidos tras procedimientos de fertilización, incluso un ligero aumento en los riesgos para la salud se vuelve importante desde una perspectiva de salud pública.

Se ha especulado con que algunos genes de niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida mostraban un patrón de expresión genética diferente al de los niños concebidos de manera natural (3). Estos hallazgos han planteado dudas sobre la seguridad a corto y largo plazo de las TRA. Los cambios en la expresión génica detectados se han asociado con un mecanismo epigenético que regula la activación y desactivación de los genes, y que podría ser hereditario para las próximas generaciones de células. Se piensa que este mecanismo podría poner a estos niños en mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en el futuro como la diabetes.

La desregulación epigenética está recibiendo cada vez más atención como una de las posibles causas de resultados adversos de las TRA ya que se ha observado que la incidencia de ciertas patologías que involucran genes improntados, especialmente el Síndrome de Beckwith-Wiedemann, es más alta en estos niños.

La comprensión de los mecanismos epigenéticos involucrados en las TRA es esencial para identificar y mitigar los posibles riesgos asociados con estas técnicas en relación con la salud y el desarrollo de los niños concebidos de esta manera. Esta área de investigación tiene implicaciones importantes para la práctica clínica y la formulación de políticas destinadas a mejorar la seguridad y eficacia de estas intervenciones.

## **OBJETIVOS**

- Se revisará la literatura científica actual sobre los efectos de las TRA con el propósito de identificar si las condiciones dadas durante la gametogénesis y las fases in vitro intrínsecas a estas técnicas pueden provocar efectos epigenéticos.
- El objetivo principal de esta investigación es examinar y comparar los efectos en la salud a corto y largo plazo en niños concebidos a través de TRA frente a los nacidos de forma natural.
- Como objetivos secundarios durante el análisis se examinarán factores de confusión asociados con las TRA que podrían influir en el desarrollo de complicaciones como la multiparidad, edad de los padres o los efectos de la propia infertilidad.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se buscaron en las bases de datos de PubMed y Cochrane artículos publicados sobre este tema entre 2010 y 2024.

Se utilizaron las siguientes palabras de búsqueda: Epigenetic, Assisted reproduction techniques, ART.

De los artículos encontrados solo se incluyeron aquellos escritos en inglés o en castellano.

Se usaron aquellos con información relevante sobre el tema y se descartaron aquellos desactualizados y aquellos con estudios sobre modelos animales. Basamos nuestro comentario en las revisiones y metaanálisis y en los artículos originales que informan de los hallazgos más recientes.

## **TRASFONDO**

### **1. Cromatina y mecanismos epigenéticos**

La epigenética se define como aquellos cambios hereditarios en la expresión genética que no implican cambios en la secuencia de DNA. Estas modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del DNA, modificaciones de las histonas, micro-

RNAs y el empaquetado de DNA en estructuras de orden superior alrededor de los nucleosomas. Estos cambios pueden afectar a los patrones de expresión génica espacial y temporal esenciales tanto en el desarrollo embrionario y fetal como en el posnatal.

La cromatina es la estructura en la que se empaqueta el DNA dentro del núcleo celular. Su composición se explica detalladamente en el **Anexo 1**. El grado de empaquetamiento de la cromatina está regulado dinámicamente mediante una compleja red de mecanismos epigenéticos, alternando así entre cromatina transcripcionalmente activa o inactiva, que se expresará o no.

Las modificaciones mejor estudiadas incluyen la metilación del DNA que ocurre en las islas CpG. Cuando se produce la metilación de la citosina del dímero CG se asocia con la inactivación de genes y la formación de heterocromatina. Este proceso es llevado a cabo por las DNA metiltransferasas (DNMT).

Las modificaciones de las colas de las histonas como su metilación o fosforilación o ubiquitinación, entre otras, a diferencia de la metilación del DNA que generalmente inhibe la transcripción, tienen variedad de funciones, tanto represoras como activadoras de genes, lo que hacen cambiando la configuración de la cromatina o reclutando factores de transcripción.

## **2. Impronta genómica**

La impronta genómica es un fenómeno epigenético por el cual ciertos genes son expresados de manera diferencial dependiendo de si fueron heredados por la madre o por el padre. Esto significa que algunos genes están "marcados" de manera diferente dependiendo de su origen parental, y esta marca epigenética regulará su expresión de manera específica.

Estos genes suelen estar agrupados en ``clusters`` que están regulados por una región germinal metilada diferencialmente (DMR). El DMR se caracteriza por la metilación de CpG en una de las dos líneas germinales lo que significa que la metilación se produce de una manera específica según el sexo y se mantiene durante la fertilización y desarrollo posterior.

Uno de los mejores ejemplos de regulación de la expresión génica mediado por DMR es el que afecta a los genes improntados *igf2/H19* (**Anexo 2**).

Hay dos oleadas de metilación y desmetilación durante la gametogénesis y el desarrollo temprano previo a la implantación.

Al inicio del desarrollo de las células germinales la impronta se borra y se restablecerá más adelante según el sexo de esa línea germinal, así, en los espermatozoides en desarrollo durante la espermatogénesis se establece una impronta paterna mientras que, en la línea femenina, los ovocitos que darán lugar a los futuros óvulos se establece una impronta materna durante un periodo de tiempo más amplio. La mayoría de la impronta materna parece estar establecida en la metafase II de la meiosis, aunque en humanos parece no completarse hasta después de la fecundación. Estas diferentes líneas de tiempo para la adquisición de la impronta pueden tener implicaciones muy importantes en las TRA.

La segunda ronda de reprogramación del genoma ocurre después de la fecundación. Se produce una desmetilación activa del genoma paterno. A pesar de estos cambios globales, algunos genes improntados, así como secuencias repetitivas, mantienen su estado de metilación, lo que resulta esencial para el desarrollo embrionario posterior. El genoma materno por su parte, sufre una desmetilación más lenta por un mecanismo pasivo que depende la replicación del ADN. Durante el desarrollo posterior los patrones de metilación son nuevamente establecidos tanto en tejidos embrionarios como extraembrionarios (**Anexo 3**).

Por lo tanto, la estimulación ovárica, la fertilización asistida y otros procesos in vitro pueden afectar al establecimiento de la metilación del DNA de los gametos o al mantenimiento de la misma durante las etapas tempranas del desarrollo embrionario previas a la implantación. Estos procesos pueden tener implicaciones en la epigenética del embrión y en su desarrollo posterior.

### **3. Técnicas de reproducción asistida**

Las TRA son procedimientos médicos diseñados para ayudar a concebir un hijo cuando se enfrentan dificultades para lograrlo de manera natural.

En los tratamientos de fertilidad, los gametos y embriones se exponen a una serie de procesos y medios de cultivo no fisiológicos y son manipulados en un momento importante para la reprogramación lo que podría afectar su estabilidad epigenética, conduciendo a patologías tanto congénitas como de la edad adulta (4).

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

### **ESTIMULACIÓN OVÁRICA CONTROLADA**

La estimulación ovárica controlada juega un papel crucial en la mejora de los resultados de la FIV al permitir la producción de múltiples ovocitos. Sin embargo, la administración de gonadotropinas exógenas podría alterar el equilibrio hormonal natural, lo que a su vez puede afectar al desarrollo de los ovocitos y embriones. Además, el proceso de impronta primaria ocurre en una etapa relativamente tardía de la ovogénesis por lo que las gonadotropinas usadas durante la superovulación pueden afectar perjudicialmente en la impronta de los ovocitos. De tal forma, ovocitos que no hayan completado el proceso de impronta podrían ser prematuramente liberados (5).

Esta idea ha sido comprobada en diversas investigaciones (**Anexo 4**) (6). En el conjunto de ellas se encontraba que regiones que se encontraban completamente metiladas en ovocitos no estimulados, no lo estaban en ovocitos obtenidos después de la administración de gonadotropinas. Esto sugiere que estas técnicas pueden ser causantes de errores en la metilación afectando en la impronta de los ovocitos y ocasionar errores en la expresión de los genes. En el **Anexo 5** se incluyen algunas investigaciones que indican diferencias encontradas en estos niños frente a los concebidos naturalmente.

### **FECUNDACIÓN IN VITRO Y CULTIVO DE EMBRIONES**

Un medio de cultivo de embriones óptimo es importante para el desarrollo embrionario y consecuentemente, para el éxito del tratamiento. Aunque los laboratorios intentan imitar las condiciones naturales lo mejor posible, durante la FIV el embrión está expuesto a cinco o seis días a condiciones ambientales distintas (7)

Es un tema controversial qué medio de cultivo de embriones es el más adecuado. El uso de diferentes medios de cultivo en la práctica clínica, así como el cultivo prolongado de embriones humanos hasta el estado de blastocisto podría afectar al proceso de impronta durante el periodo previo a la implantación. Cada vez hay más evidencia de que la impronta genómica puede afectarse dependiendo de medios de cultivo específicos ya que se ha encontrado tasas aumentadas de patrones de metilación anormales en embriones después del uso de ciertos medios de cultivo (8).



### **INYECCIÓN INTRACITOPLASMÁTICA DE ESPERMATOZOIDES**

La ICSI es un avance importante en el campo de la reproducción asistida. Este procedimiento permite la fertilización mediante la inyección de un solo espermatozoide directamente en un ovocito, lo cual es especialmente útil cuando se utilizan espermatozoides con movilidad reducida. Sin embargo, existen ciertas preocupaciones sobre su seguridad y los riesgos potenciales en la descendencia.

En primer lugar, la selección de espermatozoides morfológicamente normales bajo el microscopio podría no ser tan rigurosa en vivo. Esto plantea la posibilidad de utilizar espermatozoides con morfología atípica, lo que podría incrementar la incidencia de anomalías en la descendencia.

En segundo lugar, se evita la selección natural que ocurre en la membrana del ovocito en la concepción natural. La manipulación física de la membrana del ovocito y la introducción de material extraño en este podría tener implicaciones aún desconocidas para el desarrollo temprano del embrión.

Finalmente, podrían ocurrir mutaciones puntuales como consecuencia de los químicos usados como el PVP, que se ha usado para aumentar la viscosidad de la solución, y que podría dañar la membrana del espermatozoide.

Actualmente no hay evidencia convincente de que la ICSI eleve el riesgo de anomalías epigenéticas en comparación con la FIV. En la literatura científica, algunos autores han encontrado más riesgo de concebir un defecto de la impronta mientras que otros han encontrado patrones normales en estas regiones en niños nacidos tras ICSI ([9](#)).

### **TRANSFERENCIA DE EMBRIONES CONGELADOS**

La transferencia de embriones previamente congelados es un elemento ahora indispensable de las TRA y ha maximizado la eficacia de la preservación de la fertilidad, proporcionando mejores resultados que la transferencia de embriones frescos. Los riesgos epigenéticos asociados a la transferencia de embriones congelados aún son inciertos. Existen dos técnicas principales: la congelación lenta y la vitrificación. La vitrificación utiliza una gran cantidad de crioprotectores que pueden ser tóxicos, así como una rápida velocidad de congelación reduciendo la sensibilidad al frío y los daños por cristalización del hielo, teniendo unas tasas de supervivencia y embarazo superiores a la congelación lenta.

Dadas las restricciones éticas y el bajo número de embriones humanos disponibles, es complicado obtener suficientes con fines de investigación lo que dificulta averiguar el impacto de la vitrificación en la impronta. En el **Anexo 6** se resumen las conclusiones de diversos estudios, sugiriendo que la metilación puede afectarse dependiendo de si los embriones han sido transferidos en fresco o tras haber sido congelados (10)

Uniendo estos datos, autores sugieren que la transferencia de embriones congelados podría proteger de estos riesgos. Un estudio de seguimiento realizado en Francia demostró que, en comparación con el grupo de embarazadas naturales, la transferencia de embriones frescos aumentaba significativamente el riesgo de enfermedades relacionadas con la impronta (1,6 veces mayor), pero la transferencia de embriones congelados reducía este riesgo (1,2 veces mayor) (11).

### **DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL**

El DGP permite la selección de embriones de FIV en parejas con riesgo de transmitir enfermedades monogénicas o anomalías cromosómicas estructurales. El objetivo es ayudar a las parejas a evitar la interrupción del embarazo por un feto genéticamente anormal y tener bebés sanos, pero el DGP podría conceder algunos efectos indeseados a la descendencia. En el **Anexo 7** se resume que se ha encontrado sobre los efectos del DGP en la descendencia siendo tranquilizadores. Estos datos plantean la necesidad de realizar más estudios sobre este tema antes de llegar a una conclusión sobre los riesgos del DGP.

### **SINDROMES POR IMPRONTA GENOMICA**

Varios informes han demostrado una asociación entre TRA y la frecuencia de trastornos de impronta lo cual podría ser plausible atendiendo a los errores de metilación encontrados y expuestos anteriormente.

Una revisión que incluía 18 artículos realizó una comparación de la incidencia de trastornos de impronta y alteraciones de la metilación del ADN en niños concebidos mediante TRA con aquellos concebidos de forma natural. El OR (IC 95%) para la incidencia de trastornos de impronta en niños concebidos mediante TRA fue de 3,67. Es importante destacar que estos casos se observaron independientemente de la causa de infertilidad y se usaron técnicas de FIV e ICSI en diferentes contextos de estimulación

ovárica siendo el cultivo in vitro el factor común asociado en estos procedimientos (12). En el **Anexo 8** se exponen algunos estudios que indican el riesgo de síndromes por impronta genómica tras el uso de distintas TRA.

El **Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)** es una enfermedad genética que cursa principalmente con sobrecrecimiento físico durante los primeros años de vida. Estos niños tienen un alto peso al nacer, pudiendo presentar asimetría en el crecimiento corporal, así como malformaciones renales, hepáticas o cardíacas. Además, hay un mayor riesgo de desarrollar tumores como el Tumor de Wilms o hepatoblastoma

Varios estudios ponen de manifiesto una asociación entre TRA y BWS. Sus resultados se recogen en el **Anexo 9**. Los datos sugieren que con una prevalencia de BWS de 1:13700 en la población general, 1 de cada 2700 niños nacidos por TRA tendrá BWS.

En cuanto al **Síndrome de Russell-Silver**, aunque hayan encontrado relación, el número de casos que involucran TRA es demasiado pequeño como para sacar conclusiones (13).

El **Síndrome de Angelman (AS)** es un trastorno genético poco común que afecta al sistema nervioso causando problemas en el desarrollo, habla y coordinación motora. Menos del 5% de casos de AS son causados por un fallo de la impronta. Sin embargo, tras verse en un estudio que un inesperadamente elevado número de ellos se debían a un defecto de la metilación, realizaron un estudio de cohortes e indicaron que el riesgo de concebir un hijo con un defecto de la impronta que cause AS aumentaba significativamente en parejas que se habían sometido a estimulación hormonal o ICSI (RR 6.25; IC 95% 1,68 a 16,00) (14). En contraparte, en el **Anexo 10** se exponen los resultados de los autores que han encontrado patrones de metilación normales en la región AS.

Curiosamente, El **Síndrome de Prader-Willi**, que correspondería con el síndrome contrario al AS no parece ocurrir más frecuentemente en niños concebidos mediante TRA. Esto hace que los investigadores se pregunten el porqué de estos resultados y pensar en una posible diferencia de susceptibilidad entre los gametos masculinos y femeninos

Por lo tanto, aunque hay estudios discordantes y es una cuestión para la que se deben plantear más estudios e investigaciones a mayor nivel, la mayoría de los autores coinciden en que el uso de TRA puede producir un mayor riesgo Síndrome de Beckwith-Wiedemann. En cuanto al resto de síndromes por impronta los estudios son escasos y con resultados dispares por lo que no podemos afirmar una relación con las TRA (15).

La cantidad de datos es heterogénea y limitada, por lo que se necesitan más estudios controlados con ajustes en función de la enfermedad reproductiva de las parejas. Y lo que es más importante, si tales cambios en el estado epigenético de la impronta en los niños concebidos mediante TRA son ciertos, el efecto es pequeño.

## **RIESGOS A CORTO PLAZO**

### ➤ **RIESGO OBSTÉTRICO Y PERINATAL**

Está bien documentado que los embarazos múltiples, resultado de transferencias múltiples de embriones, son la principal causa de parto prematuro y bajo peso al nacer, con riesgos para la salud a largo plazo (16).

Aun así, en comparación con la concepción natural, los embarazos únicos derivados de las TRA se asocian con mayor frecuencia con resultados obstétricos y perinatales adversos lo cual implica que este riesgo no solo dependería de la multiparidad (17).

Se han publicado tres metaanálisis con resultados similares sobre el resultado perinatal asociado con la FIV (18,19,20) y los tres mostraron un mayor riesgo de **parto muy prematuro** (RR 3.0-3.3), **parto prematuro** (RR 1.9– 2.0), **muy bajo peso al nacer** (RR 2.7 –3.8), **bajo peso al nacer** (RR 1.4 –1.8), **feto pequeño para edad gestacional** (RR 1.4–1.6), **parto por cesárea** (RR 1.5 –2.1), **ingreso en UVI neonatal** (RR 1.3 –1.6) y **mortalidad** (RR 1.7– 2.4).

### ➤ **MALFORMACIONES CONGÉNITAS**

En relación con el estudio de malformaciones congénitas existe más controversia, probablemente debido al tamaño relativamente pequeño de las muestras en comparación con la baja frecuencia de las malformaciones (13).

Los resultados concluyentes de un análisis epidemiológico confirmaron que las TRA se asocian con un ligero aumento de los defectos congénitos, con una tasa de anomalías del 3 al 4 % al nacer frente al 2 al 3 % en la concepción natural (21). Los datos afirman que, comparados con niños concebidos naturalmente, tenían mayores riesgos de sufrir un defecto congénito importante sin ICSI (RR 1,18, IC del 95%: 1,05-1,32). Con el uso de ICSI, los riesgos de defecto congénito aumentaron (RR 1,30; IC del 95 %: 1,16-1,45) (22).

Si desglosamos estas malformaciones congénitas, un estudio reciente que incluyó dos cohortes sucesivas con más de 15000 niños encontró asociaciones significativas entre la FIV y ciertas anomalías. Estos hallazgos mostraron un aumento del riesgo de **atresia de esófago** (OR  $\frac{1}{4}$  5.2), **malformaciones urogenitales** (OR  $\frac{1}{4}$  2.3), **focomelias** (OR  $\frac{1}{4}$  1.7 – 2.0), **defectos del tubo neural** (OR  $\frac{1}{4}$  2.9– 4.2) y **malformaciones cardiovasculares** (OR  $\frac{1}{4}$  1.3 –1.7). Algunos estudios han demostrado una mayor tasa de malformaciones después de la ICSI en comparación con la FIV (23), mientras que otros no (24). Este riesgo ya había sido reportado en otras cohortes más pequeñas como (25, 26)

De igual forma, en otro estudio retrospectivo sobre **malformaciones cardiacas fetales**, se observó que hasta el 7.8% de aquellos que tenían una anomalía cardiaca fueron concebidos mediante TRA. Los mismos autores sugieren que sería beneficioso una estrategia de detección temprana derivando a aquellas embarazadas que se hayan sometido a una FIV a ecocardiografía fetal (27)

#### ➤ **PARÁLISIS CEREBRAL**

En el pasado, varios estudios habían demostrado un mayor riesgo de **parálisis cerebral** RR 3.7(2.0-6.6), en niños concebidos mediante TRA (28). Estos resultados fueron confirmados por otros autores (29) informando un aumento del 80% del riesgo en niños debido a la FIV (30) y por un estudio reciente en Australia en el cual, utilizando datos de un registro de alta calidad, una elevada proporción de transferencias múltiples de embriones mostró un aumento del doble en la prevalencia de parálisis cerebral.

Aunque estos y otros resultados han mostrado un mayor riesgo de desarrollo de parálisis cerebral, hay que interpretar estos resultados con cautela ya que la parálisis cerebral es un ``cajón desastre`` en la que cada autor engloba distintas patologías y los partos múltiples y el mayor riesgo de parto prematuro pueden actuar factores de confusión (31)

Posteriormente, otros autores, si bien confirmaron el mayor riesgo de parálisis cerebral en niños nacidos por TRA, demostraron que, después del ajuste por factores de confusión como la edad materna, los embarazos múltiples y el parto prematuro, esta asociación se volvió menos evidente (RR 2.30, IC 95%: 1.12–4.73) (32, 33). En apoyo de esto, ha habido una disminución sustancial de la parálisis cerebral en los países nórdicos durante el período 1990 a 2014 en paralelo con la tendencia actual de transferencia de un solo embrión y la disminución de los nacimientos múltiples. (34,35)

➤ **DISCAPACIDAD INTELECTUAL**

Son muchos los estudios que han abordado el posible riesgo de **discapacidad intelectual** en los bebés concebidos mediante TRA. Las conclusiones son provisionales dadas las diferencias en las poblaciones estudiadas y metodologías de estudio. Algunos estudios sugieren un aumento de las tasas de discapacidad intelectual ([36,37](#)), otros de una pequeña diferencia en el CI (3 puntos menos de media) ([38](#)) mientras que un metaanálisis reciente informó de resultados cognitivos similares ([39](#)).

Las pruebas actuales sugieren que la ICSI puede estar asociada a una mayor incidencia de discapacidad intelectual en comparación con la FIV ([37](#)) pero de nuevo existe variabilidad.

➤ **TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA**

Resulta curioso que mientras que la incidencia de **trastornos del espectro autista (TEA)** y el uso de las TRA han aumentado en paralelo los últimos años, si existe una asociación sigue sin estar claro.

Los resultados son contradictorios. Sorprendentemente, algunos autores demostraron un menor riesgo de autismo infantil entre los niños concebidos mediante TRA, incluso después de ajustar los factores de riesgo relacionados con TRA y autismo infantil ([40](#)). Otros estudios no han encontrado tasas mayores de TEA entre los niños concebidos mediante TRA, o si lo han hecho, han desaparecido después del ajuste por factores de confusión como la edad materna, la paridad y el nivel educativo ([41,42,43](#)).

En un metaanálisis reciente se observó un aumento del riesgo global de trastorno del espectro autista, pero este riesgo no se observó en los fetos únicos, lo que pone de manifiesto una vez más los riesgos adicionales asociados a los partos múltiples ([44](#)).

## **RIESGOS A LARGO PLAZO**

Dado que el primer procedimiento de FIV se realizó en 1978, las personas de más edad concebidas mediante TRA tienen entre 30 y 40 años. Los estudios sobre los efectos de las TRA en adultos jóvenes son limitados y el impacto a largo plazo de las TRA sólo se conocerá en el futuro. Al considerar los resultados en adultos, debe reconocerse que, dado el intervalo de tiempo en años, una multiplicidad de factores postnatales, tanto

genéticos como ambientales, pueden desempeñar un papel importante en los antecedentes etiológicos.

Cabe destacar que, para todos estos parámetros, bajo el supuesto de una participación aleatoria entre la varianza genotípica presente en nuestra población, no se indica ningún componente genético conocido. Por lo tanto, estos efectos podrían ser causados por modificaciones epigenéticas.

### ➤ **CÁNCER**

Con respecto al riesgo de **cáncer infantil**, los datos son, en general, cautelosamente tranquilizadores:

Recientemente, la cohorte OMEGA (45) comparó la incidencia de cáncer en un grupo de pacientes nacidos mediante TRA con dos grupos de comparación: un grupo de niños concebidos de forma natural descendientes de parejas que se definieron como subfértiles y la población general. El riesgo general de cáncer no aumentó en los niños concebidos mediante TRA, en comparación con la población general (SIR = 0,96, IC 95%: 0,81-1,12) o con hijos de parejas subfértiles (HR = 1,06, IC 95%: 0,84-1,33). Aunque el uso de la ICSI se asoció con un ligero aumento del riesgo (HR = 1,58, IC 95%: 1,08-2,31).

De forma parecida, otras investigaciones encontraron que el riesgo general de cáncer en los niños concebidos mediante TRA no es mayor ni en comparación con los bebés concebidos de mujeres subfértiles ni con la población general (**Anexo 11**).

Algunos de estos estudios, aunque no encontraron una diferencia entre el riesgo general de cáncer, sí encontraron mayor riesgo de tipos específicos de cáncer, siendo inconsistentes entre los ellos. Estos resultados se resumen en el **Anexo 12**. En todos ellos el número de casos es demasiado pequeño como para sacar conclusiones, por lo que, a la espera de resultados similares de otras investigaciones, no podemos afirmar una relación y se deberían plantear más estudios en esta dirección.

Aunque existen estudios que encuentran una relación significativa entre TRA y cáncer, deben interpretarse con cautela. El cáncer en niños y adultos jóvenes es poco frecuente y el número de casos es bastante bajo a pesar del gran tamaño de la muestra. Las limitaciones como la corta duración del seguimiento, la restricción a un solo grupo de comparación de población general y la falta de ajuste para factores de confusión como la

subfertilidad de los padres y otros factores todavía desconocidos pueden alarmar de una manera excesiva.

En 2013 se publicó el metaanálisis más grande hasta la fecha, que incluía 25 estudios de cohortes y de casos y controles revelando un mayor riesgo general de cáncer en los niños nacidos tras un tratamiento de infertilidad. Se encontró mayor riesgo de padecer todos los cánceres (RR = 1,33; IC 95, 1,08-1,63) y de cánceres hematológicos (RR = 1,59; IC 95%, 1,32-1,91), del sistema nervioso central/neurales (RR = 1,88; IC del 95 %, 1,02-3,46) y otros tipos de cánceres sólidos (RR = 2,19; IC 95 %, 1,26-3,80) (46). Otros estudios y metaanálisis han obtenido resultados similares de asociación entre las TRA y el cáncer infantil, apoyando estos datos (**Anexo 13**).

Existen estudios que informan de alteraciones de las funciones inmunitarias y de tasas más elevadas de enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario en la descendencia concebida mediante TRA (47). Esto abre nuevas hipótesis y da para pensar si el aumento del riesgo de cáncer en individuos concebidos con TRA podría ser un indicador de una mayor tolerancia inmunitaria a los antígenos tumorales (46).

En resumen, en la literatura científica sigue abierto el debate de si existe una relación entre TRA y cáncer. Es necesario plantear más estudios que den respuesta a estas preguntas, con más años de seguimiento y mejor diseñados.

#### ➤ **PESO Y ALTURA**

Varios grupos de investigación investigaron el curso natural del **crecimiento intrauterino y posnatal** de niños concebidos mediante TRA, como se resume en el **Anexo 14**.

En conclusión, los resultados son contradictorios, algunos informan un mayor peso corporal (48) y otras informan un menor peso corporal en los bebés nacidos tras estos procedimientos que los controles, concebidos naturalmente (49).

La **altura** parece verse menos afectada y la mayoría de los estudios coinciden en que estos niños demuestran una altura dentro del rango normal para su altura objetivo y dentro de las curvas de crecimiento normales para su sexo y raza.

Hay que tener en cuenta que incluso en el caso de diferencias grupales significativas, las diferencias informadas son sutiles y pueden no tener ninguna importancia clínica en el caso individual. Por lo tanto, se debe asegurar a los padres de niños que nacidos por



TRA, así como a los profesionales de la salud que cuidan de estos niños, que se espera que su crecimiento posnatal sea normal.

➤ **PERFIL LIPÍDICO**

Varios grupos de investigación se han centrado en el **perfil lipídico** de los niños nacidos después de TRA (ver **Anexo 11**)

Sorprendentemente, estos niños mostraban niveles más altos de HDL y niveles más bajos de triglicéridos en comparación con los controles, sugiriendo un perfil lipídico más favorable y proporcionando datos tranquilizadores sobre su salud a largo plazo (50).

Sin embargo, estudios más recientes que se centraron en la composición corporal y el perfil metabólico de estos niños, incluyendo niños prepúberes y púberes, informaron una mayor acumulación y distribución de la grasa corporal periférica y niveles más altos de triglicéridos cuando alcanzaban una edad avanzada (51,52,53,54,55)

Estos procedimientos afectan la salud y de manera específica para cada sexo. Las niñas concebidas mediante TRA son más susceptibles a obesidad a una edad temprana que sus contrapartes masculinas (55) mientras que, en la descendencia masculina, las alteraciones se vuelven más evidentes más adelante en la vida (55, 56).

En conjunto, las alteraciones observadas parecen ser más evidentes en la pubertad que en la primera infancia, lo que sugiere que incluso si los niños concebidos mediante TRA parecen sanos a una edad temprana, es necesario continuar con estudios de seguimiento, ya que las alteraciones metabólicas podrían surgir más adelante en la vida y repercutir en la edad adulta (57).

➤ **RIESGO CARDIOVASCULAR**

La literatura científica que ha investigado el **riesgo cardiovascular** en estos niños es amplia. Estos son los principales hallazgos:

- Los niños pequeños concebidos por FIV e ICSI presentan niveles más altos de **presión arterial sistólica** ( $109 \pm 11$  vs.  $105 \pm 10$  mm Hg) y **diastólica** ( $61 \pm 7$  vs.  $59 \pm 7$  mm Hg) comparados con los controles (51, 52, 53, 56). Un reciente metaanálisis en el que se incluyeron 19 estudios igualmente encontró aumentos significativos de 1,88 mm Hg (IC 95%: 0,27-3,49) para la PAS y 1,51 mm Hg (IC 95%: 0,33-2,70) para la PAD (58). Otros autores han encontrado un aumento de la

presión arterial sólo en aquellos niños concebidos con inducción hormonal de la ovulación después de ICSI o FIV (59).

- El aumento de la TA y las concentraciones de triglicéridos, podría explicarse por el hecho de que los niños PEG generalmente tienen un mayor riesgo y los niños FIV nacen con mayor frecuencia PEG que los concebidos espontáneamente (60). Sin embargo, estos resultados son **independientes de si nacieron PEG**, lo que indica que las TRA per se también son un factor de predisposición a un resultado cardiometabólico desfavorable más allá del nacimiento (51,52).
- Aunque solo se ha demostrado una elevación sutil de la PA en niños FIV, se sabe que la PA **aumenta desde la niñez hasta la vida adulta** y el aumento de la PA después de la FIV puede amplificarse con la edad (61).
- Los niños concebidos mediante TRA presentaban **diferencias en la circulación sistémica**, un **mayor grosor de los vasos sanguíneos**, una **función diastólica subóptima** (58) y el desarrollo de **hipertensión pulmonar en condiciones hipóxicas** (62). En general, estas alteraciones en el sistema cardiovascular podrían resultar en un alto riesgo de enfermedad cardiovascular.
- No se encontraron diferencias en la aparición de SM ni en **otros factores de riesgo cardiometabólicos e inflamatorios**, como leptina, adiponectina, hsCRP e IL-6, o marcadores de resistencia a la insulina en comparación con los controles.
- La **recuperación rápida del peso** en la primera infancia se correlaciona positivamente con una PAS y una PAD más altas por lo que se debe poner especial énfasis en evitarla para salvar un mal resultado cardiometabólico en la edad adulta (49). En consonancia con este estudio, se ha demostrado que la descendencia concebida por FIV desarrolla un aumento de la presión arterial cuando se alimenta con una dieta hipercalórica (56). Los profesionales sanitarios que cuidan de estos niños deben ser conscientes de esta asociación.

En general, se necesitan más estudios prospectivos y longitudinales de seguimiento en estos pacientes para confirmar estas observaciones, determinar la historia natural del perfil metabólico de los hijos nacidos por TRA y determinar si desarrollarán un SM completo y cuándo (15).

### ➤ **DIABETES MELLITUS**

En cuanto al **metabolismo de la glucosa** y los marcadores de resistencia a la insulina se han informado de **altos niveles de glucosa en ayunas** en jóvenes concebidos mediante TRA (51,59). En particular, se encontró niveles altos de glucosa en ayunas en niños en edad de pubertad, independientemente de los factores de la vida temprana (peso al nacer y edad gestacional) o características de los padres (edad de los padres, subfertilidad y peso corporal) (90 +/- 7.21 mg/dL en casos vs. 86.48 +/- 7.21 mg/dL en controles) (51). Cuando esta cohorte fue desafiada con una dieta alta en calorías, presentaron niveles elevados de glucosa en ayunas, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina (56). Sin embargo, otros estudios no han encontrado ninguna alteración en el metabolismo de la glucosa después del TRA (50,52,53,63)(64).

Está visto que las alteraciones en la metilación de genes específicos conducen a un mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas. Varios autores han informado, patrones de metilación diferentes no solo en genes implicados en el desarrollo y la nutrición de la placenta (65) sino también en genes relacionados con el desarrollo del hígado y asociados con la glucosa (66) lo que puede influir en el metabolismo anormal en la edad adulta.

Hasta hace poco, los resultados a largo plazo de la programación para el desarrollo se consideraban irreversibles; sin embargo, existe evidencia de la reversibilidad del fenotipo programado posnatal. En el caso de las TRA, un estudio demostró que las alteraciones epigenéticas encontradas en la sangre durante el período neonatal se atenuaban en la edad adulta (67), lo que sugiere que los resultados adversos para la salud asociados con las técnicas de reproducción asistida podrían no ser permanentes. En particular, algunos autores han observado mejoras en algunos componentes del síndrome metabólico y alteraciones cardiometabólicas con terapia nutricional y ejercicio (68).

### ➤ **PUBERTAD**

En cuanto al momento de inicio de la **pubertad**, así como el ritmo de progresión de la misma, parecen ser normales en estos niños. Además, la **edad de la menarquía** y los **ciclos menstruales** son similares a los controles de gestación natural.

La **capacidad reproductiva** después de las TRA es una cuestión no examinada. Se debe tener en cuenta si la base genética de la infertilidad de sus padres y las circunstancias in vitro pueden haber tenido un impacto en su capacidad reproductiva (64)

Las TRA se han utilizado ampliamente durante las últimas tres décadas y recientemente se han publicado varios artículos que tratan sobre los resultados generales de salud de la descendencia. Parece que, ya sea por la sobreestimulación hormonal del ovocito, los medios de cultivo artificiales, la causa de la infertilidad per se o cualquier combinación de los mismos, puede dar lugar a modificaciones epigenéticas en la expresión de varios genes que pueden tener algún impacto en la salud a largo plazo de la descendencia. Quedan preguntas por responder sobre su futuro riesgo en la edad adulta por lo que se debe realizar estudios prospectivos a largo plazo para proporcionar respuestas claras.

## **TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA O INFERTILIDAD**

Como se ha desarrollado anteriormente, algunos estudios han mostrado que los niños nacidos por TRA tienen un mayor riesgo de ciertas condiciones médicas. Estos hallazgos plantean una pregunta crucial: ¿estos riesgos son atribuibles a las intervenciones médicas involucradas en las TRA, como la fertilización in vitro (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), o reflejan más bien factores inherentes a la infertilidad de los progenitores? Resulta difícil separar el efecto de los procedimientos de TRA per se del efecto de la enfermedad reproductiva de los padres.

La infertilidad misma, que puede ser causada por una variedad de factores genéticos, ambientales y de salud, también podría predisponer a estos niños a ciertas patologías independientemente del uso de TRA. Varios estudios muestran que una espermatogénesis alterada está asociada con una impronta incorrecta. Es plausible asumir que los patrones aberrantes observados pueden deberse a problemas de fertilidad y no a las TRA por sí mismas ([69](#)).

Estudios afirman que estas características maternas, como la edad y la subfertilidad, pero no el tratamiento de FIV, están relacionadas con un menor peso al nacer en los bebés concebidos mediante FIV ([70](#)). Además, ciertas patologías que acarrearán infertilidad, y son razón de uso de las TRA, se han relacionado con riesgos en la descendencia. El riesgo de parto prematuro y PEG después de la FIV es mayor en mujeres con endometriosis ([71](#)). El riesgo de parto prematuro y bebés grandes para la edad gestacional aumenta después de la FIV entre los recién nacidos concebidos de mujeres con SOP ([72,73](#)). Otros factores uterinos, como la inflamación, los defectos anatómicos y la insuficiencia cervical, están asociados con un mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer ([74](#)).

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. De Geyter, C.; Wyns, C.; Calhaz-Jorge, C.; De Mouzon, J.; Ferraretti, A.P.; Kupka, M.; Andersen, A.N.; Nygren, K.G.; Goossens, V. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: What have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum. Reprod.* 2020, 35, 2832–2849.
2. Ventura-Juncá, P.; Irrazábal, I.; Rolle, A.J.; Gutiérrez, J.I.; Moreno, R.D.; Santos, M.J. In vitro fertilization (IVF) in mammals: Epigenetic and developmental alterations. Scientific and bioethical implications for IVF in humans. *Biol. Res.* 2015, 48, 68.
3. Katari S, Turan N, Bibikova M, Erinle O, Chalian R, Foster M, Gaughan JP, Coutifaris C, Sapienza C. DNA methylation and gene expression differences in children conceived in vitro or in vivo. *Hum Mol Genet* 2009; 18:3769–3778.
4. Jiang Z, Wang Y, Lin J, Xu J, Ding G, Huang H, Genetic and Epigenetic Risks of Assisted Reproduction, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* (2017)
5. Market-Velker, B.A.; Zhang, L.; Magri, L.S.; Bonvissuto, A.C.; Mann, M.R. Dual effects of superovulation: Loss of maternal and paternal imprinted methylation in a dose-dependent manner. *Hum. Mol. Genet.* 2009, 19, 36–51.
6. Van Montfoort AP, Hanssen LL, de Sutter P, Viville S, Geraedts JP, de Boer P. Assisted reproduction treatment and epigenetic inheritance. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar-Apr;18
7. Barberet, J.; Binquet, C.; Guilleman, M.; Doukani, A.; Choux, C.; Bruno, C.; Bourredjem, A.; Chapusot, C.; Bourc'his, D.; Duffourd, Y.; et al. Do assisted reproductive technologies and in vitro embryo culture influence the epigenetic control of imprinted genes and transposable elements in children? *Hum. Reprod.* 2021, 36, 479–492.
8. Shi W, Haaf T. Aberrant methylation patterns at the two-cell stage as an indicator of early developmental failure. *Molecular reproduction and development.* 2002;63(3):329-34.
9. Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction.* 2010;139(1):23-34.
10. Chen, H., Zhang, L., Meng, L. *et al.* Advantages of vitrification preservation in assisted reproduction and potential influences on imprinted genes. *Clin Epigenet* 14, 141 (2022).
11. Fauque P, De Mouzon J, Devaux A, Epelboin S, Gervoise-Boyer MJ, Levy R, Valentin M, Viot G, Bergere A, DeVienne C, Jonveaux P, Pessione F. Reproductive technologies, female infertility, and the risk of imprinting related disorders. *Clin Epigenet.* 2020;12(1):191.
12. Lazaraviciute, G.; Kauser, M.; Bhattacharya, S.; Haggarty, P.; Bhattacharya, S. A systematic review and meta-analysis of DNA methylation levels and imprinting disorders in children conceived by IVF/ICSI compared with children conceived spontaneously. *Hum. Reprod. Update* 2014
13. Kallen B, Finnstrom O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Res AClin Mol Teratol* 2010b;88:137–143.
14. Ludwig M, Katalinic A, Gross S, Sutcliffe A, Varon R, Horsthemke B. Increased prevalence of imprinting defects in patients with Angelman syndrome born to subfertile couples. *J Med Genet* 2005;42:289–291.
15. Heber MF, Ptak GE. The effects of assisted reproduction technologies on metabolic health and disease. *Biol Reprod.* 2021 Apr 1;104(4):734-744.
16. Hart, R.; Norman, R.J. The longer-term health outcomes for children born as a result of IVF treatment: Part I--General health outcomes. *Hum. Reprod. Update* 2013, 19, 232–243.
17. Henningsen, A.K.; Pinborg, A.; Lidegaard, Ø.; Vestergaard, C.; Forman, J.L.; Andersen, A.N. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertil. Steril.* 2011, 95, 959–963.
18. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Murphy KE, Beyene J, Ohlsson A. Preterm birth and low birth weight among in vitro fertilization singletons: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009

19. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *Br Med J* 2004;328:261.
20. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004;103:551–563.
21. Jirtle RL, Skinner MK. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 2007;8:253–262.
22. Simpson, J.L. Birth defects and assisted reproductive technologies. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2014, 19, 177–182.
23. Luke, B.; Brown, M.B.; Wantman, E.; Forestieri, N.E.; Browne, M.L.; Fisher, S.C.; Yazdy, M.M.; Ethen, M.K.; Canfield, M.A.; Watkins, S.; et al. The risk of birth defects with conception by ART. *Hum. Reprod.* 2021, 36, 116–129.
24. El Hajj, N.; Haaf, T. Epigenetic disturbances in in vitro cultured gametes and embryos: Implications for human assisted reproduction. *Fertil. Steril.* 2013, 99, 632–641.
25. Wang, J.X.; Norman, R.J.; Kristiansson, P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum. Reprod.* 2002, 17, 945–949.
26. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001;16:504–509.
27. Klemetti R, Gissler M, Sevón T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertil Steril* 2005;84:1300–1307.
28. Christel Eckmann-Scholz<sup>1</sup>, Ulrike Hoffmann<sup>2</sup>, Hans Heiner Kramer<sup>2</sup>, Thoralf Schollmeyer<sup>1</sup>, Christian Schem<sup>1</sup>, Walter Jonat<sup>1</sup> & Ibrahim Alkatout<sup>1</sup> Perinatal management of pregnancies with severe fetal heart defects and epigenetic aspects.
29. Strömberg, B.; Dahlquist, G.; Ericson, A.; Finnström, O.; Köster, M.; Stjernqvist, K. Neurological sequelae in children born after in-vitro fertilisation: A population-based study. *Lancet* 2002.
30. Djuwantono T, Aviani JK, Permadi W, Achmad TH, Halim D. Risk of neurodevelopmental disorders in children born from different ART treatments: a systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord.* 2020 Dec 13;12(1):33.
31. Lidegaard, O.; Pinborg, A.; Andersen, A.N. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Hum. Reprod.* 2005, 20, 950–954.
32. Goldsmith S, McIntyre S, Badawi N, Hansen M. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2018;60: 73– 80.
33. Källén, A.J.; Finnström, O.O.; Lindam, A.P.; Nilsson, E.M.; Nygren, K.G.; Olausson, P.M. Cerebral palsy in children born after in vitro fertilization. Is the risk decreasing? *Eur. J. Paediatr. Neurol.* 2010, 14, 526–530.
34. Zhu, J.L.; Hvidtjørn, D.; Basso, O.; Obel, C.; Thorsen, P.; Uldall, P.; Olsen, J. Parental infertility and cerebral palsy in children. *Hum. Reprod.* 2010, 25, 3142–3145.
35. Spangmose AL, Christensen LH, Henningsen AKA, Forman J, Opdahl S, Romundstad LB, et al. Cerebral palsy in ART children has declined substantially over time: a Nordic study from the CoNARTaS group. *Human Reproduction [Internet].* 2021;36:2358– 70.
36. Graham ME, Jelin A, Hoon AH Jr, Wilms Floet AM, Levey E, Graham EM. Assisted reproductive technology: Short- and long-term outcomes. *Dev Med Child Neurol.* 2023 Jan;65(1):38-49. doi: 10.1111/dmcn.15332. Epub 2022 Jul 18.
37. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA.* 2013 Jul 3;310(1):75– 84.
38. Hansen M, Greenop KR, Bourke J, Baynam G, Hart RJ, Leonard H. Intellectual Disability in Children Conceived Using Assisted Reproductive Technology. *Pediatrics* 2018 Dec;142(6):1- 10.
39. Rumbold, A.R.; Moore, V.M.; Whitrow, M.J.; Oswald, T.K.; Moran, L.J.; Fernandez, R.C.; Barnhart, K.T.; Davies, M.J. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: A systematic review. *Hum. Reprod.* 2017, 32, 1489–1507.

39. Kim HR, Jung YH, Kim SY, Choi CW. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants with very low birth weight conceived with the assistance of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*
40. Maimburg, R.D.; Vaeth, M. Do children born after assisted conception have less risk of developing infantile autism? *Hum. Reprod.* 2007, 22, 1841–1843.
41. Hvidtjørn, D.; Grove, J.; Schendel, D.; Schieve, L.A.; Sværke, C.; Ernst, E.; Thorsen, P. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: A population-based follow-up study. *J. Epidemiol. Community Health* 2011, 65, 497–502.
42. Liu, L.; Gao, J.; He, X.; Cai, Y.; Wang, L.; Fan, X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: A meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017
43. Diop H, Cabral H, Gopal D, Cui X, Stern JE, Kotelchuck M. Early Autism Spectrum Disorders in Children Born to Fertile, Subfertile, and ART- Treated Women. *Matern Child Health J.* 2019 Nov;23(11):1489–99
44. Liu L, Gao J, He X, Cai Y, Wang L, Fan X. Association between assisted reproductive technology and the risk of autism spectrum disorders in the offspring: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017 Apr 7;7:46207
45. Mandy Spaan, Martina Pontesilli, Alexandra W van den Belt-Dusebout, Curt W Burger, Marry M van den Heuvel-Eibrink, Anita C J Ravelli, Mariëtte Goddijn, Cornelis B Lambalk, Tessa J Roseboom, Flora E van Leeuwen, OMEGA-offspring steering Group, Cancer risk in children, adolescents, and young adults conceived by ART in 1983–2011, *Human Reproduction Open*, Volume 2023, Issue 3, 2023
46. Hargreave, M.; Jensen, A.; Toender, A.; Andersen, K.K.; Kjaer, S.K. Fertility treatment and childhood cancer risk: A systematic meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2013, 100, 150–161.
47. Cui, L.; Zhou, W.; Xi, B.; Ma, J.; Hu, J.; Fang, M.; Hu, K.; Qin, Y.; You, L.; Cao, Y.; et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology. *Diabetologia* 2020, 63, 2150–2157.
48. Kai, C. M., Main, K. M., Andersen, A. N., Loft, A., Chella kooty, M., Skakkebaek, N. E., et al. (2006). Serum insulin like growth factor-I (IGF-I) and growth in children born after assisted reproduction. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 91(11), 4352–4360
49. Ceelen, M., van Weissenbruch, M. M., Prein, J., Smit, J. J., Vermeiden, J. P., Spreeuwenberg, M., et al. (2009). Growth during infancy and early childhood in relation to blood pressure and body fat measures at age 8–18 years of IVF children and spontaneously conceived controls born to subfertile parents. *Human Reproduction*, 24(11), 2788–2795, Epub August 1.
50. Miles HL, Hofman PL, Peek J, Harris M, Wilson D, Robinson EM, Gluckman PD, Cutfield WS. In vitro fertilization improves childhood growth and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3441–3444
51. Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Growth and development of children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008b;90:1662–1673. IVF Ceelen M, van Weissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after and spontaneous conception. *Hum Reprod* 2008c;23: 2791–2798.
52. Sakka SD, Loutradis D, Kanaka-Gantenbein C, Margeli A, Papastamataki M, Papassotiriou I, Chrousos GP. Absence of insulin resistance and low-grade inflammation despite early metabolic syndrome manifestations in children born after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;94:1693–1699.
53. Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born  $\geq$  32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod* 2007; 22:506–515.
54. Ceelen M, Weissenbruch MM, Roos JC, Vermeiden JPW, Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Body composition in children and adolescents born after in vitro fertilization or spontaneous conception. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3417–3423
55. Belva, F., Painter, R., Bonduelle, M., Roelants, M., Devroey, P., De Schepper, J., 2012. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod* 27: 257–64

56. Chen M, Wu L, Zhao J, Wu F, Davies MJ, Wittert GA, Norman RJ, Robker RL, Heilbronn LK. Altered glucose metabolism in mouse and humans conceived by IVF. *Diabetes* 2014
57. Heber, M.F.; Ptak, G.E. The effects of assisted reproduction technologies on metabolic health and disease†. *Biol. Reprod.* 2021, 104, 734–744.
58. Guo, X.Y.; Liu, X.M.; Jin, L.; Wang, T.T.; Ullah, K.; Sheng, J.Z.; Huang, H.F. Cardiovascular and metabolic profiles of offspring conceived by assisted reproductive technologies: A systematic review and meta-analysis. *Fertil. Steril.* 2017, 107, 622–631.e5.
59. Pontesilli M, Painter RC, Grooten IJ, van der Post JA, Mol BW, Vrijkotte TGM, Repping S, Roseboom TJ. Subfertility and assisted reproduction techniques are associated with poorer cardiometabolic profiles in childhood. *Reprod Biomed Online* 2015; 30:258–267
60. Barker, D. J.P., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Harding, J. E., Owens, J. A., & Robinson, J. S. (1993). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 341, 938–941.
61. Law, C. M., de Swiet, M., Osmond, C., Fayers, P. M., Barker, D. J., Cruddas, A. M., et al. (1993). Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *British Medical Journal*,
62. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, Stuber T, Duplain H, Garcin S, de Marchi SF, Nicod P, Germond M, Allemann Y, Sartori C. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125:1890–1896.
63. Green MP, Mouat F, Miles HL, Hopkins SA, Derraik JGB, Hofman PL, Peek JC, Cutfield WS. Phenotypic differences in children conceived from fresh and thawed embryos in in vitro fertilization compared with naturally conceived children. *Fertil Steril* 2013; 99: 1898–1904
64. Kanaka-Gantenbein C, Sakka S, Chrousos GP. Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring. *Prog Brain Res.* 2010;182:161-74
65. Choux C, Binquet C, Carmignac V, Bruno C, Chapusot C, Barberet J, Lamotte M, Sagot P, Bourc'his D, Fauque P. The epigenetic control of transposable elements and imprinted genes in newborns is affected by the mode of conception: ART versus spontaneous conception without underlying infertility. *Hum Reprod* 2018; 33:331–340
66. Zheng MM, Cao HR, Zhang WY, Yan PP, Xu JY, Zhao HL, Zhu F, Zhang JJ, Li Y, Zhu H. Abnormal gene methylation during embryonic development after preimplantation genetic testing increases risk of liver-derived insulin resistance. *Ann N Y Acad Sci* 2018; 1425:70–81
67. Barker, D. J.P., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Harding, J. E., Owens, J. A., & Robinson, J. S. (1993). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*, 341, 938–941. Basatemur, E., & Sutcliffe, A. (2008). Follow-up of children born after ART. *Placenta*, 29(Suppl. B), 135–140.
68. Vickers MH, Sloboda DM. Strategies for reversing the effects of metabolic disorders induced as a consequence of developmental programming. *Front Physiol* 2012
- 69 .Boissonnas CC, Abdalaoui HE, Haelewyn V, Fauque P, Dupont JM, Gut I, Vaiman D, Jouannet P, Tost J, Jammes H. Specific epigenetic alterations of IGF2-H19 locus in spermatozoa from infertile men. *Eur J Hum Genet* 2010;18:73– 80.
70. Seggers, J.; Pontesilli, M.; Ravelli, A.C.J.; Painter, R.C.; Hadders-Algra, M.; Heineman, M.J.; Repping, S.; Mol, B.W.J.; Roseboom, T.J.; Ensing, S. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: A population-based study using siblings. *Fertil. Steril.* 2016
71. Horton, J.; Sterrenburg, M.; Lane, S.; Maheshwari, A.; Li, T.C.; Cheong, Y. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 2019, 25, 592–632.
72. Sterling, L.; Liu, J.; Okun, N.; Sakhuja, A.; Sierra, S.; Greenblatt, E. Pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2016
- 73 Yu, H.; Liang, Z.; Cai, R.; Jin, S.; Xia, T.; Wang, C.; Kuang, Y. Association of adverse birth outcomes with in vitro fertilization after controlling infertility factors based on a singleton live birth cohort. *Sci. Rep.* 2022, 12, 4528
74. Boyle, A.K.; Rinaldi, S.F.; Norman, J.E.; Stock, S.J. Preterm birth: Inflammation, fetal injury and treatment strategies. *J. Reprod. Immunol.* 2017, 119, 62–66





## INTRODUCCIÓN

- Se estima que en todo el mundo han nacido **más de 9 millones de niños** como resultado de TRA.
- Aunque la **mayoría están sanos**, persisten preocupaciones con respecto a la **seguridad**.
- Con el creciente uso de estas técnicas, incluso un ligero aumento en los riesgos para la salud se vuelve **importante desde una perspectiva de salud pública**.
- La **desregulación epigenética** está recibiendo cada vez más atención como una de las posibles causas de resultados adversos de las TRA.

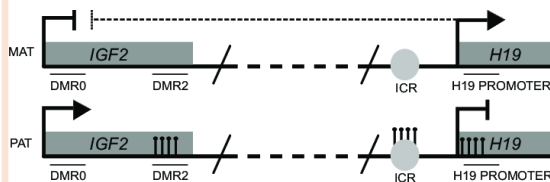
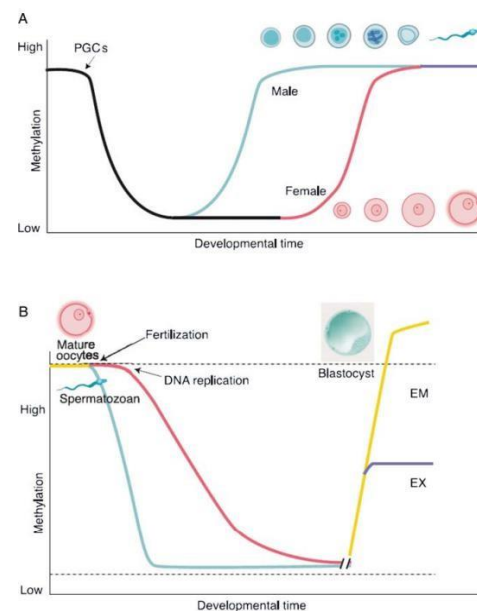
## OBJETIVOS

- Revisar la literatura científica actual e identificar si las **condiciones dadas durante las fases in vitro intrínsecas a estas técnicas pueden provocar efectos epigenéticos**.
- Examinar y comparar los **efectos en la salud a corto y largo plazo** de los niños concebidos a través de TRA.
- Examinar **factores de confusión** asociados con las TRA que podrían influir en el desarrollo de complicaciones como la propia **infertilidad**.

## METODOLOGÍA

- Se buscaron en las bases de datos de **PubMed y Cochrane** artículos publicados sobre este tema entre 2010 y 2024.
- Se utilizaron las siguientes **palabras de búsqueda**: Epigenetic, Assisted reproduction techniques, ART.
- Solo se incluyeron artículos y revisiones escritas en **inglés o en castellano**.
- Se usaron aquellos con **información relevante** sobre el tema y se **descartaron aquellos desactualizados y aquellos con estudios sobre modelos animales**.

## TRASFONDO



## EPIGENÉTICA DE LAS TRA



- Podrían aumentar el riesgo de **anomalías epigenéticas**.
- Podrían ser causa de **síndromes por impronta genómica**.
- Los datos sugieren que con una prevalencia de BWS de 1:13.700 en la población general, **1 de cada 2.700 niños nacidos por TRA tendrá BWS**.
- **RR 2,84-5,2** según el estudio.

## RIESGOS A CORTO PLAZO

<b>PARTO PREMATURO</b>	1,90-2,0
<b>BAJO PESO AL NACER</b>	1,40-1,80
<b>MALFORMACIÓN CONGÉNITA</b>	RR 1,18 95% (1,05-1,32)
<b>PARÁLISIS CEREBRAL</b>	RR 2,30 95% (1,12-4,73)
<b>DISCAPACIDAD INTELECTUAL TEA</b>	DATOS CONTRADICTORIOS OR 0,37, 95% (0,14-0,98)

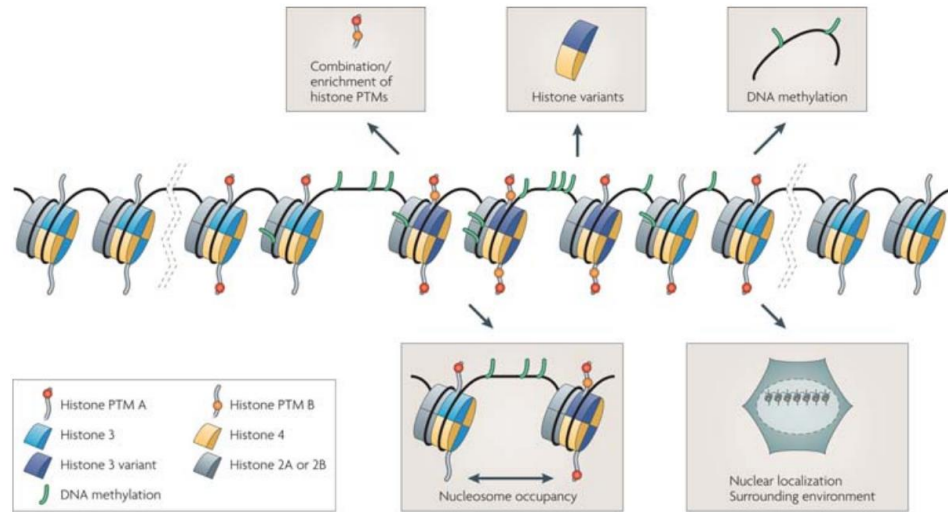
## RIESGOS A LARGO PLAZO

<b>CÁNCER</b>	DATOS CONTRADICTORIOS
<b>PESO Y ALTURA</b>	DATOS CONTRADICTORIOS
<b>PERFIL LIPÍDICO</b>	DATOS CONTRADICTORIOS
<b>PAS</b>	109 ± 11 vs. 105 ± 10 mm Hg
<b>PAD</b>	61 ± 7 vs. 59 ± 7 mm Hg
<b>GLUCOSA EN AYUNAS</b>	90 +/- 7.21 vs. 86.48 +/- 7.21 mg/dL
<b>PUBERTAD</b>	Inicio, edad de la menarquia y ritmo de progresión normales

## CONCLUSIONES

- Las TRA se han **utilizado ampliamente** durante las tres últimas décadas y recientemente se han publicado **varios artículos** sobre los **resultados generales de salud** en la descendencia.
- Parece que ya sea por sobreestimulación hormonal del ovocito, los medios de cultivo artificiales, la causa de **infertilidad** per se o cualquier combinación de los mismos **puede dar lugar a modificaciones epigenéticas**.
- **Se necesitan más estudios** prospectivos y longitudinales en estos pacientes para confirmar estas observaciones y determinar la historia natural y la salud a largo plazo de estos pacientes.

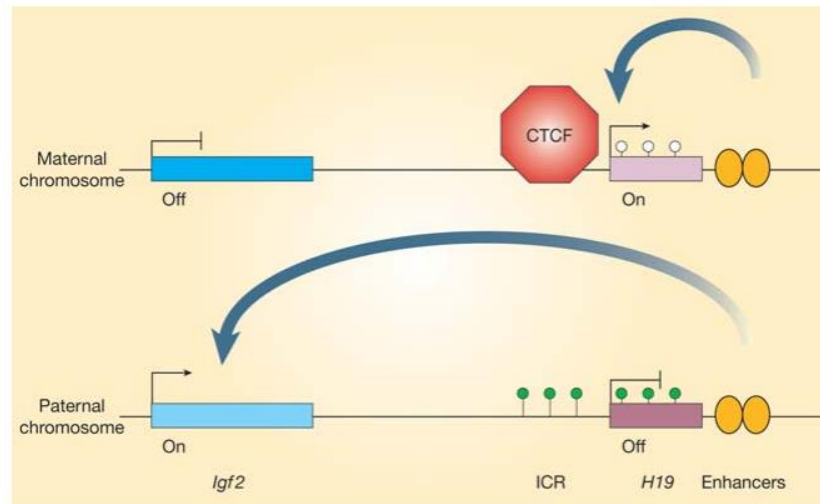
ANEXO 1



Nature Reviews | Genetics

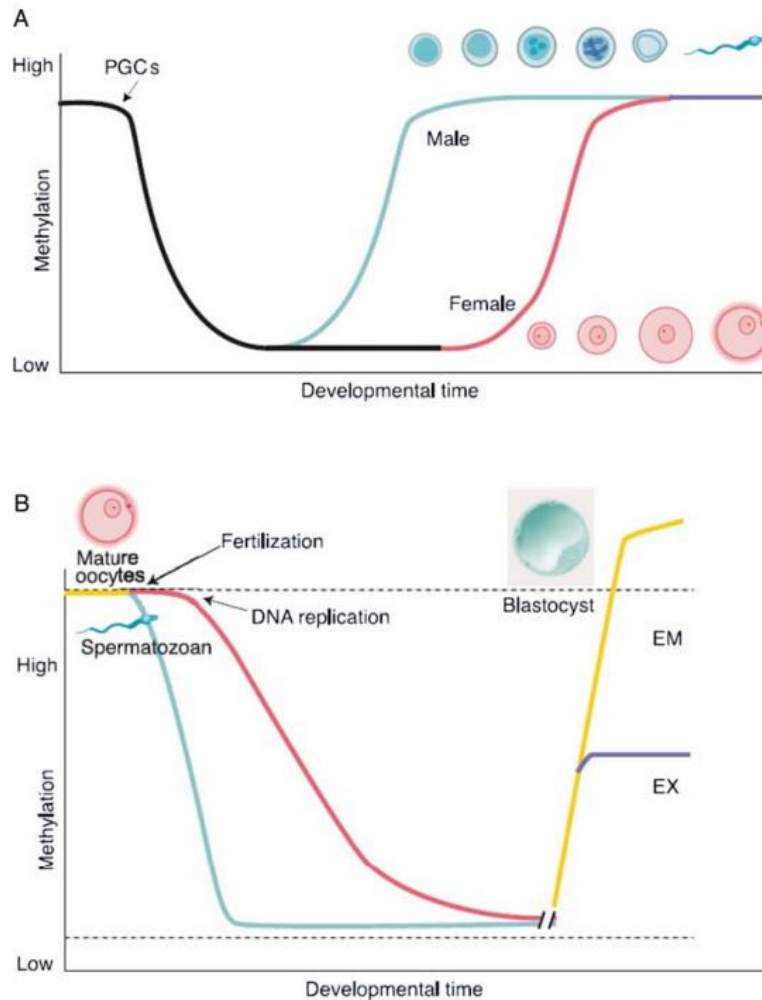
La cromatina es la estructura en la que se empaqueta el DNA dentro del núcleo celular. La unidad fundamental de la cromatina es el nucleosoma, que consta de 147 pares de bases de DNA envueltos alrededor de un octámero de histonas, compuesto por dos duplicados de cada una de las histonas H3, H4, H2A y H2B. Posteriormente los nucleosomas se compactan aún más en estructuras de orden superior. Figura sacada de *Magueron and Reinberg (2010)*.

## ANEXO 2



El gen *Igf2* codifica para un factor de crecimiento fetal, mientras que *H19* es un ARN no codificante. Los dos genes están separados por solo 90 kilobases, y son regulados por impronta genómica. En el cromosoma paterno la expresión de *H19* está reprimida como resultado de la fuerte metilación que ocurre en la DMR. Esta metilación en la DMR induce cambios epigenéticos sobre el promotor de *H19*, que dan como resultado un silenciamiento de su expresión. Por otro lado, en el cromosoma materno, la ausencia de metilación sobre la DMR favorece dos eventos: el reclutamiento de la proteína CTCF, la cual bloquea la actividad de los potenciadores (E) sobre el gen *Igf2*, lo que resulta en la inhibición de su expresión; y la expresión de *H19*. Así, los genomas materno y paterno complementan la expresión de sus genes. Figura sacada de *Reik and Murrell (2000)*.

ANEXO 3



Al inicio del desarrollo de las células germinales la impronta se borra y se restablecerá más adelante según el sexo de esa línea germinal, así, en los espermatozoides en desarrollo durante la espermatogénesis se establece una impronta paterna mientras que, en la línea femenina, los ovocitos que darán lugar a los futuros óvulos se establece una impronta materna durante un periodo de tiempo más amplio. La mayoría de la impronta materna parece estar establecida en la metafase II de la meiosis, aunque en humanos parece no completarse hasta después de la fecundación. Estas diferentes líneas de tiempo para la adquisición de la impronta pueden tener implicaciones muy importantes en las TRA. La segunda ronda de reprogramación del genoma ocurre después de la fecundación. Se produce una desmetilación activa del genoma paterno. A pesar de estos cambios globales, algunos genes improntados, mantienen su estado de metilación, lo que resulta esencial para el desarrollo embrionario posterior. El genoma materno por su parte, sufre una desmetilación más lenta por un mecanismo pasivo que depende la replicación del ADN. Durante el desarrollo posterior los patrones de metilación son nuevamente establecidos. Figura sacada de *Reik et al. (2001)*.

ANEXO 4

Reference	gDMR	Methylation	No ovarian stimulation			Ovarian stimulation, in vivo maturation			Ovarian stimulation, IVM of GV		
			Primary follicle	Pre-antral follicle	Antral follicle	GV	MI	MII	Arrested GV	Arrested MI	MII
Sato et al. (2007)	MEST	M	50.0	57.0	91.6	55.6 (5/9)	71.4 (5/7)				
	PLAGL1	M	40.0	10.4	83.3						
	KCNQ1OT1	M	55.5	66.6	87.5						
Geuns et al. (2007b)	KCNQ1OT1	M				100 (6/6)	83.3 (5/6)				100 <sup>c</sup> (4/4)
Khoueiry et al. (2008)	KCNQ1OT1	M			67.8 (GV) <sup>a</sup>	62.5	66.7	89.5	61.2	65.2	78.3
					70.3 (MI) <sup>a</sup>						
Geuns et al. (2003)	SNRPN	M				100 (7/7)	100 (3/3)				100 <sup>c</sup> (3/3)
El-Maarri et al. (2001)	SNRPN	M						0 <sup>b</sup>			
	NDN	M						33.3 <sup>b</sup>			
Sato et al. (2007)	HI9	P	28.2	33.4	12.5	0 (0/3)	66.7 (2/3)				
Borghol et al. (2006)	HI9	P				0 (0/5)			24.3	13.8	16.7
Geuns et al. (2007a)	DLK1	P				0 (0/4)	0 (0/6)				0 <sup>c</sup> (0/6)

Tabla sacada de Van Montfoort AP et al.

**ANEXO 5**

REFERENCIA	N INDUCCIÓN DE OVULACIÓN	N CONTROLES	PARÁMETRO	CONCLUSIONES
KLEMETTI ET AL.	4467	27078	MALFORMACIONES CARDÍACAS	Las niñas del grupo de inducción de la ovulación tenían más anomalías cardíacas importantes que los controles que concibieron de forma natural.
EL-CHAAR ET AL.	434	60170	DEFÉCTOS CONGÉNITOS	Los riesgos de defectos congénitos fueron del 2,35% para la inducción de la ovulación que en la población concebida natural fue de 1,86 %
LA BASTIDE ET AL.	63	52 (FIV) + 79 (Concepción natural)	PAS	Los percentiles de PAS fueron significativamente más bajos en el grupo FIV NO COS (media 59, DE 24) que en el grupo COS (media 68, DE 22)
LA BASTIDE ET AL.	63	52 (FIV) + 79 (Concepción natural)	PLIEGUE CUTÁNEO SUBESCAPULAR	El espesor del pliegue cutáneo subescapular fue más grueso en el grupo de FIV NO COS que en el grupo NATURAL (0,28; IC del 95%: 0,03-0,53).

Klemetti R, Gissler M, Sevon T, Koivurova S, Ritvanen A, Hemminki E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. *Fertility and sterility*. 2005;84(5):1300-7

El-Chaar D, Yang QY, Bottomley J, Leader A, Wen SW, Walker M. Risk of birth defects increased in pregnancies conceived by assisted human reproduction Reply. *Fertility and sterility*. 2009;92(1):E8-E.

La Bastide-Van Gemert S, Seggers J, Haadsma ML, Heineman MJ, Middelburg KJ, Roseboom TJ, et al. Is ovarian hyperstimulation associated with higher blood pressure in 4-year-old IVF offspring? Part II: an explorative causal inference approach. *Human reproduction*. 2014;29(3):510-7.

**ANEXO 6**

<b>REFERENCIA</b>	<b>ESPECIE</b>	<b>MATERIAL</b>	<b>GEN DIANA</b>	<b>CONCLUSIONES</b>
<i>DERAKHSAN-HOREH ET AL. YAO ET AL</i>	HUMANO	BLASTOCISTO	H19, IGF2	No se encontraron diferencias significativas
	HUMANO	PLACENTA (EMBRIONES CONGELADOS)	SNRPN	Expresión de SNRPN aumenta tras vitrificación
<i>BARBERET ET AL</i>	HUMANO	PLACENTA	H19, IGF2, KCNQ1OT1, SNURF	Los niveles de metilación de H19/IGF2 se redujo en embriones frescos pero no en congelados
<i>PETRUSSA ET AL</i>	HUMANO	BLASTOCISTO	DNMT3b	La metilación se retrasó del día 5 al 6-7 en los embriones congelados pero no en los frescos.
<i>SHAW ET AL</i>	HUMANO	BLASTOCISTO	19 GENES	BAX, GAS5, SOX2, NANOG, CDX2, EIF1AX, NLRP5, ZAR1, ZSCAN4 y TSC2 mostraron diferencias significativas en los niveles medios de expresión, ya sea durante el desarrollo previo a la implantación o entre embriones frescos y congelados en etapas coincidentes
<i>AL-KTHIB ET AL.</i>	HUMANO	BLASTOCISTO	H19DMR y KvDMR1	la vitrificación de ovocitos no afectó el perfil de metilación de H19DMR y KvDMR1: los ovocitos vitrificados adquieren metilación del ADN en el gen KCNQ1OT1 con impronta materna con la misma eficiencia que los ovocitos frescos.

Derakhshan-Horeh M et al. Vitrification at Day3 stage appears not to affect the methylation status of H19/IGF2 differentially methylated region of in vitro produced human blastocysts. *Cryobiology*. 2016;73(2):168–74.

Barberet, J et al. Do assisted reproductive technologies and in vitro embryo culture influence the epigenetic control of imprinted genes and transposable elements in children? *Hum. Reprod.* 2021, 36, 479–492.

Petrussa L, Van de Velde H, De Rycke M. Dynamic regulation of DNA methyltransferases in human oocytes and preimplantation embryos after assisted reproductive technologies. *Molecular human reproduction*. 2014;20(9):861-74.

Shaw L et al. Comparison of gene expression in fresh and frozen-thawed human preimplantation embryos. *Reproduction*. 2012;144(5):569-82.

Al-Khtib M et al. Vitrification at the germinal vesicle stage does not affect the methylation profile of H19 and KCNQ1OT1 imprinting centers in human oocytes subsequently matured in vitro. *Fertility and sterility*. 2011;95(6):1955-60.

**ANEXO 7**

<b>REFERENCIA</b>	<b>N</b>	<b>DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL</b>	<b>N CN</b>	<b>PARÁMETRO</b>	<b>CONCLUSIONES</b>
<i>BAY ET AL.</i>	126 partos 149 niños		896448 partos 909624 niños	Placenta previa, cesárea, parto prematuro, gestación más corta e ingreso neonatal prolongado.	El riesgo significativamente mayor de todos se relacionó principalmente con la condición parental subyacente más que con el DGP
<i>SUNKARA ET AL.</i>	439		88010	Bajo peso al nacer, parto prematuro	No hubo un aumento en el riesgo de resultados perinatales adversos del parto prematuro y el BPN después del PGD en comparación con la FIV autóloga.

Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degn B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. *Fertility and sterility*. 2016;106(6):1363-9 e1

Sunkara SK, Antonisamy B, Selliah HY, Kamath MS. Pre-term birth and low birth weight following preimplantation genetic diagnosis: analysis of 88 010 singleton live births following PGD and IVF cycles. *Human reproduction*. 2017;32(2):432-8.



ANEXO 8

Reference	Type of study	N cases	% IVF in cases	% IVF in ref	Estimated risk	Type of IVF	Molecular defect
Beckwith–Wiedemann syndrome							
DeBaun <i>et al.</i> (2003)	Case series	65	4.6	0.76	6.1	IVF and ICSI	5/6 LOM KCNQ1OT1 gDMR <sup>c</sup> 1/6 GOM H19 DMR 1/6 no imprint defect
Maier <i>et al.</i> (2003)	Case series	149	4.0	0.997	4.0*	IVF (n = 3) and ICSI (n = 3)	2/6 LOM KCNQ1OT1 gDMR 4/6 not analysed
Gicquel <i>et al.</i> (2003)	Case series	149	4.0	1.3	3.1*	IVF (n = 4) and ICSI (n = 2)	6/6 LOM KCNQ1OT1 gDMR
Halliday <i>et al.</i> (2004)	Case control	37	10.8	0.67	16.1*	IVF (n = 3) and ICSI (n = 1)	3/4 LOM KCNQ1OT1 gDMR 1/4 not analysed
Chang <i>et al.</i> (2005)	Case series	341	5.6 <sup>a</sup>		–	IVF (n = 5) and ICSI (n = 5) <sup>a</sup>	NA
Sutcliffe <i>et al.</i> (2006)	Survey	209	2.9–7.6 <sup>b</sup>	0.8	3.6–9.5 <sup>b*</sup>	IVF (n = 1) and ICSI (n = 5)	6/6 LOM KCNQ1OT1 gDMR
Doornbos <i>et al.</i> (2007)	Survey	71	5.6	0.92	6.1*	IVF (n = 4)	4/4 LOM KCNQ1OT1 gDMR
Angelman Syndrome							
Cox <i>et al.</i> (2002)	Case series	2	–	–	–	ICSI (n = 2)	2/2 LOM SNRPN
Orstavik <i>et al.</i> (2003)	Case report	1	–	–	–	ICSI (n = 1)	1/1 LOM SNRPN
Ludwig <i>et al.</i> (2005)	Survey	79	3.8	–	–	ICSI (n = 3)	1/3 LOM SNRPN 2/3 maternal deletion 15q11
Sutcliffe <i>et al.</i> (2006)	Survey	75	0	0.8	–	–	–
Doornbos <i>et al.</i> (2007)	Survey	63	0	0.92	–	–	–

Tabla sacada de Van Montfoort AP *et al.*

**ANEXO 9**

REFERENCIA	N TOTAL	TIPO DE ESTUDIO	BWS	AS	PW	SRS	CONCLUSIONES
VERMEIDEN ET AL.	-	Metaanálisis de 8 estudios. FIV/ICSI	RR: 5,2 (IC del 95%: 1,6-7,4)	-	-	-	BWS es más prevalentes después de la FIV o ICSI en humanos incluso después de corregir por problemas de fertilidad
HENNINGSEN ET AL	45393	Estudio de cohortes	RR: 2,84 (IC del 95%: 1,34-6,01)	-	-	-	BWS es más prevalentes después de la FIV o ICSI en humanos incluso después de corregir por problemas de fertilidad
HATTORI ET AL.	931 CASOS	Estudio de casos y controles. FIV/ICSI	RR: 4,46	-	RR: 3,44	RR: 8,91	Reconfirmamos la asociación entre TRA y trastornos de impronta
SUTCLIFFE ET AL.		Estudio de casos y controles	Aumento del 2,9%, (IC) del 95%: 1,4-6,3%	-	-	-	Estas diferencias pueden estar relacionadas con la susceptibilidad de regiones específicas de control de la impronta a las alteraciones de la metilación asociadas al TRA

Vermeiden JP, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertility and sterility*. 2013;99(3):642-51.

Henningsen, A.A.; Gissler, M.; Rasmussen, S.; Opdahl, S.; Wennerholm, U.B.; Spangmose, A.L.; Tiitinen, A.; Bergh, C.; Romundstad, L.B.; Laivuori, H.; et al. Imprinting disorders in children born after ART: A Nordic study from the CoNARTaS group. *Hum. Reprod.* 2020, 35, 1178–1184. [CrossRef]

Hattori, H.; Hiura, H.; Kitamura, A.; Miyauchi, N.; Kobayashi, N.; Takahashi, S.; Okae, H.; Kyono, K.; Kagami, M.; Ogata, T.; et al. Association of four imprinting disorders and ART. *Clin. Epigenet.* 2019, 11, 21. [CrossRef]

SutcliffeAG, PetersCJ, BowdinS, TempleK, ReardonW, WilsonL, Clayton-SmithJ, Brueton LA, BannisterW, Maher ER. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders—a preliminary British survey. *Hum Reprod* 2006; 21:1009–1011.

**ANEXO 10**

<b>REFERENCIA</b>	<b>N TRA</b>	<b>N AS</b>	<b>CONCLUSIONES</b>
MANNING ET AL.	92	0	Se encontró un patrón regular de metilación del ADN en la región PWS/AS. los resultados de este estudio no indican un mayor riesgo de defectos de metilación del ADN en niños nacidos después de ICSI.
DOORNBOS ET AL	14	220	Después de la corrección por el aumento de los problemas de fertilidad de los padres, no hay una mayor incidencia de nacimientos relacionados con TRA de niños con AS, SPW o BWS. Las TRA no parece tener un efecto directo sobre el aumento de las enfermedades impresas.
SUTCLIFFE ET AL	3	384	Suponiendo que no hubo más casos de concepción asistida entre las que no respondieron, esto da un mínimo de 0,8% de nacimientos con TRA en este grupo

Manning M, Lissens W, Bonduelle M, Camus M, De Rijcke M, Liebaers I, et al. Study of DNA-methylation patterns at chromosome 15q11-q13 in children born after ICSI reveals no imprinting defects. *Molecular human reproduction*. 2000;6(11):1049-53.

Doornbos ME, Maas SM, McDonnell J, Vermeiden JP, Hennekam RC. Infertility, assisted reproduction technologies and imprinting disturbances: a Dutch study. *Hum Reprod* 2007;22:2476–2480.

SutcliffeAG, PetersCJ, BowdinS, TempleK, ReardonW, WilsonL, Clayton-SmithJ, Brueton LA, BannisterW, Maher ER. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders—a preliminary British survey. *Hum Reprod* 2006; 21:1009–1011.

**ANEXO 11**

<b>REFERENCIA</b>	<b>SEGUIMIENTO</b>	<b>N TRA</b>	<b>N CANCER</b>	<b>RR MUJERES SUBFERTILES</b>	<b>RR POBLACION GENERAL</b>
<i>SPAAN ET AL.</i>	MEDIANA DE 21 AÑOS	24269	231	HR: 1,00, IC del 95 %: 0,72-1,38	SIR = 1,11, IC del 95 %: 0,90- 1.36
<i>WILLIAMS ET AL.</i>	MEDIANA DE 7,86 AÑOS	12137	12	-	SIR = 0,83, IC del 95 %: 0,43- 1.45

Spaan, M.; van den Belt-Dusebout, A.W.; van den Heuvel-Eibrink, M.M.; Hauptmann, M.; Lambalk, C.B.; Burger, C.W.; van Leeuwen, F.E. Risk of cancer in children and young adults conceived by assisted reproductive technology. *Hum. Reprod.* 2019, 34, 740–750

Williams, C.L.; Bunch, K.J.; Murphy, M.F.G.; Stiller, C.A.; Botting, B.J.; Wallace, W.H.; Davies, M.C.; Sutcliffe, A.G. Cancer risk in children born after donor ART. *Hum. Reprod.* 2018, 33, 140–146.

**ANEXO 12**

<b>REFERENCIA</b>	<b>TIPO DE CÁNCER</b>	<b>TRA</b>	<b>N CASOS</b>	<b>RR</b>
SPAAN ET AL.	GLÁNDULA PARÓTIDA	CUALQUIERA	3	6,42 IC 95%: 1,32-18,77
SPAAN ET AL.	MELANOMA	ICSI	4	4,67 IC 95% 1,27-11,95
SPECTOR ET AL.	TUMORES HEPÁTICOS	FIV	23	2,46 IC 95%, 1,29-4,70
HARGREAVE ET AL.	LEUCEMIA	FET	5	2,87 IC 95% 1,19-6,93
HARGREAVE ET AL.	TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO	FET	<5	7,82 IC 95% 2,47-24,70
WILLIAMS ET AL.	HEPATOBLASTOMA	CUALQUIERA	<5	10,28 IC 95% 1,25-37,14

Mandy Spaan, Martina Pontesilli, Alexandra W van den Belt-Dusebout, Curt W Burger, Marry M van den Heuvel-Eibrink, Anita C J Ravelli, Mariëtte Goddijn, Cornelis B Lambalk, Tessa J Roseboom, Flora E van Leeuwen, OMEGA-offspring steering Group , Cancer risk in children, adolescents, and young adults conceived by ART in 1983–2011, *Human Reproduction Open*, Volume 2023, Issue 3, 2023, hoad027,

Spector LG, Brown MB, Wantman E, Letterie GS, Toner JP, Doody K, et al. Association of In Vitro Fertilization With Childhood Cancer in the United States [Internet]. Vol. 173, *JAMA Pediatrics*. 2019. p. e190392.

Hargreave M, Jensen A, Hansen MK, Dehlendorff C, Winther JF, Schmiegelow K, et al. Association Between Fertility Treatment and Cancer Risk in Children. *JAMA*. 2019 Dec 10;322(22):2203– 10.

Williams, C.L.; Bunch, K.J.; Murphy, M.F.G.; Stiller, C.A.; Botting, B.J.; Wallace, W.H.; Davies, M.C.; Sutcliffe, A.G. Cancer risk in children born after donor ART. *Hum. Reprod*. 2018, 33, 140–146.

**ANEXO 13**

<b>REFERENCIA</b>	<b>SEGUIMIENTO</b>	<b>N TRA</b>	<b>N CANCER</b>	<b>RR POBLACION GENERAL</b>
<i>KÄLLÉN ET AL.</i>	23 AÑOS	26.692	53	HR: 1,42 IC del 95 %: 1,09-1,87

<b>REFERENCIA</b>	<b>NÚMERO ESTUDIOS</b>	<b>DE</b>	<b>N CANCER</b>	<b>RR</b>
<i>CHIAVARINI ET AL.</i>	16 ESTUDIOS COHORTES Y ESTUDIOS CASOS CONTROLES	DE Y DE Y	95 13	RR: 1,34, IC del 95 %: 1,22-1,47
<i>WANG ET AL.</i>	16 ESTUDIOS COHORTES Y ESTUDIOS CASOS CONTROLES	DE Y DE Y	- 13	RR: 1,16, IC del 95 %: 1,01, 1,32

Källén B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren KG, Olausson PO. Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization. *Pediatrics*. 2010 Aug;126(2):270-6. doi: 10.1542/peds.2009-3225. Epub 2010 Jul 19. PMID: 20643723.

Chiavarini, M.; Ostorero, A.; Naldini, G.; Fabiani, R. Cancer Risk in Children and Young Adults (Offspring) Born after Medically Assisted Reproduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J* 2019, 2, 430–448

Wang, T.; Chen, L.; Yang, T.; Wang, L.; Zhao, L.; Zhang, S.; Ye, Z.; Chen, L.; Zheng, Z.; Qin, J. Cancer risk among children conceived by fertility treatment. *Int. J. Cancer* 2019, 144, 3001–3013

**ANEXO 14**

Table 1. Comparison of reported neuroendocrine findings in children born after ARTs in comparison to naturally conceived controls

Characteristic	ART versus controls	References
<i>Growth</i>		
Birthweight	↓	Bergh et al. (1999), Miles et al. (2007), Ceelen et al. (2007a), Sakka et al. (2009a)
Gestational age	↓	Ceelen et al. (2007a), Sakka et al. (2009a)
Gestational age	≈	Miles et al. (2007)
Postnatal growth	≈	Kai et al. (2006), Ceelen et al. (2007a, 2007b, 2008a), Sakka et al. (2009a)
Postnatal growth	↑	Miles et al. (2007)
IGF-I in childhood	≈	Kai et al. (2006), Sakka et al. (2009a)
IGFBP3 in childhood	≈	Kai et al. (2006)
<i>Cardiometabolic status</i>		
Systolic BP	↑	Ceelen et al. (2008a), Sakka et al. (2009a)
Diastolic BP	↑	Ceelen et al. (2008a), Sakka et al. (2009a)
Fasting blood glucose	↑	Ceelen et al. (2008a)
Fasting blood glucose	≈	Miles et al. (2007), Sakka et al. (2009a)
Triglycerides	↓	Miles et al. (2007)
Triglycerides	↑	Sakka et al. (2009a)
HDL	↑	Miles et al. (2007)
HDL	≈	Sakka et al. (2009a)
Adiponectin	≈	Sakka et al., 2009a
Leptin	≈	Sakka et al. (2009a)
HsCRP	≈	Sakka et al. (2009a)
IL-6	≈	Sakka et al. (2009a)
<i>Puberty</i>		
Timing and progression	≈	Ceelen et al. (2008b)
<i>Precocious adrenarche</i>		
DHEA-S	↑	Ceelen et al. (2008b)
DHEA-S	↑, only in SGA-ART	Sakka et al. (2009a)
<i>Thyroid function</i>		
TSH	↑	Sakka et al. (2009b)
T3, T4	≈	Sakka et al. (2009b)

Abbreviations/explanations of symbols: ART, assisted reproductive technologies; IGF-I, insulin-like growth factor I; IGFBP3, insulin-like growth factor binding protein 3; BP, blood pressure; HDL, high-density lipoprotein; IL-6, high-sensitivity interleukin-6; hsCRP, high-sensitivity C-reactive protein; SGA, small for gestational age; DHEA-S, dehydroepiandrosterone-sulphate; TSH, thyroid stimulating hormone; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; ↑, increased; ↓, reduced; ≈, similar; no statistical difference.

Tabla sacada de Kanaka-Gantenbein C, Sakka S, Chrousos GP. Assisted reproduction and its neuroendocrine impact on the offspring.