



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY



Departamento  
de Ciencias Biológicas  
CENUR Litoral Norte - Udelar

# IMPACTO DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN LA VIDA PRE Y POST-NATAL. PERIODO 2003-2018.

Facultad de Medicina, Regional Norte – Salto

Departamento de Ciencias Biológicas

Ciclo de Metodología Científica II-2018

-Grupo 97-

Br. Dávila Florencia

Br. Kusminsky Paulina

Br. Nuñez Leonardo

Br. Panza Martin

Br. Rodríguez Natalia

Br. Seballos Valentina

Orientador: Nélica Rodríguez Osorio



## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	3
HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA.....	4
OBTENCIÓN DE OVOCITOS .....	4
OBTENCIÓN DE LOS ESPERMATOZOIDES .....	4
FUSIÓN DE GAMETOS.....	5
CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL CIGOTO EN MEDIO DE CULTIVO .....	5
TRANSFERENCIA DE LOS EMBRIONES AL ÚTERO.....	5
OBJETIVO GENERAL.....	6
METODOLOGÍA .....	6
RESULTADOS .....	7
DISCUSION .....	10
EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO.....	10
ENFERMEDADES DE IMPRONTA GENÓMICA.....	11
SÍNDROME DE BECWITH WIEDEMANN .....	12
SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL .....	13
SÍNDROME DE ANGELMAN .....	14
SÍNDROME DE PRADER WILLI .....	14
PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR .....	15
ALTERACIONES NEUROLÓGICAS.....	16
CONCLUSIONES .....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	18
AGRADECIMIENTOS .....	22

## **RESUMEN**

Hace 120 años se dieron los primeros pasos en el campo de las técnicas de reproducción asistida (TRA), cuando Walter Heape realiza la primera transferencia embrionaria en conejos. En 1978 nace la primera bebé, Louis Brown, por Fertilización *in vitro* (FIV). Dada su reciente aplicación, la información acumulada sobre los efectos a largo plazo de las TRA es escasa. Este trabajo se centra en inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) y Fertilización *in vitro*. En estos procesos, se produce una manipulación de los gametos y del embrión que no ocurre cuando la concepción se produce de forma natural. Estas alteraciones producen cambios en el epigenoma del embrión que tendrán repercusión en la vida postnatal de los bebés concebidos mediante estas tecnologías. Las patologías asociadas con las TRA que se incluirán en este trabajo son: patología del embarazo y del recién nacido, síndromes de impronta genómica (Beckwith Widemann, Silver Russell, Prader Willy, Angelman), patología cardiovascular, neurológica y metabólica.

Esta revisión incluye los artículos científicos y la información estadística sobre las posibles alteraciones epigenéticas en individuos a partir de técnicas de reproducción asistida.

## **PALABRAS CLAVE**

FIV, ICSI, Alteraciones epigenéticas, Patología prenatal, Patología postnatal.

## **INTRODUCCIÓN**

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) conforman el conjunto de procedimientos médicos empleados para ayudar o hacer posible la procreación humana y resolver problemas de esterilidad de las parejas (1). Aunque existen varias técnicas de reproducción asistida, el presente trabajo se centrará en la fertilización *in vitro* e inyección intracitoplasmática de esperma. La diferencia entre éstas dos técnicas, es que en la primera se permite la unión espontánea de los espermatozoides y el óvulo, y en la segunda se inyecta un espermatozoide dentro del ovocito.

La historia de las TRA es reciente y de rápida evolución, se han producido grandes avances en el área desde el nacimiento de Louise Brown en Inglaterra en el año de 1978, primera bebé producto de FIV realizado por los doctores Robert G. Edwards y Patrick Steptoe (2).

En América Latina en el año 2014 se realizaron 116 ciclos de tratamiento<sup>1\*</sup> por cada millón de habitantes, una tasa baja en comparación con los países europeos donde se realizan hasta 2.500 ciclos por millón de habitantes. En 2014, se realizaron 65.534 ciclos de los cuales 30.086 corresponden a FIV-ICSI, de todos estos ciclos los nacidos vivos fueron 11.000. La tasa de nacimientos por selección de un ovocito maduro es de 20,4% para ICSI y de 22,8% para FIV. Dentro de estos datos participan dos clínicas de Uruguay, en las cuales se realizaron un total de 517 ciclos, de los cuales 317 corresponden a FIV-ICSI. Actualmente en Argentina y Uruguay existen leyes que brindan la oportunidad de acceder a estas técnicas a parejas con problemas de infertilidad; por lo que se plantea que habrá un aumento en el uso de estos procedimientos (3).

La *TRA* se puede dividir en las siguientes etapas:

### **HIPERESTIMULACIÓN OVÁRICA**

Se puede realizar a través de FSH (Hormona estimulante de folículos), LH (Hormona luteinizante) o HMG (Gonadotropina menopáusica humana).

Su objetivo es controlar el tiempo hasta que se produce el pico de LH, que en términos de maduración de los ovocitos, corresponde al momento en que estos completan su maduración y se liberan de los folículos. Además, la hiperestimulación ovárica permite producir mayor número de ovocitos, y por lo tanto mayor número de embriones disponibles. Para esta etapa existen diferentes protocolos a nivel mundial. En Uruguay según el Fondo Nacional de Recursos (FNR) los protocolos incluyen gonadotrofinas asociadas a agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GNRH) y gonadotrofinas asociados a antagonistas de GNRH. La opción a elegir y la dosis a utilizar varían de acuerdo: A la edad de la paciente, el tipo de hormona que se desee usar para la estimulación, y de si la paciente presenta síndrome de ovario poliquístico o no.

### **OBTENCIÓN DE OVOCITOS**

Se obtienen a través de punción de los folículos ováricos. Con aguja guiada por un transductor ecográfico. Actualmente las mujeres cuentan con la opción de congelar sus ovocitos.

### **OBTENCIÓN DE LOS ESPERMATOZOIDES**

La muestra se obtiene a través de la masturbación, con previa higiene de manos y genitales y un período de abstinencia de relaciones sexuales de por lo menos tres días. El semen se deposita en un frasco estéril. Se examina la muestra microscópicamente para confirmar la movilidad de los

---

<sup>1\*</sup> Se refiere al tiempo que transcurre entre la estimulación hormonal y la transferencia de los embriones al útero.

gametos, y luego se centrifugan suavemente para separar el plasma seminal de los espermatozoides (4).

### **FUSIÓN DE GAMETOS**

En la FIV: en un medio de cultivo donde se encuentran los espermatozoides en suspensiones de micro gotas se añaden los ovocitos. Los gametos se cultivan entre 10 y 18 horas, permitiendo la fecundación espontánea.

En el caso de ICSI: se inyecta, dentro del citoplasma del ovocito un espermatozoide, con ayuda de una micropipeta, mientras se utiliza otra pipeta de sostén para evitar que el ovocito se desplace (4).

### **CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL CIGOTO EN MEDIO DE CULTIVO**

El período de cultivo varía entre uno y seis días, y es una etapa muy importante para el éxito de las TRA. Actualmente hay discusión respecto a qué medio de cultivo es mejor para los embriones: si los medios simples o los secuenciales. No se ha llegado a una conclusión de cuál de los medios es la mejor opción para un adecuado crecimiento y desarrollo del cigoto.

Los medios de cultivos requieren de un estricto control de las siguientes variables: temperatura, pH, presión osmótica, incidencia de la luz, nutrientes y presión parcial de oxígeno, dióxido de carbono y nitrógeno. Los embriones cultivados en concentraciones bajas de oxígeno, mostraron una mejoría en cuanto a sus parámetros morfológicos, potencial de implantación, embarazo y bajas tasas de aborto (5). Hay evidencia suficiente que sustenta que el uso de bajas concentraciones de oxígeno da lugar a mayor número de recién nacidos sanos (6).

### **TRANSFERENCIA DE LOS EMBRIONES AL ÚTERO**

Ha habido una tendencia a transferir la mayoría de los embriones en estado de blastocisto (5 o 6 día desde la obtención de ovocitos), también se pueden transferir en estado de división (2do o 3er día).

La mejor técnica para realizar la transferencia de embriones es a través de un transductor por ultrasonido vía transvaginal. A través de este se introduce un catéter que contiene a los embriones, estos son depositados en el tercio medio de la cavidad uterina.

Existe un intervalo de unos minutos, y la mujer retoma la vida normal (7).

Se han reportado diferencias entre bebés por TRA y sus controles, la mayoría de estas alteraciones se atribuyen a causas epigenéticas, que se postula, ocurren durante el proceso de FIV/ICSI. Dentro

de estas alteraciones se encuentran: cambios de la placenta, complicaciones en el embarazo y en el recién nacido; enfermedades de impronta genómica. En la vida adulta se han reportado alteraciones cardiovasculares, metabólicas y neurológicas.

## **OBJETIVO GENERAL**

El principal objetivo de este trabajo es determinar las alteraciones que existen en el epigenoma de individuos concebidos por técnicas de reproducción asistida a nivel mundial, a través de una revisión bibliográfica y exponer la importancia de los mismos para diferentes patologías del embarazo y perinatales, síndromes de impronta genómica, alteraciones cardiovasculares, metabólicas y neurológicas; valorando el grado de asociación.

## **METODOLOGÍA**

Con el fin de encontrar respuestas a la pregunta: “¿Qué alteraciones existen en el epigenoma y fenotipo clínico, de personas concebidas por FIV e ICSI, en comparación con personas concebidas naturalmente?”. Se realizaron búsquedas con un parámetro de fecha comprendido entre los años 2003 y 2018 en los siguientes buscadores PubMed, Cochrane Library y Scielo.

Se utilizaron y combinaron los siguientes criterios de búsqueda:

“Assisted reproductive techniques” OR “Intracitoplasmatic sperm injection” OR “In vitro fertilization” AND “pregnancy” OR “pregnancy outcomes” OR “imprinting disorders” OR “epigenetic alterations” OR “perinatal results” OR “Beckwith Widemann syndrome” OR “Silver Russell Syndrome” OR “Prader Willy Syndrome” OR “Angelman Syndrome” OR “Cardiovascular alterations” OR “metabolic alterations” OR “neurological alterations” OR “psychiatric alterations” OR “cardiovascular pathology” OR “epigenome alterations”.

Luego de identificar y reunir la evidencia disponible se analizó la calidad de la misma, evaluando la validez interna y externa de los trabajos. Se seleccionaron los artículos más recientes sobre los temas mencionados anteriormente y con poblaciones representativas, no se contactaron los autores de los mismos para obtener información adicional ni se consideraron datos de literatura, entrevistas ni conferencias. Por último, se extrajeron aquellos datos que se consideraron pertinentes y de mayor importancia.

Múltiples conceptos fueron encontrados durante el estudio exhaustivo de la bibliografía utilizada, entre la que se incluyen 84 artículos científicos; siendo estas principalmente revisiones sistemáticas y metaanálisis, dentro de los cuales se destacan las siguientes temáticas:

- Defectos cardíacos congénitos
- Alteraciones placentarias
- Enfermedades de impronta genómica
- Enfermedades del embarazo
- Transferencia de embriones
- TRA

Posteriormente, se seleccionaron 41 artículos que fueron elegidos en base a esta lista de temas, los cuales se utilizaron como base de referencia para el desarrollo de esta revisión.

## RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS	LUGAR	TIEMPO	ASOCIACIÓN	AUTORES	TIPO
SBW	Australia, Victoria	1983-2003	OR=17.8 IC (95 % ,1.8-432.9)	Halliday J., 2004 (8)	Casos control
SBW	Dinamarca	1995-2001	No se encontró asociación	Lidegaard O., 2005 (9)	Cohortes
SBW	E.E.U.U	2001	4.6/0.76 %	DeBaun MR, 2003 (10)	Cohortes
SBW	Reino Unido, Birmingham.	2003	4/1.2 %	Maher ER., 2003(11)	Cohortes
SBW	Francia	2003	OR=3.2 IC (95%, 1.4-7.3)	Gicquel C., 2003 (12)	Cohortes
SBW	Reino Unido	2006	2.9/0.8 %	Sutcliffe AG., 2006 (13)	Encuesta
SA	E.E.U.U, Boston	2001	2 casos SA de niños concebidos por ICSI	Cox GF., 2002 (14)	Reporte
SBW	Suecia	1982-2001	No se encontraron casos	Källén B., 2005 (15)	Estudio transversal de Prevalencia
SBW	Piemonte, Italia	2005-1014	RR 5,2 (IC 95% 1,6-7,4)	Mussa A., 2017 (16)	Cohortes
SSR	París, Francia	2005	Fuerte evidencia de asociación	Gicquel C., 2005 (17)	Cohortes
Mortalidad perinatal	La Habana, Cuba	2007-2008	p<0,05	Álvarez A., 2010 (18)	Descriptivo
SBW	Países bajos	-	RR 5,2 (IC 95% 1,6-7,4)	Vermeiden JPW., 2013 (19)	Revisión sistemática

SWB	Francia	2003	OR 3,2 (IC 1,4 / 7,3)	Odom LN., 2010 (20)	Revisión bibliográfica
Preeclampsia	Tokio, Japón	2009-2011	OR 2.50 (IC 0.49-12.89)	Watanabe N., 2014 (21)	Caso Control
SSR	Países bajos	-	Leve evidencia de asociación	Vermeiden JPW., 2013 (19)	Revisión
SA	Países bajos	-	No se demostró asociación	Vermeiden JPW., 2013 (19)	Revisión
SPW	Países bajos	-	No se encontró asociación	Vermeiden JPW., 2013 (19)	Revisión
SSR	Aachen, Alemania	2005	Asociación débil	Eggermann, T., 2006 (22)	Cohortes
SPW, SSR, SA	Sendai, Japón	2013	Se encontró asociación	Chiba H., 2013 (23)	Revisión
Parálisis cerebral	Dinamarca	2009	OR 2.18 (IC 1.71- 2.77) Con problemas metodológicos	Hvidtjørn D., 2009 (24)	Revisión sistemática y metaanálisis
Parálisis cerebral	Sidney, Australia	2018	Se encontró asociación	Goldsmih S., 2018 (25)	Cohorte
Tamaño placentario Desórdenes de imprinting	Rensselaer, New York	2013	Se encontró asociación	Yeung EH., 2013 (26)	Revisión
Baja concentración de oxígeno para el cultivo de embriones en TRA	Amsterdam, Holanda	2012	Se encontró asociación	Mantikou E., 2013 (6)	Revisión
Placenta previa	China	2016	RR 3.71 (2.67– 5.16)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Estados hipertensivos del embarazo	China	2016	RR 1.30 (1.04– 1.62)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Diabetes gestacional	China	2016	RR 1.31 (1.13– 1.53)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte

Rotura prematura de membrana	China	2016	RR 1.83 (1.49–2.24)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Desprendimiento de placenta	China	2016	RR 1.83 (1.49–2.24)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Hemorragia anteparto	China	2016	RR 2.11 (1.86–2.38)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Hemorragia postparto	China	2016	RR 1.24 (1.13–1.36)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Polihidramnios	China	2016	RR 1.74 (1.24–2.45)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Oligohidramnios	China	2016	RR 2.14 (1.53–3.01)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Parto pretérmino	China	2016	RR 1.71 (1.59–1.83)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Bajo peso al nacer	China	2016	RR 1.61 (1.49–1.75)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Muy bajo peso al nacer	China	2016	RR 2.12 (1.84–2.43)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Pequeño par la edad gestacional	China	2016	RR 1.35 (1.20–1.52)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Malformaciones congénitas	China	2016	RR 1.37 (1.29–1.45)	Qin J., 2006 (27)	Metaanálisis de cohorte
Coficiente intelectual (CI)	-	2013	Asociación entre ICSI y menor CI	Zhan Q., 2013 (28)	Revisión bibliográfica
Desarrollo cognitivo, motor y del lenguaje	-	2013	No hay asociación	Zhan Q., 2013 (28)	Revisión bibliográfica
Alteraciones visomotoras	-	2013	Hay asociación con las TRA	Zhan Q., 2013 (28)	Revisión bibliográfica
Desarrollo locomotor	-	2013	Hay asociación con TRA	Zhan Q., 2013 (28)	Revisión bibliográfica

Problemas de comportamiento	-	2013	En debate	Zhan Q., 2013 (28)	Revisión bibliográfica
Autismo	-	2013	Hay asociación con ICSI	Zhan Q., 2013 (28)	Revisión bibliográfica
Autismo	-	2013	Hay estudios que encontraron asociación y otros que no	Conti E., 2013 (29)	Revisión sistemática
Remodelación cardíaca y vascular	-	2013	Hay asociación	Valenzuela Alcaraz B., 2013 (30)	Estudios de cohortes

## DISCUSION

### EMBARAZO Y RECIÉN NACIDO

La placenta es un órgano altamente especializado y adaptativo, muy importante para el desarrollo y el crecimiento fetal. Las respuestas adaptativas pueden ser desencadenadas por factores extrínsecos e intrínsecos. El tejido placentario es especialmente susceptible a los disturbios epigenéticos en el período de reprogramación epigenética. Por esto, se plantea que las TRA pueden generar alteraciones en la placenta, el embrión y en la vida extrauterina. Cabe destacar que las respuestas adaptativas placentarias traen consecuencias a largo plazo, porque afectan el crecimiento intrauterino y la talla al nacer, determinantes críticos para la vida postnatal. Es por esto que aquellos bebés pequeños para la edad gestacional (PEG) y/o de bajo peso al nacer (BPN) tiene mayor riesgo de desarrollar ciertas patologías en la vida adulta, tales como: Hipertensión (HTA), enfermedades coronarias, diabetes tipo II y accidentes cerebrovasculares (ACV).

Se encontró un aumento de la expresión de genes de 13 vías de señalización celular, entre ellas: cáncer gástrico I, replicación del ácido desoxirribonucleico (ADN), fosforilación oxidativa, de la cadena de transporte de electrones, metabolismo monocarbonado, vías de los miRNA relacionadas con la hipertrofia cardíaca, entre otras. Se plantea que estas alteraciones en la actividad metabólica de las placentas de aquellos embarazos obtenidos por FIV/ ICSI son en respuesta al estrés sufrido frente a las TRA o a la sub fertilidad de los padres (31), hecho que requiere mayor investigación para poder ser afirmadas con seguridad.

Se estudiaron los genes improntados de la placenta encontrándose un aumento en la expresión de H19 (ARN no codificante) y PHLDA2 (miembro 2 de la familia A del dominio tipo homólogo

del pleckstrin). Son genes improntados que se expresan maternalmente e inhiben el crecimiento intrauterino. H19 estaba 1,3 veces más aumentado en expresión en el grupo FIV/ICSI y PHLDA2 estaba aumentado 1,5 veces más; lo que podría explicar la asociación entre BPN y TRA.

Se encontró en tejidos placentarios un aumento de la expresión de H19 en un grupo de FIV (1,8 veces aumentado) y en el grupo de ICSI (1,9 veces aumentado) (32). Por otro lado, la expresión de IGF2 estaba significativamente descendido en el grupo TRA respecto a los controles. Sin embargo, estos hallazgos no se correlacionaron con el peso de los neonatos. Al igual que en el trabajo anterior, los autores discuten que estas alteraciones de la expresión pueden deberse a la TRA o a la sub fertilidad de los padres. En lo que respecta al embarazo se ha encontrado riesgo de placenta previa (PP), estados hipertensivos del embarazo (EHE), diabetes gestacional (DG), ruptura prematura de membrana (RPM), desprendimiento de placenta (DPP), hemorragia anteparto (HAN), hemorragia posparto (HP), polihidramnios (PH), oligohidramnios (OH), parto pretérmino (PPr), bajo peso al nacer (BPN), muy bajo peso al nacer (MBPN), restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), pequeño para la edad gestacional (PEG), mortalidad perinatal (MP) y de malformaciones congénitas (MC) en comparación con los concebidos naturalmente (27).

La asociación entre FIV y PA elevada/preeclampsia es débil, las mujeres expuestas a TRA presenta niveles de PA más elevados en comparación con los controles (21).

Las técnicas de FIV se encuentran directamente relacionado con el embarazo gemelar, lo que determina un incremento del riesgo de aborto, parto prematuro y mortalidad neonatal. Se observa que el índice de bajo peso al nacer está en relación directa con la prematuridad y las gestaciones múltiples.

Dentro de las enfermedades relacionadas con la prematuridad se encuentra la ictericia fisiológica agravada, la enfermedad de membrana hialina, la displasia broncopulmonar y la hemorragia intraventricular.

Dentro de las enfermedades graves las más frecuentes fueron la citada enfermedad de membrana hialina y las malformaciones mayores (Quiste de ovario, hipoplasia pulmonar e hipoplasia renal unilateral) (18).

## **ENFERMEDADES DE IMPRONTA GENÓMICA**

La impronta genómica es un proceso de herencia epigenética complejo; en el que se da la expresión monoalélica de una forma parental origen-específica. Este proceso juega un rol

importante en la embriogénesis, y en el crecimiento pre y post natal. Aquellos bebés que se obtuvieron por TRA presentan alteraciones en el imprinting genómico.

Hay autores que plantean que estas alteraciones de impronta pueden tener relación con la infertilidad de los padres y no con el proceso de la TRA (33).

Las enfermedades de impronta genómica, que más frecuentemente se asocian con las nuevas tecnologías de reproducción asistida son: síndrome de Beckwith Widemann (SBW), Síndrome de Silver-Russell (SSR), Síndrome de Angelman (SA) y Síndrome de Prader Willy (SPW) (34).

Cuando la etiología es por alteraciones epigenéticas, los desórdenes de SA y SBW se clasifican como desórdenes de imprinting maternos mientras que el SPW y SSR se consideran desorden de imprinting paternos.

## **SÍNDROME DE BECWITH WIEDEMANN**

Hay varios estudios que muestran mayor incidencia de este síndrome en bebés obtenidos por TRA en comparación con la muestra de controles. La incidencia mundial de este síndrome es de 1/13700. En un estudio realizado en Piemonte en Italia (16) se encontró una prevalencia de 1/1126 en la población de nacidos por TRA versus 1/12254 en la población de concebidos naturalmente ( $P < 0.001$ ). En una revisión hecha por Vermeiden y Bernardus (19), tomando en conjunto datos epidemiológicos de 8 estudios distintos, la fracción de SBW en población concebida por TRA fue significativamente mayor que en la población general con un riesgo relativo de 5.2 (IC 95% 1.6- 7.4).

De los niños nacidos con TRA con SBW más del 90 % presenta defectos en el imprinting, por otro lado en la población general los niños que sufren este síndrome presentan alteraciones del imprinting en un 40-50% (34).

Respecto al tipo de alteración molecular, en los individuos concebidos naturalmente es frecuente encontrar epimutaciones en el DMR del “I gen H19”, ubicado en la región del cromosoma 11p15,5 (zona más telomérica de la región de impronta) (35). Por otro lado, en el caso de aquellos individuos obtenidos por TRA, se ha visto cierta diferencia, porque las alteraciones epigenéticas, por lo general, no se limitan a un alelo, se ha visto que en distintas partes de los clusters hay zonas de hiper e hipometilación, además de zonas de metilación incompleta (patrón mosaico).

No se registraron diferencias fenotípicas entre aquellos individuos con SBW concebidos de forma natural en comparación con los concebidos por TRA (2)(23).

Clínicamente, las características más frecuentes del SBW son: macrosomía, macroglosia, hipoglicemia neonatal, crecimiento rápido en la infancia, hemangiomas, citomegalia adrenocortical, mayor susceptibilidad al desarrollo de cánceres; principalmente tumor de Wilms y hepatoblastoma (35).

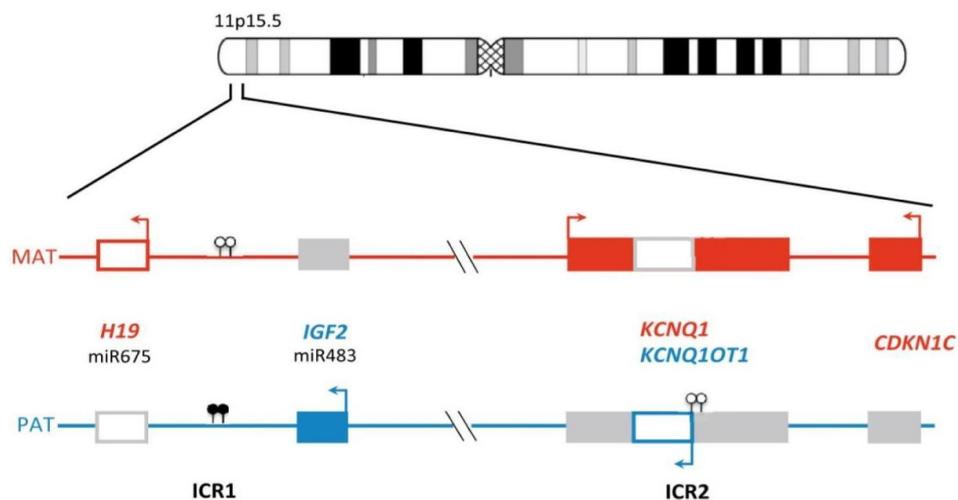


Figura 1: Orientación, expresión y ubicación de la región 11p15 implicados en la fisiopatología del BWS. En azul se muestra los genes de expresión paterna, en rojo los de materna y gris los genes silenciados. La región 11p15,5 puede dividirse en dos dominios funcionales cuya impronta depende de dos regiones reguladoras de la impronta (ICR I e ICR II). En BWS la ganancia de metilación de ICR I conlleva la inactivación de *h19* y la sobreexpresión de *IGF2* (35).

## SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL

El síndrome de Silver Russell (SSR) es un síndrome caracterizado por un retraso severo de crecimiento intrauterino y postnatal, dismorfia facial y asimetría corporal. Se estima que afecta a 1 de cada 100.000 niños en la población general.

El mecanismo más importante que subyace al SSR es la hipometilación en el alelo paterno de DMR1 ubicado en el cromosoma 11p15 (36) (17), el mismo locus para el cual la hipometilación en el alelo materno causa SBW. Esta epimutación es responsable de más de la mitad de todos los pacientes con SSR (36) (17) (22).

Aproximadamente el 5% de los pacientes con el síndrome de Silver Russell tienen disomía uniparental materna del cromosoma 7 (36).

Las alteraciones epigenéticas que se observan en SBW y SSR de los bebés concebidos con TRA presentan alteraciones de la metilación en múltiples loci, lo que se denomina un patrón en mosaico de errores de metilación.

La asociación de este síndrome y las TRA se muestran en la tabla en Discusión.

### **SÍNDROME DE ANGELMAN**

Es un síndrome que se caracteriza por retardo mental severo, convulsiones, sonrisa y risa frecuente, y marcha anormal.

La prevalencia se estima de 1 en 12.000-15.000 en la población general (34).

La causa molecular del Síndrome de Angelman es una deficiencia de la expresión del gen materno UBE3A, que se localiza dentro de un cluster de imprinting en el cromosoma 15q11 al 15q13 en tejido cerebral.

Un estudio publicado en el año 2009 reporta hasta entonces, 7 casos de SA nacidos luego de FIV o ICSI y cinco de estos niños parecen tener alteración del mecanismo de imprinting como etiología (34). En un metaanálisis publicado en el año 2018 en base a 4 estudios, se vio que existe un riesgo estimado de 4.7 (sOR. 95% de intervalo de confianza 2,6 - 8,5) de padecer el síndrome de Angelman en bebés concebidos por técnicas de reproducción asistida (37).

Sin embargo, hay autores que sugieren que este síndrome no tiene relación directa con la TRA. (19). También se plantea que el SA se relaciona con la subfertilidad de las parejas y la inducción hormonal (34) (19).

### **SÍNDROME DE PRADER WILLI**

El SPW es un síndrome poco frecuente, presenta gran variabilidad clínica que se caracteriza por: obesidad con hipotonía e hipogenitalismo, acromicia y retraso mental.

Se produce por la ausencia de expresión de alelos paternos de la región 15q11.2-q13. Las alteraciones que pueden llevar a este síndrome son de lesión, disomía uniparental materna y defectos en el centro de imprinting (menos frecuente en la población general) (38).

Su frecuencia 1/10.000 a 1/25.000 nacimiento en la población general. Se han realizado varios estudios analizando la relación entre las técnicas de reproducción asistida y su incidencia. Un estudio realizado en EEUU en 2014 sobre la asociación de SPW y TRA demostró que los nacimientos concebidos por estas técnicas no aumentaba significativamente la probabilidad de poseer el síndrome respecto a la población general de dicho país (38).

Como se conoce que los procesos que se realizan en la TRA generan alteraciones en el epigenoma aún no se ha descartado la posibilidad de que haya una asociación entre estos procesos y el SPW; sin embargo, hasta la fecha no se han encontrado datos concluyentes (38).

## **PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR**

En cuanto a la disfunción cardiovascular se ha encontrado remodelación cardíaca durante la vida fetal y postnatal temprana en los descendientes de TRA, aunque no se ha podido establecer si estos problemas persisten en la vida adulta y es importante destacar que estas alteraciones no son relacionadas con el bajo peso al nacer o la prematuridad. La probabilidad de tener un defecto congénito del corazón (DCC) en las personas concebidas por TRA es 4.7% vs 3.6% en los controles (valor  $p=0,008$ ). También hay una diferencia entre los grupos concebidos por FIV e ICSI y sus controles (valor  $p=0,013$ ). 1,9% del grupo de FIV presentó DCC y 1,3% de los controles. Para ICSI 0,6% de los casos presentó DCC en comparación con el 0,3% de los controles. FIV e ICSI se asociaron con un aumento de odds de 1,5 veces para DCC sin anomalías cromosómicas, cuando se ajustaron la edad de nacimiento, edad materna, ocupación, y origen geográfico. Las alteraciones se observan predominantemente a nivel del ventrículo derecho (39). En cuanto a las malformaciones cardíacas, los métodos de TRA combinados se asociaron con un riesgo 2,4 veces mayor de tetralogía de Fallot (TF). Se observó que especialmente con ICSI la probabilidad ajustada de TF es tres veces mayor (40).

Los fetos de embarazos concebidos por TRA presentan mayor grosor de la pared del miocardio, disminución de la función longitudinal derecha, relajación alterada y aurículas dilatadas. Las diferencias persisten después del nacimiento y son más prominentes en el lado derecho del corazón en comparación con el lado izquierdo. Lo que podría reflejar el dominio del lado derecho del corazón durante la vida fetal y una mayor susceptibilidad a la sobrecarga de presión del derecho en comparación con el izquierdo. Las aurículas dilatadas y la relajación alterada (disminución en el tiempo de desaceleración) podría explicarse por una disminución en el cumplimiento ventricular, lo que lleva a mayores presiones diastólicas finales y aumento de las presiones auriculares.

Existe evidencia de que el estrés oxidativo facilita la disfunción cardíaca en humanos sumado a factores predisponentes de los padres, los cambios epigenéticos secundarios a la manipulación embrionaria temprana, los efectos hormonales y los factores ambientales postnatales.

La mayoría de los cambios descritos afectan genes improntados, que se han relacionado principalmente con el crecimiento fetal y placentario (30).

Se ha sugerido que la metilación podría ser relevante para otras funciones aún no caracterizadas. La metilación del ADN es importante en la regulación de la función endotelial vascular, incluida la expresión y síntesis del óxido nítrico y la angiogénesis endotelial.

Respecto a la esfera metabólica se ha visto afectado la metilación del gen CEBPA, que participa de la adipogénesis, regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos (26).

En niños concebidos por TRA se encontraban concentraciones elevadas de T3. Dicho hipertiroidismo provoca el aumento de la gluconeogénesis, el ciclo de Cori y la lipólisis en el tejido adiposo. Tal contexto metabólico predispone a estos niños a padecer una intolerancia a la glucosa y una resistencia a la insulina, además de aumentar el riesgo de patologías cardiometabólicas tales como la aterosclerosis (41).

### **ALTERACIONES NEUROLÓGICAS**

Se ha visto que las TRA duplican el riesgo de parálisis cerebral en general, esto está probablemente relacionado con el aumento de partos prematuros y embarazos múltiples, dos factores de riesgo para PC. En un estudio hecho en Australia Oeste, se incluyeron 211.660 nacidos vivos, que pertenecían a dos grupos: los concebidos naturalmente y por TRA. Para el grupo de TRA, la incidencia de PC fue de 7,2/1000 nacidos vivos; mientras que para el grupo de los niños concebidos naturalmente la incidencia fue de 2,5/1000. Los autores recomiendan realizar la transferencia de un único embrión, ya que se ha visto que el riesgo de PC es menor, porque disminuye la incidencia de embarazo gemelar (25).

Respecto a la asociación entre Desórdenes del espectro autista (DEA) y TRA, los hallazgos han sido inconsistentes (29). Parte de la dificultad de estudiar esta asociación, es que hay pocos estudios y dificultad en la estandarización del diagnóstico de DEA. Además, la etiología de este desorden es heterogénea y no del todo esclarecida.

### **CONCLUSIONES**

Se compara individuos concebidos por TRA y concebidos naturalmente, se concluye que:

- El tejido placentario es más susceptible a modificaciones epigenéticas que el embrión. Su perturbación determina malos resultados perinatales. En este tejido se encontró mayor expresión de H19 Y PHLDA2 en el grupo de bebés concebidos por FIV e ICSI. Estos genes expresados en más pueden explicar la relación entre BPN y TRA. Hay autores que encontraron menor expresión del gen improntado IGF2.

- Se ha visto asociación entre ICSI y FIV con: estados hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, hemorragia postparto, ruptura prematura de membrana, desprendimiento de placenta, hemorragia anteparto, polihidramnios, oligohidramnios, parto pretérmino, bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer, restricción de crecimiento intrauterino, pequeño para la edad gestacional, mortalidad perinatal y de malformaciones congénitas. De todas estas patologías, la mayor asociación es con placenta previa.
- FIV e ICSI aumentan la probabilidad de embarazos múltiples, lo que constituye un factor de riesgo para las complicaciones del embarazo mencionadas anteriormente
- Hay una clara asociación entre FIV e ICSI y SBW. Clínicamente el síndrome se manifiesta igual en los niños concebidos por dichas técnicas y los concebidos naturalmente, sin embargo, las alteraciones epigenéticas o genéticas que llevan al síndrome son distintas en los dos grupos. En los niños que pasaron por TRA las alteraciones son en su mayoría epigenéticas y en forma de “patrón mosaico”
- Con respecto al síndrome de Prader Willi los datos no son concluyentes hasta la fecha.
- Se concluye que las personas nacidas gracias a las TRA en comparación con la población general, tienen mayor riesgo de padecer alteraciones cardíacas congénitas, con predisposición en las cámaras cardíacas derechas.
- En cuanto al síndrome de Angelman no hay datos suficientes para afirmar asociación.
- SSR se ha visto asociación, pero no hay datos contundentes para afirmarlo con seguridad.
- Se ha encontrado disfunción cardiovascular asociados a las TRA en la vida fetal y en los neonatos, independientemente del bajo peso al nacer y la prematuridad.
- Las alteraciones cardíacas asociadas a TRA afectan predominantemente a las cámaras derechas.
- Se necesitan más investigación respecto a la asociación de alteraciones epigenéticas y la disfunción cardíaca.

- Se requiere mayor investigación respecto a las repercusiones metabólicas y endócrinas en aquellos individuos que fueron concebidos por TRA, por ejemplo: adipogénesis, producción de hormonas tiroideas, metabolismo de la glucosa, entre otras.
- Existe controversia respecto a la asociación entre TRA y DCC. Se requieren mayor investigación en este campo.
- Existe asociación entre TRA y defectos congénitos cardíacos.
- Existe una asociación entre TRA y PC que se debe a la mayor incidencia de embarazos múltiples y partos prematuros en este grupo.
- Se requiere mayor investigación entre el desorden de espectro autista y TRA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de Waal E, Mak W, Calhoun S, Stein P, Ord T, Krapp C, et al. In Vitro Culture Increases the Frequency of Stochastic Epigenetic Errors at Imprinted Genes in Placental Tissues from Mouse Concepti Produced Through Assisted Reproductive Technologies I. *Biology of Reproduction*. 2014;90(2):1–12.
2. Brinsden PR, Brinsden PR. Thirty years of IVF: the legacy of Patrick Steptoe and Robert Edwards. *Human fertility (Cambridge, England)*. 2009;12(3):137–43.
3. Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT. Assisted reproductive techniques in Latin America: The Latin American registry, 2014. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*. 2017;21(3):164–75.
4. Hafez ESE, Goff L, Hafez B. Mammalian fertilization, IVF, ICSI: Physiological/molecular parameters, clinical application. *Archives of Andrology*. 2004;50(2):69–88.
5. Navarro DE, Pulido C, Saa AM, Lucena E. Comparacion entre la calidad embrionaria entre fertilización in vitro (FIV) y cultivo intravaginal de ovocitos (INVO) en el Centro Colombiano de Fertilidad y Esterilidad-CECOLFES, Bogotá. *Rev colomb obstet ...* 2012;63(3):227–33.
6. Mantikou E, Bontekoe S, van Wely M, Seshadri S, Repping S, Mastenbroek S. Low oxygen concentrations for embryo culture in assisted reproductive technologies. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):209.
7. Larue L, Keromnes G, Massari A, Roche C, Moulin J, Gronier H, et al. Transvaginal ultrasound-guided embryo transfer in IVF. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human*

- Reproduction. 2017;46(5):411–6.
8. Halliday J, Oke K, Breheny S, Algar E, J. Amor D. Beckwith-Wiedemann Syndrome and IVF: A Case-Control Study. *The American Journal of Human Genetics*. 2004;75(3):526–8.
  9. Lidegaard Ø, Pinborg A, Andersen AN. Imprinting diseases and IVF: Danish National IVF cohort study. *Human Reproduction*. 2005;20(4):950–4.
  10. DeBaun MR, Niemitz EL, Feinberg AP. Association of In Vitro Fertilization with Beckwith-Wiedemann Syndrome and Epigenetic Alterations of LIT1 and H19. *The American Journal of Human Genetics*. 2003;72(1):156–60.
  11. Maher ER. Beckwith-Wiedemann syndrome and assisted reproduction technology (ART). *Journal of Medical Genetics*. 2003;40(1):62–4.
  12. Gicquel C, Gaston V, Mandelbaum J et al. In vitro fertilization may increase the risk of Beckwith– Wiedemann syndrome related to the abnormal imprinting of the KCN10T gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1338–41.
  13. Sutcliffe AG, Peters CJ, Bowdin S, Temple K, Reardon W, Wilson L, et al. Assisted reproductive therapies and imprinting disorders - A preliminary British survey. *Human Reproduction*. 2006;21(4):1009–11.
  14. Cox GF, Bürger J, Lip V, Mau UA, Sperling K, Wu B-L, et al. Intracytoplasmic Sperm Injection May Increase the Risk of Imprinting Defects. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;71(1):162–4.
  15. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Olausson PO. In vitro fertilization in Sweden: Child morbidity including cancer risk. *Fertility and Sterility*. 2005;84(3):605–10.
  16. Mussa A, Molinatto C, Cerrato F, Palumbo O, Carella M, Baldassarre G, et al. Assisted Reproductive Techniques and Risk of Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Pediatrics*. 2017;140(1):e20164311.
  17. Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver-Russell syndrome. *Nature Genetics*. 2005;37(9):1003–7.
  18. Amador Álvarez DE, Corzo TG, Álvarez TR. Morbilidad y mortalidad del recién nacido concebido por fertilización in vitro. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2010;36(2):51–61.

19. Vermeiden JPW, Bernardus RE. Are imprinting disorders more prevalent after human in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection? *Fertility and Sterility*. 2013;99(3):642–51.
20. Odom LN, Segars J. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(6):517–22.
21. Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, et al. Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2014;14(1).
22. Eggermann T, Schönherr N, Meyer E, Obermann C, Mavany M, Eggermann K, et al. Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. *Journal of Medical Genetics*. 2006;43(7):615–6.
23. Chiba H, Hiura H, Okae H, Miyauchi N, Sato F, Sato A, et al. DNA methylation errors in imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Pediatrics International*. 2013;55(5):542–9.
24. Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Sværke C, Thorsen P. Cerebral Palsy, Autism Spectrum Disorders, and Developmental Delay in Children Born After Assisted Conception. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2009;163(1):72.
25. Goldsmith S, McIntyre S, Badawi N, Hansen M. Cerebral palsy after assisted reproductive technology: a cohort study. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2018;60(1):73–80.
26. Yeung EH, Druschel C. Cardiometabolic health of children conceived by assisted reproductive technologies. *Fertility and Sterility*. 2013;99(2):318–26.
27. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertility and Sterility*. 2016;105(1):73–85e6.
28. Zhan Q, Pan P, Xu X, Lou H, Lou Y, Jin F. An overview of studies on psychological well-being in children born following assisted reproductive technologies. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 2013;14(11):947–60.
29. Conti E, Mazzotti S, Calderoni S, Saviozzi I, Guzzetta A. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk of autism spectrum disorders? A

- systematic review. *Human reproduction* (Oxford, England). 2013;28(12):3316–27.
30. Valenzuela-Alcaraz B, Crispi F, Bijmens B, Cruz-Lemini M, Creus M, Sitges M, et al. Assisted reproductive technologies are associated with cardiovascular remodeling in utero that persists postnatally. *Circulation*. 2013;128(13):1442–50.
  31. Nelissen ECM, Dumoulin JCM, Busato F, Ponger L, Eijssen LM, Evers JLH, et al. Altered gene expression in human placentas after IVF/ICSI. *Human Reproduction*. 2014;29(12):2821–31.
  32. Sakian S, Louie K, Wong EC, Havelock J, Kashyap S, Rowe T, et al. Altered gene expression of H19 and IGF2 in placentas from ART pregnancies. *Placenta*. 2015;36(10):1100–5.
  33. Brugo-olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y Causas de la Infertilidad. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2003;54(4):227–47.
  34. Manipalviratn S, DeCherney A SJ. Imprinting disorders and assisted reproductive technology. *Fertility and sterility*. 2009;92(2):305–15.
  35. Lapunzina PGP. Enfermedades de impronta [Internet]. 2015 [cited 2018 Aug 11]. Available from: [https://www.orpha.net/data/patho/Rev/es/SindromeBeckwith-Wiedemann\\_ES\\_es\\_REV\\_ORPHA116.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Rev/es/SindromeBeckwith-Wiedemann_ES_es_REV_ORPHA116.pdf)
  36. Netchine I, Rossignol S, Dufourg MN, Azzi S, Rousseau A, Perin L, et al. Brief report: 11p15 imprinting center region 1 loss of methylation is a common and specific cause of typical Russell-Silver syndrome: Clinical scoring system and epigenetic-phenotypic correlations. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(8):3148–54.
  37. Cortessis VK, Azadian M, Buxbaum J, Sanogo F, Song AY, Sriprasert I, et al. Comprehensive meta-analysis reveals association between multiple imprinting disorders and conception by assisted reproductive technology. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2018;35(6):943–52.
  38. Gold J-A, Kimonis V, Cassidy S, Heinemann J, Butler M, Driscoll D, et al. Frequency of Births Due to Assisted Reproductive Technology (ART) in Prader-Willi Syndrome. *Genet Med*. 2014;16(2):164–9.
  39. Tararbit K, Houyel L, Bonnet D, De Vigan C, Lelong N, Goffinet F, et al. Risk of congenital heart defects associated with assisted reproductive technologies: A population-based evaluation. *European Heart Journal*. 2011;32(4):500–8.

40. von Arx R, Allemann Y, Sartori C, Rexhaj E, Cerny D, de Marchi SF, et al. Right ventricular dysfunction in children and adolescents conceived by assisted reproductive technologies. *Journal of Applied Physiology*. 2015;118(10):1200–6.
41. Gkourogianni A, Kosteria I, Telonis AG, Margeli A, Mantzou E, Konsta M, et al. Plasma metabolomic profiling suggests early indications for predisposition to latent insulin resistance in children conceived by ICSI. *PLoS ONE*. 2014;9(4).

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, deseamos expresar nuestro agradecimiento a Dra. Nélide Rodríguez Osorio tutora de la monografía, por la dedicación y apoyo que ha brindado a este trabajo, sus sugerencias e ideas. Gracias por la confianza ofrecida desde el comienzo de la misma.

Una revisión bibliográfica es siempre fruto de ideas, proyectos y esfuerzos previos reunidos por personas que buscan enriquecer el conocimiento científico, y lograr una mejor comprensión del mismo.

Las personas que nos estiman, sin el cual no tendríamos la fuerza y energía que nos anima a crecer como personas y como profesionales.