

## 20. Riesgos y complicaciones en FIV-ICSI

### RIESGOS DERIVADOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL

#### Estimulación ovárica y riesgo de cáncer

La medicación para estimular la ovulación se utiliza desde hace unos cuarenta años para tratar la infertilidad. En los últimos veinte años, diferentes estudios empiezan a cuestionar la seguridad de estos fármacos y su relación con distintos tipos de cáncer. Ayhan y cols. en una revisión en el año 2004, concluyen que se necesitan estudios prospectivos, multicéntricos y durante largos periodos de tiempo para determinar la relación entre el uso de los fármacos para estimular la ovulación y el riesgo de cáncer<sup>(1)</sup>.

En el año 2000, Klip *et al.* realizan una revisión desde 1966 a 1999 donde se analiza la relación entre el uso de fármacos de estimulación ovárica y el riesgo de cáncer de ovario, mama, endometrio, tiroides y melanoma. Aunque se sugiere una relación entre el uso de los fármacos y el riesgo de cáncer, no existen estudios epidemiológicos que lo demuestren<sup>(2)</sup>. Más tarde, Kashyap *et al.* 2004, en su metaanálisis, demuestran una tendencia hacia un efecto beneficioso de las técnicas de reproducción asistida, ya que suelen finalizar en embarazo, que es un factor protector contra el cáncer de ovario<sup>(3)</sup>.

Sin embargo, Ness *et al.*, 2002, publicaron un metaanálisis<sup>(4)</sup>, en el que encontraban un ligero aumento de riesgo de neoplasia *borderline* en pacientes que habían sido expuestas a tratamientos de infertilidad, cuando se comparaba con la población normal, pero Mosgaard demostró que ello es debido en parte a la propia infertilidad<sup>(5)</sup>.

Para poder discriminar los posibles efectos carcinogénicos de los fármacos inductores de la ovulación de los provocados por los desordenes hormonales debidos a la infertilidad, se precisan estudios prospectivos en cohortes de pacientes infértiles que reciban o no tratamiento.

El hecho de que durante los tratamientos de infertilidad se alcancen niveles tan altos de estrógenos, hace temer un mayor riesgo de cáncer de endometrio, pero, Potashnik *et al.* 1999<sup>(6)</sup> y Venn *et al.* 2001<sup>(7)</sup>, en un estudio multicéntrico de series de casos con 29.700 mujeres, demostraron que las pacientes que han recibido estimulación ovárica, presentan una incidencia similar de cáncer de útero que la población general, aunque en el primer año de exposición al tratamiento se observa un ligero aumento de riesgo. El sarcoma de útero, parece ser más probable en las pacientes infértiles, aunque no aumenta su incidencia tras recibir estimulación ovárica.

En cuanto al cáncer de cérvix, no se ha encontrado mayor incidencia del mismo respecto a la población general<sup>(8)</sup>.

Respecto al cáncer de mama, estudios realizados por diversos autores<sup>(6, 8, 9)</sup> no encuentran mayor riesgo del mismo en pacientes infértiles tratadas o no, respecto a la población general, incluso se demuestra un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres infértiles al ser tratadas con citrato de clomifeno<sup>(10)</sup>.

En 2003 se publicó un estudio multicéntrico de 9257 casos-control<sup>(11)</sup> en el que se evidenciaba que el uso de tratamientos de infertilidad no aumenta el riesgo de cáncer de mama, aunque se observa un ligero aumento del riesgo relativo cuando se ha recibido HMG durante más de seis meses. Los autores concluyen que son necesarios estudios más amplios que diferencien los distintos tipos de medicación y depuren las posibles interacciones no derivadas de la propia medicación. Además el estudio minucioso y prolongado de estas pacientes, puede ser que favorezca el diagnóstico precoz de cánceres preexistentes al tratamiento.

Ante los resultados controvertidos hasta la fecha sobre la relación entre tumores en la infancia y el uso previo de tratamientos de infertilidad, Brinton y cols, en el año 2004, realizan un metaanálisis estudiando una cohorte de 30.364 mujeres infértiles<sup>(12)</sup>. A diferencia de los estudios previos, aquí se contempla cualquier tratamiento de estimulación ovárica y no sólo la FIV. Aunque en este metaanálisis no se haya encontrado relación entre tumores en la infancia tras el uso de tratamientos de infertilidad, hacen falta estudios con una evaluación continuada, particularmente en tumores hematopoyéticos y del neuroectodermo donde sí han encontrado relación otros estudios<sup>(13-16)</sup>.

Debido al limitado seguimiento de los niños, no se puede valorar correctamente su relación con tumores que aparecen más tarde como linfomas de Hodgkin, cáncer testicular y de hueso.

Otra limitación es lo difícil que resulta determinar si la influencia de la medicación es preconcepcional o es ya en el útero, ya que debido al tiempo que tarda en eliminarse el fármaco y no saber el momento exacto de la concepción, no se puede asegurar a qué nivel ha afectado.

Tras el uso de tratamientos de estimulación ovárica no existe evidencia de mayor riesgo de cáncer de ovario, de mama, de cérvix o de cuerpo uterino.	<b>C</b>
El uso de citrato de clomifeno en mujeres estériles puede disminuir el riesgo de cáncer de mama.	<b>C</b>
No existe clara evidencia de la relación de la estimulación de la ovulación y la aparición de tumores en la descendencia.	<b>C</b>

## RIESGOS DERIVADOS DE LA ANESTESIA

### Anestesia general

En la aspiración de ovocitos, la técnica más utilizada es la sedación intravenosa<sup>(17,18)</sup> y el agente endovenoso más utilizado es el propofol, por su rápida acción, eliminación, la calidad de despertar que produce y por ser menos emetizante que los anestésicos volátiles<sup>(19)</sup>. Como efectos secundarios, presenta dolor a la inyección en el 30-40% de los casos, y un descenso de la tensión arterial entre un 20-30% de las cifras basales<sup>(20)</sup>.

El anestésico volátil utilizado con más frecuencia, sigue siendo, por su bajo coste, el óxido nitroso. Sin embargo, un estudio controlado, no randomizado<sup>(21)</sup>, puso de manifiesto una menor tasa de gestación con su uso, comparado con la anestesia local.

Los anestésicos morficomiméticos, fentanilo, alfentanilo, sulfentanilo y remifentanilo, por su farmacocinética, serían de elección en los procesos breves, pero tienen el inconveniente de la nula analgesia residual.

### Anestesia locoregional

Las principales técnicas utilizadas son la administración de anestesia paracervical y la anestesia neuroaxial.

La práctica de anestesia neuroaxial, aunque teóricamente está exenta de riesgos para el ovocito debido a que no hay un paso significativo de fármacos al torrente sanguíneo, no está exenta de complicaciones para la paciente, como la cefalea postpunción de duramadre (0-27,5%)<sup>(22)</sup>, lumbalgias, náuseas, retención urinaria, hipotensión arterial y fracasos técnicos.

La anestesia paracervical es una práctica bastante frecuente en los grupos en los que no se puede disponer de un anestesista, ya que la realiza el propio ginecólogo. El anestésico más utilizado es la lidocaína 50 mg, ya que dosis más altas no mejoran el alivio del dolor y tienen mayor riesgo potencial<sup>(23)</sup>, y la concentración de lidocaína que alcanza los folículos no afecta negativamente a la evolución del proceso de FIV<sup>(24)</sup>.

El bloqueo paracervical se suele acompañar de sedación intravenosa consiguiendo así una mejor analgesia<sup>(25)</sup> que cuando se utiliza sólo con lidocaína tópica, o electro-acupuntura<sup>(26-30)</sup>.

Entre las posibles complicaciones de su uso, Mercado y cols. publican un caso de absceso paracervical<sup>(31)</sup>, probablemente consecuencia de la inoculación de gérmenes de la vagina al inyectar la anestesia para la realización de un legrado por aborto. Otra complicación, la publican Ayestaran y cols. en una paciente con antecedentes de patología cardíaca de

conducción, en la que se produjo una bradicardia y bradipnea severa tras la administración de 400 mg de mepivacaína paracervical para la punción folicular<sup>(32)</sup>.

En resumen, la incidencia de complicaciones mayores por la anestesia es mínima (hipoventilación, aspiración de contenido gástrico...), pudiéndose presentar con relativa frecuencia complicaciones menores como náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión, bradicardia, somnolencia persistente y fatiga.

Debe realizarse una valoración preoperatoria para poder identificar a las pacientes con un riesgo potencial.	<b>RSAA</b>
La sedación intravenosa con control de constantes y monitorización por un especialista es la opción más confortable para la paciente y para el equipo médico.	<b>RSAA</b>
La anestesia paracervical ayudada con pequeñas dosis de sedación intravenosa es una buena opción para los centros que no dispongan de anestesista.	<b>RSAA</b>

## RIESGOS Y COMPLICACIONES DERIVADOS DE LA ASPIRACIÓN FOLICULAR

La aspiración folicular transvaginal ecoguiada (AFTE) fue descrita en 1985 por Wickland *et al.*<sup>(33)</sup> y debido a su efectividad y simplicidad es actualmente la técnica generalizada de recuperación de ovocitos en los procesos de FIV.

A pesar de sus ventajas, la aguja de aspiración puede producir lesiones en los órganos pélvicos provocando serias complicaciones. Las más importantes son hemorragia, lesiones de estructuras pélvicas e infección pélvica<sup>(34)</sup>. Otras complicaciones menos frecuentes son torsión de un anexo<sup>(35)</sup>, ruptura de quistes endometriósicos<sup>(36)</sup> e incluso osteomielitis vertebral<sup>(37)</sup>.

### Hemorragia

Es la complicación más frecuente, consecuencia de la lesión de los vasos de la vagina<sup>(38,39)</sup>. Esto puede minimizarse evitando el movimiento de la aguja en la pared de la vagina para no producir desgarros<sup>(40)</sup>.

Realizar un solo punto de punción en la cápsula del ovario también reduce el riesgo de hemorragia<sup>(41)</sup>.

La pérdida de unos 230 cc a las 24 horas post-aspiración folicular, se considera normal. El número de folículos aspirados, niveles de estradiol y la duración del proceso, no se correlacionan con la cantidad de sangre perdida, y por tanto no deben considerarse como factores de riesgo<sup>(42)</sup>.

Un sangrado más serio intra-abdominal es el hemoperitoneo y se da en 0,06-0,08% de los casos<sup>(43)</sup>, consecuencia de lesiones sangrantes en el ovario o de traumatismos de vasos y/o de órganos pélvicos (útero, vejiga, colon). La lesión de los vasos ilíacos requiere laparoscopia o laparotomía de emergencia<sup>(42)</sup>. Esta complicación tan seria, podría evitarse visualizando los folículos, tanto longitudinal como transversalmente, para distinguirlos de los vasos.

Así mismo, usando agujas de 17-18G de diámetro en lugar de las de 15G, se reduce significativamente el sangrado y el dolor de la paciente, sin que afecte ni a la tasa de recuperación de ovocitos, ni de fecundación, ni de embarazo<sup>(44,45)</sup>.

El hemoperitoneo, también puede ser debido al sangrado de un vaso intrafolicular<sup>(36)</sup>, por lesión del ovario o debido a una vasculitis necrotizante del ovario<sup>(46)</sup>.

Hay publicados casos de hemoperitoneo severo debidos a alteraciones de coagulación y de la función plaquetar<sup>(38,47)</sup>.

### Infección pélvica

Si bien en algunas series científicas se había llegado a reseñar un 0,6% de infección pélvica<sup>(34)</sup> en los ciclos de FIV-ICSI, trabajos más recientes ponen de manifiesto la excepcionalidad de esta complicación<sup>(43)</sup>. En el registro de la Sociedad Española de Fertilidad sólo se observó un caso en más de 15.000 ciclos analizados, es decir una frecuencia del 0,007%<sup>(48)</sup>.

Existen varias vías para que se desarrolle la infección:

- La primera es por inoculación directa de los microorganismos presentes en la vagina<sup>(39,49,50)</sup>. Disminuir el número de punciones a través de la vagina puede servir para disminuir el riesgo de infección<sup>(36)</sup>. Hay que utilizar guías de punción estériles y cubrir el ecógrafo, las piernas y área perigenital de la mujer con paños estériles como medidas profilácticas<sup>(51)</sup>. Es imprescindible la limpieza de la vagina antes de realizar la aspiración folicular<sup>(34)</sup>, aunque no hay un consenso en la manera de hacerlo<sup>(52-54)</sup>.
- La segunda se relaciona con historia previa de enfermedad inflamatoria pélvica. La reinfección puede ocurrir al puncionar un anexo infectado crónicamente<sup>(49,55)</sup>. Mientras algunos autores defienden la profilaxis antibiótica generalizada<sup>(36,52)</sup>, otros la reservan para los casos con mayor riesgo como los de enfermedad inflamatoria pélvica previa o endometriosis, aunque no hay consenso en cuanto al tipo de antibiótico y duración del tratamiento<sup>(56)</sup>. Algunos autores atribuyen la enfermedad inflamatoria pélvica postaspiración folicular a una infección en el semen<sup>(57)</sup>. Sin embargo Liversedge *et al.*<sup>(58)</sup> advierten que el trata-

miento antibiótico del varón puede alterar la flora seminal y uretral a favor de bacterias anaeróbicas, afectando negativamente al desarrollo de la FIV.

La sangre antigua en un endometrioma proporciona un excelente medio de cultivo para el crecimiento bacteriano tras su inoculación transvaginal<sup>(59)</sup>. La aspiración de un endometrioma durante la punción folicular está totalmente desaconsejado.

- En tercer lugar, aunque menos probable, la infección puede desencadenarse por puncionar un asa intestinal<sup>(60)</sup>, provocando un proceso pélvico infeccioso e inflamatorio. Consecuencia de la infección pélvica tras aspiración folicular, se han descrito abscesos ováricos<sup>(61)</sup>, abscesos uterinos<sup>(49,55)</sup> y salpingitis<sup>(60)</sup>.

La presencia de enfermedad inflamatoria pélvica en el momento de la implantación, impide conseguir la gestación según un estudio de Ashkenazi *et al.*, 1994, aconsejándose crio-preservar los embriones para transferirlos en ciclos posteriores<sup>(62)</sup>.

### Lesión pélvica

La aguja de punción puede lesionar estructuras pélvicas como intestino, uréteres, vasos pélvicos o nervios<sup>(42)</sup>. El riesgo de lesionar un asa intestinal es raro, y quedaría asociado a los casos con un cuadro adherencial importante. Se han publicado casos de apendicitis perforadas tras la aspiración folicular con presencia de varios orificios en el apéndice<sup>(63,64)</sup>.

Respecto a la lesión del uréter y obstrucción de la uretra<sup>(65-67)</sup>, dada la posición anatómica de los uréteres, es sorprendente que no ocurran más lesiones durante la aspiración folicular, sobre todo porque la identificación de las estructuras en esta región es difícil, especialmente cuando se aplica presión con la sonda vaginal para mejorar la imagen del ovario. El uso del Doppler color puede mejorar la visualización. Millar *et al.* 2002, proponen colocar la guía de la aguja en posición lateral antes de puncionar, alejándola de las estructuras anteriores<sup>(65)</sup> para evitar lesionar los uréteres.

Respecto a las complicaciones neurológicas como parestias y parestesias en una pierna tras aspiración folicular, Van Eenige *et al.*, 1997, postulan que pueden deberse a la punción del plexo lumbosacro o a la compresión del nervio por un hematoma desarrollado en el espacio obturador, resultado de la punción de una rama de la vena íliaca interna<sup>(68)</sup>.

Todas las pacientes deben ser informadas de que las complicaciones tras una punción-aspiración folicular a corto plazo ocurren entre el 0,5-2,8% de los casos.	<b>RSAA</b>
La realización de una evaluación preoperatoria, con anamnesis exhaustiva y consulta a anestesia previa, es fundamental para identificar problemas anestésicos potenciales.	<b>RSAA</b>

Para prevenir el sangrado intraperitoneal debe evitarse el puncionar repetidamente el ovario.	<b>C</b>
Para evitar la infección pélvica debe evitarse el puncionar varias veces la pared vaginal.	<b>C</b>
Al finalizar la aspiración debe realizarse una inspección ecográfica de la pelvis para descartar la presencia de sangre en fondo de saco de Douglas.	<b>RSAA</b>
No hay evidencia clara sobre la conveniencia del uso generalizado de profilaxis antibiótica, así como sobre el mejor medio para lavar la vagina antes de la aspiración folicular.	<b>C</b>

## RIESGOS DERIVADOS DE LAS TÉCNICAS DE LABORATORIO EN NIÑOS NACIDOS TRAS FIV-ICSI

### Riesgos de alteraciones genéticas

En Europa se realizan más de 200.000 ciclos de FIV-ICSI al año<sup>(69)</sup>, y los niños nacidos de técnicas de reproducción asistida (TRA) constituyen el 1-3% de todos los niños nacidos<sup>(70)</sup>.

La preocupación por el riesgo genético en la descendencia crece, sobre todo, cuando la ICSI se introduce en 1992, por lo que la mayor parte de los estudios basados en cariotipos fetales se refieren a niños nacidos de ICSI (y no de FIV).

Tres de los mayores estudios realizados coinciden en señalar que existe un aumento significativo de los cariotipos con anomalías en niños concebidos mediante microinyección intracitoplasmática (entre 1,4% y 3,5% según autores) comparado con los estimados para la población general (0,3-0,4%)<sup>(71-73)</sup>. Este incremento es resultado de:

- un aumento de las anomalías heredadas, principalmente de origen paterno, como consecuencia del mayor número de anomalías cromosómicas en pacientes con factor masculino severo,
- un aumento significativo de anomalías cromosómicas *de novo*, principalmente sexuales, en los niños concebidos mediante ICSI frente a los niños de la población general, la mayoría de las cuales no comportan alteraciones físicas graves en el nacimiento<sup>(72)</sup>. Este ligero aumento de anomalías cromosómicas encontradas en los niños nacidos de ICSI podría ser debido a la patología subyacente y no a la técnica en sí, ya que cuando estos resultados se reanalizan sólo con parejas infértiles sin factor masculino, el riesgo de padecer anomalías cromosómicas disminuye a valores próximos -0,24% o 0,9%- a los encontrados cuando los niños son concebidos mediante FIV o de forma espontánea<sup>(71,72)</sup>.

La incidencia de anomalías cromosómicas, incluidas las <i>de novo</i> es mayor en los niños concebidos mediante ICSI que en la población general.	<b>C</b>
La mayor incidencia de anomalías cromosómicas en los niños concebidos mediante ICSI no es debida a la técnica sino a los factores que provocan la esterilidad en sí misma.	<b>C</b>
Debe ofrecerse consejo genético a los pacientes que tienen mayor riesgo de transmitir a sus hijos anomalías genéticas, sobre todo si son portadores de cariotipos anómalos, microdeleciones del cromosoma Y o mutaciones de la fibrosis quística.	<b>RSAA</b>

### Riesgo de malformaciones congénitas

A pesar de los numerosos estudios realizados sobre el tema, no existe un consenso sobre la cuantificación del riesgo que conllevan las TRA. Los mencionados estudios han sido objeto de críticas referentes al diseño y las variables de confusión no resueltas<sup>(74-76)</sup>, la interpretación y la eficacia clínica de los resultados<sup>(77,78)</sup>. Dada la imposibilidad ética de llevar a cabo el estudio perfecto (un estudio randomizado con parejas estériles), las estimaciones de los riesgos de todos los trabajos realizados hasta la fecha son el resultado de la acción conjunta de la infertilidad y del tratamiento, siendo necesarias futuras referencias a la etiología para que puedan ser mejor limitados<sup>(79,80)</sup>.

Entre los trabajos más destacados en este campo se encuentra el de Lie *et al.* quienes en un reciente metaanálisis, concluyen que el proceso de microinyección espermática no representa riesgos de malformaciones adicionales a los que pueda conllevar el proceso de FIV (RR: 1,12, 95% IC 0,97-1,28)<sup>(81)</sup>.

Pese a no encontrarse diferencias entre el riesgo que comportan las dos técnicas, sí que parece haberlas cuando se comparan con la población general. Los metaanálisis de dos grupos diferentes establecen un riesgo superior para los niños nacidos de TRA, con una OR de 1,29 (95% IC 1,01-1,67) para malformaciones mayores y de 1,40 (95% IC 1,28-1,53) para malformaciones mayores y menores<sup>(76,82)</sup>. Estos resultados se han visto confirmados con posterioridad por dos estudios realizados con niños concebidos mediante ICSI que han sido valorados a las 8 semanas de vida y a los 5 años de edad<sup>(83,84)</sup>.

En general, y aunque carece de suficiente peso estadístico, se ha sugerido una asociación entre las TRA y los siguientes defectos específicos: hipospadias<sup>(85,86)</sup>, defectos genitourinarios<sup>(87,88)</sup>, defectos del tubo neural<sup>(85,89)</sup>, defectos gastrointestinales<sup>(85)</sup>, defectos musculoesqueléticos<sup>(87,90)</sup> y cardiovasculares<sup>(87,90,91)</sup>.



No hay evidencia suficiente para afirmar que el mayor riesgo de malformaciones congénitas en los niños nacidos de técnicas de reproducción asistida se deba a la propia técnica y no a la causa de la esterilidad.	<b>C</b>
Las limitaciones metodológicas de los estudios realizados hasta ahora referentes a la posible asociación de malformaciones congénitas y TRA y la variedad de sus diseños, dificultan el análisis conjunto de los datos y la interpretación de sus resultados.	<b>RSAA</b>
Es importante informar a las parejas del estado actual del conocimiento relativo al riesgo de malformaciones congénitas en la descendencia, antes de la realización de las técnicas de reproducción asistida.	<b>RSAA</b>

### Desarrollo psicológico, cognitivo y motor

Los primeros estudios mostraron que los niños concebidos mediante FIV tenían un desarrollo normal, sin más dificultades en su aprendizaje o en sus relaciones personales que los niños concebidos de forma natural, en sus primeros años de vida<sup>(92-94)</sup>, en edad escolar<sup>(95,96)</sup> y en la adolescencia<sup>(97)</sup>.

Los estudios con niños concebidos mediante ICSI han ofrecido resultados similares, pese a que uno de los primeros estudios en 1998 encontró que éstos tenían un mayor riesgo de sufrir un leve retraso del desarrollo frente a los concebidos mediante FIV o de forma natural<sup>(98)</sup>. Los resultados de un estudio posterior con esos mismos niños a los 5 años de edad realizado por el mismo equipo de investigación<sup>(99)</sup> y los aportados por otro grupos de trabajo<sup>(100-105)</sup>, han disipado definitivamente las dudas, concluyéndose que la ICSI por sí misma no es un factor independiente de riesgo para el desarrollo mental, teniendo más importancia para ello factores demográficos como la educación materna o la clase social<sup>(106)</sup>.

En el plano emocional y afectivo tampoco se encuentran diferencias. Dos estudios europeos han demostrado que los niños concebidos con el uso de TRA están socialmente integrados y no presentan diferencias en su nivel de autoestima, en su carácter y comportamiento, en la incidencia de trastornos psicológicos o en la calidad de su relación familiar respecto a los concebidos de forma natural y a los adoptados<sup>(107-109)</sup>.

Los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida tienen un desarrollo mental normal.	<b>C</b>
Los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida tienen un desarrollo emocional normal.	<b>C</b>

## EMBARAZO

### Riesgo de embarazo ectópico

El uso de las técnicas de Reproducción Asistida (TRA) ha provocado un aumento de la incidencia de embarazos ectópicos triplicando el riesgo respecto a la población general<sup>(110,111)</sup>.

Sin embargo, en estudios más recientes, la frecuencia de embarazo ectópico es algo más baja. Así, según el registro de la Sociedad Española de Fertilidad, en el año 2001 ocurrió en el 2% de todos los embarazos de los ciclos FIV-ICSI<sup>(112)</sup>. Probablemente ello se deba a una menor frecuencia de la patología tubárica y a un mejor manejo de la transferencia embrionaria en los últimos años.

Entre los factores de riesgo se encuentran los antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica<sup>(113)</sup>, los antecedentes de embarazo ectópico previo, con un riesgo 10 veces mayor de repetirlo respecto a la población general, la presencia de adherencias peritoneales por antecedentes de cirugía pélvica y por endometriosis, y los desequilibrios hormonales tanto el hipuestrogenismo<sup>(114,115)</sup> como el hiperestrogenismo. Además otros factores directamente relacionados con la FIV, como son:

- Los derivados de la transferencia embrionaria vía transcervical :
  - En un estudio en 1992 en el que se transferían 50 ml de medio de contraste intraútero, se observó que en un 44% de los casos, parte del volumen transferido pasaba a trompas<sup>(116)</sup>. Esto se podría extrapolar a la transferencia embrionaria, recomendando minimizar el volumen de medio de cultivo en el que se transfieren los embriones, ya que el riesgo aumenta en relación con el volumen utilizado.
  - La manipulación del cérvix provoca liberación de prostaglandinas<sup>(117)</sup>, que a su vez provoca contractilidad uterina, lo que puede favorecer el desplazamiento de los embriones bien hacia las trompas, bien hacia el cérvix.
  - Existe un aumento de riesgo cuando el extremo de la cánula se sitúa en el fondo del útero<sup>(118)</sup> y, por el contrario, existe un menor riesgo cuando se deposita en el tercio medio de la cavidad uterina<sup>(119)</sup>.
  - En cuanto al número de embriones que se transfieren, a mayor número, mayor riesgo de embarazo heterotópico<sup>(120)</sup>.
- Los derivados del propio ciclo de tratamiento :
  - La estimulación ovárica previa: Cohen *et al.* demostraron mayor incidencia de embarazo ectópico en los ciclos tratados con citrato de clomifeno, atribuyéndolo a la acción antiestrogénica del mismo<sup>(114)</sup>.
  - El aumento prematuro de progesterona en los ciclos estimulados favorecería la apertura del istmo tubárico y la relajación del miosalpinx<sup>(121)</sup>.

<p>En las pacientes en tratamientos de fertilidad, utilizando técnicas como la estimulación ovárica o la inseminación artificial, parte del riesgo del embarazo ectópico es debido a la patología preexistente.</p>	<p><b>RSAA</b></p>
<p>Cuando se utiliza FIV-ICSI con transferencia embrionaria intrauterina, el mayor riesgo de embarazo ectópico se asocia con un volumen excesivo de líquido transferido y con la colocación del extremo del catéter por encima del tercio medio de la cavidad uterina.</p>	<p><b>C</b></p>

### Riesgo de embarazo múltiple

Se estima que aproximadamente un 20% de las gestaciones múltiples se producen de forma espontánea, un 40% son debidas al uso de estimulación de la ovulación, y el otro 40% a las técnicas de reproducción asistida, de las que un 10% se relacionan directamente con el uso de FIV<sup>(122)</sup>.

La incidencia de gemelos monocigóticos se duplica cuando se realizan tratamientos de reproducción asistida incluida la FIV<sup>(123)</sup>. Sin embargo, los gemelos dizigóticos son más frecuentes en mujeres mayores de 35 años, y en las que tienen historia familiar de gemelos<sup>(124)</sup>.

Las complicaciones maternas más importantes asociadas a la gestación múltiple, son la preeclampsia, la diabetes gestacional y el parto pretérmino. Además, las técnicas de reproducción asistida se asocian con un riesgo mayor de prematuridad, independientemente de la edad materna y del número de fetos<sup>(125,126)</sup>. La placenta previa es otra de las complicaciones<sup>(127,128)</sup>.

En cuanto a los fetos, es más frecuente el retraso en el crecimiento y la asincronía en el desarrollo de los mismos<sup>(129)</sup>. La muerte de uno o más fetos es bastante común, alcanzando un 25% durante el primer trimestre de gestación en los casos de gestación múltiple tras técnicas de reproducción asistida<sup>(130,131)</sup>, aunque esto no tiene porqué afectar a la supervivencia del otro feto o a la madre.

Los niños prematuros nacidos de gestaciones múltiples tienen mayores problemas de comportamiento durante la infancia, que los de gestaciones simples<sup>(132)</sup>.

Por último, no hay que olvidar el impacto económico que supone una gestación múltiple: hospitalización materna, UCI neonatal, cuidados médicos crónicos en niños prematuros, etc.

A mayor número de fetos, mayor riesgo materno-fetal durante la gestación. En un intento de favorecer la evolución del embarazo, se puede recurrir a la reducción embrionaria,

teniendo en cuenta que se acompaña de un alto riesgo de aborto y parto pretérmino, sin olvidar el dilema ético que plantea en numerosas ocasiones<sup>(133-136)</sup>.

La finalidad de los tratamientos de infertilidad es conseguir un niño sano, y las gestaciones múltiples ponen en peligro este objetivo. Es labor del equipo médico intentar evitar la gestación múltiple, aunque ello conlleve un descenso en las tasas de gestación, a pesar de la presión por parte de la pareja por conseguir el embarazo lo antes posible.

La mejor opción para disminuir la tasa de embarazos múltiples en la FIV-ICSI es reducir el número de embriones a transferir.

**RSAA**

### Riesgo de embarazo pretérmino

Los niños nacidos tras FIV tienen más probabilidad de ser prematuros, y ello podría explicarse por la alta tasa de gestaciones múltiples. Sin embargo, ante la duda de la posible relación de prematuridad y gestación única, McGovern y cols. realizan un metaanálisis con los trabajos publicados desde 1965 a 2000. El resultado de este metaanálisis demuestra que el riesgo relativo de embarazo pretérmino se duplica tras tratamientos de FIV al compararlo con los embarazos concebidos de forma natural<sup>(137)</sup>.

Tras estimulación con gonadotropinas se produce un aumento de los niveles de relaxina a cargo de los cuerpos lúteos que no disminuye tras el primer trimestre de gestación, sino que persiste durante todo el embarazo<sup>(138)</sup>. Este exceso de relaxina, puede provocar de forma prematura los cambios en el cérvix y en consecuencia, un parto prematuro.

Según esta teoría los niveles de relaxina están más relacionados con el número de cuerpos lúteos que con la presencia de gemelos o trillizos; todos los embarazos que provengan de ciclos estimulados con gonadotropinas podrán tener aumentado el riesgo de parto pretérmino (no sólo las gestaciones múltiples).

Para descartar la posible influencia de factores inherentes a la propia infertilidad en el embarazo pretérmino, Wang *et al.*<sup>(139)</sup> y Joffe *et al.*<sup>(140)</sup> realizan una revisión donde concluyen que, aunque la infertilidad por sí misma puede elevar ligeramente el riesgo de embarazo pretérmino, el responsable del aumento del riesgo es el uso previo de gonadotropinas.

Otra de las causas de este aumento de riesgo de prematuridad es iatrogénica, debido a la necesidad de adelantar el parto por el aumento de complicaciones obstétricas que se asocian a las gestaciones obtenidas tras las técnicas de reproducción asistida<sup>(140-144)</sup>.

El riesgo de embarazo pretérmino en los embarazos conseguidos tras FIV-ICSI, tanto simples como múltiples, es el doble que en los embarazos concebidos de forma natural.

C

### Riesgo de aborto

La incidencia de aborto en los embarazos naturales durante el primer trimestre de gestación, se estima entre el 10-20%<sup>(145-149)</sup>. Estas tasas, tanto en los embarazos espontáneos como en los de TRA, dependen del periodo gestacional y de la edad materna<sup>(147)</sup>, cuyo aumento tiene, principalmente, un efecto negativo sobre los ovocitos y menor sobre la receptividad uterina<sup>(150)</sup>.

Aunque se han realizado diversos estudios para determinar si el riesgo de aborto es mayor en los embarazos de TRA, los resultados son contradictorios. Mientras que algunos autores no encuentran diferencias<sup>(151)</sup>, otros estiman que dichos embarazos tienen un 20% más de riesgo<sup>(152)</sup>. En lo que sí parecen coincidir la mayoría de autores es en que no hay diferencias por la técnica de reproducción asistida utilizada (FIV o ICSI)<sup>(153-155)</sup>.

Este tipo de estudios sin embargo, no permite diferenciar si el aumento de riesgo, en el caso de haberlo, es debido al tratamiento o a la propia infertilidad. Varios estudios relacionan la infertilidad o subfertilidad con mayores tasas de aborto<sup>(156-158)</sup>, siendo los grupos de mayor riesgo las mujeres que han sufrido abortos espontáneos previos<sup>(159)</sup>, las que presentan síndrome de ovario poliquístico<sup>(160,161)</sup> y las pacientes que llegan a desarrollar síndromes de hiperestimulación ovárica<sup>(162-164)</sup>. Otros factores de infertilidad como la endometriosis no comportan mayor riesgo de aborto que el resto de la población infértil<sup>(165,166)</sup>, aunque no está claro que ocurra lo mismo con la infertilidad idiopática<sup>(167)</sup>.

La pérdida del total de embriones en los embarazos múltiples se sitúa entre 5 y 11%, y la reducción espontánea de alguno de los sacos entre un 12 y un 36% para los embarazos gemelares, y entre un 15 y un 53% para los triples<sup>(168)</sup>, lo que para algunos autores justifica la espera hasta el final del primer trimestre antes de plantearse la opción de reducción embrionaria<sup>(169)</sup>.

Las pacientes infértiles sometidas a técnicas de reproducción asistida podrían tener ligeramente aumentado el riesgo de aborto.

C

El riesgo de aborto en la FIV y la ICSI es similar.

C

Las pacientes de edad avanzada con abortos previos, síndrome de ovarios poliquísticos o con síndrome de hiperestimulación ovárica, tienen un mayor riesgo de aborto.

C

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ayhan A, Salman MC, Celik H, Dursun P, Ozyuncu O, Gultekin M. Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1104-11.
2. Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE. Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 319-44.
3. Kashyap S, Moher D, Fung Kee Fung M, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 785-94.
4. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard BJ, Purdie DM, Risch HA, Vergona R, Wu AH. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217-24.
5. Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Ovarian stimulation and borderline ovarian tumors: a case-control study. *Fertil Steril* 1998; 70: 1049-55.
6. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1999; 71: 853-9.
7. Venn A, Jones P, Quinn M, Healy D. Characteristics of ovarian and uterine cancers in a cohort of in vitro fertilization patients. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 64-8.
8. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilisation. *Lancet* 1999; 354: 1586-90.
9. Braga C, Negri E, La Vecchia C, Parazzini F, Dal Maso L, Franceschi S. Fertility treatment and risk of breast cancer. *Hum Reprod* 1996; 11: 300-3.
10. Rossing MA, Daling JR, Weiss N, Moore D, Self S. Risk of breast cancer in a cohort in infertile women. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 3-7.
11. Burkman RT, Tang MC, Malone KE, Marchbanks PA, McDonald JA, Folger SG, Norman SA, Strom BL, Bernstein L, Ursin G, Weiss LK, Daling JR, Simon MS, Spirtas R. Infertility drugs and the risk of breast cancer: finding from the National Institute of Child Health and Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 2003; 79: 844-51.
12. Brinton LA, Kruger Kjaer S, Thomsen BL, Sharif HF, Graubard BI, Olsen JH, Bock JE. Childhood tumor risk after treatment with ovulation-stimulating drugs. *Fertil Steril* 2004; 81: 1083-91.
13. White L, Giri N, Vowels M, Lancaster PA. Neuroectodermal tumors in children born after assisted conception. *Lancet* 1990; 336: 1577.
14. Toren A, Sharon N, Mandel M, Neumann Y, Kenet G, Kaplinsky C, Dor J, Rechavi G. Two embryonal cancers after in vitro fertilization. *Cancer* 1995; 76: 2372-4.
15. Melamed I, Bujanover Y, Hammer J, Spirer Z. Hepatoblastoma in a infant born to a mother after hormonal treatment for sterility. *N Engl J Med* 1982; 307: 820.
16. Kobayashi N, Matsui I, Taniumra M, Nagahara N, Akatsuka J, Hirayama T, Sato K. Childhood neuroectodermal tumours and malignant lymphoma after maternal ovulation induction. *Lancet* 1991; 338: 955.
17. Bokhari A, Pollard BJ. Anaesthesia for assisted conception. *Eur J Anaesth* 1998; 15: 391-396
18. Bokhari A, Pollard BJ. Anaesthesia for assisted conception: a survey of UK practice. *Eur J Anaesthesiol* 1999; 16: 225-30.
19. Tramer M, Moore A, McQuay H. Propofol anesthesia and postoperative nausea and vomiting: quantitative systematic review of randomized controlled studies. *Br J Anaesth* 1997; 78: 247-55.
20. Vivian D X. Propofol. *Encycl Méd Chir (Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris) Anesthésie et Réanimation*, 36-305-A-10, 1998 : 1-11
21. Gonen O, Shulman A, Ghetler Y, Shapiro A, Judeiken R, Beyth Y, Ben-Nun I. The impact of different types of anesthesia on in vitro fertilization-embryo transfer treatment outcome. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 678-82.
22. Halpern S, Preston R. Postdural puncture headache and spinal needle design. *Metaanalyses . Anesthesiology* 1994; 81: 1376-83.
23. Ng EH, Miao B, Ho PC. A randomized double-blind study to compare the effectiveness of three different doses of lignocaine used in paracervical block during oocyte retrieval. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 8-12.
24. Wikland M, Evers H, Jakobsson AH, Sandqvist U, Sjöblom P. The concentration of lidocaine in follicular

- fluid when used for paracervical block in a human IVF-ET programme. *Hum Reprod* 1990; 5: 920-3.
25. Hammarberg K, Wikland M, Nilsson L, Enk L. Patient's experience of transvaginal follicle aspiration under local anesthesia. *Ann NY Acad Sci* 1988; 541: 134-7.
  26. Corson SL, Batzer FR, Gocial B, Kelly M, Gutmann JN, Go KJ, English ME. Is paracervical block anesthesia for oocyte retrieval effective? *Fertil Steril* 1994; 62: 133-6.
  27. Tummon I, Newton C, Lee C, Martin J. Lidocaine vaginal gel versus lidocaine paracervical block for analgesia during oocyte retrieval. *Hum Reprod* 2004; 19: 1116-20.
  28. Zaccabri A, Fresson J, Denis E, Guillet-May F, Barbarino P, Routiot T. Ovarian puncture in fertilization in vitro: what analgesia? *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 594-8.
  29. Stener-Victorin E, Waldenstrom U, Nilsson L, Wikland M, Janson PO. A prospective randomized study of electro-acupuncture versus alfentanil as anaesthesia during oocyte aspiration in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: 2480-4.
  30. Humaidan P, Stener-Victorin E. Pain relief during oocyte retrieval with a new short duration electro-acupuncture technique—an alternative to conventional analgesic methods. *Hum Reprod* 2004; 19: 1367-72.
  31. Mercado AO, Naz JF, Ataya KM. Postabortal paracervical abscess as a complication of paracervical block anesthesia. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34: 347-9.
  32. Ayestaran C, Matorras R, Gomez S, Arce D, Rodriguez-Escudero F. Severe bradycardia and bradypnea following vaginal oocyte retrieval: a possible toxic effect of paracervical mepivacaine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 91: 71-3.
  33. Wickland M, Enk L, Hamberger L. Transvesical and transvaginal approaches for the aspiration of follicles by use of ultrasound. *Ann NY Acad Sci* 1985; 442: 182-94.
  34. Bennett SJ, Waterstone JJ, Cheng WC, Parsons J. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10: 72-7.
  35. Govaerts I, Devreker F, Delbaere A, Revelard Ph, Englert Y. Short-term medical complications of 1500 oocyte retrievals for in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 239-43.
  36. Dicker D, Ashkenazi J, Feldberg D, Levy T, Dekel A, Ben-Rafael Z. Severe abdominal complications after transvaginal ultrasonographically guided retrieval of oocytes for in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1993; 59: 1313-5.
  37. Almog B, Rimon E, Yovel I, Bar-Am A, Amit A, Azem F. Vertebral osteomyelitis: a rare complication of transvaginal ultrasound-guided oocyte retrieval. *Fertil Steril* 2000; 73: 1250-2.
  38. El-Shawarby SA, Margara RA, Trew GH, Laffan MA, Lavery SA. Thrombocytopenia and hemoperitoneum after transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 82: 735-7.
  39. Evers JL, Larsen JF, Gnany GG, Sieck UV. Complications and problems in transvaginal sector scan-guided follicle aspiration. *Fertil Steril* 1998; 49: 278-82.
  40. Nugent D, Smith J, Balen AH. Ultrasound and the ovary. In: Kupesic S, de Ziegler D, eds. *Ultrasound and infertility*. London, New York: The Parthenon Publishing Group, 2000: 23-43.
  41. Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Miele M, Nardelli GB, Cherchi PL. Blood loss following noncomplicated transvaginal oocyte retrieval for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001; 76: 205-6.
  42. Bergh T, Lundkvist O. Clinical complications during in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1992; 7: 625-6.
  43. Delvigne A, Dubois M, Batttheu B, Bassil S, Meuleman C, De Sutter P, Rodesch C, Janssens P, Remacle P, Gordts S. The ovarian hyperstimulation syndrome in in-vitro fertilization: a Belgian multicentric study. II. Multiple discriminant analysis for risk prediction. *Hum Reprod*. 1993; 8:1361-6.
  44. Aziz N, Biljan MM, Taylor CT, Manasse PR, Kingsland CR. Effect of aspirating needle calibre on outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1993; 8: 1098-1100.
  45. Awonuga A, Waterstone J, Oyesanya O, Curson R, Nargund G, Parsons J. A prospective randomized study comparing needles of different diameters for transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration. *Fertil Steril* 1996; 65: 109-13.
  46. Ilbery M, Lyons B, Sundaresan V. Ovarian necrotizing vasculitis causing major intra-abdominal haemorrhage after IVF Case report and literature review. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 596-9.
  47. Battaglia C, Regnani G, Giulini S, Madgar L, Genazani AD, Volpe A. Severe intraabdominal bleeding after transvaginal oocyte retrieval for IVF-ET and coagu-

- lation factor XI deficiency: a case report. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 178-81.
48. Marqueta J, Hernández J, Coroleu B, Simón C, Pérez Milán F, Arnott I, Blanes R, Monzó A, Cabello Y, Matorras R. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2001. *Rev Iberoam Fertil* 2005; 22: 237-248.
  49. Dicker D, Dekel A, Orvieto R, Bar-Harva L, Feldberg D, Ben-Rafael Z. Ovarian abscess after ovum retrieval for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998; 13: 1813-4.
  50. Wilson JD, Ralph SG, Rutherford AJ. Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilization for different types of infertility. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109: 714-7.
  51. Kupesic S, Kurjak A. Interventional ultrasound in human reproduction. In: Kupesic S, de Ziegler D, eds. *Ultrasound and infertility*. London, New York: The Parthenon Publishing Group, 2000: 253-61.
  52. Meldrum DR. Antibiotics for vaginal oocyte aspiration. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6 : 1 - 2.
  53. Howe RS, Wheeler C, Mastroianni L Jr, Blasco L, Tureck R. Pelvic infection after transvaginal ultrasound-guided ovum retrieval. *Fertil Steril* 1988; 49: 726-8.
  54. Van Os HC, Drogendijk AC, Fetter WP, Heijink RA, Zeilmaker GH. The influence of contamination of culture medium with hepatitis B virus on the outcome of in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 152-9.
  55. Varras M, Polyzos D, Tsikini A, Antypa E, Apesson D, Tsourolas M. Ruptured tubo-ovarian abscess as a complication of IVF treatment: clinical, ultrasonographic and histopathologic findings. A case report. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 164-8.
  56. Curtis P, Amso N, Keith E, Bernard A, Shaw RW. Evaluation of the risk of pelvic infection following transvaginal oocyte recovery. *Hum Reprod* 1991; 6: 1294-7.
  57. Feichtinger W, Putz M, Kemeter P. Four years experience with ultrasound-guided follicle aspiration. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 541: 138-42.
  58. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, McLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, Joels LA, Hull MG. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro-fertilization is unnecessary and may be detrimemal. *Hum Reprod* 1996; 11; 1227-31.
  59. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1759-60.
  60. Peters AJ, Hecht B, Durinzi K, DeLeon F, Wentz AC. Salpingitis or oophoritis: what causes fever following oocyte aspiration and embryo transfer? *Obstet Gynecol* 1993; 81: 876-7.
  61. Zweemer RP, Scheele F, Verheijen RH, Hummel P, Schats R. Ovarian abscess during pregnancy mimicking a leiomyoma of the uterus: a complication of transvaginal ultrasound-guided oocyte aspiration. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 81-5.
  62. Ashkenazi J, Farhi J, Dicker D, Feldberg D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Acute pelvic inflammatory disease after oocyte retrieval : adverse effects on the result of implantation. *Fertil Steril* 1994; 61: 526-8-
  63. Akman MA, Katz E, Damewood MD, Ramzy AI, Garcia JE. Perforated appendicitis and ectopic pregnancy following IVF. *Hum Reprod* 1995; 10: 3325-6.
  64. Roest J, Mous HV, Zeilmaker GH, Verhoeff A. The incidence of major clinical complications in a Dutch transpont IVF programme. *Hum Reprod* 1996; 2: 345-53.
  65. Miller P, Price T, Nichols JE Jr, Hill L. Acute ureteral obstruction following transvaginal oocyte retrieval for IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 137-8.
  66. Jones WR, Haines CJ, Matthews CD, Kirby CA. Traumatic ureteric obstruction secondary to oocyte recovery for in vitro fertilization: a case report. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1989; 6: 185-7.
  67. Coroleu B, Lopez Mourelle F, Herete R, Veiga A, Calderon G, Martinez F, Carreras O, Barri PN. Ureteral lesion secondary to vaginal ultrasound follicular puncture for oocyte recovery in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1997; 12: 948-50.
  68. Van Eenige MM, Scheele F, Van Haaften M, Westrate W, Jansen CA. A case of a neurological complication after transvaginal oocyte retrieval. *J Assist Reprod Genet* 1997;14: 21-2.
  69. Land JA, Evers JL. Risk and complications in assisted reproduction techniques: report of an ESRHE consensus meeting. *Hum Reprod* 2003; 18: 455-7.
  70. Nygren KG, Andersen AN. Assisted reproductive technology in Europe, 1998. Results generated from European registers by ESHRE. European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod* 2001; 16: 2459-71.
  71. Jozwiak EA, Ulug U, Mesut A, Erden HF, Bahceci M. Prenatal karyotypes of fetuses conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 82: 628-33.



72. Bonduelle M, Van Assche E, Joris H, Keymolen K, Devroey P, Van Steirteghem A, Liebaers I. Prenatal testing in ICSI pregnancies: incidence of chromosomal anomalies in 1586 karyotypes and relation to sperm parameters. *Hum Reprod* 2002; 17: 2600-14.
73. Aboulghar H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Amin Y, Al-Inany H. A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive babies conceived through intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2001; 76: 249-53.
74. Van Steirteghem A, Bonduelle M, Devroey P, Liebaers I. Follow-up of children born after ICSI. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 111-6.
75. Edwards RG, Ludwig M. Are major defects in children conceived in vitro due to innate problems in patients or to induced genetic damage? *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 131-8.
76. Rimm AA, Katayama AC, Díaz M, Katayama KP. A meta-analysis of controlled studies comparing major malformation rates in IVF and ICSI infants with naturally conceived children. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21: 437-43.
77. Vail A, Gardener E. Common statistical errors in the design and analysis of subfertility trials. *Hum Reprod* 2003; 18: 1000-4.
78. Daya S. Pitfalls in the design and analysis of efficacy trials in subfertility. *Hum Reprod* 2003; 18: 1005-9.
79. Buck Louis GM, Schisterman EF, Dukic VM, Schieve LA. Research hurdles complicating the analysis of infertility treatment and child health. *Hum Reprod* 2005; 20: 12-8.
80. Lambert RD. Safety issues in assisted reproductive technology: aetiology of health problems in singleton ART babies. *Hum Reprod* 2003; 18: 1987-91.
81. Lie RT, Lyngstadaas A, Orstavik KH, Bakketeig LS, Jacobsen G, Tanbo T. Birth defects in children conceived by ICSI compared with children conceived by other IVF-methods; a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 696-701.
82. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects- a systematic review. *Hum Reprod* 2005; 20: 328-38.
83. Katalinic A, Rosch C, Ludwig M; German ICSI Follow-up Study Group. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604-16.
84. Bonduelle M, Wennerholm U.-B, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG. A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* 2005; 20: 413-9.
85. Ericson A, Kallen B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population-based study. *Hum Reprod* 2001; 16: 504-9.
86. Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Lundin K, Nilsson L, Wikland M, Kallen B. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Hum Reprod* 2000; 15: 944-8.
87. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002; 346: 725-30.
88. Wood HP, Trock BP, Gearhart JP. In vitro fertilization and the cloacal-bladder exstrophy-epispadias complex: is there an association? *J Urol* 2003; 169: 1512-5.
89. Births in Great Britain resulting from assisted conception, 1978-87. MRC Working Party on Children Conceived by In Vitro Fertilisation. *Br Med J* 1990; 300: 1229-33.
90. Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. *Hum Reprod* 2002; 17: 2089-95.
91. Koivurova S, Hartikainen AL, Gissler M, Hemminki E, Sovio U, Jarvelin MR. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in-vitro fertilization. 2002. *Hum Reprod* 2002 17: 1391-8.
92. Cederblad M, Friberg B, Ploman F, Sjoberg NO, Stjernqvist K, Zackrisson E. Intelligence and behaviour in children born after in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1996; 11: 2052-7.
93. Colpin H, Soenen S. Parenting and psychosocial development of IVF children: a follow-up study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1116-23.
94. Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Hemminki E, Jarvelin MR. Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 2328-36.
95. Montgomery TR, Aiello F, Adelman RD, Wasylshyn N, Andrews MC, Brazelton TB, Jones GS, Jones HW Jr. The psychological status at school age of children

- conceived by in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: 2162-5.
96. Levy-Shiff R, Vakil E, Dimitrovsky L, Abramovitz M, Shahar N, Har-Even D, Gross S, Lerman M, Levy I, Sirota L, Fish B. Medical, cognitive, emotional, and behavioral outcomes in school-age children conceived by in-vitro fertilization. *J Clin Child Psychol* 1998; 27: 320-9.
97. Golombok S, MacCallum F, Goodman E. The "test-tube" generation: parent-child relationships and the psychological well-being of in vitro fertilization children at adolescence. *Child Dev* 2001; 72: 599-608.
98. Bowen JR, Gibson FL, Leslie GI, Saunders DM. Medical and developmental outcome at 1 year for children conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Lancet* 1998; 351: 1529-34.
99. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod* 2003; 18: 2067-72.
100. Bonduelle M, Joris H, Hofmans K, Liebaers I, Van Steirteghem A. Mental development of 201 ICSI children at 2 years of age. *Lancet* 1998; 351: 1553.
101. Sutcliffe AG, Taylor B, Li J, Thornton S, Grudzinskas JG, Lieberman BA. Children born after intracytoplasmic sperm injection: population control study. *Br Med J* 1999; 318: 704-5.
102. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second year of life after in vitro fertilisation by intracytoplasmic sperm injection: a UK case-control study. *Lancet* 2001; 357: 2080-4.
103. Bonduelle M, Ponjaert I, Van Steirteghem A, Derde MP, Devroey P, Liebaers I. Developmental outcome at 2 year of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 2003; 18: 342-50.
104. Place I, Englert Y. A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 80: 1388-97.
105. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm UB, Tarlatzis BC, Peters C, Hagberg BS, Berner A, Sutcliffe AG. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics* 2005; 115: 283-289.
106. Leslie GI. Mental development of children conceived using intracytoplasmic sperm injection. The current evidence. *Minerva Ginecol* 2004; 56: 247-57.
107. Golombok S, Brewaeys A, Giavazzi MT, Guerra D, MacCallum F, Rust J. The European study of assisted reproduction families: the transition to adolescence. *Hum Reprod* 2002; 17: 830-40.
108. Golombok S, Brewaeys A, Cook R, Giavazzi MT, Guerra D, Mantovani A, van Hall E, Crosignani PG, Dexeus S. The European study of assisted reproduction families: family functioning and child development. *Hum Reprod* 1996; 11: 2324-31.
109. Barnes J, Sutcliffe AG, Kristoffersen I, Loft A, Wennerholm UB, Tarlatzis BC, Kantaris X, Nekkebroeck J, Hagberg BS, Madsen SV, Boundelle M; European Study. The influence of assisted reproduction on family functioning and children's socio-emotional development: results from a European study. *Human Reprod* 2004; 19: 1480-7.
110. World Collaborative Report 1993. 15th World Congress of Fertility and Sterility, Montpellier, 1995: 17-22
111. Assisted Reproductive Technology in the United States and Canada: 1992 results generated from the American Fertility Society/Society for Assisted Reproductive Technology Registry. *Fertil Steril* 1994; 62: 1121-8
112. Marqueta J, Hernández J, Coroleu B, Simón C, Pérez Milán F, Arnott J, Blanes R, Monzó A, Cabello Y, Matorras R. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad Año 2001. *Rev Iberoam Fertil* 2005; 22: 237-248.
113. Coste J, Laumon B, Bremond A, Collet P, Job-Spira N. Sexually transmitted diseases as major causes of ectopic pregnancy: results from a large case-control study in France. *Fertil Steril* 1994; 62: 289-95.
114. Cohen J, Mayaux MJ, Guihard-Moscato ML, Schwartz D. In-vitro fertilization and embryo transfer: a collaborative study of 1163 pregnancies on the incidence and risk factors of ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 1986; 1: 255-8.
115. Sanders DM, Lancaster PA, Pedisich EL. Increased pregnancy failure rates after clomiphene following assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 1992; 7: 1154-8.

116. Knutzen V, Stratton CJ, Sher G, McNamee PI, Huang TT, Soto-Albors C. Mock embryo transfer in early luteal phase, the cycle before in vitro fertilization and embryo transfer: a descriptive study. *Fertil Steril* 1992; 57: 156-62.
117. Martinez F, Trounson A. An analysis of factors associated with ectopic pregnancy in a human in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1986; 45: 79-87.
118. Chow WH, Darling JR, Cates W Jr, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev* 1987; 9: 70-94.
119. Nazari A, Askari HA, Check JH, O'Shaughnessy A. Embryo transfer technique as a cause of ectopic pregnancy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1993; 60: 919-21.
120. Cartwright PS. Ectopic pregnancy. In: Jones HW, Went AC, Burnett LS, eds. *Novak textbook of gynaecology*. 11th ed. Baltimore: Md. Williams & Wilkins, 1988: 479.
121. Salat-Baroux J, Giacomini P, Cornet D. Grossesses extra-utérines après fécondation in vitro dont deux associées à une grossesse intra utérine évolutive. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1985; 14: 601-6.
122. Center for Disease Control and Prevention (CDC) Contribution of assisted reproductive technology and ovulation-inducing drugs to triplet and higher-order multiple births—United States, 1980-1997. *Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49: 535-8.
123. Derom C, Vlietinck R, Derom R, Van den Berghe H, Thiery M. Increased monozygotic twinning rate after ovulation induction. *Lancet* 1987; 1(8544): 1236-8. Erratum in: *Lancet* 1987 Jul 18; 2: 170.
124. White C, Wyshak G. Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 1964; 271:1003-5.
125. Tallo CP, Vohr B, Oh W, Rubin LP, Seifer DB, Haning RV Jr. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995; 127: 794-800.
126. Moise J, Laor A, Armon Y, Gur I, Gale R: The outcome of twin pregnancies after IVF. *Hum Reprod* 1998; 13: 1702-5.
127. Benirschke K: The biology of the twinning process: how placentation influences outcome. *Semin Perinatol* 1995; 19: 342-50.
128. Strong Th Jr, Brar HS: Placenta previa in twin gestations. *J Reprod Med* 1989; 34: 415-6.
129. D'Alton ME, Mercer BM: Antepartum management of twin gestation: Ultrasound. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:42-51
130. Skrablin S, Kuvacic I, Pavicic D, Kalafatic D, Goluz T: Maternal neonatal outcome in quadruplet and quintuplet versus triplet gestations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88: 147-52.
131. Corson SL, Dickey RP, Gocial B, Batzer FR, Eisenberg E, Huppert L, Maislin G. Outcome in 242 in vitro fertilization-embryo replacement or gamete intrafallopian transfer-induced pregnancies. *Fertil Steril* 1989; 51: 644-50.
132. Merenkov KE. Psychiatric considerations after the birth of multiples. In: Keith LG, Papiernik E, Keith DM, Luke B, eds. *Multiple Pregnancy*. New York: Parthenon Publishing group, 1995: 573-81.
133. Berkowitz RL, Lynch L, Chitkara U, Wilkins IA, Mehalak KE, Alvarez E. Selective reduction of multifetal pregnancies in the first trimester. *N Engl J Med* 1988; 318: 1043-47.
134. ACOG educational bulletin. Special problems of multiple gestation. Number 253, November 1998. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64: 323-33.
135. Evans MI, May M, Drugan A, Fletcher JC, Johnson MP, Sokol RJ. Selective termination: clinical experience and residual risk. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1568-72; discussion 1572-5.
136. Evans MI, Dommergues M, Wapner RJ, Linch L, Dumez Y, Goldberg JD, Zador IE, Nicolaides KH, Johnson MP, Golbus MS, et al. Efficacy of transabdominal multifetal pregnancy reduction: collaborative experience among the world's largest centers. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 61-6.
137. McGovern PG, Llorens AJ, Skurnick JH, Weiss G, Goldsmith LT. Increased risk of preterm birth in singleton pregnancies resulting from in vitro fertilization-embryo transfer or gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2004; 82: 1514-20.
138. Mushayandebvu TI, Goldsmith LT, Von Hagen S, Santoro N, Thurston D, Weiss G. Elevated maternal serum relaxin concentrations throughout pregnancy in singleton gestations after superovulation. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 17-20.
139. Wang JX, Norman RJ, Kristiansson P. The effect of various infertility treatments on the risk of preterm birth. *Hum Reprod* 2002; 17: 945-9.
140. Joffe M, Li Z. Association of time of pregnancy and outcome of pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 62: 71-5.
141. Tanbo T, Dale PO, Lunde O, Moe N, Abyholm T. Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 188-92.

142. Maman E, Lunenfeld E, Levy A, Vardi H, Potashnik G. Obstetric outcome of singleton pregnancies conceived by in vitro fertilization and ovulation induction compared with those conceived spontaneously. *Fertil Steril* 1998; 70: 240-5.
143. Tan S, Doyle P, Campbell S, Beral V, Rizk B, Brinsden P, Mason B, Edwards RG. Obstetric outcome of in vitro fertilization pregnancies compared with normally conceived pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 778-84.
144. Lynch A, McDuffie R, Murphy J, Faber K, Orleans M. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 445-51.
145. Risch HA, Weiss NS, Clarke EA, Miller AB. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 420-430.
146. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Hum Reprod* 1996; 11: 2623-8.
147. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J* 2000; 320: 1708-12.
148. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959-64.
149. De La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage: results of a multicentre European study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1649-56.
150. Tummers P, De Sutter P, Dhont M. Risk of spontaneous abortion in singleton and twin pregnancies after IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2003; 18: 11720-3.
151. Bahceci M, Ulug U. Does underlying infertility aetiology impact on first trimester miscarriage rate following ICSI? A preliminary report from 1244 singleton gestations. *Hum Reprod* 2005; 20: 717-21.
152. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Br Med J* 2000; 320:1708-12.
153. Schieve LA, Rasmussen SA, Buck GM, Schendel DE, Reynolds MA, Wright VC. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1154-63.
154. Schieve LA, Tatham L, Peterson HB, Toner J, Jeng G. Spontaneous abortion among pregnancies conceived using assisted reproductive technology in the United States. *Obstet Gynecol* 2003; 101(Pt 1): 959-67.
155. La Sala GB, Nucera G, Gallinelli A, Nicoli A, Villani MT, Blickstein I. Spontaneous embryonic loss after in vitro fertilization with and without intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004; 82: 1536-9.
156. Omland AK, Abyholm T, Fedorcsak P, Ertzeid G, Oldeireid NB, Bjørcke S, Tanbo T. Pregnancy outcome after IVF and ICSI in unexplained, endometriosis-associated and tubal factor infertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 722-7.
157. Mercan R, Lanzendorf SE, Mayer J Jr, Nassar A, Muasher SJ, Oehninger S. The outcome of clinical pregnancies following intracytoplasmic sperm injection is not affected by semen quality. *Andrologia* 1998; 30: 91-5.
158. Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2004; 19: 272-7.
159. Ezra Y, Schenker JG. Abortion rate in assisted reproduction—true increase? *Early Pregnancy* 1995; 1: 171-5.
160. Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome and the risk of spontaneous abortion following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2001; 16: 2606-9.
161. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959-64.
162. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Strassburger D, Mordechai E, Ron-El R. Increased early pregnancy loss in IVF patients with severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 2002; 17: 107-10.
163. Papanikolaou EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, Devroey P. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005; 20: 636-41.
164. Matorras R, Rodriguez F, Gutierrez de Teran G, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Endometriosis and spontaneous abortion rate: a cohort study in infertile women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 77: 101-5.

165. Papanicolau EG, Tournaye H, Verpoest W, Camus M, Vernaev V, Van Steirteghem A, Devroey P. Early and late ovarian hyperstimulation syndrome: early pregnancy outcome and profile. *Hum Reprod* 2005; 20: 636-41.
166. Kortelahti M, Anttila MA, Hippelainen MI, Heinonen ST. Obstetric outcome in womwn with endometriosis—a matched case-control study. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 207-12.
167. Isaksson R, Gissler M, Tiitinen A. Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17:1755-61.
168. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Storment JM, Rye PH, Pelletier WD, Zender JL, Matulich EM. Spontaneous reduction of multiple pregnancy: incidence and effect on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 77-83.
169. Ulug U, Jozwiak EA, Mesut A, Berksoy MM, Bahceci M. Survival rates during the first trimester of multiple gestations achieved by ICSI: a report of 1448 consecutive multiples. *Hum Reprod* 2004; 19: 360-4.