

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos traducidos

Defectos congénitos en niños concebidos mediante fertilización *in vitro* o mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides: un metaanálisis

Autor de la traducción: Barroso Espadero D
EAP La Mejostilla. Cáceres (España).

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, pediatricworld@msn.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

Fecha de publicación en Internet: 6 de febrero de 2013

Evid Pediatr.2013;9:15.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Barroso Espadero B. Defectos congénitos en niños concebidos mediante fertilización *in vitro* o mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides: un metaanálisis. Evid Pediatr. 2013;9:15.

Traducción autorizada de: Centre of Reviews and Dissemination (CRD). Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. University of York. Database of Abstracts of Review of Effects web site (DARE).

Documento número: 1201202894 [en línea] [fecha de actualización: 2012; fecha de consulta: 07-12-2012]. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=1201202894&UserID=0>

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2013;9:15>

©2005-13 • ISSN: 1885-7388

Defectos congénitos en niños concebidos mediante fertilización *in vitro* o mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides: un metaanálisis

Autor de la traducción: Barroso Espadero D
EAP La Mejostilla. Cáceres (España).

Correspondencia: Domingo Barroso Espadero, pediatricworld@msn.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

PROCEDENCIA

Sitio web del Centre for Reviews and Dissemination (CDR). University of York. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE). Traducción autorizada.

Autores de la revisión sistemática: Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al.¹

Autores del resumen estructurado: Revisores del CRD. Fecha de la evaluación: 2012. Última actualización: 2012. URL del original en inglés disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?AccessionNumber=12012028942&UserID=0>

ARTÍCULO TRADUCIDO

Título: Defectos congénitos en niños concebidos mediante fertilización *in vitro* o mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides: un metaanálisis.

Resumen del CRD: la revisión concluyó afirmando que los niños concebidos recurriendo a las tecnologías de reproducción asistida presentaron un riesgo aumentado para la aparición de defectos congénitos, comparados con los niños concebidos espontáneamente. No hubo diferencia de riesgos entre los niños concebidos usando una u otra técnica: fertilización *in vitro* o inyección espermática intracitoplasmática. Las conclusiones de los autores son reflejo de las evidencias presentadas, pero un grado considerable de heterogeneidad no explicada limita la posibilidad de generalizar los hallazgos de la revisión. Resultan necesarias nuevas investigaciones con estudios a largo plazo.

Objetivos de los autores: evaluar los efectos de la fertilización *in vitro* (FIV) y de la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI = *intracytoplasmic sperm injection*) como fuente de aparición de defectos congénitos, mediante la comparación entre ambas técnicas y mediante la comparación, asimismo, de ambas técnicas frente a la concepción espontánea.

Búsqueda: se realizó una búsqueda en MEDLINE y EMBASE hasta septiembre de 2011 para estudios relevantes publicados

en inglés o en chino. Se nos proporcionan, aunque de forma solo parcial, los términos de la búsqueda. También se nos proporciona la lista de artículos obtenidos en la búsqueda.

Selección de los estudios: se consideraron seleccionables para incluir en la revisión estudios sobre la incidencia de defectos congénitos, como resultado de FIV y/o ICSI, comparando directamente ambas técnicas entre sí, o comparando los resultados de ambas técnicas frente a la concepción espontánea. Se requería que los estudios proporcionaran los riesgos relativos (RR), con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%), o que, al menos, proporcionaran datos suficientes para su cálculo por los revisores. Se excluyeron aquellos estudios que no fueron publicados como artículos completos; aquellos que eran comunicaciones de casos y los que mostraban grupos de comparación inapropiados o ausencia de grupo control. Cerca de la mitad de los estudios contabilizaron menos de 1000 pacientes y, también, alrededor de la mitad fueron investigaciones basadas en datos poblacionales. Unos cuantos estudios realizaron un apareamiento riguroso de casos y controles, pero la mayoría recurrieron al simple ajuste para factores confundentes como edad materna, paridad, sexo, día, año de nacimiento, clase social y tabaquismo. Todos los estudios fueron realizados en China o en países occidentales y fueron publicados entre 1989 y 2011.

Dos revisores, de forma cegada e independiente, seleccionaron los estudios para la revisión. Los desacuerdos fueron resueltos recurriendo a otros revisores.

Evaluación de la validez: parece que una evaluación formal de la calidad global de los estudios no fue realizada. Dos revisores extrajeron datos sobre los tipos de diseño de estudio y sobre la realización de ajuste para factores confundentes. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Extracción de los datos: se extrajeron datos sobre RR para defectos congénitos y sus IC 95%. En los casos en que no se ofrecían en los estudios RR ajustados, se extrajeron los RR crudos y fueron estos los utilizados en los análisis globales. En los casos en los que los estudios proporcionaban datos separados sobre defectos congénitos para FIV y para ICSI, estos datos fueron agrupados y considerados como un único grupo para su comparación con el grupo de niños nacidos de gestaciones precedentes de concepciones espontáneas.

Dos revisores realizaron la extracción de datos de forma independiente. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Métodos de síntesis: se calcularon, usando el modelo de efectos fijos, los valores de síntesis para los riesgos relativos agrupados y sus IC 95%. La heterogeneidad estadística fue evaluada mediante el test X^2 y cuantificada usando el valor I^2 . Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para el cálculo de parámetros combinados de medición del efecto en los caos en que el valor del test X^2 fue $\leq 0,1$.

Un análisis por subgrupos investigó la influencia de situaciones concretas: uso de valores en bruto o ajustados para los RR; lugar de la investigación (estudios poblacionales frente a estudios en clínicas); tamaño de la muestra (>1000 frente a <1000); sistema corporal afectado (nerviosos, genitourinario, digestivo, circulatorio, sistema musculoesquelético; ojo, oído; cara o cuello).

Un análisis de sensibilidad excluyó a los estudios con resultados más alejados. El sesgo de publicación se investigó mediante el test de Begg y la visualización de diagramas de embudo (*funnel plots*).

Resultados de la revisión: la revisión incluyó 56 estudios. En ellos, al menos 124 428 mujeres se sometieron a FIV o ICSI. No se nos informa del número de controles participantes. Uno de los estudios seguía un diseño de casos y controles y no se nos ofrecen detalles sobre otros estudios.

FIV y/o ICSI frente a concepción espontánea: esta parte del problema fue investigada en 46 estudios, con 24 468 participantes sometidas a FIV o ICSI. El uso de FIV y/o ICSI, comparado con la concepción espontánea, se asoció con un aumento estadísticamente significativo del riesgo para defectos congénitos (RR: 1,37, IC 95%: 1,26 a 1,48; $I^2 = 74,6\%$). En el análisis de subgrupos, el riesgo para la aparición de defectos congénitos fue significativamente mayor en estudios basados en poblaciones procedentes de consultas clínicas (frente a estudios de base poblacional más amplia) y en estudios con números de participantes inferiores a 1000. El estudio de sensibilidad (evaluación del impacto en los resultados de la exclusión de un estudio con valores extremos de los resultados) no mostró un efecto marcado sobre el valor de la estimación. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la comparación de valores para los estimadores usando valores en bruto o valores ajustados. Para la mayoría de los análisis de subgrupos se encontró una heterogeneidad marcada.

FIV frente a ICSI: en la valoración de este punto encontramos 24 estudios y 74 644 participantes sometidas a FIV o ICSI. No hubo evidencias de diferencias significativas en el riesgo global de defectos congénitos para la comparación entre FIV e ICSI (RR: 1,05; IC 95%: 0,91 a 1,20; $I^2 = 50,6\%$), tampoco se encontraron diferencias al someter a análisis por subgrupos.

No se encontraron evidencias, mediante los estudios tipo *funnel plot* para sesgo de publicación en ninguna de las dos compa-

raciones: FIV y/o ICSI frente a concepción espontánea; o FIV e ICSI comparadas entre sí.

Conclusiones de los autores: los niños concebidos recurriendo a técnicas de FIV o ICSI mostraron un riesgo significativamente superior de presentar defectos congénitos, comparados con los niños procedentes de concepciones espontáneas. No se encontraron diferencias entre los riesgos para niños concebidos mediante una u otra de entre ambas técnicas de reproducción asistida (FIV frente a ICSI).

COMENTARIO CRD

La revisión aborda dos preguntas de investigación claramente definidas y que estuvieron luego bien respaldadas por criterios de inclusión apropiados a las mismas. La búsqueda fue limitada para estudios publicados en inglés o chino, con lo cual es probable que se dejasen fuera estudios relevantes.

La posibilidad de sesgo de publicación era remota, como muestran los resultados de los estudios formales realizados para evaluar esta posibilidad. El hecho de que dos revisores realizaran tanto la selección de estudios como la extracción de datos minimiza la posibilidad de sesgo del revisor. No se realizó una evaluación de la calidad global de los estudios incluidos, lo que deja duda sobre la fiabilidad de los resultados. La mayoría de los estudios incluidos controlaron para factores susceptibles de influir en el resultado. La síntesis de los estudios y la evaluación de la heterogeneidad fueron apropiadas. Para los dos análisis globales de la revisión se encontró un grado de heterogeneidad considerable, pero los autores realizaron, de forma apropiada, análisis de subgrupos para investigar la influencia de cada factor individual en los resultados.

Los autores manifiestan que cualquier potencial relación causal entre técnicas de reproducción asistida y defectos congénitos solo podrá ser evaluada adecuadamente mediante la inclusión en los estudios de grupos de comparación infértiles que muestren concepciones espontáneas.

Las conclusiones de los autores son reflejo adecuado de las evidencias presentadas, pero la considerable e inexplicada heterogeneidad encontrada origina incertidumbre en cuanto a la posibilidad de generalizar los estimadores agrupados.

Como los mismos autores se encargan de resaltar, aún son necesarias investigaciones a mayor escala y con seguimientos de larga duración de los niños.

Implicaciones de la revisión:

Para la práctica clínica: los autores no se manifiestan sobre implicaciones para la práctica clínica.

Necesidad de futuras investigaciones: los autores afirman que son necesarias nuevas investigaciones a mucha mayor escala y con seguimientos a largo plazo para poder así evaluar la prevalencia de defectos congénitos asociada al uso de tecnologías de reproducción asistida. Los estudios deberían investigar efectos en sistemas corporales concretos y específicos. Las investigaciones deberían estudiar diferencias en las incidencias de defectos congénitos, comparando entre niños procedentes de parejas infértiles, concebidos con o sin ayuda de técnicas de reproducción asistida.

Financiación: programa PAPD (*Priority Academic Program Development*), de las Instituciones de Educación Superior de Jiangsu, China.

Asignación de descriptores: asignación por la NLM.

Descriptores: Congenital Abnormalities/epidemiology; Female; Fertilization in vitro/adverse effects/statistics & numerical data; Humans; Infant, Newborn; Male; Pregnancy; Risk Adjustment/methods; Risk Factors; Sperm Injections, Intracytoplasmic/adverse effects/standards.

Número del registro de entrada: I201202894.

Fecha de inclusión en la base de datos: 6 de noviembre de 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2012;97(6):1331-7.e4.

Tipo de Documento

Este *abstract* es un resumen crítico estructurado sobre una revisión sistemática que cumplió los criterios para ser incluida en el DARE. Cada resumen crítico contiene un breve sumario de los métodos, los resultados y las conclusiones de la revisión. A ello le sigue una valoración crítica detallada de la fiabilidad de la revisión y de fiabilidad de las conclusiones que en ella se presentan.