



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**ASOCIACION ENTRE LOS ANTECEDENTES DE
ESTERILIDAD, INFERTILIDAD, EL USO DE TECNICAS DE
REPRODUCCION ASISTIDA Y RIESGO POTENCIAL DE
DESARROLLAR CANCER INFANTIL: REVISION
CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

**T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE :
PEDIATRIA
P R E S E N T A :
VERÓNICA SIMANCAS VALENCIA**

**TUTOR:
DR. ALBERTO OLAYA VARGAS**



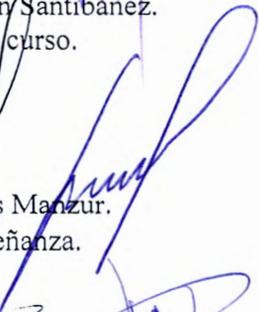
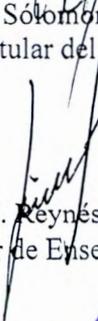
México, D.F.

2008

ASOCIACION ENTRE LOS ANTECEDENTES DE
ESTERILIDAD, INFERTILIDAD, EL USO DE TECNICAS DE
REPRODUCCION ASISTIDA Y RIESGO POTENCIAL DE
DESARROLLAR CANCER INFANTIL: REVISION
CUALITATIVA DE LA LITERATURA.



Dr. Guillermo Sólomon Santibañez.
Prof. Titular del curso.



Dr. José N. Reynés Manzur.
Director de Enseñanza.



Dra. Mirella Vázquez Rivera.
Jefe del Departamento de Pre y Postgrado.



Tutor de tesis
Dr. Alberto Olaya Vargas.
Coordinador del
Programa de transplante de
Progenitores hematopoyéticos.

ASOCIACION ENTRE LOS
ANTECEDENTES DE ESTERILIDAD,
INFERTILIDAD, EL USO DE TECNICAS
DE REPRODUCCION ASISTIDA Y
RIESGO POTENCIAL DE
DESARROLLAR CANCER INFANTIL:
REVISION CUALITATIVA DE LA
LITERATURA

AUTOR

Dra. Verónica Simancas Valencia.
Médico residente del tercer año
Para obtener el grado de PEDIATRA.

TUTOR

Dr. Alberto Olaya Vargas.
Médico oncólogo pediatra,
Coordinador General del
Programa de transplante de progenitores
Hematopoyéticos del
Instituto Nacional de Pediatría.

AGRACECIMIENTOS

A Dios.

Por estar ahí siempre, generando, moviendo y acomodando todo de tal forma que las cosas siempre se puedan lograr, que enseña a través de vida misma, que está ahí acompañándonos calladamente, pero siempre junto a nosotros, sin dejarnos, capaz de darnos fuerza, valor, coraje, consuelo y resignación creamos o no en él.

A mi Hijo André.

Que desde que nació siendo tan pequeño y sin saberlo se convirtió en lo mas importante de mi vida. En esa fuerza necesaria para vencer todos los obstáculos, en el motivo para vivir, trabajar, crecer, aprender, ayudar y ser una mejor persona.

A Erick.

Con el cual he compartido, amor, esperanza, alegría, tristeza, enojo, y tantas cosas importantes, por ser mi compañero, mi amigo, y que con dedicación, inteligencia y su conducta me ha enseñado el camino que debo seguir y como debo ser yo misma como persona.

A mi familia.

La cual es inmensamente maravillosa que ha hecho mucho por mí. A mi mamá que con su esfuerzo, trabajo y ganas de luchar por la vida, me enseñó muchas veces sin saber como debo vivirla, a mi hermana Lucia por existir y enseñarme el amor de un hermano. A mis suegros que se convirtieron en mis segundos padres recibiéndome como una hija en su casa, enseñándome que con amor y trabajo se puede lograr todo. A mis cuñadas, Sandra y Blanca por ser 2 hermanas más para querer, por volverse mi compañía en los tiempos de soledad y ayudarme para seguir mi camino.

A Luz

Por ser la más grande amiga que tengo en la vida, por darme tantas veces su cariño, consuelo, compañía, ser mi cómplice, acompañarme en mis problemas, defenderme y estar de mi lado al 100%, por ser sincera y tener la capacidad de mostrarme mis errores y aciertos; por ayudarme a sobrellevar, el difícil camino de la residencia, y no dejarme terminar con todo en los tiempos difíciles.

Al Dr. Alberto Olaya

Por ser mi maestro, porque su labor no terminó en la enseñanza de la oncología pediátrica, sino además en la enseñanza de la vida misma y al cual le agradezco profundamente por darme el privilegio de su amistad, por ser un ejemplo de trabajo, estudio y esfuerzo por ayudar a otros.

A mis amigos

A todos aquellos que me brindaron su amistad, su compañía, su ayuda en algún momento de mi estancia en el INP, que contribuyeron de alguna forma para que yo lograra una gran meta. Les agradezco los buenos ratos que pasamos con lo cual lograron muchas veces aligerar la carga de trabajo o el estrés por el que pasábamos, por su ayuda, su compañía, su comprensión, a mis buenos compañeros Enrique Ramírez, Martín Pérez, Martín Fernández, José Cadena, Javier Martínez, Alma Viveros, Adriana Guillén, Marisol Martínez, Shenía Wemes, Fabricio. A Daniel y Ernesto por ser su amistad a pesar de la distancia y el tiempo.

Al INP

Por abrirme sus puertas y convertirse en mi casa durante 3 años, por la gran enseñanza que me dio a través de sus niños maravillosos Jazmín, Clemente, Gerardo, Diego, Arturito y tantos más que llevaré por siempre en mi corazón. Por la gente con la que conviví en él que con su trato bueno o malo me dejaron también una gran enseñanza sobre como ser y no ser en la vida.

INDICE

		Pág.
Índice.....	A1:	1.
Resumen.....	A2:	2.
Planteamiento del problema.....	A3:	3.
Antecedentes.....	A4:	3.
Objetivos.....	A5:	12.
Hipótesis.....		12.
Justificación.....		12.
Metodología.....	A6:	13.
Resultados.....	A7:	14.
Análisis Estadístico.....		15.
Análisis Descriptivo.....		17.
Discusión.....		19.
Conclusiones.....	A8:	21.
Apéndices.....	A9:	22.
Glosario.....		28.
Bibliografía.....	A10:	29.

RESUMEN

TÍTULO: Asociación entre los antecedentes de esterilidad, infertilidad, uso de técnicas de reproducción asistida y el riesgo potencial de desarrollar cáncer infantil.

ANTECEDENTES

El cáncer en los niños en México es en la actualidad uno de los problemas más importantes de salud pública. Su frecuencia se ha incrementado en las últimas dos décadas y es actualmente la segunda causa de muerte en el grupo de 5 a 14 años de edad en nuestro país.

Las leucemias agudas son la principal causa de cáncer en la infancia, seguida de las neoplasias del Sistema Nervioso Central (SNC) y en tercer lugar la familia de los linfomas; es importante destacar como en las series nacionales el retinoblastoma ocupa el primer lugar como tumor sólido fuera del SNC, lo que es debido fundamentalmente a factores genéticos y ambientales.

Se considera que aproximadamente más de 40 000 niños nacen a través de técnicas de reproducción asistida, 1% de todos los nacimientos en Estados Unidos, pero en muchos países de Europa los nacimientos a través de estos métodos representan un porcentaje de hasta 2-3% de todos los nacimientos.

Desde el inicio de estos métodos de reproducción se ha encontrado mayor morbilidad y mortalidad asociada, como es mayor número de nacimientos prematuros, bajo peso, mayor estancia hospitalaria posterior al nacimiento, embarazos múltiples, malformaciones y anomalías físicas, alteraciones cromosómicas, tanto numéricas como estructurales y mayor frecuencia de síndromes como Beckwith Wiedeman y Angelman, así como mayor incidencia de cáncer en los niños obtenidos.

Los reportes encontrados en la literatura no son concluyentes en este aspecto ya que también se pueden encontrar artículos en los cuales no se apoya la presencia de mayor incidencia de cáncer entre estos niños (25, 26, 27, 28, 29, 30)

Debido a que en la literatura mundial es posible encontrar una serie de reportes sobre niños que desarrollaron cáncer durante la infancia, que tienen como antecedente el haber sido obtenidos a través de métodos de reproducción asistida ya que sus padres sufrían de esterilidad e infertilidad, así como reportes que no apoyan estos resultados, se realizó esta revisión de la literatura para determinar de esta manera cual es la evidencia que se tiene hasta el momento en relación a este tema. Así determinar si el uso de técnica de reproducción asistida es un factor de riesgo para el desarrollo de esta alteración en los productos.

Se realizó una revisión de la literatura disponible hasta julio de 2007. Incluyéndose estudios de casos y controles, meta-análisis, estudios de cohorte en los que se mencionen tipos más frecuentes de cáncer infantil y su relación con antecedentes paternos de infertilidad, esterilidad y el uso de técnicas de reproducción asistida, sin hacer exclusión de idioma. Se excluyeron series y reportes de casos, así como todos los artículos en los que no se investigara la presencia de cáncer infantil.

Se buscaron artículos usando como palabras clave infertility, sterility, assisted reproduction technology, in vitro fertilization, IVF, intracytoplasmic sperm injection, ICSI, ovulation induction, combinándose todas con childhood cancer. Utilizando las bases de datos de OVID, MEDLINE, ARTEMISA, LILACS y EMBASE. La búsqueda arrojó un total de 914 artículos solo utilizando las combinaciones antes mencionadas, quedando un total de 48 relacionados con nuestro tema, de los cuales solo 10 cumplieron en su totalidad nuestros criterios de inclusión y tan solo 4 se pudieron analizar estadísticamente por contar con la información necesaria.

Conclusión: Los hijos de padres con antecedentes de infertilidad y esterilidad, sometidos a algún tipo de tratamiento para lograr la concepción, tienen mayor morbilidad desde su nacimiento, asociándose a estos embarazos mayor frecuencia de nacimientos prematuros, peso bajo, nacimientos múltiples y malformaciones. El uso de medicamentos de tipo hormonal de forma prenatal o perinatal como tratamiento para esterilidad o infertilidad aumentan el riesgo de desarrollar neuroblastoma en los niños obtenidos de estos embarazos, así como el antecedente de abortos de repetición se asocia al desarrollo de leucemia linfoblástica aguda.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe relación entre los problemas de esterilidad e infertilidad de los padres de los niños que desarrollan cáncer durante la infancia y que fueron sometidos a tratamientos para lograr la concepción o que lo lograron de forma espontánea?

ANTECEDENTES

El cáncer en los niños en México es en la actualidad uno de los problemas más importantes de salud pública. Su frecuencia se ha incrementado en las últimas dos décadas y es actualmente la segunda causa de muerte en el grupo de 5 a 14 años de edad en nuestro país. La incidencia de neoplasias malignas en pediatría va desde 122 casos nuevos por millón por año en menores de 14 años en el Reino Unido, hasta 150 casos en los Estados Unidos de Norteamérica ⁽¹⁾. En México la incidencia se estima alrededor de 120 casos nuevos por año con predominio del sexo masculino ⁽²⁾. El registro Histopatológico de Neoplasias Malignas /DGE/SSA informó 2611 casos nuevos en el año de 1998 lo que representa el 3.6% del total de la población mexicana afectada con cáncer. Un aspecto importante al considerar la frecuencia del cáncer en la población infantil es que existe una gran variación entre los diferentes grupos de edad, las causas de cáncer de los niños de 0 a 4 años son muy diferentes a las observadas en el grupo de 5 a 9 años ⁽³⁾.

Las leucemias agudas son por mucho la principal causa de cáncer en la infancia, seguida de las neoplasias del Sistema Nervioso Central (SNC) y en tercer lugar la familia de los linfomas; es importante destacar como en las series nacionales el retinoblastoma ocupa el primer lugar como tumor sólido fuera del SNC, lo que es debido fundamentalmente a factores genéticos y ambientales ^(1,2,3).

El cáncer pediátrico se caracteriza por presentarse en muchos casos en tejido embrionario remanente, en el cual se unen los factores indispensables para su génesis, dentro de estos factores de riesgo para el desarrollo de estas neoplasias malignas destacan:

- a) Factores genéticos.
- b) Factores ambientales.

Factores Genéticos.

Durante el proceso de transformación de las células normales a células neoplásicas ocurren varias alteraciones genéticas. Durante este proceso se presenta la pérdida del control de los mecanismos de reparación y replicación del ADN, así como la segregación del material genético. Aunque las células normales tienen estrategias de defensa contra el desarrollo del cáncer, las células tumorales activan diferentes vías de escape que permiten la progresión de las neoplasias. El estudio del ciclo celular y su regulación han permitido conocer como la integridad de la replicación del genoma son mantenidas por las funciones coordinadas de los puntos de control y de los sistemas de reparación del DNA.

El funcionamiento adecuado de estos procesos pueden ser alterados por mutaciones genéticas, algunas de estas mutaciones afectan a genes que codifican los componentes de los mecanismos de control del ciclo celular (puntos de control), los cuales determinan el orden de los eventos de dicho ciclo, así como la fidelidad e integridad de los sistemas de replicación y reparación del ADN. Una alta frecuencia de réarreglos génicos aberrantes pueden condicionar una alta predisposición al desarrollo de cáncer ⁽⁴⁾.

El ejemplo característico de la participación de los factores genéticos en el desarrollo de las neoplasias malignas propias de la infancia es la participación del gen Rb en el desarrollo del retinoblastoma. En 1971 la Dra. Knudson estableció la diferencia entre el retinoblastoma bilateral y el unilateral, al notar que el retinoblastoma era la consecuencia de una doble mutación o doble disparo, en el caso de retinoblastoma bilateral el primer disparo se da en las células germinales con un patrón de transmisión de herencia autosómica dominante, por lo tanto los pacientes con esta predisposición solo requieren de un segundo disparo para el desarrollo del Retinoblastoma, mientras que en el Retinoblastoma unilateral o no familiar se requiere que ambas mutaciones se presenten en las células somáticas para el desarrollo de la neoplasia, trayendo como consecuencia la alteración en la expresión del gen Rb, el cual es un gen supresor de tumores, que inhibe la proliferación celular ⁽⁵⁾.

El modelo de la Dra. Knudson se aplica actualmente en otros tumores propios de la infancia como el tumor de Wilms, Neuroblastoma y Hepatoblastoma.

Otro grupo de padecimientos propios de la infancia en donde las alteraciones genéticas juegan un papel importante son el grupo de las Leucemias Agudas, alteraciones cromosómicas tanto en número como en estructura juegan un importante papel no solo en el diagnóstico sino también en el establecimiento del riesgo de recaída temprana y en el pronóstico final. En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas la polidiploidia es un marcador de buen pronostico sobre todo cuando el índice de DNA es igual o mayor a 1.16, mientras que la hipodiploidia o índices de DNA menores de 1.16 representan un índice de mal pronostico; la tetraploidia significa prácticamente un pronostico fatal ⁽⁶⁾.

Existen múltiples alteraciones cromosómicas asociadas a la leucemia aguda, las mas significativas son las traslocaciones que en muchas ocasiones traen como consecuencia la producción de un gen de fusión o un gen quimérico que a su vez se encarga de la producción de proteínas anormales que juegan un papel importante en la disrupción de la función normal del ciclo celular y trae como consecuencia lógica la proliferación de células neoplásicas.

En el caso de las leucemias agudas tanto linfoblásticas como mieloblásticas la presencia de una traslocación t 9-22 y su gen de fusión BCR-ABL, traen como consecuencia una proteína disfuncional que al actuar como factor de transcripción perpetua el ciclo celular, afortunadamente esta traslocación solo se presenta en el 1 al 3% de todas las leucemias agudas y su simple presencia confiere un mal pronóstico desde al diagnóstico para aquellos pacientes que la presentan (7).

Existen múltiples síndromes genéticos que tienen una implicación directa en la etiopatogenia del cáncer en pediatría, por ejemplo las facomatosis un grupo de desordenes autosómicos recesivos entre los que se encuentran la neurofibromatosis tipo I y tipo II las cuales se asocian con frecuencia a tumores del sistema nervioso periférico como neuroblastoma, schwannomas y neurofibromas, así como algunos del sistema nervioso central como los gliomas. En el caso de los síndromes de fragilidad cromosómica como el síndrome de Down, el de Bloom y el de ataxia-telangiectasia se incrementa hasta en 20 veces el riesgo de sufrir leucemias agudas durante la infancia. En el caso del tumor de Wilms o nefroblastoma las alteraciones en el gen 11p13 se asocian a síndromes como el de WAGR (8).

Factores Ambientales.

El ambiente juega un papel preponderante en la etiopatogenia de las neoplasias malignas en pediatría, ya que la exposición prolongada a estos y sobre todo las fallas en la modificación de aquellos que inciden directamente en la salud, repercuten directamente en el estado de salud de los niños. Es de todos conocido que la exposición prolongada a la polución ambiental de las grandes ciudades y sobre todo en las zonas industriales, incrementa el riesgo de diferentes procesos neoplásicos, en 1993 Pasotori y cols. (9) reportaron el resultado de su investigación en la que estudiaron 20,000 niños expuestos a dioxin después de un accidente industrial en Seveso, Italia, en 1976. El riesgo relativo de cáncer de tiroides fue de 4.6 (con un índice de confianza al 95% de 0.6-32.7); para leucemia mieloide fue de 2.78 (con un índice de confianza al 95% de 0.7-11.4). En México no existen estudios epidemiológicos de este tipo, sin embargo en una revisión realizada en el Instituto Nacional de Pediatría por Leal-Leal, observó que el Retinoblastoma la tumoración sólida más frecuente en el Instituto; la mayor incidencia se presentaba en pacientes con un nivel socioeconómico bajo con un ingreso familiar de 1 a 2 salarios mínimos y que estos pacientes provenían en su mayoría de la zona industrial del Estado de México (10).

Existe una serie de factores ambientales durante el embarazo que pueden afectar al producto e incrementar el riesgo de desarrollar leucemias agudas durante la infancia, entre los que destacan la exposición a radiaciones ionizantes; el estudio clásico realizado en 1989 en niños que nacieron después de la explosión de la bomba atómica en Hiroshima y Nagasaki así lo demuestra (11).

Entre otros factores maternos durante el embarazo que incrementan el riesgo de presentar leucemias agudas durante la infancia destacan el tabaquismo, el alcoholismo y el consumo de marihuana materno, así como la asociación entre neuroblastoma y el consumo de diuréticos y fenitoina (12).

Esterilidad e Infertilidad

La esterilidad se define según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva como la incapacidad de concebir luego de mantener durante un año vida sexual regular sin anticoncepción, ya sea por falla en la fertilización del ovocito, la segmentación del cigoto o la implantación del blastocisto. Esta definición surge de la observación de que una pareja sana tiene un 20% mensual de probabilidades de embarazo, que al cabo de un año se transforma en una probabilidad acumulativa del 97 % (13).

Se considera que la esterilidad es primaria cuando la pareja no ha obtenido ningún embarazo; mientras que es secundaria si ya han tenido algún logro reproductivo antes de presentar la dificultad actual. En la literatura nacional, se suele diferenciar los términos "esterilidad" e "infertilidad", usando este último término para referirse a los casos en que se logra la concepción pero no hay logro obstétrico (ej. abortos a repetición). En la literatura extranjera puede verse el uso indistinto de ambos términos refiriéndose a la situación definida por nosotros como esterilidad.

Etiología:

Poco a poco ha ido penetrando en la mentalidad general el hecho real de que la reproducción y sus problemas son compartidos por la pareja y poco se habla ya de la "mujer estéril" al comprobarse que cuando menos el 40 % de las causas radican en el varón y 30 % en ambos simultáneamente.

Dentro de las alteraciones femeninas causantes de esterilidad encontramos las anomalías anatómicas de los órganos sexuales, como son la hipoplasia o agenesia uterina, malformaciones uterinas como útero bicorne, unicorno, tabicado o doble, Síndrome de Asherman o de Kallman, disgenesia gonadal entre otras; las de origen endocrinológico como son panhipopituitarismo, distiroidismo, hiperprolactinemia, síndrome adrenogenital, etc. Así como otras que alteran también la función como son la endometriosis, miomatosis uterina y los procesos infecciosos como la enfermedad pélvica inflamatoria, alcoholismo, tabaquismo y las causadas por alteraciones cromosómicas como el Síndrome de Turner (13,14).

En lo que respecta a las alteraciones masculinas se encuentra al igual que en las mujeres el alcoholismo y tabaquismo, así como las alteraciones anatómicas o funcionales como son: aplasia germinal, criptorquidia, por alteración endocrinológica como en la acromegalia, panhipopituitarismo, distiroidismo, síndromes adrenogenitales, diabetes mal controlada, al igual que los procesos infecciosos que pueden interferir con la función adecuada y las cromosopatías como el Síndrome de Klinefelter (15,16).

Dentro de las causas mixtas o de origen tanto femenino como masculino se encuentra la incompatibilidad inmunológica (13).

Siendo todas las causas anteriores las etiologías más frecuentes y clásicas descritas en la literatura, en algunos casos no es posible determinar la causa de la esterilidad.

Con el avance del estudio del genoma humano se han identificado las causas de esterilidad en muchos casos; el 24% de los hombres con azoospermia o severa oligospermia han mostrado tener carga genética anormal, así como el 79% de los oocitos de las mujeres mayores de 40 años y el 17% de las mujeres menores de 25 años. Dentro de las alteraciones genéticas encontradas en estos pacientes podemos mencionar alteraciones en los cromosomas sexuales, alteraciones numéricas y traslocaciones, siendo la más frecuente la traslocación entre los cromosomas 13 y 14, mutaciones de genes que codifican hormonas o sus receptores, como andrógenos, LH, FSH, entre otros muchos genes bien definidos ^(17,18).

Epidemiología:

En México padecen esterilidad 2 de cada 10 parejas convirtiéndose en un problema de salud pública, aunque la incidencia es variable en los diferentes países, la Organización Mundial de la Salud reporta aproximadamente 80 millones de personas afectadas por este problema a nivel mundial ⁽¹⁹⁾.

Tratamiento:

Desde hace más de 40 años la comunidad médica de todo el mundo ha investigado y trabajado en distintos métodos de reproducción o tratamientos para este padecimiento que aqueja a la población.

Uno de los primeros tratamientos utilizados fue la **corrección quirúrgica** de algunas anomalías estructurales y en la actualidad la cirugía laparoscópica para tratamiento de endometriosis y obstrucciones tubáricas.

Por otro lado además de los tratamientos quirúrgicos los medicamentos hormonales que funcionan como **inductores de la ovulación** han sido uno de los tratamientos que más se han utilizado desde el inicio del tratamiento de la esterilidad. Su función principal es estimular el desarrollo y la liberación de uno o múltiples óvulos maduros listos para ser fecundados. Dentro de los más utilizados se encuentran el citrato de clomifeno de elección en muchos países como tratamiento inicial, hormona folículo estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Hormona gonadotropina coriónica, bromocriptina, y menotropin entre otras ^(13,20).

Desde 1978 con el nacimiento de Louis Brown el primer niño de probeta en Inglaterra se emplea de forma más frecuente el término de **Técnicas de Reproducción Asistida** que se define como las técnicas destinadas a auxiliar, transformar o sustituir los procesos que ocurren de forma espontánea en el tracto genital femenino por medio de manipulación externa en un laboratorio ⁽²¹⁾.

Dentro de las técnicas que se pueden mencionar en este rubro se encuentran:

Inseminación intrauterina o artificial:

En conjunto con los inductores de la ovulación se utiliza principalmente en parejas cuya causa de esterilidad es la oligospermia. Consiste en la introducción de esperma preparado a través de varios procesos que consisten en la capacitación artificial espermática, incubación, selección de espermatozoides e introducción dentro del útero a través de un catéter, acortando la distancia que tienen que recorrer los espermias para fertilizar a los óvulos liberados por los inductores de ovulación administrados a la pareja aumentando de esta manera la posibilidad de fecundación (22).

Fertilización in Vitro e implantación de embriones:

Es otra de las técnicas mas utilizadas en el tratamiento de las parejas estériles, consiste inicialmente en la obtención de óvulos maduros por aspiración trasvaginal de los ovarios, los cuales se colocan en un medio de cultivo que contiene los mismos componentes del líquido contenido en las trompas de Falopio en conjunto con gran cantidad de espermatozoides y se espera que en el medio de cultivo se realice la fecundación por ellos mismo, posteriormente se espera a que los óvulos fecundados inicien la división celular y posteriormente se implantan los embriones en el útero (21,23).

Inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI):

Es una de las técnicas mas novedosas que encuentra en uso para tratamiento de esterilidad, desde 1992 en que se consigue el primer embarazo a término por este método. Inicialmente se prepara un óvulo en metafase II (maduro) a través de medios mecánicos y enzimáticos en un laboratorio despojándolo de las células de la corona radiada y observándose posteriormente en un microscopio para asegurarse que cumple con las condiciones adecuadas para ser microinyectado como es la presencia de una zona pelúcida intacta, la ausencia de vesícula germinal y la expulsión de un cuerpo polar. Por otro lado se preparan los espermatozoides obtenidos por aspiración de testículos o epidídimo en los casos de azoospermia, seleccionándose los que tienen mejor movilidad, se someten a una serie de lavados para retirar el líquido seminal y se realiza inmovilización de los mismos, posteriormente a través de un microcapilar un solo espermatozoide o precursor de este es inyectado dentro de cada óvulo preparado, se mantienen de 15 a 20 horas en un medio de cultivo enriquecido y se verifica la presencia de fecundación normal, después de 3 días cuando se encuentra en el estadio de 6-8 células se implantan en el útero (17).

Tanto la fertilización in Vitro como la inyección intracitoplásmica de esperma, requieren de la realización de **cultivo de embriones**. Consiste en mantenerlos en distintos medios de cultivos de forma secuencial para aportar de forma continua los nutrientes que requieren para su desarrollo, controlando y optimizando todos los parámetros necesarios, como temperatura, humedad, PH y esterilidad. Posteriormente se seleccionan aquellos que por sus características morfológicas ofrezcan mayor posibilidad de implantación en el útero materno. Para de forma siguiente pasar a la **transferencia de embriones** al útero a través de una cánula que se pasa por el cervix y una pipeta que contiene varios embriones para que se implanten y prosigan su crecimiento y desarrollo

(13,24).

Anomalías en los productos obtenidos por técnicas de reproducción:

El uso de estas técnicas para el tratamiento de la esterilidad ha traído consigo millones de embarazos que llegan a término y la felicidad de parejas que de otra manera no hubieran logrado la paternidad. Se considera que aproximadamente más de 40 000 niños nacen a través de técnicas de reproducción asistida, 1% de todos los nacimientos en Estados Unidos, pero en muchos países de Europa los nacimientos a través de estos métodos representan un porcentaje de hasta 2-3% de todos los nacimientos ^(25,26).

Desde el inicio de la utilización de métodos para el tratamiento de la esterilidad se ha sospechado que los niños que nacen a través de estos métodos tienen mayor morbilidad y mortalidad asociadas, siendo estos, motivo de estudio y seguimiento en algunos países para determinar las anomalías que se presentan.

En las parejas sometidas a tratamientos de esterilidad se ha encontrado embarazos que se asocian con mayor frecuencia a abortos los cuales se han documentado con mayor frecuencia en parejas tratadas con citrato de clomifeno, así como nacimientos prematuros y peso bajo en los recién nacidos, los cuales frecuentemente requieren permanecer hospitalizados posteriormente a su nacimiento por morbilidad agregada. Además en las que utilizan inductores de la ovulación o en las que fueron sometidas a transferencia de múltiples embriones se encuentra con mayor frecuencia embarazos múltiples lo que trae consigo mayor morbilidad ^(21,25).

Se ha reportado en la literatura mundial mayor frecuencia de complicaciones durante la gestación como es el desarrollo de diabetes gestacional, preeclampsia, placenta previa, sangrados vaginales y aumento en la realización de cesáreas de emergencia por lo tanto mayor incidencia de nacimientos prematuros de productos obtenidos por métodos de reproducción asistida ^(25,26). Helmerhorst y colaboradores reportaron una prevalencia de 1.3 a 2.1% de nacimientos de menos de 37 semanas de gestación comparada con 0.3% de los concebidos de forma natural así como aumento en la frecuencia de nacidos con bajo peso incluso menores de 1500gr donde la prevalencia es de 1.5 a 3.9% comparado con 0.3 a 2.7% para los concebidos de forma natural, así como presencia de apgar bajo y mayor tiempo de hospitalización ⁽²⁴⁾.

Agregado a esto se ha investigado el aumento en la frecuencia de defectos al nacimiento en estos niños aproximadamente 9% comparado con 4% en la población general, encontrándose mayor frecuencia de defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas tales como defectos del septum ventricular y persistencia de conducto arterioso en los lactantes, alteraciones renales como duplicación del sistema colector, riñón único, anomalías genitales como hipospadias y fusión de labios menores ^(13,24,25); en Australia se ha encontrado mayor frecuencia de defectos cardiovasculares, a la edad de 1 año se ha diagnosticado por lo menos un defecto mayor en el 8.6% de los niños que nacen por inyección intracitoplásmica de espermatozoides y en 9% de los niños obtenidos por fertilización in Vitro, comparado con el 4.2% de los niños nacidos por concepción espontánea. También se ha observado mayor frecuencia de alteraciones o aberraciones cromosómicas aunque los resultados han sido contradictorios ya que en estudios realizados en Suecia en niños nacidos después de fertilización in Vitro no reportan aumento de aberraciones cromosómicas, por otro lado datos publicados por un grupo en Bélgica los cuales reportan alteraciones cromosómicas en 3% de este tipo de pacientes.

En un estudio realizado en Egipto se reportan un cariotipo anormal en 3.5% de 430 niños nacidos por inyección intracitoplasmica de esperma y en el 50-70% de embriones o fetos productos de parejas con abortos de repetición, siendo las anomalías numéricas las mas comunes, entre estas las trisomías autosómicas de las cuales la 16, 21 y 22 son las mas frecuentes, monosomía X y las poliploidías ^(13,27), observándose además mayor frecuencia de síndromes como Beckwith Wiedemann, Angelman y Down ^(24,28).

Cáncer infantil y técnicas de reproducción:

Al igual que la sospecha de una incidencia mayor de malformaciones y alteraciones genéticas en los productos de parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida o con antecedentes de abortos de repetición, otro tema que preocupa a la comunidad científica mundial es la posibilidad de que se presente con mayor frecuencia cáncer infantil en los hijos de estas parejas.

Las técnicas de reproducción asistida son consideradas un riesgo para problemas de salud en los niños obtenidos por estos métodos. La estimulación ovárica con hormonales puede provocar cambios en el ambiente en el que se mantienen los folículos y por lo tanto en la estructura misma del ovocito, la manipulación directa de los óvulos ó espermas en la fertilización in Vitro y en la inyección intracitoplásmica de esperma en la que además son expuestos a sustancias que pueden también causarles daño y alterar su función natural ⁽²⁹⁾.

Se han hecho múltiples publicaciones en las que se habla de abortos de repetición y/o uso de inductores de ovulación como antecedente en las madres de niños a los cuales se diagnosticó neuroblastoma y 2 reportes de hepatoblastoma ^(30,31). En 1988 se publica un estudio de casos y controles realizado en Minnesota, en donde se estudiaron todos los niños con diagnóstico de neuroblastoma desde 1968, reportándose en total de 97 casos; dentro de los resultados publicados se encontró mayor frecuencia de malformaciones o anomalías congénitas reportadas al nacimiento, peso mayor de 4000 gr., edad materna de 35 años o más, así como el antecedente de abortos de repetición con más frecuencia en el grupo de pacientes con neuroblastoma comparado con el grupo control ⁽³²⁾, continuándose a este varias publicaciones más, en donde se reportan casos de niños a los cuales se les diagnosticó neuroblastoma y tienen antecedentes paternos de esterilidad, los cuales utilizaron como tratamiento hormonal inductores de la ovulación siendo el medicamento mas frecuentemente usado el citrato de clomifeno ^(33,34,35).

Michalek y colaboradores realizaron un estudio de casos y controles en Nueva York, con un total de 183 casos de niños con diagnóstico de neuroblastoma y 372 controles, encontrándose una elevada frecuencia de uso de medicamentos hormonales como tratamiento para esterilidad, control de sangrado transvaginal durante el embarazo o para prevención de aborto entre las madres de los casos. Por lo tanto se concluye que el uso de medicamentos hormonales entre ellos inductores de ovulación puede ser un factor de riesgo asociado al desarrollo de neuroblastoma ^(20,35).

Por otro lado también se han hecho publicaciones en las cuales se reporta riesgo incrementado de leucemia linfoblástica aguda en niños, relacionada con el antecedente de abortos de repetición en los padres. Mencionándose hasta un 60% de riesgo en los hijos de parejas que han tenido 2 o más abortos (37).

El antecedente de infertilidad en padres de niños diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda, se muestra como uno de los factores de riesgo más consistente reportado en la literatura. Un estudio de casos y controles por Van Steensel- Moll, reportó que las madres de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tenían aumento estadísticamente significativo en el antecedente de 2 o más abortos previos al caso índice, entre otros factores de riesgo reportados como exposición a radiación, exposición a pesticidas y herbicidas, presencia de alteraciones o síndromes genéticos como anemia de Fanconi, ataxia teleangiectasia, síndrome de Bloom (38, 39,40).

También se encuentra en la literatura reportes de casos de retinoblastoma, rhabdomyosarcoma y tumor de Wilms en pacientes obtenidos por inyección intracitoplásmica de espermatozoides o fertilización in Vitro, asociado en algunos casos con síndrome de Beckwith Wiedemann, relacionándose estas técnicas con daño químico directo en la estructura de los espermatozoides y óvulos por las sustancias utilizadas en los medios para preparar los espermatozoides o los cultivos, así como alteraciones relacionadas con los inductores de la ovulación utilizados (41,42).

Aun cuando se encuentra en la literatura mundial, reportes de casos de cáncer infantil relacionado con técnicas de reproducción asistida, la evidencia no es concluyente, ya que también se pueden encontrar reportes de estudios que no apoyan dicha relación. Klip y colaboradores encontraron que el riesgo de cáncer, es similar entre los niños concebidos después de tratamientos de fertilidad y los que fueron concebidos de forma natural, dándose seguimiento a 332 niños obtenidos por fertilización in Vitro durante 5.2 años sin encontrarse riesgo incrementado de cáncer (43, 44, 45, 46, 47, 48,49, 50).

Es evidente con lo anteriormente presentando que existe una alta mortalidad y morbilidad relacionada con los niños obtenidos por métodos de reproducción asistida por antecedente de esterilidad e infertilidad en sus padres, quedando claro la que estos niños tienen con mas frecuencia alteraciones de tipo genético tanto por alteración en el número de cromosomas, como por alteración en la estructura de los mismos, además de morbilidad relacionada al nacimiento como es la prematuridad, peso bajo, entre otras y la presencia de malformaciones y anomalías físicas. Pero en lo que respecta a la presencia de cáncer infantil al encontrarse en la literatura resultados divididos que apoyan y no apoyan una mayor frecuencia de este en los niños obtenidos por técnicas de reproducción asistida, es imprescindible la realización de más estudios con gran rigor metodológico que despejen esta duda.

OBJETIVO

Determinar la asociación entre los antecedentes de esterilidad, infertilidad, uso de técnicas de reproducción asistida y el riesgo potencial de desarrollar cáncer infantil.

HIPOTESIS

Los niños que son producto de embarazos que se logran a través de técnicas de reproducción asistida o que tienen antecedente de infertilidad en los padres y logran embarazos de forma espontánea, tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer durante la infancia.

JUSTIFICACION

Debido a que en la literatura mundial es posible encontrar una serie de reportes sobre niños que desarrollaron cáncer durante la infancia, que tienen como antecedente el haber sido obtenidos a través de métodos de reproducción asistida ya que sus padres sufrían de esterilidad e infertilidad, así como reportes que no apoyan estos resultados, es necesaria la realización de esta revisión con la cual se hará un análisis detallado de los diferentes estudios, para determinar de esta manera cual es la evidencia que se tiene hasta este momento sobre la relación del cáncer infantil con los problemas de infertilidad y esterilidad en los padres. Así determinar si el uso de técnicas de reproducción asistida es un factor de riesgo para el desarrollo de esta alteración en los productos.

METODOLOGIA

Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda de toda la literatura disponible hasta julio de 2007. Utilizamos como palabras clave: infertility, sterility, assisted reproduction technology, in Vitro fertilization, IVF, intracytoplasmic sperm injection, ICSI, ovulación induction, combinándose todas con childhood cancer. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda fueron; OVID, MEDLINE/PUBMED, ARTEMISA, LILACS y EMBASE.

Material y métodos:

Se incluyeron estudios de casos y controles, meta-análisis y estudios de cohorte en los que se mencionaran tipos mas frecuentes de cáncer infantil, relación con antecedentes paternos de infertilidad y esterilidad, así como el uso de técnicas de reproducción asistida; sin exclusión de idioma.

Se excluyeron series y reportes de casos, así como todos los artículos en los que no se investigara la presencia de cáncer infantil.

RESULTADOS

Se realizó una búsqueda de toda la literatura disponible en relación al tema de esterilidad, infertilidad, métodos de reproducción asistida y su asociación con el riesgo potencial de desarrollar cáncer durante la infancia la cual llevamos a cabo de octubre del 2006 a julio del 2007 en el Instituto Nacional de Pediatría, se realizó por Internet y a través de las bases de datos MEDLINE/PUBMED, EMBASE, LILACS, OVID, ARTEMISA; utilizando como palabras clave: infertility, sterility, assisted reproduction technology, in Vitro fertilization, IVF, intracitoplasmic sperm injection, ICSI, ovulación induction, todas las cuales combinamos con childhood cancer. Después de la revisión de la literatura encontrada se incluyeron en nuestro análisis únicamente estudios de casos y controles, meta análisis y cohorte relacionados con seguimiento de niños obtenidos con técnicas de reproducción asistida o antecedentes paternos de esterilidad e infertilidad, sin hacer diferencia en el idioma utilizado para su redacción. Obtuvimos un total de 858 artículos, extrayéndose únicamente 48 relacionados con nuestro tema, todos en idioma inglés, únicamente uno en portugués. De los 48 artículos solo 10 cumplieron con los criterios de inclusión. Los artículos excluidos fueron reportes o series de casos, artículos de revisión, en incluso algunos reportes de estudios de casos y controles así como de cohorte en aquellos en los que no se mencionó la presencia de cáncer infantil.

Al realizar la búsqueda con las combinaciones mencionadas en MEDLINE/PUBMED, se obtuvieron un total de 312 artículos, de los cuales 39 estaban relacionados con nuestro tema.

En las bases de datos LILACS y ARTEMISA utilizando las combinaciones mencionadas, no se encontraron artículos relacionados con nuestro tema.

En la base de datos EMBASE la búsqueda arrojó un total de 180 artículos, de los cuales únicamente 14 tenían relación con nuestro tema a analizar, mismos que ya se habían obtenido en la búsqueda a través de MEDLINE/PUBMED.

Al utilizar la base de datos OVID, se obtuvo un total de 366 artículos, siendo relacionados con nuestro tema solo 40, de los cuales 31 nuevamente fueron iguales a los encontrados en MEDLINE/PUBMED.

Base de Datos	Total de artículos encontrados	Artículos sobre nuestro tema
MEDLINE/PUBMED	312	39
OVID	366	40
EMBASE	180	14
LILACS	0	0
ARTEMISA	0	0

De los 10 artículos analizados que cumplieron con nuestros criterios de inclusión. 6 son estudios de casos y controles, 4 de cohorte. Se realizó análisis estadístico solo de 4 estudios ya que estos fueron los únicos que contaban con la información y la metodología adecuadamente registrada para llevar a cabo dicho análisis.

En los 10 artículos seleccionados, se hace mención principalmente de 2 tipos de cáncer infantil que se ha sospechado pueden ser desarrollados por estos pacientes. Uno de ellos el neuroblastoma que se ha asociado al tratamiento con inductores de la ovulación, mencionándose en la literatura que se presenta en etapas tempranas de la vida, reportado en 6 artículos de nuestra selección. Y por otro lado se encuentran las leucemias, principalmente las linfoblásticas, que se considera pueden aparecer en edades más tardías y no se encuentran hasta el momento asociadas directamente con ninguna técnica de reproducción asistida específica ni existe evidencia científica de calidad que la sustente.

ANALISIS ESTADISTICO

NEUROBLASTOMA

De 10 artículos seleccionados para nuestra revisión, en 6 se hace mención de la posible asociación del uso de inductores de la ovulación de tipo hormonal con el desarrollo de este tipo específico de cáncer. Ya hay varios reportes de casos en donde se comenta la posible asociación de estos medicamentos usados en el tratamiento de la esterilidad e infertilidad con la aparición de este tipo de cáncer en los niños de madres expuestas a estos. De los 6 estudios en los que se menciona la posible asociación de estos factores, 4 reunieron la metodología y la información necesaria para análisis estadístico. Los 2 restantes se describen en otro apartado.

De los 4 estudios analizados, en 3 se encontró incremento en el riesgo de padecer neuroblastoma entre los hijos de padres con antecedente de esterilidad, infertilidad y tratamiento hormonal, solo en 1 estudio se encuentra disminución del riesgo, con el uso de citrato de clomifeno.

La publicación realizada por A. Olsham, el grupo estadounidense de cáncer infantil y el grupo canadiense de oncología pediátrica, se realizó en pacientes menores de 19 años con diagnóstico de neuroblastoma, los cuales fueron comparados con individuos sanos de la misma edad y sexo. El objetivo del estudio fue encontrar factores perinatales asociados con el diagnóstico de neuroblastoma, incluyendo el uso de medicamentos hormonales en algún periodo del embarazo o durante los meses previos a este, concluyéndose que el 6.1% de los casos de neuroblastoma y 5.1% de los controles sanos, estuvieron relacionados a la utilización de algún tratamiento hormonal para la fertilidad, calculándose un riesgo relativo de 1.04 con el uso de cualquier tratamiento hormonal. Para los inductores de la ovulación en los que se incluye GCh, danazol y clomifeno el riesgo relativo fue de 1.12 y con el uso de citrato de clomifeno únicamente como inductor de la ovulación el riesgo relativo se calculó en 1.02. Con estos datos podemos observar un discreto incremento en el riesgo de desarrollar neuroblastoma en hijos de madres expuestas a algún tratamiento hormonal con ligero predominio de los inductores de la ovulación. El número de pacientes a tratar obtenido es 166, es decir, se necesitan 166 madres tratadas con estos medicamentos para que se pueda presentar 1 caso de neuroblastoma.

El segundo estudio analizado fue el llevado a cabo por J. Schwartzbaum en St. Jude Children's Research Hospital, en Memphis Tennessee, Estados Unidos, con el objetivo de encontrar relación entre el uso de medicamentos en las madres de forma prenatal o durante el embarazo, antecedentes de abortos y la presencia de cáncer infantil. Se incluyeron como casos pacientes tratados en dicha institución durante 7 años, con edad menor de 9 años y diagnóstico de neuroblastoma, la media de edad al diagnóstico fue de 1.6 años, 89% raza blanca, 50.5% sexo femenino. Se tomaron para ellos controles con diagnósticos de leucemia linfoblástica aguda, tumor de Wilms, leucemia no linfoblástica, linfoma Hodgkin y sarcomas, 54.2% sexo masculino, con un promedio de edad al diagnóstico de 3.8 años. Se calculó un riesgo relativo de 1.3 en los niños con antecedentes maternos de abortos y de 1.1 para los que tuvieron antecedente de uso de medicamentos de tipo hormonal durante el embarazo. Con lo que se deduce que el antecedente de abortos así como el uso de medicamentos de tipo hormonal durante el embarazo incrementa ligeramente el riesgo de padecer neuroblastoma entre los hijos de estas madres.

En el artículo publicado por A. Michaelk realizado en Nueva York, con el objetivo de encontrar factores prenatales, uso de medicamentos y su relación con neuroblastoma, se tomaron un total de 183 casos confirmados de neuroblastoma, edad promedio de 0 a 14 años, se tomaron 2 controles para cada caso, de la misma edad, sexo y estado de nacimiento. Se reporta como media de edad al diagnóstico de 18 meses y mayor frecuencia de infecciones vaginales durante el embarazo en el grupo de los casos, además de uso de medicamentos de tipo hormonal principalmente como tratamiento para esterilidad e infertilidad. Se calculó un riesgo relativo de 1.45 entre los que tuvieron antecedente de uso de hormonas sexuales como tratamiento durante el embarazo o previo a el sin especificar el motivo, el riesgo relativo para los que tuvieron como antecedente materno esterilidad fue de 1.8, y de 1.24 para los que usaron medicamentos de tipo hormonal como tratamiento de infertilidad. Por lo tanto este estudio nuevamente muestra un aumento en el riesgo de desarrollar neuroblastoma en los hijos de madres con antecedentes de infertilidad, esterilidad y uso de tratamientos de tipo hormonal, apoyando estudios o reportes previos en el que se mencionan que estos antecedentes aumentan el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer.

El último estudio analizado, realizado por A. Brinton y colaboradores en Dinamarca, con el objetivo de evaluar el riesgo de cáncer infantil en niños que fueron concebidos, posterior a uso de inductores de la ovulación. Se incluyeron mujeres danesas tratadas por infertilidad. Se evaluó la incidencia de cáncer infantil entre los hijos de estas mujeres, comparado con la población danesa. Al realizar el análisis de este artículo se encuentra un riesgo relativo de 1.15 con el uso de inductores de ovulación en general, lo cual muestra como en reportes previos un ligero incremento en el riesgo, la reducción del riesgo relativo fue negativo en 0.15 lo cual confirma que el uso de este tipo de medicamentos no reduce el riesgo de padecer neuroblastoma en los hijos de las madres expuestas. El cálculo del riesgo relativo cuando se investiga específicamente el uso de citrato de clomifeno es de 0.92 lo cual se puede traducir en una ligera disminución del riesgo contrastando con el primer reporte analizado en el cual se encuentra de forma contraria un ligero incremento en el riesgo con el uso específico de este medicamento. La reducción del riesgo relativo fue de 0.08 lo que significa una reducción del riesgo en el 8% de cada 100 madres que sean expuestas a este medicamento.

ANALISIS DESCRIPTIVO

En el siguiente apartado se hace una descripción de los artículos que cumplieron con nuestros criterios de inclusión pero que no se pudo realizar análisis estadístico por no contar con la información necesaria.

NEUROBLASTOMA:

El estudio realizado por J. Neglia en Estados Unidos, en el cual se realizó una revisión de registros de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en Minnesota, el cual tiene como objetivo, encontrar factores prenatales y perinatales relacionados con el desarrollo de neuroblastoma. Se incluyeron únicamente casos con diagnóstico de neuroblastoma, 52% fueron sexo masculino 45% femenino, media de edad fue de 9 meses, 95% de raza blanca, 8% en estadio I, 13% estadio II, 18% estadio III, 50% estadio IV, 11% estadio IV-S. Se asignaron 4 controles para cada caso de acuerdo a edad y sexo y del mismo estado al que pertenecían. No se encontró relación significativa con el desarrollo de neuroblastoma y sexo, raza, edad paterna, o complicaciones prenatales; tampoco se encontró relación significativa con antecedente de aborto. Dentro de los factores relacionados que se reportan en este estudio es la edad materna menor de 21 años o mayor de 35 años, peso al nacimiento mayor de 4kg y prematurez. No reportan como antecedente de importancia la presencia de esterilidad, infertilidad ni uso de tratamientos de reproducción asistida.

Estudio realizado en Israel por L. Lerner y colaboradores en la Unidad de Chaim Sheba Medical Center en Israel, en el cual se incluyeron niños obtenidos por fertilización in Vitro, con el objetivo de evaluar la incidencia de cáncer entre estos niños, se reportan un total de 332 niños nacidos por esta técnica, 49.7% sexo masculino y 50.3% sexo femenino la media de edad de seguimiento fue de 5.2 años, no se reporta ningún caso de cáncer durante el seguimiento de estos niños. Por lo que este estudio no apoya la relación de cáncer infantil, con el uso de esta técnica de reproducción asistida.

LEUCEMIAS:

De los 4 artículos encontrados relacionados con la presencia de leucemias y otros tipos de cáncer en la infancia en hijos de padres con antecedentes de infertilidad o esterilidad, así como tratamiento con técnicas de reproducción asistida; 2 fueron de cohorte y 2 de tipo casos y controles, en los cuales el objetivo fue determinar si existe un incremento en el riesgo de padecer cáncer en los niños concebidos por inseminación artificial, fertilización in Vitro y/o con el uso de inductores de la ovulación.

Estudio publicado por K. Burger y colaboradores realizado en Holanda en el cual se tomó como muestra niños concebidos por alguna técnica de reproducción asistida o de forma natural. Se realizó un cuestionario a las madres de estos niños, en el cual se obtenía información sobre tipo de concepción, técnica de reproducción utilizada y ocurrencia de cáncer infantil en los productos. En caso de respuesta positiva para cáncer infantil este caso se verificó en los registros nacionales de cáncer. Los resultados encontrados fueron que existió mayor número de embarazos múltiples así como nacimientos pretermino entre los niños obtenidos por alguna técnica de reproducción asistida, comparados con los obtenidos de forma natural. Se reportan un total de 16 casos de cáncer entre las 2 cohortes de los cuales, 7 fueron en el grupo de infertilidad y 9 en el grupo concebido de forma natural, siendo la leucemia el tipo de cáncer mas frecuente. Por lo que no se encuentra mayor riesgo de padecer cáncer infantil entre los niños obtenidos por algún método de reproducción comparado con los obtenidos de forma natural.

En el artículo presentado por Y. Berght y colaboradores realizado en Suecia en el cual se investigó la presencia de malformaciones, cáncer y muerte entre los niños obtenidos por fertilización in Vitro comprado con la población general. Se obtuvieron los datos de lo registros de clínicas de infertilidad, los registros de nacimiento y los registros de cáncer de Suecia. Dentro de los resultados encontrados, se reporta al igual que en otros estudios del mismo tipo, mayor numero de nacimientos pretermino entre los niños obtenidos por IVF, que entre la población general, no se encontró incremento en el cáncer infantil en el grupo de IVF comparado con el grupo control, pero si se reporta incremento en la presencia de malformaciones congénitas, en las cuales se incluyen defectos del tubo néural y atresia esofágica principalmente, por lo que este estudio no apoya mayor numero de casos de cáncer infantil entre los hijos de madres que se sometieron a fertilización in Vitro.

En el estudio realizado por A. Kayes en Minnesota a través de la revisión de los registros de oncología pediátrica del estado, se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda. Se usaron 4 controles sanos, en ambos grupos se investigo sexo, raza, edad gestacional y peso al nacer y en las madres numero de hijos vivos, abortos, complicaciones en el embarazo y procedimientos quirúrgicos relacionados. En los casos se encontró en el 17%, edad materna avanzada así como antecedente de periodos intergenésicos mayores de 5 años en la mayoría de los casos y antecedentes de abortos previos, principalmente en aquellos con diagnóstico antes de los 2 años. De esta forma este estudio asocia el antecedente materno de abortos previos y la edad materna mayor de 35 años con leucemia linfoblástica aguda.

El estudio realizado por A. Ross, llevado a cabo en Estados Unidos con el objetivo de determinar eventos específicos en la historia reproductiva materna y características del nacimiento de los niños con diagnóstico de leucemia. Realizaron 3 grupos, en los cuales se examinaron casos con diagnóstico de leucemia linfoblástica en menores de 18 meses, casos con leucemias de tipo mieloides y casos con diagnóstico de leucemia linfoblástica menores de 15 años, asignaron 2 controles sanos para cada caso. En todos los grupos se investigo historia reproductiva materna, abortos, mortinatos, uso de medicamentos y características del nacimiento, sexo, numero de hijo, peso al nacer. No reportan asociación con edad materna avanzada en ningún grupo, la mayoría de los casos fueron del sexo femenino, se reporta mayor numero de casos con antecedente de peso al nacimiento mayor de 4kg, principalmente en el grupo de LAM. Tampoco encuentran asociación con historia prenatal de abortos o amenazas de aborto.

DISCUSION

Los eventos que se presentan durante la etapa perinatal, tienen una relación estrecha con los resultados esperados en la vida en lo que a salud se refiere. Como se ha descrito previamente en esta revisión de la literatura, existen múltiples factores que intervienen y que deben conjugarse para lograr que un embarazo llegue a su fin de forma exitosa y que de él se obtenga un producto sano. Desde los factores antenatales en los que intervienen la salud de ambos progenitores, su edad y por ende su capacidad reproductiva, hasta la capacidad materna de mantener el producto logrado con el fenómeno de la reproducción, en un ambiente intrauterino propicio para el adecuado desarrollo fetal. Cuanto en los padres se presentan alteraciones que impiden de alguna forma una adecuada capacidad para reproducirse podemos pensar que ya aun antes de la fecundación existen factores negativos que se oponen para que se pueda lograr de forma adecuada una gestación exitosa y por lo tanto se corre el riesgo de alteraciones de cualquier tipo en el producto.

Con el desarrollo de conocimientos en el área de la medicina que se han logrado en el último siglo el ser humano ha sido capaz de modificar su entorno y tratar padecimientos que en épocas pasadas eran imposibles de solucionar, trayendo esto consigo una mayor esperanza de vida y por lo tanto presentándose de forma mas frecuente padecimientos que en otro tiempo se consideraban raros, como es el caso del cáncer infantil, el cual en nuestro país se ha convertido en la segunda causa de muerte entre los niños de 5 a 14 años, siendo ya un problema de salud pública (1,2,3).

Está bien establecida la relación de diversos factores que predisponen al desarrollo de cáncer en la infancia, siendo los de tipo genéticos (4, 5, 6,7) y los ambientales los principales (8, 9, 10, 11,12). Un ejemplo claro de esto es la asociación con exposición a rayos X in útero y la leucemia infantil, o la exposición materna a ciertos medicamentos como el diethylestilbestrol y la presencia de carcinoma de células claras de vagina en las hijas de estas mujeres (29). Pero aun no se encuentra muy clara la correlación que existe entre ciertos tipos de neoplasias que se presentan durante la infancia y la exposición a ciertos medicamentos durante la etapa perinatal o incluso si las dificultades para reproducirse que se pueden presentar en algunos de los padres de estos niños, pueden ser los factores que potencien el riesgo de padecer cáncer en la infancia o incluso los tratamientos a los que se sujetan para lograr un embarazo.

En la revisión cualitativa de la literatura que realizamos, se encontraron múltiples estudios en los que se describe incremento del riesgo de embarazos múltiples, prematuridad, peso bajo, riesgo de malformaciones principalmente a nivel de sistema nervioso central, tubo digestivo, cardíacas y genitourinarias, así como la presencia de mayor frecuencia de aberraciones genéticas en los hijos de padres con antecedentes de infertilidad y esterilidad que además se sometieron a distintos tipos de tratamientos a base de medicamentos hormonales como inductores de la ovulación o incluso técnicas de reproducción asistida como fertilización in Vitro o inyección intracitoplásmica de espermatozoides (13,21,25,27,28). Reportándose además en algunos estudios riesgo incrementado de padecer cáncer en los hijos de estas parejas, principalmente en las que se usan medicamentos de tipo hormonal, ya sea como inductores de la ovulación siendo estos usados como tratamiento mismo o previo al uso de alguna técnica de reproducción asistida.

Se pueden encontrar en la literatura reportes que muestran la presencia de ciertos tipos específicos de cáncer infantil, asociados al uso de este tipo de tratamientos como es el caso del neuroblastoma el cual se reporta fuertemente asociado al uso de medicamentos de tipo hormonal principalmente a los inductores de la ovulación, que en muchos artículos lo relacionan con el citrato de clomifeno principalmente, pero que en esta revisión de la literatura no se encuentra riesgo incrementado con el uso de este medicamento pero sí con el uso de otros (12,20,29,30,33,34,36,49.) También se reporta la presencia de otro tipo específico de cáncer infantil, por muchos el más frecuente como lo es la leucemia asociada a antecedentes maternos de abortos previos y en algunos casos relacionada también con edad materna avanzada.

CONCLUSIONES

- En los niños obtenidos de embarazos, donde se utilizaron tratamientos a base de medicamentos de tipo hormonal como inductores de la ovulación y de técnicas de reproducción asistida como fertilización in Vitro o la inyección Intracitoplásmica de esperma, existe aumento en la frecuencia nacimientos prematuros del 1 al 1.8 %, bajo peso al nacer del 1.2%, defectos del tubo neural del 5%, cardiopatías y alteraciones renales del 4.4% y aberraciones cromosómicas numéricas o estructurales del 3%.
- En la literatura mundial existen pocos reportes con el nivel de evidencia necesario y adecuada realización para sustentar que las técnicas de reproducción asistida como fertilización in Vitro, inseminación artificial y la inyección intracitoplásmica de esperma incrementan el riesgo de padecer algún tipo de cáncer durante la infancia en los niños obtenidos por medio de ellas.
- El uso de medicamentos de tipo hormonal de forma prenatal como tratamiento para esterilidad como inductores de la ovulación o en el periodo perinatal como tratamiento de infertilidad incrementa el riesgo de desarrollar neuroblastoma en los niños obtenidos de estos embarazos.
- El antecedente de infertilidad, principalmente abortos de repetición se ha encontrado como un factor asociado con el desarrollo de leucemias, con mayor frecuencia la de tipo linfoblástica aguda en los hijos de estas mujeres.
- Se requiere la realización de mas estudios que cuenten con el nivel de evidencia suficiente y que además sean realizados con el mas estricto apego a las normas metodológicas, para poder determinar si el uso de técnicas de reproducción asistida como tratamiento para la esterilidad e infertilidad incrementan o no el riesgo de padecer cáncer en los niños obtenidos mediante ellas.

Título	Autor, País	Tipo de Estudio	Objetivo	Características de la muestra	Tamaño de la muestra	Intervención	Tipo de cáncer	Resultados	Conclusiones	Nivel de Eviden
Hormone and fertility drug use and the risk of neuroblastoma: A report from Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group.	Okhan F. Smith J. Cook M. Am J Epidemiol 1999; 150: 930-938. EUA y Canadá.	casos y controles.	Determinar la si el uso de hormonas sexuales como tratamiento para infertilidad es un factor de riesgo para el desarrollo de neuroblastoma, entre los hijos de las madres expuestas.	Casos: pacientes menores de 10 años con diagnóstico reciente de neuroblastoma Controles: niños sanos de la misma edad.	Casos: 538. M: 56.4% F: 44.6% Controles: 538. M: 40.8% F: 59.2%	Medicamentos de tipo hormonal como inductores de la ovulación	neuroblastoma.	Se encontró un aumento discreto de riesgos de padecer neuroblastoma con el uso de medicamentos hormonales como inductores de la ovulación, el riesgo con el uso de citrato de clomifeno es prácticamente igual al encontrado en la población en general	Este estudio en general no indica una clara relación entre el uso de hormonas sexuales particularmente anticonceptivos orales o medicamentos para la infertilidad y el incremento de riesgo de neuroblastoma, ni el uso de citrato de clomifeno previo al embarazo se asoció con el incremento del	C
Influence of Mother's prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child.	Schwartzbaum. Am J Epidemiol 1992; 135: 1338-1367. EUA.	Casos y controles	Determinar si existe el riesgo de padecer neuroblastoma en los hijos de madres que tienen antecedentes de consumo prenatal de medicamentos. Y si este riesgo es de carácter hereditario ó esporádico.	Casos: niños con diagnóstico de neuroblastoma. Controles: niños con diagnóstico de otros tipos de cáncer.	Casos: 101. F: 50.5% M: 49.5% Controles: 600. F: 45.8% M: 54.2%	Historial de abortos. Uso de medicamentos de tipo Hormonal Durante el embarazo	neuroblastoma	Mediana de edad de diagnóstico: Casos: 1.8 años. Controles: 3.8 años. Historia de abortos o morfinato y uso de medicamentos de tipo hormonal fue mayor en el grupo de casos	Este estudio se encuentra asociación entre el antecedente de abortos previos y el uso de medicamentos de tipo hormonal con la presencia de neuroblastoma entre los hijos de estas madres.	C

Título	Autor, Fuente, País	Tipo de Estudio	Objetivo	Características de la muestra	Tamaño de la muestra	Intervención	Tipo de cáncer	Resultados	Conclusiones	Evidencia
Oral Health status Medication drugs and risk of neuroblastoma	A. Michalek, G. Burk, P. Nuccia, Am J Epidemiol 1996; 143: 996- 1001	Casos y controles	Factores prenatales Uso de medicamentos y riesgo de neuroblastoma	Casos: niños menores de 15 años con diagnóstico de neuroblastoma. Controles: Niños sanos de la misma edad	Casos: 183. M: 54%. F: 46%. Controles: 372. M: 54%. F: 46%.	Uso de medicamentos de tipo hormonal	neuroblastoma	Se encontró aumento con mayor frecuencia el antecedente de infertilidad o esterilidad en los padres de los controles, así como aumento en el riesgo con los que utilizaron además medicamentos de tipo hormonal como tratamiento	Este estudio apoya que el uso de medicamentos de tipo hormonal aumenta el riesgo de padecer neuroblastoma asociado con antecedentes de esterilidad y en los padres.	C
Childhood tumor risk after treatment with ovulation stimulating drugs.	Brinton A, Kruger S, Birthe L. Fertil Steril 2004; 81: 1083- 1091. Dinamarca	cohorte	Determinar el riesgo de cáncer entre lo niños concebidos posterior al uso de medicamentos estimulantes de la ovulación.	Niños nacidos del grupo de mujeres tratadas por infertilidad en Dinamarca.	34 277 niños nacidos de estas madres.	Medicamentos hormonales como Estimulantes de la ovulación.	neuroblastoma	De los niños nacidos de madres tratadas por infertilidad se reportaron 51 casos con diagnóstico de neuroblastoma encontró ligero aumento en el riesgo para los pacientes que tiene antecedente de tratamiento con inductores de la ovulación en general, pero se reporta una disminución con el uso de citrato de domifeno.	Se encontró un ligero aumento en el riesgo de cáncer infantil, relacionado con el uso de medicamentos para tratamiento de infertilidad. No hay aumento de riesgo con el uso de citrato de domifeno.	B

Título	Autor, Fuente, País	Tipo de Estudio	Objetivo	Características de la muestra	Tamaño de la muestra	Intervención	Tipo de cáncer	Resultados	Conclusiones	Evidencia
Prenatal and Perinatal Risk Factors for Neuroblastoma: A Case-Control Study	Joseph P. Neglia M., Antony Smithson M., Cancer 1988; 61: 2202-2206. EUA	Casos y Controles.	Investigar los factores de riesgo perinatal y prenatal para el desarrollo de neuroblastoma.	Casos: Pacientes menores de 6 años con diagnóstico de neuroblastoma y antecedente de infertilidad en los padres. Controles: niños sanos sin antecedentes paternos de infertilidad de la misma edad de los casos	61: casos. M: 54% F: 46% 204: Controles.	Historial de abortos, uso de medicamentos	neuroblastoma	Proporción de pérdidas fetales previas en grupo de casos 13.9%. Grupo de controles 25.5%. no se encontraron medicamentos asociados a los casos	Las madres de los casos reportan una historia de pérdidas fetales previas de menor que los controles. Este estudio no demuestra asociación entre edad materna, peso, edad gestacional o historia de abortos o uso de medicamentos con el desarrollo de neuroblastoma	C
The risk for cancer among children of women who underwent in Vitro fertilization	Lerner L., Toren A., Chetrit A., Modan B., Cancer 2000; 86: 2846-2847. Israel.	Cohorte	Valorar la incidencia de cáncer pediátrico en un grupo de niños nacidos después de fertilización in Vitro.	Niños nacidos de mujeres que fueron sometidas a fertilización in Vitro	332 niños nacidos por IVF. M: 52% F: 46%	Fertilización in Vitro.	No específica	Durante el periodo de estudio nacieron 332 niños a través de IVF. No se observaron casos de cáncer entre el grupo de estudio con respecto a 1.7 casos que eran esperados.	La asociación entre cáncer infantil e IVF no ha podido ser aclarada con este estudio ya que se considera un grupo muy pequeño, requiriéndose estudios con grupos mayores de pacientes para el seguimiento.	B

Título	Autor, Fuente, País	Tipo de Estudio	Objetivo	Características de la muestra	Tamaño de la muestra	Intervención	Tipo de cáncer	Resultados	Conclusiones	Evidencia
Children born after fertility treatment, including in Vitro fertilisation, were not at increased risk of childhood cancer.	Burger K. Van Leeuwen J. Hum Reprod 2001; 10: 2461-2468. Holanda	Cohorte	Determinar el riesgo de cáncer en los hijos de mujeres tratadas con TRA.	Niños hijos de madres infértiles concebidos por medio de IVF, estimulación ovárica.	17 000 niños IVF: 96 % Inseminación artificial: 10 % Inductores de ovulación: 6 %	IVF. Estimulación ovárica. Inseminación artificial.	No específica	38 % fueron productos de embarazos múltiples. Un total de 16 casos de cáncer infantil en relación de 15.6 para la población en general. El tipo más común de cáncer fue la leucemia.	Comparados con la población general los niños nacidos de madres con problemas de fertilidad no tuvieron un riesgo incrementado de cáncer infantil.	B
Deliveries and children born after in Vitro fertilisation in Sweden 1982 - 1995: A retrospective cohort study.	Bergh T. Erikson A. Hillensjö T. Nygren K. Wennertholm U. Lancet 1999; 354: 1579-1585. Suecia.	Cohorte	Investigar la presencia de malformaciones, o cáncer en niños nacidos por TRA comparados con la población general.	Niños nacidos por IVF.	Niños nacidos por IVF: 5856. Todos los niños nacidos en ese periodo: 1 505 724.	Fertilización in Vitro.	No específica	Nacimientos múltiples en el 27 %, mayor número de nacimientos pretermino. 27.4 % con peso bajo. Mortalidad perinatal 1.0 % comparada con 1.1 % de la población general. 5.4 % con malformaciones congénitas. Predominando defectos del tubo neural y esofágicos. No se encontró incremento en cáncer durante la infancia.	Se encuentran más factores de morbilidad relacionados con los pacientes nacidos por IVF, comparados con la población general, encontrándose mayor número de nacimientos múltiples, o prematuros o disretos aumento en la presencia de malformaciones congénitas. No se encuentra incremento en el cáncer infantil.	B

Título	Autor, Fuente, País	Tipo de Estudio	Objetivo	Características de la muestra	Tamaño de la muestra	Intervención	Tipo de cáncer	Resultados	Conclusiones	Bidenda
Maternal Reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia.	A. Kaye, L. Robinson. Cáncer 1991;88: 1361-1365.	Casos y controles	Examinar la relación entre factores prenatales y perinatales y la presencia de LLA.	Casos: Niños con diagnóstico de LLA. Controles: Niños sanos, de la misma edad y sexo.	Casos: 800. M: 65.5% F: 44.5% Controles: 1336	Historia de abortos	Leucemia linfoblástica aguda.	19.8% de los casos reportaron antecedente de abortos previos, 0.4% 1 aborto previo, 4.2% más de 1. También se encuentra mayor porcentaje de hijos obtenidos de embarazos con períodos intergenésicos mayores de 5 años.	Se encuentra un riesgo incrementado de padecer LLA en los niños con antecedentes maternos de abortos previos principalmente cuando se encuentran 2 o más.	C
Evaluating the relationships among maternal reproductive history birth characteristics and infant leukemia.	A. Ross, D. Potter. Ann. Epidemiol 1997; 7: 172-179.	Casos y controles	Determinar los factores potenciales de riesgo para leucemia infantil.	Casos: Niños con diagnóstico de leucemia. Controles: Niños sanos de la misma raza, edad.	Casos: 303. M: 43.2% F: 56.8% LAL: 181. LAM: 115 Otras: 7. Controles: 468. M: 64.3% F: 46.7%	Historial de abortos	Todas las leucemias.	Se reportó mayor porcentaje de sexo femenino en el grupo de casos. La edad materna avanzada no fue un factor determinante en este estudio. Se reporta mayor porcentaje de casos con antecedente de abortos previos comparados con los controles, principalmente en los menores de 2 años al diagnóstico.	La historia de abortos previos como antecedente es un factor asociado con el desarrollo de leucemia en la infancia, principalmente en los casos en los que el diagnóstico se realizó en menores de 2 años.	C

GLOSARIO

SNC	=	Sistema nervioso central.
TRA	=	Técnicas de reproducción asistida.
IVF	=	Fertilización in Vitro.
ICSI	=	Inyección intracitoplásmica de espermatozoides.
WAGR	=	Tumor de Wilms, aniridia, Alteraciones genitourinarias y retraso psicomotor.
LH	=	Hormona luteinizante.
FSH	=	Hormona folículo estimulante.
GCh	=	Gonadotropina coriónica humana.
LLA	=	Leucemia linfoblástica aguda.
LAM	=	Leucemia mieloide aguda.

BIBLIOGRAFIA

1. Linet MS, Ries LAG, Smith MA, et al, Cancer surveillance Series: Recent Trends in Childhood Cancer. Incidence and Mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1051-57.
2. Rivera Luna R. Conceptos generales del cáncer en México en: *Oncología Pediátrica. Conceptos Básicos y Clínicos*. Rivera Luna R editor. México, Intersistemas, 2002, Pág. 1-14.
3. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México, Morbilidad-Regionalización 1993-1996 y mortalidad, tendencias 1985-1995. México. Secretaría de Salud. Dirección de Epidemiología, 1998.
4. Peralta-Zaragoza O, Bahena-Román M. Y col. Regulación del ciclo celular y desarrollo de cáncer: Perspectivas terapéuticas. *Rev. Salud Pública de Méx.* 1997; 39:451.
5. Knudson AG. Retinoblastoma a prototypic hereditary neoplasm. *Semin Oncol* 1978; 5:57.
6. Pérez-Vera P, Mujica-Sánchez M, Carnevalle A, Rivera-Luna R. et al. Cytogenetic in Acute Lymphoblastic Leukemia in Mexican Childrens. An Institutional Experience. *Archives Medical Research* 2001; 32: 202.
7. Maurer J, Janssen JW, Thiel E, et al. Detección of Chimeric BCR-ABL genes in acute lymphoblastic Leukemia by the polymerase chain reaction. *Lancet* 1991; 337: 1055.
8. Del Castillo-Ruiz V, Pérez-Vera P, Blanco-Ibáñez B. Genética y Cáncer en Pediatría en: *Oncología Pediátrica. Conceptos Básicos y Clínicos*. Rivera Luna R editor. México, Intersistemas, 2002, Pág. 103-135.
9. Pasatori AC, Consanni D, Tironi A, Zochetti C, Fini A, Berstazzi PA, Cancer in a young population in a dioxin- contaminated area. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 1010.
10. Leal-Leal C, Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, et al. Metastatic retinoblastoma, therapeutic experience with 74 patients in single institution. *Proc ASCO* 17, 554a, 1998.
11. Otake M, Schull WJ, Yoshimaru H. A review of radiation -related brain damage in the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J radiat Biol* 1998; 74: 159-71.
12. Schwartzbaum J et al. Influence of the Mother's prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1358-1367.
13. Isaksson R, Tiitinen A. Present concept of unexplained infertility. *Gynecol Endocrin* 2004; 18: 278- 290.
14. Healy D, Trounson, A, Andersen A. Female Infertility: Causes and treatment. *Lancet* 1994; 343: 1539- 1544.

15. Kolettis P. Evaluation of sub fertile man. *Am Fam Physic* 2003; 67: 2165-2172.
16. Kretser D. Male Infertility. *Lancet* 1997; 349.
17. Aittomaki Bergh K, Hazekamp J. Genetic and assisted reproduction technology. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 463- 473.
18. Munné S. Analysis of chromosome segregation during preimplantation genetic diagnosis in both male and female translocations heterozygotes. *Cancer* 2005; 38: 450-459.
19. Hamish W, Wallace B. Ovulation induction, assisted conception and childhood cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 725-726.
20. Olshan A, Smith J, Cook M. Hormone and fertility Drug Use and the risk of neuroblastoma: A report from the children's cancer group and the pediatric oncology group. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 930- 938.
21. Wilson E. Assisted Reproductive Technologies ad Multiple Gestations. *Clinic Perinatol* 2005; 32: 315- 328.
22. Verbeckmoes S, Soom A, Kruif A. Intra-uterine Insemination in Farm Animals and Humans. *Reprod Dom Anim* 2004; 39: 195- 204.
23. Schoysman S. In Vitro Fertilization. *Horm Res* 2001; 55: 46- 51.
24. Jansen R. Benefits and challenges brought by improved results from in vitro fertilization. *Intern Med J* 2005; 35: 108- 117.
25. Schieve L, Rasmussen S, Buck G. Are Children Born After Assisted Reproductive Technology at Increased Risk for Adverse Health Outcomes?. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 1154- 1162.
26. Jackson A, Gibson K, Wu Y, Croughan M. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 551-562.
27. Rubio C, Pehlivan T, Simón C. Embryo Aneuploidy Screening for Unexplained Recurrent Miscarriage. *AJRI* 2005; 53: 159- 165.
28. Lidgaard O, Pinborg A, Nyboe A. Imprinting disorders after assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2006; 18: 293- 296.
29. Neglia J, Anthony W, Guderson P, King F. Prenatal and perinatal risk factors of neuroblastoma: A case- control study. *Cancer* 1988; 61: 2206- 2206.
30. Lerner- Geva L, Toren A, Chetrit A. The risk for cancer among children of women who underwent in Vitro fertilization. *Cancer* 2000; 88: 2845- 2847.
31. Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T. Prenatal and postnatal histories of very low birth weight infants who Developer hepatoblastoma. *Pediatr intern* 1999; 41: 82- 89.
32. Ludwig A, Sutcliffe G, Diedrich K. Post-neonatal health and developmental of children born after assisted reproduction: a systematic review of controlled studies. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol* 2006; 127: 3- 25.
33. White L, Giri N. Neuroectodermal tumours in children born after assisted conception. *Lancet* 1990; 336: 1577.

34. Mandel M, Toren A, Rechavi G. Hormonal treatment in pregnancy: A possible risk factor for neuroblastoma. *Med Ped Oncol* 1994; 23: 133-135.
35. Venn A, Healy D, Mclanchlan R. Cancer risks associated with diagnosis of infertility. *Res Clin Obstet Gynecol* 2003; 17: 343- 367.
36. Michalek A, Buck G, Nasca P. Gravid health status, medication use and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 996- 1001.
37. Kaye S, Robison L, Smithson W. Maternal Reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991; 68: 1351- 1355.
38. Ross J, Potter J, Shu X. Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: A report from the children's cancer group. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 172- 179
39. Neglia J, Robinson L. Epidemiology of the childhood acute leukemia. *Pediatr Clin N Am* 1988; 35: 675- 692.
40. Lightfoot T, Roman E. Causes of childhood leukemia and lymphoma. *Toxicol and Pharmacol* 2004; 199: 104- 117.
41. Mau C, Juul A, Loft A. Children conceived after intracytoplasmic sperm injection (ICSI): Is there a role for the pediatrician?. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1238- 1244.
42. J. Gambone. Are adverse pregnancy and fetal outcomes more common with assisted reproductive technologies? What should patients be told?. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 1: 123- 133.
43. Ayhan A, Coskun M, Celik H, Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1104- 1111.
44. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T. Deliveries and children born after in vitro fertilisation in Sweden 1982- 95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 6: 1579- 1585.
45. A. Sitcliffe. The long- term paediatric outcomes of assisted reproductive therapies. *International Congress Series* 2004; 1266: 359- 366.
46. Burger K, Leeuwen V. Children born after fertility treatment, including in vitro fertilization, were not at increased risk of childhood cancer. *Hum Reprod* 2001; 16: 2451- 2458.
47. Doyle P, Bunch K, Draper G. Cancer incidence in children conceived with assisted reproduction technology. 1998; 352: 452- 453.
48. Raimondi S, Pedotti P, Taioli E. APIKIDS: A cohort of children born after assisted reproductive technologies. *Paediatr perinat epidemiol* 2006; 20: 411- 415.
49. Brinton A, Kruger S, Thomsen B. Childhood tumor risk after treatment with ovulation stimulating drugs. *Fertil and Steril* 2004; 81: 1083-1091.
50. Kallen B, Funstrom O, Nygren K. In vitro fertilization in Sweden: child morbidity. *Fertil and Steril* 2005; 84: 605- 610.

ANALIZADOS EN LA REVISION

1. Olshan A, Smith J, Cook M, Grufferman S. Hormone and fertility Drug use and the risk of neuroblastoma: A report from the children's cancer group and the pediatric oncology group. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 930-938.
2. Schwartzbaum J. et al. Influence of the Mother's prenatal drug consumption on risk of neuroblastoma in the child. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 1358-1367.
3. Michalek A, Buck G, Nasca P. Gravid health status, medication use and risk of neuroblastoma. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 996- 1001.
4. Brinton A, Kruger S, Thomsen S. Childhood tumor risk after treatment with ovulation stimulating drugs. *Fertil and Steril* 2004; 81: 1083-1091.
5. Neglia J, Anthony W, Guderson P, F. King. Prenatal and perinatal risk factors of neuroblastoma: A case- control study. *Cancer* 1988; 61: 2206-2206.
6. Lerner L, Toren A, Chetrit A. The risk cancer among children of women who underwent in vitro fertilization. *Cancer* 2000; 88: 2845- 2847.
7. Burger K, Leeuwen L. Children born after fertility treatment, including in vitro fertilization, were not at increased risk of childhood cancer. *Hum Reprod* 2001; 16: 2451- 2458.
8. Bergh T, Ericson A, Hillensjo T. Deliveries and children born after in vitro fertilisation in Sweden 1982- 95: a retrospective cohort study. *Lancet* 1999; 6: 1579- 1585.
9. Kaye S, Robison L, Smithson W. Maternal Reproductive history and birth characteristics in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1991; 68: 1351- 1355.
10. Ross J, Potter J, Shu X. Evaluating the relationships among maternal reproductive history, birth characteristics, and infant leukemia: A report from the children's cancer group. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 172- 179.