

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Indicios de mayor riesgo de neoplasia hematológica en nacidos por reproducción asistida

Aizpurua Galdeano P¹, Rodríguez-Salinas Pérez E²

¹CS Ondarreta. San Sebastián (España).

²CS Colmenar Viejo Norte. Colmenar Viejo. Madrid. (España).

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

Palabras clave en inglés: neoplasms; epidemiology; reproductive techniques, assisted; adverse effects; registries.

Palabras clave en español: neoplasias; epidemiología; técnicas reproductivas asistidas; efectos adversos; sistemas de registros.

Fecha de recepción: 11 de mayo de 2016 • **Fecha de aceptación:** 16 de mayo de 2016

Fecha de publicación del artículo: 25 de mayo de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:29.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aizpurua Galdeano P, Rodríguez-Salinas E. Indicios de mayor riesgo de neoplasia hematológica en nacidos por reproducción asistida. Evid Pediatr. 2016;12:29.

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: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:29](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:29)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

Indicios de mayor riesgo de neoplasia hematológica en nacidos por reproducción asistida

Aizpurua Galdeano P¹, Rodríguez-Salinas Pérez E²

¹CS Ondarreta. San Sebastián (España).

²CS Colmenar Viejo Norte. Colmenar Viejo. Madrid. (España).

Correspondencia: Pilar Aizpurua Galdeano, 19353pag@gmail.com

Artículo original: Reigstad MM, Larsen IK, Myklebust TÅ, Røsbak TE, Oldereid NB, Brinton LA, et al. Risk of cancer in children conceived by assisted reproductive technology. *Pediatrics*. 2016;137:1-12.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los nacidos mediante reproducción asistida tienen mayor riesgo de algunas neoplasias hematológicas, aunque no de cáncer global.

Comentario de los revisores: el escaso aumento del riesgo de leucemias y linfoma de Hodgkin, junto a la diferente edad de seguimiento de ambas cohortes, restan calidad de evidencia a los resultados del estudio. Se precisan más pruebas antes de atribuir efecto carcinogénico a las técnicas de reproducción asistida.

Palabras clave: neoplasias: epidemiología; técnicas reproductivas asistidas: efectos adversos; sistemas de registros.

There are some evidences of increased hematologic cancer's risk in those born by assisted reproduction

Abstract

Authors' conclusions: there is an increased risk of some haematologic cancer in children born by assisted reproductive techniques but not in overall cancer.

Reviewers' commentary: the small increased risk of leukemia and Hodgkin lymphoma, as well as the notable difference in the age tracking cohorts, reduces the study's quality of evidence. More studies are needed before attributing carcinogenic effect to assisted reproductive techniques.

Key words: neoplasms: epidemiology; reproductive techniques, assisted: adverse effects; registries.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar el riesgo de cáncer en nacidos tras técnicas de reproducción asistida (TRA) respecto al de nacidos sin ellas.

Diseño: estudio de cohortes retrospectivo realizado mediante fusión de registros estadísticos (*record linkage*).

Emplazamiento: estudio poblacional de Noruega.

Población de estudio: todos los niños nacidos en Noruega desde el 1 de enero de 1984 al 31 de diciembre de 2011, registrados obligatoriamente en el Registro Médico de Nacimientos (RMN), donde constan datos específicos respecto al uso de TRA y tipo: fertilización convencional *in vitro*, inyección intracitoplasmática u "otras".

Evaluación del factor de riesgo: TRA: definidas como técnicas que implican el procesamiento *in vitro* de ovocitos, espermatozoides o embriones humanos con el propósito de producir una gestación. Todos los sujetos registrados en el RMN como concebidos mediante TRA constituyen la cohorte de expuestos (CE) y el resto la de no expuestos (CN).

Medición del resultado: se contabilizaron los datos de incidencia de cáncer en el Registro Nacional de Cáncer (RNC) mediante los códigos correspondientes a los 12 principales grupos de la Clasificación Internacional de Cáncer Infantil. Se hizo un análisis de subgrupos en leucemias, linfomas y neoplasias del sistema nervioso central. Cruzando los datos de ambos registros (RMN y RNC), gracias a la asignación de un número de identificación único para cada habitante de Noruega, se obtuvieron las incidencias en ambas cohortes. Mediante la regresión de Cox se calcularon cocientes de

riesgo instantáneos (HR) con su intervalo de confianza del 95% (IC 95). Se hizo un análisis estratificado según tipo de TRA. Se realizaron modelos de ajuste para variables de confusión (década, región, edad materna, género, orden fratría) e intermedias (peso y edad gestacional) sugeridas por la bibliografía.

Resultados principales: tras excluir a 2685 por falta de datos, 1 628 658 sujetos son la población de estudio: 25 782 la CE y el resto la CN. El seguimiento fue de 205 529 personas/año en CE y de 21 807 108 en CN. En CE, 49 sujetos desarrollaron algún cáncer frente a 4414 en la CN. La edad mediana al diagnóstico fue significativamente menor en CE (3,2 frente a 8,8 años). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia global de cáncer entre ambas cohortes: HR: 1,21 (IC 95: 0,9 a 1,63). Por grupos diagnósticos, solo se hallaron diferencias significativas con el modelo ajustado en leucemias, con un mayor riesgo en CE: HR 1,67 (IC 95: 1,02 a 2,73). Por subgrupo de leucemia, solo se detectó mayor riesgo en la leucemia mieloide aguda: HR 2,63 (IC 95: 1,04 a 6,64) y otras leucemias diferentes a aguda linfocítica: HR 5,13 (IC 95: 1,5 a 7,60). Aunque para el grupo de linfomas no se apreciaron diferencias globales, sí se hallaron para el linfoma de Hodgkin (mayor en CE) con HR de 3,63 (IC 95: 1,12 a 11,72). No se apreciaron diferencias significativas en los demás grupos diagnósticos de cáncer. El análisis estratificado según tipo de TRA, género o edad materna no aportó diferencias significativas entre CE y CN.

Conclusión: la concepción mediante técnicas de reproducción asistida se asocia a un mayor riesgo de leucemias y linfoma de Hodgkin, aunque no de cáncer en general. Es posible que al ser más joven la CE solo se detecten diferencias en los cánceres de más precoz aparición, como leucemias, y con un mayor seguimiento afloran diferencias en la incidencia global de cáncer.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: fondos de la Universidad de Oslo e Instituto Nacional del Cáncer.

VALORACIÓN CRÍTICA

Justificación: a partir de 1978, fecha en que nació el primer “bebé probeta”, millones de niños han sido concebidos en el mundo mediante TRA. De forma paralela, ha aumentado el interés de los investigadores sobre los efectos que las TRA puedan tener en el desarrollo y la salud de los niños, y en concreto, sobre la incidencia de cáncer.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio poblacional de un país europeo realizado mediante fusión de bases de datos. En este tipo de estudios, la exactitud de los registros es siempre una posible causa de sesgos.

La población de estudio, la exposición y el efecto están claramente definidos. Existen pocas pérdidas (0,2%). Sin embargo, el 56% de los niños del grupo TRA nacieron entre 2004 y 2011 frente al 29% del grupo no-TRA, lo que hace que, proporcionalmente, más niños del grupo TRA se hayan seguido durante menos años y que la edad en la que desarrollaron el cáncer los niños del grupo TRA sea muy inferior (3,2 [IC 95: 1,9 a 7,7] frente a 8,8 [IC 95: 3,1 a 17,4]). La medición de la exposición y efecto son correctas y existe control de la relación temporal. El análisis es adecuado y se han tenido en cuenta los factores de confusión e intermedios conocidos.

Importancia clínica: este estudio no ha encontrado un mayor riesgo de cáncer (cualquier tipo) entre los niños concebidos mediante TRA y no-TRA.

Sin embargo, sí se encontró un mayor riesgo de leucemias (HR 1,67; IC 95: 1,02 a 2,73, número necesario para dañar* [NND] 2344; IC 95: 908 a 78 520) a expensas, sobre todo, de un aumento de leucemia mieloide aguda. También se encontró un mayor riesgo de presentar linfoma de Hodgkin (HR 3,63; IC 95: 1,12 a 11,72), aunque este último resultado debe tomarse con precaución por el pequeño número de casos.

Respecto al riesgo de leucemias, por el tipo de estudio (observacional) y el tamaño del efecto pequeño (HR <2), podemos considerar la calidad de la evidencia que ofrece este estudio como moderada/baja.

Otros estudios sobre el tema presentan resultados contradictorios. Mientras en una revisión sistemática de 2013¹ el riesgo de padecer cáncer y leucemia fueron mayores entre los niños nacidos por TRA, otros estudios posteriores presentaron resultados negativos^{2,3}.

Aplicabilidad en la práctica clínica: este estudio muestra una falta de relación entre reproducción asistida y cáncer infantil, aunque sugiere un aumento de riesgo frente a dos tipos concretos de cáncer: leucemias y linfoma de Hodgkin. Sin embargo, teniendo en cuenta la calidad moderada/baja de la evidencia que proporciona y el hecho de que la mayoría de los niños con cáncer del grupo TRA tienen una edad muy inferior al grupo no-TRA, es preciso continuar investigando de forma que se pueda aclarar la posible relación entre cáncer infantil y TRA⁴.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

* Datos calculados por los autores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hargreave M, Jensen A, Toender A, Andersen KK, Kjaer SK. Fertility treatment and childhood cancer risk: a systematic meta-analysis. *Fertil Steril.* 2013;100:150-61.
2. Sundh KJ, Henningsen AK, Källen K, Bergh C, Romundstad LB, Gissler M, *et al.* Cancer in children and young adults born after assisted reproductive technology: a Nordic cohort study from the Committee of Nordic ART and Safety (CoNARTaS). *Hum Reprod.* 2014;29:2050-7.
3. Williams CL, Bunch KJ, Stiller CA, Murphy MF, Botting BJ, Wallace WH, *et al.* Cancer risk among children born after assisted conception. *N Engl J Med.* 2013;369:1819-27.
4. Plaza López de Sabando D. ¿Incrementa la reproducción asistida el riesgo de cáncer pediátrico? *Evid Pediatr.* 2014;10:1.