

EDITORIAL

1. Expert Extraordinary Professor, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú
2. Honorary Academician, Academia Peruana de Cirugía
3. Editor, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3168-6717>

Scopus Author ID: 34971781600

Received: 20 September 2018

Accepted: 23 September 2018

Correspondencia:

José Pacheco Romero

✉ jpachecoperu@yahoo.com

Cite: Pacheco-Romero J. Forty years after the first IVF baby. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(4):543-547 <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2121>

40 years after the first IVF baby

Un recuerdo a los 40 años del primer bebe probeta

José Pacheco-Romero^{1,2,3}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2121>

ABSTRACT

Forty years ago, on July 25, 1978, Louise Joy Brown, the first successful human conceived by vitro fertilization (IVF), was born. Ever since, 6 to 8 million test-tube babies have been born. A short history of IVF at that time and current advances are presented, and future clinical problems in the mother and the baby are reviewed.

Key words: Infertility, In vitro fertilization, Mother medical problems, Child medical problems.

RESUMEN

Hace 40 años, el 25 de julio de 1978, nació Louise Joy Brown, el primer éxito de fertilización *in vitro* en el ser humano, y desde entonces han nacido 6 a 8 millones de bebés probeta. Se hace un corto recuento de la FIV en ese tiempo, los avances y problemas técnicos actuales, así como, los riesgos de consecuencias clínicas futuras encontradas en la madre y el bebé participantes en reproducción asistida.

Palabras clave. Infertilidad, Fertilización *in vitro*, Consecuencias en la madre, Consecuencias en el niño.



A Medscape article⁽¹⁾ reminds us that 40 years ago, on July 25, 1978, Louise Joy Brown, the first successful case of human in vitro fertilization (IVF) technology, was born, and, since, 6 to 8 million of test-tube babies have been born. Merit was of physiologist Robert G. Edwards -who received the Nobel Prize in Medicine in 2010-, gynecologist Patrick Steptoe and embryologist Jean Purdy.

Back then, it was considered that infertility affected 10% of the population, with the tubal factor as the most affected area in women. We witnessed the development of increasingly sophisticated technology to study the fallopian tubes. However, results of the tuboplasty techniques were not satisfactory, and the tubal factor did not act alone in infertility. On the other hand, the importance of the male factor in infertility was proposed shortly thereafter, based on new findings in relation to the morphology, physiology, and pathology of the sperm. This led to new treatments, not always satisfactory.

For ethical and religious reasons, among others, it took about 40 to 50 years for IVF experimental studies and successes in animals to be transferred to the human being. Edwards and Steptoe's feat took place in England. The first baby specimen in the United States was born afterwards, by the end of 1981. Moving forward in time, currently, in Spain, 7% of the newborns are the product of assisted reproductive technologies (ART), spearheading the use of this technology in Europe and occupying the third place in the world, after the United States and Japan⁽¹⁾. While Edwards followed the natural ovarian cycle by ultrasound monitoring, the Americans were inclined to ovarian stimulation, initially with human menopausal hormone. Afterwards, the procurement of oocytes was perfected by suction, media cultures improved, as well as incubators and microscopy; intracytoplasmic injection of sperm (ICSI) was developed for the huge male problem, and genetics currently supports the selection of embryos.

Factors considered important for the success of IVF are: a) age, older women have fewer oocytes with lower quality; b) previous pregnancy, with a better prognosis if it was with the same partner; c) type of fertility problems, male or female -ovulation- or both -time of infertility; d) use of donor eggs, depending on oocyte quality and age

Un artículo en Medscape⁽¹⁾ nos recuerda que hace 40 años, el 25 de julio de 1978, nació Louise Joy Brown, como el primer éxito en humanos de la tecnología fertilización *in vitro* (FIV), que desde entonces ha permitido el nacimiento de 6 a 8 millones de bebés probeta. El mérito fue del fisiólogo Robert G. Edwards -quien recibió el Premio Nobel de Medicina en 2010-, el ginecólogo Patrick Steptoe y la embrióloga Jean Purdy.

Se consideraba entonces que la infertilidad afectaba al 10% de la población, en la que el factor tubárico representaba el área en la mujer más afectado. Fuimos testigos de la cada vez más perfeccionada tecnología para estudiar las trompas de Falopio. Sin embargo, los resultados de las técnicas de plastias tubáricas no eran satisfactorias. Además, el factor tubárico no actuaba aisladamente.

Por otro lado, poco después se comprobó la importancia del factor masculino en la infertilidad, con nuevos hallazgos en relación a la morfología, fisiología y patología del espermatozoide. Esto llevó a nuevos tratamientos, no siempre satisfactorios.

Por razones éticas y religiosas, entre otras, tomó unos 40 a 50 años para que los estudios experimentales y éxitos de la FIV en animales fueran trasladados al ser humano. La hazaña de Edwards y Steptoe ocurrió en Inglaterra. El primer bebé probeta en los Estados Unidos nació a finales de 1981. Avanzando en el tiempo, actualmente, en España 7% de los recién nacidos son producto de técnicas de reproducción asistida (TRA), encabezando el empleo la tecnología en Europa y siendo los terceros a nivel mundial, después de Estados Unidos y Japón⁽¹⁾. Y mientras Edwards hacía el seguimiento del ciclo ovárico natural por ecografía, los norteamericanos se inclinaron a la estimulación ovárica, inicialmente con hormona menopáusica humana. Después se perfeccionó la obtención de ovocitos por aspiración, se mejoró los medios de cultivo, incubadoras y microscopía, la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) para el inmenso problema masculino, y la genética actualmente apoya la selección embrionaria.

Los factores en una pareja considerados importantes para el éxito de una FIV actualmente son: a) edad; las mujeres mayores tienen menos



of donor; e) lifestyle habits -smoking, overweight or obese, or underweight; and, f) fertility clinic⁽²⁾.

FUTURE CLINICAL RISKS OF ART IN THE MOTHER AND CHILD

However, the global results of IVF are accompanied by certain problems. The successes of baby at home do not have advanced beyond 32.5% in the United States, 33.2% in Europe, 29.6% in the LARA Red⁽³⁾. Their costs are still high -\$3 000 to \$5 000 per cycle and much more if there is egg donation-, so the technique is not available for all couples with infertility. There are great challenges in TRA procedures, including improving sperm extraction, genetic screening, and the implementation of a single embryo⁽⁴⁾, as well as controversies and clinical decisions to resolve^(5,6). Also, ethical⁽⁷⁾ and legal problems do not cease to appear, as national and international laws do not follow the pace of TRA advances^(8,9).

Regarding the woman who undergoes ART, it has been found that the failure of the treatment to get pregnant is associated with increased long-term cardiovascular adverse events. This could be because ART would act as a special cardiometabolic stress test, or it would activate the renin-angiotensin system, or it would induce vascular damage through ovarian hyperstimulation. In addition, these mechanisms are increased with the number of cycles of therapy performed, or by the occurrence of miscarriages⁽¹⁰⁾.

The majority of infertility providers believe psychological conditions negatively impact pregnancy success (75-80%)⁽¹¹⁾; however, most providers are not formally screening patients for depression or anxiety (28%)^(12,13).

Psychosocial aspects of fertility, infertility, and assisted reproductive technology (ART) can significantly impact patients' sense of self-identity and personal agency, mental well-being, sexual and marital relationships, reproductive efficiency, compliance with treatment, and pregnancy outcomes. The psychosocial implications of ART on our society include a shift toward older maternal age at conception, the complexities of third-party reproduction, and consideration for the psychological and socioeconomic barriers to receiving care⁽¹⁴⁾. One in ten women had a delayed

ovocitos y con menor calidad; b) embarazo anterior y, mejor, si es con la misma pareja; c) tipo de problemas de fertilidad, masculinos o femeninos (ovulación) o de ambos (tiempo de infertilidad); d) uso de óvulos donados, como calidad del ovocito y edad de la donante; e) hábitos de estilo de vida -fumar, sobrepeso u obesidad o peso bajo-; y, f) clínica de fertilidad escogida⁽²⁾.

RIESGOS CLÍNICOS FUTUROS DE LAS TRA EN LA MADRE Y EL NIÑO

Sin embargo, los resultados de la FIV en el mundo no están exentos de ciertos problemas. Los éxitos de bebe en casa no han avanzado más allá de 32,5% en EE UU, 33,2% en Europa, 29,6% en la Red LARA⁽³⁾. Sus costos continúan siendo altos -\$3 000 a \$5 000 por ciclo y mucho más si existe donación de óvulos-, por lo que la técnica no está disponible para todas las parejas con infertilidad. Hay grandes retos en los procedimientos TRA, incluyendo mejorar la extracción espermática, el tamizaje genético y la implantación de un solo embrión⁽⁴⁾, así como controversias y decisiones clínicas a resolver^(5,6). Y los problemas éticos⁽⁷⁾ y legales no cesan en aparecer, pues las leyes nacionales e internacionales no siguen la velocidad de avances en TRA^(8,9).

Con relación a la mujer que se somete a TRA, se ha hallado que el fracaso del tratamiento para gestar se asocia al aumento a largo plazo de eventos cardiovasculares adversos. Ello podría ser porque la TRA actúa como una prueba especial de estrés cardiometabólico, activa el sistema renina-angiotensina o induce daño vascular por la hiperestimulación ovárica. Además, estos mecanismos se acrecientan con el número de ciclos de terapia para fertilizar o por la ocurrencia de abortos⁽¹⁰⁾.

La mayoría de los proveedores de tratamiento de infertilidad consideran que las condiciones psicológicas impactan negativamente en el éxito de embarazo (75% a 80%)^(11,12); sin embargo, la mayoría de dichos proveedores no realizan tamizaje formal de los pacientes por depresión o ansiedad (28%)⁽¹³⁾.

Por otro lado, los aspectos psicosociales de la fertilidad, infertilidad y reproducción asistida pueden afectar significativamente el sentido de las pacientes de autoidentidad y autodependencia,



or chronic trajectory, and these trajectories predicted serious mental health impairment eleven to seventeen years after treatment⁽¹⁵⁾.

The health of ART children is an issue that is increasingly relevant: first, to those children and young adults themselves; second, to couples considering fertility treatment; and third, to the general population, since ART has progressed from experimental treatment to routine practice⁽¹⁶⁾. Current evidence suggests that ART does increase the risk of: higher order pregnancy (with its inherent pre- and perinatal risks), prematurity and low birth weight⁽¹⁷⁾, and respiratory and gastrointestinal or nutritional conditions; congenital malformations, in particular of the male urogenital system; imprinting disorders⁽¹⁸⁾, genomic and epigenetic⁽¹⁶⁾, and infectious diseases, as well as cardiovascular and respiratory conditions. The occurrence and magnitude of these risks vary by GA and organ systems⁽¹⁹⁾. Reassuringly, evidence points away from an increased overall cancer risk or differences in neurodevelopmental outcomes. Many unknowns remain, including future fertility and cardiovascular risks and risk of cerebral palsy⁽¹⁶⁾.

REFERENCES

1. Jiménez Jiménez M. Fertilización in vitro: 40 años desde que el hombre creó al hombre. Medscape. 10 de agosto de 2018. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5903024>.
2. Attain fertility. IVF success factors. <https://attainfertility.com/understanding-fertility/ivf-101/ivf-success-factors/>.
3. Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Registro Latinoamericano de Reproducción Asistida. Tendencias 1990-2014. http://www.redlara.com/PDF_RED/RLA-REDLARA_TALLER_BBAA_2017.pdf.
4. Young KD. IVF hits 40-year mark, but challenges remain. Medscape. July 27, 2018. <https://www.medscape.com/viewarticle/899896>.
5. Dalvit G. Vitricación de ovocitos y pacientes con cáncer. Rev Peru Ginecol Obstet. 2018;64(2):225-230. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2082>.
6. AlKudmani B, Gat I, Buell D, Salman J, Zohni K, Librach C, Sharma P. In vitro fertilization success rates after surgically treated endometriosis and effect of time interval between surgery and in vitro fertilization. J Minimally Invasive Gynecol. 2018 Jan; 25(1):99-104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.08.641>.
7. Perales A, Rivera JF, Zavala-Sarrio SW. Infertilidad: aspectos éticos ¿es suficiente el conocimiento ético? En: Noriega-Hoces L, Llerena-Cano G, Prazak-Krofta. Tratado de Reproducción Humana Asistida. Lima, REP SAC; 2013:573-82.

el bienestar mental, las relaciones sexuales y maritales, la eficiencia reproductiva, cumplimiento con el tratamiento, así como, los resultados del embarazo. Las consecuencias psicosociales de las TRA en nuestra sociedad son el cambio hacia una mayor edad para concebir, las complejidades de la reproducción con terceros y considerar las barreras psicológicas y socioeconómicas en recibir la atención médica⁽¹⁴⁾. Una de cada 10 mujeres tiene una trayectoria de adaptación retardada o crónica y estas trayectorias predicen serias alteraciones en la salud mental 11 a 17 años después del tratamiento⁽¹⁵⁾.

La salud de los niños de TRA es un tema cada vez más relevante: primero, para los mismos niños y adultos jóvenes nacidos de TRA; en segundo lugar, para las parejas que consideran el tratamiento por infertilidad; y, en tercer lugar, a la población en general, debido a que las TRA han progresado del tratamiento experimental a la práctica habitual⁽¹⁶⁾. La evidencia actual sugiere que el TRA aumenta el riesgo de embarazo múltiple (con sus riesgos inherentes pre- y perinatales); prematuridad y peso bajo al nacer⁽¹⁷⁾ y los problemas respiratorios, gastrointestinales y nutricionales; malformaciones congénitas, en particular del sistema urogenital masculino; trastornos de impronta⁽¹⁸⁾, genómicas y epigenéticas⁽¹⁶⁾, y enfermedades infecciosas y trastornos cardiovasculares y respiratorios. La ocurrencia y magnitud de estos riesgos varían de acuerdo a la edad gestacional y los sistemas orgánicos⁽¹⁹⁾. Felizmente, la evidencia señala que no aumenta el riesgo de cáncer total o diferencias en los resultados del desarrollo neurológico. Quedan muchas incógnitas, incluyendo la fertilidad futura y los riesgos cardiovasculares y de parálisis cerebral⁽¹⁶⁾.



8. Rodríguez-Cadilla Ponce MR. Aspectos legales de la reproducción humana asistida. En: Noriega-Hoces L, Llerena-Cano G, Prazak-Krofta. Tratado de Reproducción Humana Asistida. Lima, REP SAC; 2013:593-608.
9. Truong T. Same-sex couple carries same baby, calls experience 'priceless'. abc NEWS. <https://abcnews.go.com/US/sex-couple-carries-baby-calls-experience-priceless/story?id=58768828>.
10. Udell JA, Lu H, Redelmeier DA. Failure of fertility therapy and subsequent adverse cardiovascular events. *CMAJ*. 2017 Mar 13;189(10):E391-E397.
11. Pacheco J, La Torre B. Factores psicológicos en parejas con problemas de infertilidad. *Ginecol Obstet (Perú)* 1998; 44: 169-72.
12. Galhardo A, Moura-Ramos M, Cunha M, Pinto-Gouveia J. The infertility trap: how defeat and entrapment affect depressive symptoms. *Hum Reprod*. 2016 Feb;31(2):419-26. doi: 10.1093/humrep/dev311.
13. Hoff HS, Crawford NM, Mersereau JE. Screening for psychological conditions in infertile women: provider perspectives. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018 Apr;27(4):503-509. doi: 10.1089/jwh.2017.6332.
14. Stanhisser J, Steiner AZ. Psychosocial aspects of fertility and assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Sep;45(3):563-574. doi: 10.1016/j.ogc.2018.04.006
15. Gameiro S, van den Belt-Dusebout AW, Smeenk JM, Braat DD, van Leeuwen FE, Verhaak CM. Women's adjustment trajectories during IVF and impact on mental health 11-17 years later. *Hum Reprod*. 2016 Aug;31(8):1788-98. doi: 10.1093/humrep/dew131
16. Hyrapetian M, Loucaides EM, Sutcliffe AG. Health and disease in children born after assistive reproductive therapies (ART). *J Reprod Immunol*. 2014 Dec;106:21-6. DOI: 10.1016/j.jri.2014.08.001.
17. Basile N. Freeze-all en reproducción asistida. *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018;64(2):213-23. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2081>.
18. Pacheco Romero J. ¿Qué se conoce sobre el futuro de la madre y el niño en el parto prematuro? *Rev Peru Ginecol Obstet*. 2018;64(3):423-431. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2119>
19. Hwang SS, Dukhovny D, Gopal D, Cabral H, Missmer S, Diop H, Declercq E, Stern JE. Health of infants after ART-treated, subfertile, and fertile deliveries. *Pediatrics*. July 2018. doi: 10.1542/peds.2017-4069