

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo: “Effect of Timing by Endometrial Receptivity Testing vs Standard Timing of Frozen Embryo Transfer on Live Birth in Patients Undergoing In Vitro Fertilization: A Randomized Clinical Trial ”

Efecto del momento de la prueba de receptividad endometrial frente al momento estándar de la transferencia de embriones congelados en nacidos vivos en pacientes sometidas a fertilización in vitro: un ensayo clínico aleatorizado

Nombre revisor: Carlos Javier Valdera Simbrón. Hospital Fundación Jiménez Díaz

1.- Artículo Original:

Doyle N, Jahandideh S, Hill MJ, Widra EA, Levy M, Devine K. Effect of Timing by Endometrial Receptivity Testing vs Standard Timing of Frozen Embryo Transfer on Live Birth in Patients Undergoing In Vitro Fertilization: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022 Dec 6;328(21):2117-2125. doi: 10.1001/jama.2022.20438. PMID: 36472596.

2.- Resumen del Artículo:

Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego con 2 ramas comparativas. El objetivo principal fue la tasa de recién nacido vivo, aunque también se evaluó la tasa de abortos y la tasa de gestación clínica.

No se encontró diferencias significativas en ninguno de los grupos, pero además al realizar subanálisis exploratorios, en el grupo de pacientes con desplazamiento de la ventana de implantación > de 24 horas según el test ERA, se observó en el expuesto un aumento en la tasa de aborto bioquímico y disminución en la tasa de gestación clínica, aunque la de recién nacido fue similar.

2.1 Introducción:

La búsqueda de un endometrio receptivo ha sido motivo de muchos estudios, pero lo cierto es que ha día de hoy no se ha encontrado un biomarcador capaz de reproducir con fiabilidad el estado receptivo del endometrio.

En el 2011 salió al mercado el Test de Receptividad Endometrial (Test ERA) que mediante la transcriptómica estudia la expresión génica endometrial ayudando a identificar el desplazamiento de la ventana implantatoria.

Existe mucha polémica respecto a si realmente la transferencia personalizada (usando el test ERA) mejora los resultados reproductivos. Existe evidencia a favor y en contra, pero en los últimos años en estudios prospectivos no se ha logrado demostrar su utilidad.

Se han vendido más de 150 000 test en los últimos años, pero cada vez es mayor la preocupación de que no solo no ayude a mejorar los resultados si no que podría empeorarlos.

2.2 Metodología

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico. Además el análisis fue llevado a cabo por un estadístico que desconocía la identidad de los grupos.

Los pacientes fueron reclutados en 30 centros de reproducción asistida pertenecientes al grupo Shady Grove Fertility Center de Estados Unidos.

Criterios de inclusión:

- Mujeres en los 30-40 años
- Probabilidad de tener al menos 1 embrión euploide en función de marcadores de reserva ovárica.

Criterios de exclusión:

- Uso de óvulos de donante.
- Uso de espermatozoides obtenidos técnicas quirúrgicas.
- Fallo de implantación recurrente (≥ 2 transferencia sin embarazo evolutivo).
- PGR (\geq abortos)
- Test genético preimplantacional por enfermedades monogénica o alteraciones cromosómicas estructurales.
- Alteraciones uterinas no corregidas.
- IMC > 40
- Embarazo espontáneo o lactancia en el momento de iniciar el tratamiento.
- Contraindicaciones para la FIV

La aleatorización se realizó con una proporción 1:1 con el uso de un programa de aleatorización basado en Internet (<http://www.randomization.com>).

Intervención:

La biopsia endometrial para el ERA Test se realizó tanto en el grupo experimental como en el grupo control.

Las preparaciones endometriales en ambos grupos se realizaron en ciclo sustituido.

En el grupo control la transferencia se realizó 123 ± 3 horas desde el inicio de la progesterona intramuscular.

En el grupo experimental, la transferencia embrionaria se realizó en caso de ser “no receptivo” siguiendo las recomendaciones del ERA test; y en caso de ser “receptivo” a las 123 ± 3 horas desde el inicio de la progesterona.

Objetivos:

El objetivo principal fue recién nacido vivo de 23 semanas de gestación en adelante.

Los objetivos secundarios fueron:

- Gestación bioquímica (b-hCG > 5 IU/L)
- Gestación clínica (presencia de saco gestacional a las 5-7 sg)
- Gestación evolutiva (embarazo viable a las 8-10sg)

Tamaño muestral:

Para probar la hipótesis nula de no diferencias entre ambos grupos con una potencia del 80% y un error alfa del 5%, asumiendo una diferencia en ambas tasas de RNV de 10%, un cálculo inicial indicó que eran necesarios 746 participantes (373 en cada rama) para el análisis por protocolo.

Se previó una tasa de abandono del 5% por lo que inicialmente se decidió el reclutamiento de 800 participantes, pero debido a que la tasa de abandono principalmente por no llegar a tener embriones euploides era superior a la estimada inicialmente se decidió ampliar el número de participantes reclutadas a 975.

2.3 Resultados:

Un total de 978 de 1887 participantes elegibles fueron reclutados. De estos, 211 fueron excluidos antes de la aleatorización, la mayoría de estos por no conseguir blastocistos (39), por no conseguir embriones euploides (115) tras el estudio de aneuploidias (115).

Entre los 767 participantes que fueron aleatorizados (edad media, 35 años), 755 (98 %) completaron el ensayo.

Se aleatorizaron un total de 767 pacientes, 381 en el grupo de y 386 al grupo de control. Ningún paciente se perdió durante el seguimiento y no faltaron datos de resultados.

El objetivo primario de Nacido Vivo ocurrió en el 58,5 % (223 de 381) en el grupo experimental frente al 61,9 % (239 de 386) en el grupo de control (diferencia, -3,4 % [IC del 95 %, -10,3 % a 3,5 %]; razón de tasas [RR], 0,95 [IC del 95 %, 0,79 a 1,13]; P = 0,38).

No hubo diferencias significativas en el grupo experimental frente al grupo de control para los objetivos secundarios preespecificados, incluida la tasa de embarazo bioquímico (77,2 % frente a 79,5 %, respectivamente; diferencia, -2,3 % [IC del 95 %, -8,2 % a 3,5 %]; RR , 0,97 [IC 95 %, 0,83 a 1,14]; P = 0,48) y tasa de embarazo clínico (68,8 % frente a 72,8 %, respectivamente; diferencia, -4,0 % [IC 95 %, -10,4 % a 2,4 %]; RR, 0,94 [IC 95 %, 0,80 a 1,12], p = 0,25).

Análisis exploratorios por subgrupos:

También se compararon los resultados de las pacientes de cada grupo para las que se recomendó un ajuste de progesterona de al menos 24 horas. La tasa de embarazo clínico fue significativamente menor en el grupo experimental frente al grupo control (61,8 % frente a 78,3 %, respectivamente; diferencia, -16,5 % [IC 95 %, -27,8 % a -5,2 %]; RR, 0,79 [IC 95 %, 0,58 a 1,07], p = 0,01). El aborto bioquímico fue significativamente mayor en el grupo de intervención frente al de control (15,2 % frente a 4,0 %, respectivamente; diferencia, 11,2 % [95 % IC, 2,9 % a 19,5 %]; RR, 3,77 [95 % IC, 1,24 a 11,44] ; p = 0,02). No hubo una diferencia estadísticamente significativa en los nacidos vivos entre el grupo de intervención y el de control (54,5 % frente a 63,3 %, respectivamente; diferencia, -8,8 % [IC del 95 %, -21,1 % a 3,5 %]; RR, 0,86 [IC del 95 % , 0,63 a 1,19], p = 0,20).

3.- Comentario:

El uso de test de receptividad de endometrial en ciclos de embriones congelados no mejoró significativamente la tasa de nacido vivo en aquellas mujeres con al menos 1 embrión euploide.

Estos hallazgos no respaldan el uso rutinario de pruebas de receptividad para ajustar el momento de la transferencia embrionaria en la fecundación in vitro.

Al haber excluido mujeres con diagnóstico de fallo de implantación o PGR, estos hallazgos no son extrapolables a estas pacientes.

