

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis ”

Resultados obstétricos y perinatales tras transferencia de embriones congelados en ciclos sustituidos comparado con ciclos naturales: revisión sistemática y metanálisis

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

1. - Artículo Original:

Busnelli A, Schirripa I, Fedele F, et. al. Obstetric and perinatal outcomes following programmed compared to natural frozen-thawed embryo transfer cycles: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2022 Jun 30;37(7):1619-1641. doi: 10.1093/humrep/deac073. PMID: 35553678.

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

El número de criotransferencias se ha venido incrementando sobre en la última década debido a la mejora en los procesos de congelación y la adopción de la política de freeze-all en algunas clínicas de reproducción asistida.

Existe literatura que relaciona el uso de embriones congelados con complicaciones obstétricas y perinatales al principio con alteraciones del peso y el tamaño del feto y el recién nacido y mas recientemente con desórdenes hipertensivos en el embarazo y cesárea.

Existe cierta evidencia que este incremento de las complicaciones obstétricas perinatales se debe a la ausencia de cuerpo lúteo y por lo tanto de relaxina.

Demostrar la influencia independiente de los protocolos de preparación endometrial en los resultados obstétricos perinatales no es sencillo debido a diferentes variables confundidoras tanto preconcepcionales como los relacionados con la propia FIV.

El objetivo de este estudio fue de estudiar la relación entre los diferentes protocolos de preparación endometrial con las complicaciones obstétricos perinatales controlando los factores de confusión posibles.

2.2 Metodología:

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis

La búsqueda bibliográfica fue restringida a artículos que estudien la relación entre diferentes protocolos de preparación endometrial (sustituido, natural verdadero o natural modificado) para transferencia de embriones congelados y riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales.

La búsqueda se realizó en 3 bases de datos (Pubmed, Embase y Scopus), y abarco desde el inicio de la base de datos hasta el 1 de noviembre del 2021. Solo incluyeron estudios con 50 casos al menos por tipo de preparación endometrial estudiada.

Se incluyeron ensayos clínicos, estudio de cohortes y casos control.

Los artículos fueron revisados por 2 investigadores independientemente y si había dudas sobre incluir o no un estudio, se recurrió a un tercero.

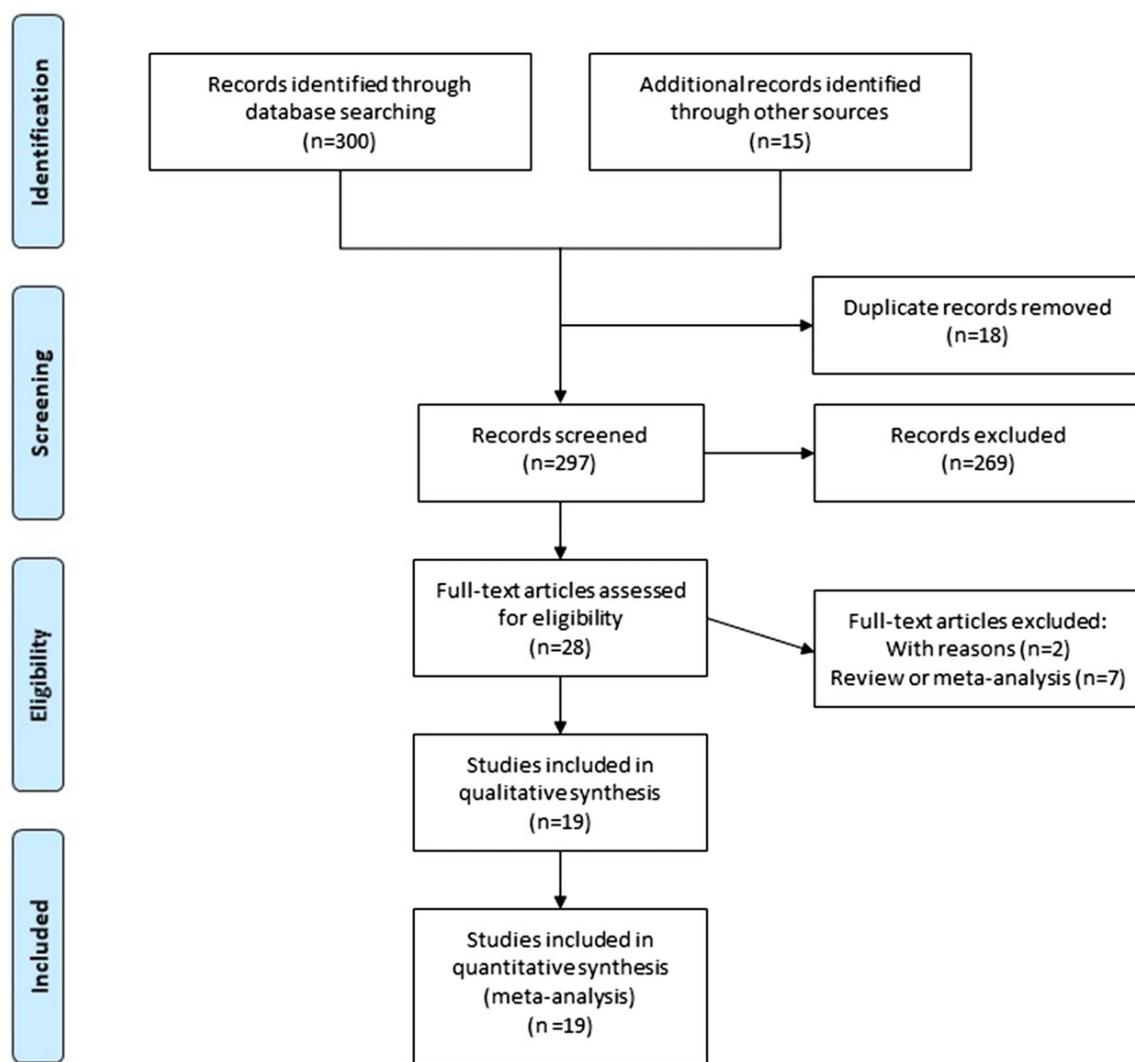
Los objetivos primarios estudiados fueron:

- Desórdenes hipertensivos del embarazo
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Preeclampsia

Los objetivos secundarios fueron:

- Placenta previa
- Placenta acreta
- Cesárea
- Hemorragia post-parto
- Parto pretérmino
- Parto postérmino
- Macrosomía
- Grande para edad gestacional
- Otros: Diabetes gestacional, RPMP, abrupto placentario, etc

2.3 Resultados:



Se incluyeron finalmente 19 estudio en análisis cualitativo y cuantitativo. De los estudios incluidos 18 fueron retrospectivos y 1 prospectivo.

Factores de confusión tenidos en cuenta:

- Preconcepción (antecedentes de hipertensión crónica, diabetes pregestacional, edad materna e IMC materno)

- Relacionados con la FIV (causa de infertilidad/indicación de FIV/ICSI, método de fertilización, etapa embrionaria en la transferencia o duración del cultivo, biopsia del embrión para pruebas PGT).

PC-FET vs NC-FET			
Outcome	Nr of studies	OR [95% CI]	Quality of evidence (GRADE)
HDP	12	1.90 [1.64–2.20]	Very low
PIH	4	1.45 [1.03–2.07]	Very low
PE	7	2.11 [1.87–2.39]	Low
GDM	10	1.00 [0.82–1.21]	Very low
PP	10	1.27 [1.05–1.54]	Very low
PPH	6	2.53 [2.19–2.93]	Low
Pabr	6	1.38 [0.83–2.17]	Very low
CS	12	1.62 [1.53–1.71]	Very low
PTB	15	1.19 [1.09–1.29]	Very low
VPTB	7	1.63 [1.23–2.15]	Very low
Paccr	2	6.29 [2.75–14.40]	Very low
PPROM	3	1.84 [0.82–4.11]	Very low
PostTB	8	1.90 [1.25–2.90]	Very low
Macros.	10	1.18 [1.05–1.32]	Very low
LBW	11	0.94 [0.60–1.47]	Very low
VLBW	5	1.19 [0.81–1.75]	Very low
LGA	14	1.08 [1.01–1.16]	Very low
SGA	13	1.04 [0.98–1.10]	Very low
Stillbirth	5	1.50 [0.47–4.79]	Very low
Cong. m.	8	0.98 [0.76–1.26]	Very low

El análisis principal mostró una incidencia significativamente mayor en CICLOS SUSTITUIDOS para:

- Desórdenes hipertensivos del embarazo
- Hipertensión inducida por el embarazo
- Preeclampsia
- Placenta previa
- Hemorragia post-parto

- Cesárea
- Parto pretérmino
- Placenta acreta
- Parto postérmino
- Macrosomía
- Grande para edad gestacional

Tras ajustar los odds ratio por variables confundidoras, el ciclo artificial mantuvo asociación significativa en todos los subanálisis con:

- Desórdenes hipertensivos del embarazo
- Preeclampsia
- Hemorragia post-parto
- Placenta previa

Al comparar el ciclo natural verdadero con el ciclo natural modificado no se encontró asociación entre el tipo de protocolo de preparación endometrial y las complicaciones obstétricas-perinatales estudiadas.

Los resultados muestran que las mujeres expuestas a terapia hormonal sustitutiva tienen aproximadamente un incremento del 100% en las posibilidades de desarrollar preeclampsia durante el embarazo.

La baja heterogeneidad en estas variables, así como el estrecho rango en el intervalo de confianza hacen estas asociaciones fiables.

Limitaciones:

- La elevada heterogeneidad global entre estudios debido a la naturaleza retrospectiva de los mismos en los que no se puede descartar que tuvieran diferencias basales en la población estudiada
- Diferentes protocolos de terapia hormonal sustitutiva empleada en los ciclos sustituidos entre los diferentes estudios.

3.- Comentario:

Este estudio confirma la asociación de un mayor número de complicaciones obstétricas perinatales con los ciclos sustituidos. Estos hallazgos están en concordancia con los hallazgos más recientes publicados y respalda la teoría de que pueda deberse a la ausencia de cuerpo lúteo.

Hay que tener en cuenta que la mayoría de las embarazadas que han recibido terapia hormonal sustitutiva no desarrollan preeclampsia por lo que además de la ausencia del cuerpo lúteo debe haber otros factores que aún desconocemos.

Aunque la asociación parece bastante plausible no debemos pasar por alto las deficiencias metodológicas de los estudios incluidos en el metaanálisis que hacen que el nivel de evidencia sea bajo o muy bajo. Se deben realizar estudios prospectivos que controlen los factores de confusión descritos para confirmar estos hallazgos.

En caso de confirmarse esta asociación, se debe incluir como factor de riesgo el haber recibido terapia hormonal sustitutiva en los algoritmos de cribado de detección temprana de preeclampsia.

De momento parece razonable tener en cuenta los riesgos de preeclampsia y evitar utilizar la preparación endometrial en ciclo sustituido en mujeres con riesgo basal de preeclampsia elevado.