

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo “Risk of stillbirth in low-risk singleton term pregnancies following fertility treatment: a national cohort study “

Nombre revisor: Ester Arango Fragoso. Fundación Jiménez Díaz

1. - Artículo Original:

Bay B, Boie S, Kesmodel US. Risk of stillbirth in low-risk singleton term pregnancies following fertility treatment: a national cohort study. BJOG 2019;126:253–260.

DOI: 10.1111/1471-0528.15509

PMID: 30341984

2.- Resumen del Artículo:

2.1 Introducción:

Las gestaciones obtenidas mediante FIV se relacionan con un aumento del riesgo de preeclampsia, CIR, parto pretérmino y bajo peso al nacimiento.

Por diferentes factores concomitantes, los embarazos obtenidos de FIV son frecuentemente inducidos antes que las gestaciones espontáneas.

Este estudio, se trata de un estudio a nivel nacional (Dinamarca), donde se analiza el riesgo de muerte fetal anteparto en gestaciones de bajo riesgo obtenidas mediante FIV, de cara a tener en cuenta para el futuro indicaciones para el manejo de inducción al parto en estos embarazos.

2.2 Metodología

Se incluyeron todos los nacimientos del registro nacional de Dinamarca de partos, y de técnicas de reproducción asistida, desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Se dividieron en 3 grupos:

- Gestaciones obtenidas mediante FIV/ICSI
- Gestaciones obtenidas mediante IUI
- Gestaciones espontáneas

Para el análisis estadístico se excluyeron: edad materna mayor de 40 años, partos pretérminos, embarazos gemelares, IMC mayor o igual a 35, partos inducidos (salvo inducción por muerte fetal anteparto), colestasis intrahepática, preeclampsia, eclampsia, síndrome de HELLP, diabetes pregestacional o gestacional e isoimmunización.

Primero, utilizando regresión logística se compararon el riesgo estimado de muerte fetal anteparto en las gestaciones de bajo riesgo obtenidas mediante IUI y FIV ICSI en comparación con aquellas espontáneas.

Después, se comparó el riesgo desde una determinada edad gestacional (37 semanas, 38 semanas, 39 semanas).

Además, se compararon los riesgos de muerte fetal anteparto en función de la técnica empleada: FIV, ICSI, Embriones congelados, transferencia en fresco.

2.3 Resultados:

Table 1. Baseline characteristics among women with uncomplicated* pregnancies following in vitro fertilisation/Intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI), intrauterine insemination (IUI), and spontaneous conception (SC), Denmark 2003–2013

Characteristics	SC n = 527 881	IVF/ICSI n = 14 630	IUI n = 6397	P
Child sex, male, n (%)	269 635 (51.1)	7307 (50.0)	3241 (50.7)	0.01
Maternal age at birth in years, mean (± SD)	30.3 (4.5)	33.1 (3.7)	32.6 (4.0)	<0.001
Paternal age at birth in years, mean (± SD)	32.9 (5.4)	35.9 (5.4)	34.9 (5.3)	<0.001
Parity, nulliparous, n (%)	225 354 (43.3)	9637 (66.8)	4144 (65.6)	<0.001
Maternal smoking in pregnancy, n (%)	75 699 (14.7)	1033 (7.2)	349 (5.5)	<0.001
Maternal BMI, kg/m ² , median (25th/75th percentile)	22.8 (20.8/25.6)	22.8 (20.8/25.4)	23.0 (20.9/25.8)	<0.001
Caesarean section				
Emergency, n (%)	50 517 (9.6)	1962 (13.4)	867 (13.6)	<0.001
Planned, n (%)	40 894 (7.8)	1554 (10.6)	633 (9.9)	<0.001
Previous, n (%)	51 597 (9.8)	1077 (7.4)	512 (8.0)	<0.001
Induction of labour, n (%)	75 919 (14.4)	2860 (19.6)	1252 (19.6)	<0.001

BMI, body mass index.

*Defined as singleton pregnancies without hypertension, pre-eclampsia, eclampsia, HELLP, immunisation, intrahepatic cholestasis of pregnancy, diabetes, gestational diabetes or preterm labour (<37⁺₀) in women <40 years old with a BMI ≥35.

De las 2180 muertes fetales anteparto que tuvieron lugar en el periodo de años a estudio, sólo 572 eran de gestaciones de bajo riesgo:

- 525 embarazos espontáneos
- 35 FIV ICSI
- 12 IUI

Riesgo de muerte fetal anteparto en función del método de concepción

Table 2. Odds ratio (OR) or Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) of stillbirth in uncomplicated term pregnancies following in vitro fertilisation/Intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI), intrauterine insemination (IUI), and spontaneous conception (SC) with non-induced intended vaginal labour, Denmark 2003–2013

	SC n = 410 976	IVF/ICSI n = 10 235		IUI n = 4521	
	Reference group, n (%)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
Overall risk of stillbirth from gestational week 37⁺₀.	525 (0.1)	35 (0.3)	2.1 (1.4–3.1)	12 (0.3)	1.8 (1.0–3.5)
logistic regression	Reference group, n (%)	n (%)	HR (95% CI)	n (%)	HR (95% CI)
Gestational age-specific hazard ratio of stillbirth (time to event)	525 (0.1)	35 (0.3)	2.4 (1.6–3.6)	12 (0.3)	1.9 (1.0–3.6)
Gestational week ⁺ ≥37 ⁺ ₀	453 (0.1)	31 (0.3)	2.3 (1.5–3.6)	10 (0.2)	1.7 (0.8–3.5)
Gestational week ⁺ ≥38 ⁺ ₀	351 (0.1)	24 (0.3)	2.5 (1.5–4.1)	7 (0.2)	1.3 (0.5–3.4)
Gestational week ⁺ ≥39 ⁺ ₀	234 (0.1)	19 (0.3)	3.0 (1.7–5.2)	7 (0.3)	2.0 (0.7–5.4)
Gestational week ⁺ ≥40 ⁺ ₀	124 (0.1)	10 (0.4)	2.4 (0.9–5.9)	5 (0.4)	3.7 (1.2–11.6)
Gestational week ⁺ ≥41 ⁺ ₀	18 (0.2)	2 (1.0)	6.8 (1.3–36.6)	0 (0.0)	n/a

Adjusted for child sex, maternal age, parity, smoking during pregnancy, and year of birth.

⁺SC (410 976), IVF/ICSI (10 235), and IUI (4521).

⁰SC (394 504), IVF/ICSI (9745), and IUI (4330).

¹SC (352 360), IVF/ICSI (8609), and IUI (3870).

²SC (253 585), IVF/ICSI (6022), and IUI (2792).

³SC (108 322), IVF/ICSI (2443), and IUI (1145).

⁴SC (10 993), IVF/ICSI (192), and IUI (40).

- Incremento del riesgo en gestaciones obtenidas mediante FIV/ICSI : OR 2,1%
- Incremento del riesgo en gestaciones obtenidas mediante IUI : OR 1,8%

Al ajustar el riesgo por edad gestacional se objetiva un aumento progresivo del riesgo conforme aumentan las semanas de gestación.

Riesgo de muerte fetal anteparto en función de la técnica empleada:

Table 3. Hazard ratio (HR) and 95% confidence intervals (CI) of stillbirth in uncomplicated term pregnancies and non-induced intended vaginal labour following in vitro fertilisation (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI) including fresh or frozen-thawed cycles, and spontaneous conception (SC) non-induced intended vaginal labour, Denmark 2003–2013

	SC n = 410 976	IVF n = 4858		ICSI n = 4661	
	Reference group, n (%)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
Overall risk of stillbirth (logistic regression)	525 (0.1)	15 (0.3)	1.7 (0.9–3.1)	16 (0.3)	2.2 (1.2–3.8)
	Reference group, n (%)	n (%)	HR (95% CI)	n (%)	HR (95% CI)
Gestational age-specific risk of stillbirth (time to event)					
Gestational week ^a $\geq 37^{+0}$	525 (0.1)	15 (0.3)	1.9 (0.9–3.6)	16 (0.3)	2.4 (1.4–4.4)
Gestational week ^b $\geq 38^{+0}$	453 (0.1)	12 (0.3)	1.5 (0.7–3.3)	15 (0.3)	2.6 (1.4–4.7)
Gestational week ^c $\geq 39^{+0}$	351 (0.1)	8 (0.2)	1.2 (0.4–3.1)	12 (0.3)	3.1 (1.6–5.9)
Gestational week ^{d,e} $\geq 40^{+0}$	234 (0.1)	6 (0.2)	1.3 (0.4–4.2)	10 (0.4)	3.9 (1.9–7.9)

	SC n = 410 976	Fresh cycles IVF/ICSI n = 6027		Frozen-thawed cycles IVF/ICSI n = 874	
	Reference group, n (%)	n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
Overall risk of stillbirth (logistic regression)	525 (0.1)	22 (0.4)	2.1 (1.2–3.5)	1 (0.1)	1.0 (0.2–6.2)

Adjusted for child sex, maternal age, parity, smoking during pregnancy, and year of birth.

^aSC (410 976), IVF (4858), and ICSI (4661).

^bSC (394 504), IVF (4584), and ICSI (4471).

^cSC (352 360), IVF (4053), and ICSI (3940).

^dSC (253 585), IVF (2824), and ICSI (2774).

^eNumbers too few to evaluate the risk after gestational week 41⁺⁰.

Se objetiva un aumento de muerte fetal anteparto en las gestaciones obtenidas mediante ICSI (OR 2.2) vs FIV (OR 1,7).

En cuanto a la transferencia de embriones congelados o en fresco, se objetiva un aumento de las muertes fetales anteparto tras transferencia de embriones en fresco (OR 2,1) y no tras transferencia de embriones congelados (OR 1,0)

3.- Comentario:

Principales hallazgos:

En este estudio, se encuentra un incremento del riesgo de muerte fetal anteparto en gestaciones de bajo riesgo tras FIV/ICSI en comparación con las gestaciones espontáneas. En cuanto al tipo de técnica, el riesgo aumentado de muerte fetal aumentaba en las gestaciones tras ICSI pero no FIV y en transferencias en fresco, pero no en congelados.

Fortalezas y debilidades:

Se trata de una amplia muestra, cruzando datos entre el registro de nacimientos y las diferentes TRA a nivel nacional.

Se excluyeron gestaciones con otros factores de riesgo.

Se realizó el análisis en función de la edad gestacional.

El evento a analizar es poco frecuente y por tanto, todos los estudios tienen poca muestra para el análisis estadístico.

Interpretación:

Aunque la mayoría de la literatura existente habla de un aumento de la incidencia de muerte fetal después de las TRA, no se termina de esclarecer si el aumento del riesgo está relacionado con los procedimientos de FIV o con factores relacionados con la subfertilidad subyacente.

Hay pocos estudios que hayan investigado el riesgo de muerte fetal después de ciclos de transferencia de embriones frescos y congelados, obteniendo resultados similares a este: el riesgo de muerte fetal FIV es inferior y comparable a la de embarazos espontáneos en el subgrupo de embriones congelados. Estos resultados deben ser interpretados con cautela, dado el número bajo de participantes.

Conclusiones

En este gran estudio de cohorte nacional basado en registros encontramos un mayor riesgo de muerte fetal después de la FIV / ICSI.

A pesar de que el estudio fue diseñado para evaluar el riesgo de muerte fetal en embarazos de FIV de bajo riesgo a término, los resultados deben ser interpretados con precaución para toda la población de embarazos de FIV y tratar de averiguar si el riesgo está relacionado con el tratamiento en sí o la subfertilidad subyacente.

Sin embargo, los resultados pueden indicar la necesidad de una vigilancia obstétrica más estrecha de estos embarazos al llegar a término.