



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



# **Impacto de los tratamientos de reproducción asistida sobre los resultados maternos y perinatales**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**José Antonio Moreno Sepúlveda**

Memoria presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universitat Autònoma de Barcelona en el programa de doctorado del Departamento de Pediatria, Obstetrícia y Ginecologia, y Medicina Preventiva

Tesis doctoral realizada al alero de la Facultad de Medicina UAB y el IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques) bajo la supervisión del director de tesis:

**Miguel Angel Checa**

Dr. Miguel Angel Checa

Director de tesis

Dr. José Antonio Moreno

Doctorando

Barcelona, 4 de Julio de 2019

A mis padres, que me han enseñado el valor del esfuerzo y la perseverancia.  
Gracias por su apoyo incondicional en estos tres años de viajes inacabables.  
Vuelvo a casa.

“Viajar es marcharse de casa,  
es vestirse de loco  
diciendo todo y nada en una postal.  
Es dormir en otra cama,  
sentir que el tiempo es corto,  
viajar es regresar”

Gabriel García Marquez



# Indice



Indice	2
Indice de Figuras	6
Indice de Tablas	9
Abreviaturas	10
Resumen	12
Abstract	14
Introducción	16
Reproducción humana	17
Definición de esterilidad	17
Causas de esterilidad	17
Técnicas de reproducción asistida	18
Seguridad de las técnicas de reproducción asistida	19
Complicaciones generales relacionadas con las TRA en embarazos únicos	20
Etiología de los malos resultados perinatales en FIV	21
Efecto de la estimulación ovárica controlada sobre los resultados perinatales. Transferencia de embriones en fresco versus transferencia de embriones congelados	22
Modelo de donación de ovocitos y análisis del efecto de la EOC y congelación de embriones sobre los efectos perinatales	24
Hipótesis y Objetivos	26

Justificación	27
Hipótesis de Trabajo	28
Objetivos	29
Objetivos Generales	29
Objetivos Especificos	29
Resultados	32
Capítulo 1: Estudio de la Cohorte Española	33
Contexto específico	34
Material y métodos	35
Resultados	36
Discusión	38
Capítulo 2: Resultados perinatales y maternos en embarazos obtenidos por FIV autóloga. TEF versus TEC. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.	43
Contexto específico	44
Material y métodos	45
Resultados	48
Discusión	61
Capítulo 3: Resultados perinatales y maternos en embarazos obtenidos por FIV con donación de ovocitos versus FIV autóloga. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.	69
Contexto específico	70

Material y métodos	72
Resultados	76
Discusión	100
Discusión Global	110
Conclusiones	114
Referencias	116
Anexos	134
Estrategia de búsqueda	135
Agradecimientos	139



## Indice de Figuras

- Figura 1** Esquema representativo de la distribución de los casos en la población de estudio
- Figura 2** Diagrama de flujo que detalla la selección de estudios para su inclusión en el metanálisis del capítulo 2 según PRISMA
- Figura 3a** Forest plot Parto prematuro TEC versus TEF
- Figura 3b** Forest plot Parto prematuro TEC versus TEF. Subanálisis de los estudios observacionales
- Figura 4** Forest plot Bajo peso al nacer TEC versus TEF
- Figura 5** Forest plot Bajo peso al nacer TEC versus TEF
- Figura 6** Forest plot Recién nacido pequeño para la edad gestacional TEC versus TEF
- Figura 7** Forest plot Grande para la edad gestacional TEC versus TEF
- Figura 8** Forest plot Macrosomia TEC versus TEF
- Figura 9a** Forest plot Preeclampsia TEC versus TEF
- Figura 9b** Forest plot Preeclampsia TEC versus TEF. Subanálisis de los estudios observacionales.
- Figura 10** Forest plot Preeclampsia severa TEC versus TEF
- Figura 11** Forest plot Desprendimiento de placenta TEC versus TEF
- Figura 12** Forest plot Placenta previa TEC versus TEF
- Figura 13** Forest plot Hemorragia postparto TEC versus TEF
- Figura 14** Forest plot Ruptura prematura de membranas TEC versus TEF
- Figura 15** Forest plot Diabetes gestacional TEC versus TEF
- Figura 16** Diagrama de flujo que detalla la selección de estudios para su inclusión en el metanálisis del capítulo 3 según PRISMA
- Figura 17** Forest plots SHE en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 18** Forest plots PE en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC



- Figura 19** Forest plots PES en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 20** Forest plots PIH en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 21** Forest plots PP en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF, (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC y (d) FIV DO vs FIV AO ajustado por preeclampsia
- Figura 22** Forest plots PPT en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 23** Forest plots BPN en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF, (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC y (d) FIV DO vs FIV AO ajustado por preeclampsia
- Figura 24** Forest plots MBPN en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 25** Forest plots PEG en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 26** Forest plots GEG en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 27** Forest plots Cesarea en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 28** Forest plots DG en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 29** Forest plots RPM en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 30** Forest plots Placenta previa en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 31** Forest plots DPPNI en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC
- Figura 32** Forest plots Hemorragia postparto en (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC



## Indice de Tablas

- Tabla 1** Distribución de los recién nacidos según técnica de transferencia embrionaria y edad gestacional al parto en FIV AO
- Tabla 2** Distribución de los recién nacidos según técnica de transferencia embrionaria y edad gestacional al parto en FIV DO

<b>Tabla 3</b>	PICOs – Población, Intervención, Comparación, Resultados del estudio del capítulo 2
<b>Tabla 4</b>	Descripción de los estudios incluidos en el metanálisis del capítulo 2
<b>Tabla 5</b>	Resumen de los resultados del estudio del capítulo 2
<b>Tabla 6</b>	PICOs – Población, Intervención, Comparación, Resultados del estudio del capítulo 3
<b>Tabla 7</b>	Descripción de los estudios incluidos en el metanálisis del capítulo 3
<b>Tabla 8</b>	Resumen de los resultados primarios del capítulo 3 y sus sub análisis comparando FIV DO versus FIV AO con TEF y TEC
<b>Tabla 9</b>	Resumen de los resultados secundarios del capítulo 3 y sus sub análisis comparando FIV DO versus FIV AO con TEF y TEC



## Abreviaciones

<b>ASEBIR</b>	Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción
<b>ASESA</b>	Asociación española de andrología, medicina sexual y reproductiva
<b>B-hCG</b>	Subunidad B de la gonadotropina coriónica humana
<b>BPN</b>	Bajo peso al nacer

<b>DGP</b>	Diagnóstico genético preimplantacional
<b>DPPNI</b>	Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta
<b>EOC</b>	Estimulación ovárica controlada
<b>FIV</b>	Fecundación in vitro
<b>FIV AO</b>	Fecundación in vitro autóloga
<b>FIV DO</b>	Fecundación in vitro con donación de ovocitos
<b>GEG</b>	Recién nacido grande para la edad gestacional
<b>GRADE</b>	Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations
<b>hCG</b>	Gonadotropina coriónica humana
<b>HLA</b>	Sistema del antígeno leucocitario humano
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICSI</b>	Intracytoplasmic sperm injection
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>MBPN</b>	Muy bajo peso al nacer
<b>NOS</b>	Escala Newcastle-Ottawa
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PAPP-A</b>	Proteína plasmática asociada al embarazo
<b>PE</b>	Preeclampsia
<b>PEG</b>	Recién nacido pequeño para la edad gestacional
<b>PES</b>	Preeclampsia severa
<b>PIH</b>	Hipertensión inducida por el embarazo
<b>PP</b>	Parto prematuro
<b>PPT</b>	Parto prematuro temprano
<b>PRISMA</b>	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis
<b>PROSPERO</b>	International Prospective Register of Systematic Reviews
<b>RPM</b>	Ruptura prematura de membranas
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>SEF</b>	Sociedad española de fertilidad

<b>SEGO</b>	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
<b>SHE</b>	Síndrome hipertensivo del embarazo
<b>STROBE</b>	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
<b>TRA</b>	Técnicas de reproducción asistida
<b>TEC</b>	Transferencia de embriones congelados
<b>TEF</b>	Transferencia de embriones en fresco

---

## Resumen

**Introducción:** La fecundación in vitro (FIV) se asocia a peores resultados maternos y perinatales, existiendo controversia sobre la causas. El advenimiento de nuevos estudios en el tema justifican la investigación de la seguridad de la FIV. El objetivo principal de esta tesis es evaluar los efectos de las técnicas de reproducción asistida sobre los resultados maternos y perinatales en pacientes sometidas a FIV autóloga (FIV AO) con transferencia de embriones en fresco (TEF) y congelados (TEC) y FIV con donación de ovocitos (FIV DO).

**Material y métodos:** A fin de poder alcanzar el objetivo principal, esta tesis ha sido dividida en tres capítulos. **Capítulo 1:** Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo utilizando datos del Registro Nacional de Actividad en Reproducción Humana Asistida de España entre el año 2010 y 2015, analizando la edad gestacional parto y tasa de parto prematuro (PP) de dos poblaciones diferentes: FIV AO y FIV DO. **Capítulo 2:** Revisión sistemática y metanálisis de

estudios que compararon los resultados maternos y perinatales de embarazos únicos obtenidos por FIV con TEF versus TEC. Las variables incluyeron: PP, bajo peso al nacer (BPN), muy bajo peso al nacer (MBPN), pequeño para la edad gestacional (PEG), grande para la edad gestacional (GEG), macrosomía, preeclampsia (PE), preeclampsia severa (PES), diabetes gestacional (DG), desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI), placenta previa, hemorragia postparto y ruptura prematura de membranas (RPM). **Capítulo 3:** Revisión sistemática y metanálisis de estudios que compararon los resultados maternos y perinatales de embarazos únicos obtenidos por FIV DO versus FIV AO. Las variables incluyeron síndrome hipertensivo del embarazo (SHE), hipertensión inducida por el embarazo (PIH), PE, PES, PP, PP temprano, BPN, MBPN, cesárea, DG, RPM, placenta previa, DPPNI, y hemorragia postparto. **Resultados: Capítulo 1:** Se analizaron 41022 FIV AO (28754 TEF y 12268 TEC) observándose una mayor proporción de PP en TEF comparado con el grupo TEC (P .01). En el grupo de FIV DO, con un total de 19941 casos (12394 TEF y 7547 TEC) no se observaron diferencias en cuanto al parto prematuro en ninguno de los grupos al comparar TEF versus TEC. **Capítulo 2:** 35 estudios se incluyeron en el análisis. TEC se asoció con un riesgo menor para PP (RR 0.89; IC95% 0.82, 0.97), BPN (RR 0.73; IC95% 0.69, 0.78), MBPN (RR 0.63; IC95% 0.60, 0.66), PEG (RR 0.63; IC95% 0.60, 0.66), DPPNI (RR 0.67; IC 95% 0.51, 0.90) y placenta previa (RR 0.60; IC95% 0.42, 0.86) ; y un riesgo mayor para GEG (RR 1.53; IC95% 1.48, 1.58), macrosomía (RR 1.72; IC95% 1.65, 1.78), PE (RR 1.20; IC95% 1.06, 1.35), PES (RR 1.96; IC95% 1.33, 2.88) y hemorragia postparto (RR 1.21; IC95% 1.07, 1.36). No hubo diferencias estadísticamente significativas para el riesgo de DG y RPM. **Capítulo 3:** 23 estudios fueron incluidos en el análisis. FIV DO se asocia con un riesgo mayor de SHE (OR 2.63, 2.17-3.18), PE (OR 2.64; 2.29-3.04), PES (OR 3.22; 2.30-4.49), PIH (OR 2.16; 1.79-2.62), PP (OR 1.57; 1.33-1.86), PPT (OR 1.80; 1.51-2.15), BPN (OR 1.25, 1.20-1.30), MBPN (OR 1.37, 1.22-1.54), DG (OR 1.27; 1.03-1.56) y cesárea (OR 2.28; 2.14-2.42). No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al riesgo de PP ni BPN luego de ajustar por PE. **Conclusiones:** Los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan un menor riesgo de PP y BPN comparado con FIV AO con TEF. Los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan mayor riesgo de SHE y PE comparado con FIV AO con TEF. Los embarazos obtenidos por FIV DO presentan mayor riesgo de PP, BPN y SHE y PE comparado con FIV AO.



## Abstract

**Introduction:** In vitro fertilization (IVF) is associated with adverse maternal and perinatal outcomes and there is controversy about the causes. The publication of new studies on the subject justify the investigation of the safety of IVF. The main objective of this thesis is to evaluate the effects of assisted reproduction techniques on maternal and perinatal outcomes in patients undergoing autologous IVF (IVF AO) with fresh embryo transfer (ET) and frozen embryo transfer (FET); and IVF with oocyte donation (IVF OD).

**Methods:** In order to achieve the main objective, this thesis has been divided into three chapters. **Chapter 1:** A retrospective cohort study was conducted using data from the National Registry of Activity in Assisted Human Reproduction of Spain between 2010 to 2015, analyzing the gestational age at delivery and the preterm birth (PB) rate of two different populations: IVF AO and IVF OD. **Chapter 2:** Systematic review and meta-analysis of studies comparing maternal and perinatal outcomes of singleton pregnancies after IVF with fresh ET versus FET. Outcomes included PB, low birth weight (LBW), very low birth weight (VLBW), small for

gestational age (SGA), large for gestational age (LGA), macrosomia, preeclampsia (PE), severe PE, gestational diabetes (GD), placental abruption, placenta previa, postpartum hemorrhage and premature rupture of membranes (PROM). **Chapter 3:** Systematic review and meta-analysis of studies comparing maternal and perinatal outcomes of singleton pregnancies obtained by IVF OD versus IVF AO. Outcomes included hypertensive disorders of pregnancy (HDP), PE, PES, pregnancy induced hypertension (PIH), PB, early PB, LBW, VLBW, cesarean section, GD, PROM, placenta previa, placental abruption, and postpartum hemorrhage.

**Results: Chapter 1:** 41022 IVF AO cases (28754 fresh ET and 12268 FET) were analyzed, with a higher proportion of PB in fresh ET group compared to FET group (P .01). In the IVF OD group, with a total of 19941 cases (12394 fresh ET and 7547 FET), no differences were observed between fresh ET and FET. **Chapter 2:** 35 studies were included in the analysis. FET was associated with a lower risk of PB (RR 0.89, 95%CI 0.82, 0.97), LBW (RR 0.73, 95%CI 0.69, 0.78), VLBW (RR 0.63, 95%CI 0.60, 0.66), SGA (RR 0.63, 95%CI 0.60, 0.66), placental abruption (RR 0.67, 95%CI 0.51, 0.90) and placenta previa (RR 0.60, 95%CI 0.42, 0.86); and a higher risk of LGA (RR 1.53; 95%CI 1.48, 1.58), macrosomia (RR 1.72; 95%CI 1.65, 1.78), PE (RR 1.20, 95%CI 1.06, 1.35), severe PE (RR 1.96, 95%CI 1.33, 2.88) and postpartum hemorrhage (RR 1.21, 95%CI 1.07, 1.36). There were no statistically significant differences for the risk of GD and PROM. **Chapter 3:** 23 studies were included. IVF-OD is associated with a higher risk of hypertensive disorders in pregnancy (OR 2.63, 2.17-3.18), preeclampsia (OR 2.64; 2.29-3.04), severe preeclampsia (OR 3.22; 2.30-4.49), pregnancy induced hypertension (OR 2.16; 1.79-2.62), preterm birth (OR 1.57; 1.33-1.86), early preterm birth (OR 1.80; 1.51-2.15), low birth weight (OR 1.25, 1.20-1.30), very low birth weight (OR 1.37, 1.22-1.54), gestational diabetes (OR 1.27; 1.03-1.56) and cesarean section (OR 2.28; 2.14-2.42). There was no significant difference in the risk of preterm birth or low birth weight when adjusted for preeclampsia..

**Conclusions:** Pregnancies after IVF AO and FET have a lower risk of PB and LBW compared to IVF AO and fresh ET. Pregnancies after IVF AO and FET have a higher risk of PE compared with IVF AO and fresh ET. Pregnancies after IVF OD have a higher risk of PB, LBW and HDP and PE compared to IVF AO.







# Introducción



# Introducción

## 1. Reproducción humana

El potencial reproductivo de la especie humana es relativamente bajo. En una pareja joven, la fecundidad mensual máxima no supera el 30%<sup>1</sup>.

A los 6 meses sólo el 80% de las parejas han conseguido una gestación espontánea, y a los 12 meses un 90%<sup>2</sup>.

Pasado el año, tan solo un 5% adicional de parejas conseguirán una gestación espontánea.

Existen múltiples factores que determinarán en mayor o menor medida el éxito o fracaso del proceso reproductivo, incluyendo la edad, la integridad del tracto genital, la nutrición y el estilo de vida, la reserva de gametos, el desarrollo y calidad embrionaria, receptividad endometrial, entre otros.

## 2. Definición de esterilidad

La esterilidad es la imposibilidad de obtener una gestación espontánea después de 12 meses de tener relaciones sexuales frecuentes y no protegidas. Por primera vez el año 2009 la Organización Mundial de la Salud (WHO) la define como una enfermedad<sup>3</sup>.

Según estudios epidemiológicos, la esterilidad afecta al 15% de las parejas en edad reproductiva en los países occidentales. Se postula que el aumento en la prevalencia de la esterilidad observado en las últimas décadas estaría relacionado al retraso en la maternidad observado en la sociedad occidental. No se puede excluir del todo el progresivo impacto negativo del factor masculino, ligado a alteraciones en la calidad seminal derivadas del estilo de vida.

## 3. Causas de esterilidad

Las causas de esterilidad pueden afectar a los diferentes compartimentos necesarios para el éxito reproductivo, e incluyen el factor ovulatorio (presente en un 20% de las parejas), el factor útero - tubarico -peritoneal (30% de las parejas), el factor masculino (25-35% de las parejas), y en un porcentaje mucho menor las alteraciones genéticas y autoinmunes<sup>4</sup>.

Cabe considerar que un 40% de las parejas presentan combinaciones de estos factores y un 15% de los casos se consideran idiopáticos.

El estilo de vida cada vez gana más relevancia como causante o contribuyente en la esterilidad, y potencialmente podría explicar parte de estos casos de origen idiopático.

## 4. Técnicas de reproducción asistida

Según la causa y el tiempo de esterilidad, así como de los tratamientos previos recibidos, la fecundación in vitro (FIV), asociada o no a la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es una de las técnicas de reproducción asistida (TRA) más utilizadas para conseguir una gestación.

En la FIV, la primera etapa se denomina “estimulación ovárica controlada” (EOC), la cual permite obtener varios folículos maduros en un mismo ciclo. En realidad se trata de una hiperestimulación, puesto que al reclutar más folículos, hacia el final de esta etapa se alcanzarán concentraciones suprafisiológicas de estradiol.

Existen diferentes protocolos de estimulación, sin embargo todos persiguen el mismo objetivo: Lograr un número de folículos adecuado que permita tener como resultado un niño en casa.

Cuando se considera que los folículos se encuentran maduros se realiza una punción folicular guiada por ultrasonido, aspirando el líquido folicular que contiene los ovocitos maduros. Éstos se fecundan posteriormente en el laboratorio con una muestra de semen capacitada, ya sea conyugal o de donante. Si se produce la fecundación, los embriones resultantes se transferirán a la cavidad uterina a los 3 a 5 días de iniciarse la replicación celular. Dependiendo de cuántos embriones se transfieren, los embriones restantes se congelan a través de un procedimiento denominado vitrificación<sup>5</sup>.

En situaciones en las que no se pueda hacer una transferencia embrionaria en fresco, o si el primer intento no tuvo éxito, se indicará un ciclo a fin de transferir los embriones congelados. Para este ciclo sucesivo se realiza una preparación endometrial, ya sea con un ciclo sustituido o un ciclo natural. Finalmente se procede a la transferencia embrionaria luego de la descongelación (desvitrificación) del o los embriones.

En España el número de embriones a transferir está regulado por la Ley 14/2006 sobre TRA, y se permite un máximo de 3 embriones. Sin embargo, desde los centros de FIV se promueve la transferencia de un embrión único, como parte de las estrategias para reducir los embarazos múltiples.

## 5. Seguridad de las TRA

A lo largo de los años, se ha establecido que uno de los criterios de valoración principal en medicina reproductiva es la obtención de un recién nacido sano <sup>6, 7</sup>. Por muchos años, los estudios publicados sobre esterilidad se enfocaron en este tipo variables, otorgando poca relevancia a los efectos a largo plazo de esos procedimientos en la salud materna y perinatal <sup>8,9</sup>. Según un estudio, solo el 4,8% y el 5,7% de los ensayos clínicos randomizados relacionados a FIV informaron sobre el resultado perinatal y materno, respectivamente <sup>10</sup>. Probablemente esto se deba a que otros profesionales brindan la atención obstétrica, y los pacientes se pierden durante el seguimiento. A pesar de estas limitaciones, en los últimos años han aparecido muchos reportes que muestran que los embarazos obtenidos por TRA presentan un riesgo mayor de resultados perinatales adversos en comparación con los obtenidos por concepción espontánea <sup>11</sup>, especialmente en aquellos obtenidos a través de FIV <sup>10</sup>.

En el año 2013 en los Estados Unidos, un 41,1% de los embarazos obtenidos por TRA fueron embarazos múltiples, en comparación con sólo el 3,5% de los recién nacidos en la población general. Del total de embarazos múltiples, un 18.7% fueron concebidos a través de las TRA <sup>12</sup>. Estos datos son de gran relevancia, tomando en cuenta que el embarazo múltiple se asocia a gran morbilidad materna y perinatal <sup>6</sup>.

Sin embargo, el riesgo de resultados perinatales adversos en TRA no se explicaría sólo por la incidencia elevada de embarazos gemelares. Diversos estudios revelan que los embarazos únicos obtenidos por FIV también presentan una elevada morbilidad obstétrica, incluyendo el parto prematuro (PP) y bajo peso al nacer (BPN) <sup>6,12</sup>. Las características de los pacientes, incluida la causa de esterilidad <sup>13</sup>, factores de riesgo preconceptionales <sup>14-16</sup> y aspectos propios de la técnica en sí, podrían asociarse también con éstos resultados.

### 5. 1. Complicaciones generales relacionadas con las TRA en embarazos únicos

Muchos datos de revisiones sistemáticas con y sin metanálisis han demostrado que los embarazos únicos obtenidos por TRA tienen un mayor riesgo de complicaciones perinatales <sup>6</sup>. En 2004, una revisión sistemática inicial de estudios controlados encontró un riesgo relativo (RR) de 3.27 con un intervalo de confianza (IC) del 95% 2.03 - 5.28 para PP menor a 32 semanas en embarazos únicos tras FIV <sup>17</sup>.

En 2012, una extensa revisión sistemática con un metanálisis de estudios de cohortes de buena calidad y ajustados para importantes variables confusoras, concluyó que los embarazos obtenidos por FIV/ICSI están asociados con mayores riesgos de hemorragia anteparto (RR 2,49; IC 95% 2,30 - 2,69), síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) / preeclampsia (PE) (RR 1,49; IC 95% 1,39 - 1,59), diabetes gestacional (DG) (RR 1.48, IC 95% 1.33 - 1.66), cesárea (RR 1.56, IC 95% 1.51 - 1.60), PP (RR 1.54, IC 95% 1.47 - 1.62), BPN (RR 1.65, IC 95% 1.56 - 1.75), recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG) (RR 1.39, IC 95% 1.27 - 1.53), ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (RR 1.58, IC 95% 1.42 - 1.77) y mortalidad perinatal (RR 1.87, IC 95% 1.48 - 2.37) al comparar con gestaciones espontáneas <sup>18</sup>.

El metaanálisis más recientemente publicado sobre el riesgo de complicaciones relacionadas con el embarazo y los resultados perinatales adversos en embarazos únicos obtenidos con el TRA incluye 50 estudios de cohorte para un total de 161,370 individuos con FIV en comparación con los 2,280,241 embarazos únicos con gestación espontánea. Este metanálisis reveló que los embarazos únicos con FIV tuvieron un riesgo significativamente mayor de placenta previa (RR 3,71; IC 95% 2,67 - 5,16), desprendimiento de placenta (RR 1,83; IC 95%: 1,49 - 2,24), hemorragia anteparto (RR 2,11; IC 95% 1,86 - 2,38), y hemorragia postparto (RR 1,29; IC 95% 1,06 - 1,57). El aumento del riesgo de SHE, DG, cesárea, PP, BPN, PEG y mortalidad perinatal se confirmó y no resultó diferente de reportes previos <sup>19</sup>.

Es de destacar que el riesgo de PP (RR 2,12; IC 95% 1,73 - 2,49) y de muy bajo peso al nacer (MBPN) (RR 2,12; IC 95% 1,84 - 2,43) fue dos veces mayor en los embarazos por FIV que en gestaciones espontáneas <sup>19</sup>. Los resultados de este estudio son consistentes con los de las revisiones anteriores, pero presentan fortalezas importantes, como el gran tamaño de la muestra, el 64% de los estudios incluidos se consideraron de alta calidad metodológica y la asociación entre FIV y el riesgo obstétrico persistió y se mantuvo estadísticamente significativo en el análisis de sensibilidad basado en varios criterios de exclusión.

Finalmente, estudios retrospectivos recientes confirmaron en los embarazos obtenidos por FIV un riesgo de SHE / PE aproximadamente 20% mayor, con un odds ratio (OR) de 1.17 (IC 95% 1.10 - 1.24) en comparación con embarazos espontáneos <sup>20</sup>.

## 5. 2. Etiología de los malos resultados perinatales en FIV

Dentro de las causas que podrían explicar los resultados perinatales adversos, se ha postulado que la EOC tendría un rol relevante. Estudios recientes apoyan que las concentraciones suprafisiológicas de estradiol alcanzadas hacia el final de la EOC modificarían la expresión de

genes críticos para la remodelación del endometrio durante la implantación temprana, lo que llevaría a una migración alterada del trofoblasto, una invasión endovascular dañada y finalmente una placentación anormal <sup>21</sup>.

Un estudio observacional reciente del Reino Unido en 402,185 ciclos de FIV y 65,868 resultados de nacidos vivos únicos detectó un riesgo de PP (OR 1.15, IC 95% 1.03 - 1.28), PP temprano (OR 1.30, IC 95% 1.03 - 1.64 ), BPN (OR 1.17, IC 95% 1.05 - 1.30) y MBPN (OR 1.23, IC 95% 0.97 - 1.55) más elevado en mujeres con más de 20 ovocitos recuperados en comparación con mujeres con un respuesta normal (10-15 ovocitos) <sup>22</sup>.

Además, se reportaron tasas más altas de recién nacidos con BPN en embarazos únicos obtenidos por FIV en pacientes que tenían una EOC y una transferencia embrionaria en fresco (TEF) en comparación con los que tenían transferencia de embriones congelados (TEC) <sup>23</sup>, sugiriendo que en protocolos de EOC con gonadotropinas, los niveles suprafisiológicos de hormonas esteroideas sexuales inmediatamente antes de la implantación del embrión, podrían representar un factor independiente asociado al aumento del riesgo perinatal.

Dos estudios revelaron que los niveles séricos elevados de estradiol en el día del gatillo con gonadotropina coriónica humana (hCG) estaban estrechamente relacionados con los riesgos de PEG y PE en embarazos únicos <sup>24,25</sup>. Por lo tanto, el medio hormonal suprafisiológicas en el momento de la implantación y la placentación durante un ciclo de FIV puede modular la invasión del trofoblasto y conducir a una placentación anormal, mientras que los niveles hormonales en un ciclo de FIV con TEC son mucho más similares al entorno endocrino de una gestación espontánea .

Esta hipótesis ha sido probada por un pequeño estudio de cohorte en una población con alto riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica con niveles altos de estradiol; la criopreservación electiva de todos los embriones con una transferencia embrionaria diferida redujo significativamente el riesgo de PE (21.9% vs. 0%, respectivamente; OR no calculable), y de recién nacidos PEG (OR 0.09, IC 95% 0.01 - 0.65) en comparación con FIV con TEF <sup>26</sup>.

### 5. 3. Efecto de la Estimulación ovárica controlada (EOC) sobre los resultados perinatales. Transferencia de embriones en fresco versus transferencia de embriones congelados

Inicialmente los ciclos de FIV con TEC han sido propuestos para ciertos grupos de pacientes entre los que se cuentan: pacientes candidatas a diagnóstico genético preimplantacional (DGP), riesgo de hiperrespuesta, fallo de implantación, elevadas concentraciones de progesterona en el día del gatillo, edad materna avanzada, entre otras.

Sin embargo, nuevos estudios publicados comparan los resultados de TEF versus TEC en normorrespondedoras, a fin de validar la hipótesis de que al tener concentraciones más fisiológicas de estradiol antes de la transferencia embrionaria, en los ciclos de FIV con TEC se logrará un entorno endometrial peri implantatorio adecuado que permitirá el desarrollo de una placentación normal. Todo esto se reflejará en mejores tasas de embarazo, niño en casa y resultados perinatales más favorables <sup>27</sup>.

Los resultados muestran mejores resultados reproductivos en FIV con TEC en comparación a FIV con TEF, específicamente en cuanto a embarazo en curso (RR 1.32; IC 95% 1.10-1.59) <sup>28,29</sup> y tasa de recién nacidos vivos (RR 1.12; IC 95% 1.01-1.24) <sup>30</sup>

En relación a los resultados perinatales las primeras revisiones sistemáticas que incluyeron mayoritariamente embriones congelados a partir de congelación lenta y menor proporción de vitrificación, concluyeron que el riesgo de resultados obstétricos adversos fue similar entre FIV con TEF, TEC o gestación espontánea <sup>31</sup>.

Sin embargo la evidencia posterior es dispar y controversial. Uno de los estudios más grandes a la fecha analizó una cohorte retrospectiva del Reino Unido incluyendo un total de 112,432 ciclos (95,911 ciclos TEF y 16,521 ciclos TEC), no encontrando diferencias en relación al PP (RR 0,96, IC 99,5% 0,88 - 1,03) y PP temprano (RR 0,86, IC 99,5% 0,70 - 1,05). Por otro lado, las probabilidades de BPN (RR 0.73, IC 99,5% 0.66 - 0.80) y MBPN (RR 0.78, IC 99,5% 0.63 - 0.96) fueron menores después de TEC, y las de tener un recién nacido grande para la edad gestacional (GEG) fueron mayores (RR 1.64 , IC 99,5% 1,53 - 1,76) <sup>32</sup>.

Una revisión sistemática de estudios observaciones con metaanálisis publicada dos años después, encontró que la TEC se asocia un menor riesgo de PP (RR 0.90; IC 95% 0.84–0.97), PP temprano (RR 0.85; IC 95% 0.74–0.97), BPN (RR 0.72; IC 95% 0.67–0.77), MBPN (0.76; IC 95% 0.69–0.82) y PEG (RR 0.61; IC 95% 0.56–0.67); por el contrario TEC se asocia a un riesgo



mayor de GEG (RR 1.54; IC 95% 1.48–1.61), Macrosomía (RR 1.85; IC 95% 1.46–2.33) y SHE (RR 1.29; IC 95% 1.07-1.56)<sup>33</sup>. Ellos concluyen que la adición de nuevos estudios otorga más precisión a sus resultados y que no han habido cambios substantivos en la dirección o magnitud de los resultados en el tiempo.

En cuanto al parto prematuro existe controversia en relación a la metodología de los estudios. Una revisión de 2013 encontró menor riesgo de parto prematuro en TEF (OR 0.85; IC 95% 0,76 - 0,94) luego de ajustar por variables confusoras, pero presentando heterogeneidad significativa entre los estudios en cuanto a las técnicas de congelación (congelación lenta versus vitrificación), la etapa de embrión (estadio de clivaje versus blastocisto) y preparación endometrial (ciclos naturales vs. ciclos de reemplazo hormonal)<sup>34</sup>.

Además, en sucesivos reportes no es posible descartar un sesgo debido a la diferencia entre las poblaciones, argumentando que probablemente la población de pacientes con TEC esté compuesta por pacientes con mejor pronóstico y que tras la TEC se seleccionarían los embriones que resisten al proceso de de congelación- descongelación<sup>35</sup>.

Problemas asociados a la selección de los pacientes afecta también los resultados de una revisión que reportó una disminución del riesgo de placenta previa (RR 0.71; IC 95% 0.53 - 0.95) y desprendimiento de placenta (RR 0.44; IC 95% 0.24 - 0.83) en los embarazos después de TEC<sup>36</sup>.

#### 5. 4. Modelo de Donación de Ovocitos y análisis del efecto de la estimulación ovárica controlada (EOC) y congelación de embriones sobre los resultados perinatales

Algunos autores que describen diferencias en los resultados perinatales en FIV autóloga (FIV AO) al comparar TEF versus TEC, argumentan que esto podría ser o por la técnica de vitrificación - desvitrificación, que induciría cambios metabólicos o epigenéticos en el embrión<sup>37,38</sup>; o secundario al ambiente hormonal disfuncional generado por la EOC en el endometrio peri implantatorio<sup>25</sup>.

A fin de esclarecer esta interrogante, y confirmar la hipótesis de que el efecto de la EOC aumenta el riesgo perinatal en embarazos obtenidos por FIV; otros autores han considerado al subgrupo de pacientes de FIV con donación de ovocitos (FIV DO) al momento de llevar a cabo sus estudios. En la FIV DO, en una primera fase se selecciona una donante, la cual posteriormente se somete a la EOC y a continuación a la punción ovárica. Los ovocitos obtenidos se fecundan con una

muestra de semen capacitada, y los embriones evolutivos se transfieren a una receptora, distinta de la donante. La FIV DO es una alternativa de tratamiento con resultados aceptables para mujeres con mal pronóstico reproductivo, en especial aquellas con baja reserva ovárica, generalmente asociada a la insuficiencia ovárica prematura o edad materna avanzada <sup>39-41</sup>. Las receptoras en la FIV DO, a diferencia de la FIV AO, no son sometidas a la EOC, por lo tanto, al momento de la transferencia embrionaria tendrían concentraciones normales de estradiol.

Según algunos autores, La EOC sería la variable más importante que determina los resultados perinatales luego del número de embriones transferidos <sup>42</sup>.

El posible efecto nocivo de la EOC sobre la implantación y desarrollo placentario consistiría en generar una receptividad endometrial disminuida <sup>43,44</sup> y un ambiente implantatorio deficiente <sup>45</sup>.

Algunos estudios han comparado los resultados perinatales de pacientes con FIV AO (específicamente FIV con TEF) y FIV DO, considerando que este último grupo al carecer de EOC, presentará un ambiente peri implantatorio más fisiológico. Esto permitiría esclarecer si las concentraciones suprafisiológicas de estradiol previo a la transferencia embrionaria es un factor determinante de malos resultados perinatales en FIV AO con EOC (FIV con TEF).

Para analizar la influencia de la congelación de embriones sobre los resultados perinatales, la DO proporciona la ventaja de eliminar la EOC en las receptoras. El mejor modelo para estudiar el efecto de la congelación de embriones en el peso al nacer es comparar los hijos de una misma mujer que ha parido a partir de FIV DO, tanto con TEF como con TEC, lo que ayuda a eliminar otras variables confusoras.

A partir del primer estudio que utilizó este modelo de FIV DO, y que comparó el peso y la edad gestacional al nacer de hijos hermanos de una misma receptora de FIV DO, con TEF y TEC <sup>42</sup>, se concluye que la criopreservación no tendría efectos ni positivos ni negativos en los resultados perinatales, puesto que no se observaron diferencias para peso al nacer, PEG, GEG, macrosomía y edad gestacional al parto. En un estudio posterior se compararon los resultados perinatales de embarazos FIV con TEF versus TEC en dos poblaciones diferentes, FIV AO y FIV DO. Ellos reportan peores resultados en cuanto a peso al nacer y PEG en pacientes con TEF en FIV AO, sin embargo estas diferencias no existieron en el grupo FIV DO. Esto sugiere que las diferencias reportadas en cuanto a peso al nacer podrían ser producidas más probablemente por el efecto deletéreo de la EOC sobre el endometrio más que un efecto de selección embrionaria producido por el proceso de vitrificación <sup>46</sup>.

Otro estudio comparó el riesgo de preeclampsia en una cohorte de pacientes FIV DO con TEF versus TEC <sup>47</sup>. En sus resultados, si bien encontraron una prevalencia elevada de PE, no hubo diferencias entre TEF versus TEC, concluyendo que el proceso de vitrificación - desvitrificación

no añadiría más riesgo que el que posiblemente es atribuible al efecto hormonal sobre la implantación y placentación.

Tomando en cuenta los pocos estudios publicados, no existirían diferencias entre los resultados perinatales al comparar FIV DO con TEC versus TEF, lo cual sugiere que la técnica de vitrificación per se, no se asocia a estos resultados; y que otros factores, probablemente adicionales a los hormonales, podrían explicar estos hallazgos.

A la luz de estos resultados, se puede observar además que la población de pacientes FIV DO presentan tasas de resultados perinatales adversos más elevadas en comparación a FIV AO, sin embargo, existen pocos reportes que sinteticen la evidencia disponible.



# Hipótesis y Objetivos



## Justificación del estudio

La evidencia actual muestra resultados dispares al comparar la FIV autóloga con TEF versus TEC. La mayoría de los reportes muestran que no existen diferencias en cuanto a tasas de embarazo y recién nacido en casa.

Sin embargo al momento de considerar decisiones basadas en evidencia, debe considerarse no solo efectividad de las intervenciones, sino también la seguridad.

Someter a juicio la seguridad de una intervención es de importancia crítica, y en las TRA este aspecto puede ser evaluado a través de los resultados maternos y perinatales.

Es sabido que la FIV se asocia a peores resultados perinatales, y la posible explicación es debido al efecto de la EOC sobre los procesos de implantación y placentación. Sin embargo, sobre este punto existe controversia. Varios reportes muestran mejores resultados perinatales en relación al parto prematuro y bajo peso al nacer en técnicas en ausencia de EOC, como la FIV con TEC, sin embargo también se han relacionado con un aumento de SHE/PE y GEG/macrosomía.

La heterogeneidad de los resultados, y el advenimiento de nuevos reportes en el tema justifican la investigación de la seguridad de las TRA y el efecto de la EOC sobre los resultados perinatales

en FIV autóloga (FIV con TEF) comparado con pacientes sin EOC (FIV autóloga con TEC y FIV con DO)



## Hipótesis de Trabajo

Nuestra hipótesis es que las gestaciones obtenidas por FIV con estimulación ovárica controlada (FIV con transferencia en fresco) presentan peores resultados perinatales y maternos que aquellos sin estimulación ovárica controlada (FIV con transferencia de embriones congelados)

Además, planteamos que las receptoras de FIV con donación de ovocitos, subgrupo de pacientes en las cuales no se realiza estimulación ovárica controlada, presentarán peores resultados perinatales y maternos comparado con las pacientes que obtienen embarazos a través de FIV con ovocitos autólogos, probablemente por otros factores asociados a la donación propiamente tal.



## Objetivos

### Objetivo General

El objetivo principal de esta tesis es evaluar los efectos de las técnicas de reproducción asistida sobre los resultados maternos y perinatales en pacientes sometidas a FIV autóloga con transferencia de embriones en fresco y congelados y FIV con donación de ovocitos.

### Objetivos Especificos

A fin de poder alcanzar el objetivo principal, esta tesis ha sido dividida en tres capítulos, lo cuales cuentan con los siguientes objetivos específicos:

#### Capítulo 1. Estudio de la Cohorte Española

- Determinar si existen diferencias en cuanto al riesgo de parto prematuro en embarazos únicos obtenidos por FIV AO comparando TEF versus TEC.
- Determinar si existen diferencias en cuanto al riesgo de parto prematuro en embarazos únicos obtenidos por FIV DO comparando TEF versus TEC.

Capítulo 2. Resultados perinatales y maternos en embarazos obtenidos por FIV autóloga. TEF versus TEC. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.

- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan diferencias en cuanto a la tasa de parto prematuro comparado con FIV AO con TEF
- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan diferencias en cuanto al peso al nacer comparado con FIV AO con TEF
- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan diferencias en cuanto a SHE y PE comparado con FIV AO con TEF

Capítulo 3. Comparación de los Resultados perinatales y maternos en embarazos obtenidos por FIV con DO versus FIV autóloga. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.

- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV DO presentan diferencias en cuanto a SHE y PE comparado con FIV AO con TEF
- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV DO presentan diferencias en cuanto a la tasa de parto prematuro comparado con FIV AO
- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV DO presentan diferencias en cuanto al peso al nacer comparado con FIV AO







# Resultados



# Capítulo 1

Estudio de la cohorte española



# Capítulo 1. Estudio de la Cohorte Española

## Contexto Especifico

En la actualidad, 1 de cada 50 recién nacidos en Europa, se conciben a través de TRA <sup>48</sup>. Se ha sugerido que las TRA se relacionan con peores resultados perinatales al comparar con embarazos espontáneos <sup>34</sup>.

Sin embargo estos hallazgos no estarían asociados a la alta incidencia de embarazos múltiples en pacientes que se someten a FIV. Estudios recientes demuestran que también los embarazos únicos luego de una FIV tienen un riesgo aumentado de parto prematuro, bajo peso al nacer, recién nacido pequeño para la edad gestacional y un incremento en la tasa de malformaciones congénitas <sup>34,49</sup>. Existe evidencia de que la EOC podría estar asociada con estos resultados adversos <sup>25,27</sup>.

Se considera que los efectos de la EOC influyen negativamente sobre el ambiente uterino y endometrial, causando alteraciones en la implantación, decidualización y placentación en embarazos obtenidos luego de una FIV con TEF.

En contraste, la TEC se desarrollaría sobre un ambiente más fisiológico y esta podría ser la razón de porque estos embarazos obtienen mejores resultados perinatales al comparar con la transferencia en fresco <sup>21,27</sup>.

Aunque la TEF es la norma habitual en TRA, con el desarrollo de nuevas técnicas de criopreservación de embriones humanos, la proporción de ciclos con transferencia de embriones congelados ha aumentado en la última década <sup>50</sup>.

En diferentes estudios de cohortes retrospectivas de embarazos únicos obtenidos tras FIV con TEC se encontraron iguales o mejores tasas de embarazo <sup>28,51,52</sup> y mejores resultados perinatales <sup>30-34</sup> al compararlos con embarazos únicos obtenidos tras TEF.

De los resultados perinatales adversos, el parto prematuro es la primera causa de mortalidad neonatal y la más común de hospitalización antenatal. Su incidencia varía de un 12% en Estados Unidos a un 5-10% en Europa y se asocia a un 70% de la muertes neonatales y un 36% de la muerte infantil, además de un 25-50% de los casos de niños con daño neurológico a largo plazo <sup>53,54</sup>. El parto prematuro es uno de los resultados perinatales adversos más estudiados dentro de los últimos reportes que comparan tanto embarazo espontáneo con FIV <sup>19</sup>, como aquellos que comparan FIV con TEF versus TEC <sup>30-34</sup>, siendo posible observar de manera generalizada una incidencia mayor de parto prematuro en los embarazos obtenidos por TRA.

# Material y métodos

## **Diseño y Setting**

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo utilizando datos del Registro Nacional de Actividad en Reproducción Humana Asistida de España entre el año 2010 y 2015.

Este registro es gestionado por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y cuenta con el apoyo de otras organizaciones como ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción), ASES (Asociación española de andrología, medicina sexual y reproductiva) y SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia). La base de datos se compone de la información aportada por los centros de reproducción asistida de todo el país desde el año 2002.

Durante el periodo en estudio, el número de centros colaboradores se incrementó de 103 en 2010 a 233 en 2015 y el número de ciclos de FIV de 45,025 a 82,056 respectivamente. La obtención de los datos se obtuvo por centro colaborador, directamente del Registro Nacional.

Este estudio fue aprobado por los miembros del comité del Registro Nacional de Actividad y del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad y se realizó de acuerdo a los Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y el de las guías “Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology” (STROBE) para estudios de cohorte<sup>55</sup>.

## **Selección de Participantes y Recolección de Datos**

Se identificaron dos poblaciones para el estudio: mujeres con FIV autóloga (FIV AO) y mujeres con FIV con donación de ovocitos (FIV DO) .

Ambas poblaciones se clasificaron de acuerdo al tipo de transferencia embrionaria realizada, TEF ó TEC. Se incluyeron en el estudio sólo aquellos casos en que se obtuvo un embarazo único y un parto después de las 24 semanas. Dentro de los criterios de exclusión se incluyeron aquellos embarazos con parto posterior a las 45 semanas, con información incompleta de edad gestacional al parto y embarazos múltiples. Se analizaron los números de transferencias realizadas por centro y la edad gestacional al parto.

No fue posible obtener características como la edad materna, duración de la esterilidad, número de embriones transferidos, hábito tabáquico, índice de masa corporal (IMC). Las TRA utilizadas durante el estudio fueron FIV, ICSI, o FIV/ICSI combinadas.

La medida de resultado principal fue la edad gestacional al parto medida en semanas. Se obtuvieron los datos de edad gestacional estratificados en los siguientes subgrupos: Parto de

término (entre 37 y 42 semanas) Parto prematuro moderado y tardío (32 a 37 semanas), Parto prematuro temprano (entre 28 y 32) y Parto prematuro extremo (menor a 28 semanas).

### **Analisis Estadístico**

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el software STATA (Stata/IC 13.1).

Se utilizó el chi cuadrado para variables categóricas, realizando un análisis para comparar los resultados perinatales y obstétricos entre la TEF y TEC. Se consideró  $P < .05$  para la significancia estadística.

## **Resultados**

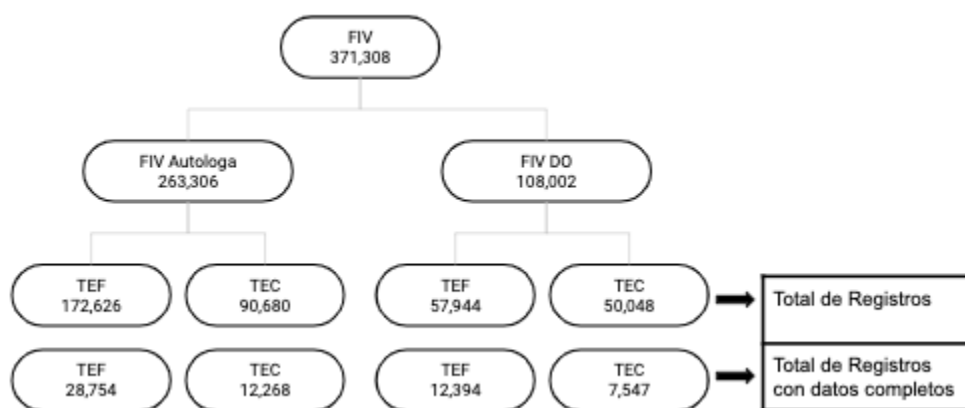
### **Población en Estudio**

Un total de 371,308 ciclos de FIV se realizaron durante el periodo de estudio. En el grupo de pacientes con FIV AO cumplieron con los criterios de inclusión 263,306 (172,626 y 90,680 luego de TEF y TEC respectivamente); y un total de 108,002 ciclos de FIV DO cumplieron con los criterios de inclusión (57,944 y 50,048 luego de TEF y TEC respectivamente). En segunda instancia se eliminaron los casos con información incompleta. El total de pacientes se aprecia en la figura 1.

### **Resultados Perinatales**

Los datos de edad gestacional al parto se obtuvieron de forma estratificada, observándose en el grupo de FIV AO una mayor incidencia de prematuro moderado y tardío prematuro temprano y prematuro extremo en TEF comparado con el grupo TEC ( $P .01$ )

**Figura 1.** Esquema representativo de la distribución de los casos en la población de estudio.



**Tabla 1.** Distribución de los recién nacidos según técnica de transferencia embrionaria y edad gestacional al parto en FIV AO

Edad gestacional al parto*	Transferencia de embriones en fresco		Transferencia de embriones en congelado	
	n	%	n	%
<32	716	2.54	266	2.22
32-36	2601	9.26	1229	10.28
>37	24783	88.2	10473	87.5
Total	28100	100	11968	100

Chi cuadrado: 13.0853 p-value: 0.001441  
\* en semanas

En el grupo de FIV DO, no se observaron diferencias en cuanto al parto prematuro al comparar TEF versus TEC.

**Tabla 2.** Distribución de los recién nacidos según técnica de transferencia embrionaria y edad gestacional al parto en FIV DO

Edad gestacional al parto*	Transferencia de embriones en fresco		Transferencia de embriones en congelado	
	n	%	n	%
<32	421	3.51	298	4.02
32-36	1708	14.25	1036	13.98
>37	9855	82.24	6074	82
Total	11984	100	7408	100

Chi cuadrado: 5.0649 p-value: 0.167107  
\* en semanas

## DISCUSIÓN

La cohorte española de pacientes sometidas a FIV incluida en el presente estudio, presenta una tasa de parto prematuro elevada. Se observó una tasa más elevada de parto prematuro en las pacientes con FIV AO y TEF al comparar con TEC. Además fue posible observar una tasa de parto prematuro más elevada en las pacientes FIV DO en comparación a las reportadas para la población FIV AO, sin encontrar diferencias al comparar tipo de transferencia embrionaria en este subgrupo de pacientes.

Se debe precisar que en este estudio se analizaron dos poblaciones diferentes: FIV AO y FIV DO; las cuales no se compararon entre sí por no contar con los datos requeridos para poder ajustar los grupos (edad materna, causa de la esterilidad, IMC).

Dentro del grupo de pacientes con FIV AO, fueron mayores las proporciones de parto pretérmino extremo, temprano, moderado y tardío en TEF al comparar con TEC. Estos resultados están de acuerdo con la literatura <sup>33</sup>.

Asimismo, y de forma similar a lo publicado por una reciente revisión sistemática de la literatura <sup>57</sup>, la tasa de parto prematuro fue elevada en el grupo de pacientes FIV DO, superior a la alcanzada por el grupo FIV AO.

No hubo diferencias al comparar TEF versus TEC en este grupo de pacientes, lo cual también concuerda con lo publicado por un estudio previo <sup>35</sup>, sugiriendo que las técnicas de criopreservación no serían un factor implicado en este resultado.

Al analizar las razones de estos resultados, existen diversas hipótesis que podrían explicar porque existe una menor tasa de parto prematuro en el subgrupo de FIV AO con TEC.

Algunos argumentan que el congelamiento y descongelamiento eliminaría los embriones “débiles” y permitiría solo a los más “fuertes” sobrevivir, optimizando los resultados perinatales <sup>37,58,59</sup>. Estos estudios incluyen sólo pacientes con FIV AO.

Sin embargo, la teoría que cobra más fuerza propone que el efecto de los niveles supra fisiológicos de estradiol durante la EOC en las TRA podría generar diversas alteraciones en el endometrio, las que se relacionarían posteriormente con una decidualización y placentación defectuosa <sup>35,37,60</sup>.

Por otra parte, si bien el parto prematuro es reconocido como un síndrome multifactorial, estudios recientes postulan que la insuficiencia placentaria podría contribuir con una gran proporción de los casos, incluso en aquellos catalogados como “espontáneos” <sup>61</sup>.

La “insuficiencia placentaria”, caracterizada por un desarrollo anómalo de la placenta, perfusión defectuosa y un transporte deficiente de nutrientes, es también una causa bien reconocida de otros síndromes obstétricos, incluyendo la preeclampsia y la restricción de crecimiento fetal <sup>62,63</sup>. Numerosos reportes destacan la mayor proporción de resultados perinatales adversos en las TRA con TEF, y la mayoría de estos resultados forman parte de los síndromes obstétricos asociados a insuficiencia placentaria. En este caso, la placentación anómala sería resultado de niveles de estrógeno muy elevados al momento de la implantación. <sup>35,37,60</sup>

Estudios en primates reportaron que en etapas precoces del embarazo, concentraciones elevadas de estrógenos afectan la progresión normal de la invasión vascular del trofoblasto, disminuyendo su alcance y la remodelación de las arterias espirales uterinas <sup>64,65</sup>. Estudios posteriores han confirmado en humanos, que niveles elevados de estradiol se asocian a resultados obstétricos adversos, en especial los relacionados a insuficiencia placentaria. Sin embargo la asociación no ha sido demostrada para parto prematuro <sup>25</sup>, o no ha sido incluido como variable en las investigaciones <sup>24,44,66,67</sup>.



Para poder evaluar la insuficiencia placentaria, se han estudiado algunos marcadores placentarios en el primer trimestre, la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la subunidad B de hCG (B-hCG), los cuales se ha demostrado son predictores de resultados perinatales adversos asociados a insuficiencia placentaria <sup>68</sup> y específicamente parto prematuro <sup>69</sup>.

Los niveles plasmáticos de la PAPP-A, se encontrarían disminuidos en embarazos obtenidos por FIV al comparar con embarazos espontáneos <sup>45,70-74</sup>. Un reporte encontró que al comparar estas proteínas en embarazos espontáneos y FIV con TEF o TEC, existían diferencias solo en el grupo de TEF, postulando un efecto patológico de la estimulación ovárica sobre estas proteínas <sup>75</sup>. Otro grupo encontró que los bajos niveles de PAPP-A observados en el primer trimestre tras las TRA se asociaban con los niveles elevados de estrógenos al momento del gatillo de la ovulación, lo que apoya la teoría de los efectos deletéreos del hiperestrogenismo <sup>76</sup>.

En cuanto a la B-hCG, otro marcador pronóstico de una adecuada placentación <sup>76</sup>, ha sido asociada a malos resultados perinatales cuando se encuentra baja <sup>77</sup>.

No obstante, existe controversia al momento de determinar la relación entre estos marcadores de primer trimestre, los niveles de estradiol y los resultados perinatales.

Un estudio de cohorte retrospectiva demostró que pacientes con embarazos obtenidos por FIV tendrían niveles más bajos de PAPP-A y B-hCG que aquellos con gestación espontánea, observándose peores resultados perinatales, incluyendo mayor incidencia de parto prematuro bajo las 32, 35 y 37 semanas en el grupo FIV. La acción de las TRA sobre la función placentaria podría explicar los peores resultados perinatales <sup>78</sup>. En contraste, existen algunos reportes que no encontraron diferencias en las concentraciones de estos marcadores entre gestaciones espontáneas y embarazos obtenidos por TRA <sup>79,80</sup>, ni tampoco en resultados perinatales adversos como preeclampsia <sup>81</sup>. Otro estudio de cohorte retrospectivo, no encontró asociación entre concentraciones suprafisiológicas de estradiol en TRA y bajo peso al nacer y parto prematuro <sup>82</sup>.

Solo dos estudios de cohortes retrospectivos evalúan las tres variables en conjunto con resultados dispares. El primer estudio encontró que altas concentraciones de estradiol previo al gatillo de la ovulación se asocian a B-hCG baja y malos resultados perinatales en cuanto al peso del recién nacido <sup>83</sup>; en cambio, un segundo estudio no encontró asociación entre la PAPP-A, estradiol y malos resultados perinatales, incluyendo parto prematuro entre sus variables <sup>84</sup>.

Recientemente ha sido publicado una revisión sistemática con metaanálisis de 11 estudios que concluye que PAPP-a es significativamente menor en embarazos por TRA <sup>74</sup>; y otro metanálisis

de 15 estudios reportó mayor incidencia de parto prematuro en TRA, y mayor incidencia en el subgrupo de TEF comparado con TEC, concluyendo que la posible disfunción placentaria a partir de la EOC es una clave fundamental en la etiología del parto prematuro espontáneo en FIV <sup>85</sup>.

En nuestro estudio, al incluir a la población de pacientes con FIV y OD, se puede aislar el posible efecto perjudicial de la vitrificación y desvitrificación de embriones y también el efecto de la EOC sobre el endometrio y su influencia en los resultados perinatales.

Las pacientes de FIV con OD no son expuestas a la EOC y no elevan los estrógenos a niveles supra fisiológicos, lo que nos permite evaluar cada teoría de forma separada.

Nuestros resultados sugieren que las diferencias encontradas en estudios previos, en cuanto a la edad gestacional al parto luego de TEF y TEC, es más probable que ocurran por el efecto de la EOC sobre el endometrio que por una selección del embrión a consecuencia de la vitrificación. Esta teoría también se intentó dilucidar en otro estudio que trabajó con poblaciones de FIV con OD y encontró diferencias en cuanto al peso al nacer <sup>42</sup>.

Se debe notar que la prevalencia de parto prematuro observada en las pacientes FIV DO de este reporte es elevada (17%), lo cual concuerda con recientes reportes que evalúan los resultados perinatales de este grupo específico de pacientes <sup>86,87</sup>.

### **Fortalezas y debilidades**

Nuestro reporte tiene el mérito de que al tratarse de un registro nacional, cuenta con una gran cohorte para observar por un periodo de 5 años. Además, es uno de los pocos reportes que han estudiado FIV DO y su asociación con el parto prematuro.

Dentro de las limitaciones podemos incluir que se trata de un estudio de cohortes retrospectivo. Además hay datos relevantes que no estaban disponibles en la base de datos como la edad materna, paridad, tabaco, IMC, por lo tanto no se pudieron ajustar los grupos con estas variables confusoras, ni comparar tampoco entre ambos grupos. Por tratarse de una base de datos a lo largo de varios años con anonimato de los registros, algunos casos podrían corresponder a embarazos subsecuentes de la misma paciente usando sus embriones congelados. No existen datos sobre la preparación endometrial, ni si todos los embriones congelados fueron por vitrificación o también hay congelación lenta. Las diferentes etiologías de parto prematuro no han sido clarificadas en este estudio y tampoco existe un registro a largo plazo del desarrollo de los pacientes y sus secuelas.

### **Implicaciones para la práctica clínica y futuros estudios**

Este estudio muestra un mayor riesgo de parto prematuro en los embarazos obtenidos por FIV. Una vez conocido esto, es muy importante el cribado en este grupo específico de pacientes, a fin de poder aplicar estrategias preventivas.

Se requiere más investigación sobre la asociación entre parto prematuro espontáneo y la insuficiencia placentaria, y el efecto que tiene la esterilidad y las TRA sobre los resultados perinatales. De especial interés es conocer el efecto que tendría la FIV DO sobre el desarrollo placentario, tomando en cuenta la alta tasa de parto prematuro observada en nuestra cohorte.

Es importante además poder generar una clasificación clara del parto prematuro, con una distinción particular entre las formas espontáneas o iatrogénicas.

Hay que destacar que si bien existe evidencia que demuestra asociación entre los marcadores del primer trimestre alterados y malos resultados perinatales, futuros estudios bien diseñados deben enfocarse en dilucidar si aquella asociación está mediada por la EOC y los niveles de estrógenos elevados. Existen nuevos marcadores en desarrollo <sup>88-90</sup> que evalúan la función placentaria, estos debieran estudiarse en pacientes en TRA con y sin EOC a fin de evaluar su impacto en los resultados perinatales.



# Capítulo 2

Resultados maternos en embarazos únicos tras FIV autóloga: Transferencia de embriones en fresco versus transferencia de embriones congelados. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.



## Capítulo 2. Resultados maternos en embarazos únicos tras FIV autóloga: Transferencia de embriones en fresco versus transferencia de embriones congelados. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.

### Contexto Especifico

Hoy en día, más del 3% de los recién nacidos en países en desarrollo se conciben a través de las TRA <sup>48</sup>. Se ha sugerido que los embarazos obtenidos por TRA se relacionan con peores resultados perinatales en comparación con las concepciones espontáneas <sup>32,33</sup>, atribuyendo inicialmente este hallazgo a la alta tasa de gestaciones múltiples tras los embarazos por FIV. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que también los embarazos únicos después de un tratamiento de FIV tienen un mayor riesgo de PP, BPN, PEG, y una mayor tasa de malformaciones congénitas <sup>17,33,49</sup>.

Existe evidencia de que la EOC puede asociarse con estos resultados <sup>91</sup>, específicamente por el efecto deletéreo que podría producir sobre el entorno endometrial y embrionario. Estas alteraciones pueden estar relacionadas con una implantación, decidualización y placentación anómala, particularmente en los embarazos obtenidos luego de la TEF. En contraste, la TEC se realiza en un entorno más “fisiológico”. Recientes estudios han reportado mejores resultados perinatales y maternos después de la TEF en comparación con los ciclos de TEF <sup>28,30</sup>.

La proporción de TEC ha aumentado en la última década, aumentando también su proporción los centros dedicados totalmente a la criopreservación o con política “freeze all” <sup>27,48,51</sup>.

Además, según algunos estudios, las tasas de embarazo después de la TEC son mejores que las observadas en TEF <sup>28,30,34,52</sup>. Sin embargo, algunas revisiones recientes han reportado resultados diferentes en términos de resultados perinatales cuando se comparan TEC y TEF. Por un lado, algunos muestran que después del TEC, se obtienen tasas más bajas de PP y BPN <sup>34</sup>; otros encontraron que existe una mayor tasa de recién nacidos grandes para la edad gestacional y macrosomía <sup>30,33</sup>.

Con respecto a los resultados maternos, se encontraron diferencias en la placenta previa y el desprendimiento de la placenta a favor de TEC. Sin embargo, una revisión reciente mostró un

riesgo elevado de desarrollar trastornos hipertensivos en el embarazo en el grupo TEC. No está claro cuál es la magnitud de la preeclampsia en estos resultados <sup>92</sup>.

Dentro de los objetivos de este estudio se incluyen:

- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan diferencias en cuanto a la tasa de parto prematuro comparado con FIV AO con TEF
- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan diferencias en cuanto al peso al nacer comparado con FIV AO con TEF
- Determinar si los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan diferencias en cuanto a SHE y PE comparado con FIV AO con TEF

## Material y Métodos

Este estudio, al tratarse de una revisión sistemática y metanálisis, sin ninguna intervención en seres humanos, no precisó de la aprobación del Comité de Revisión Institucional. Utilizamos un protocolo específico para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA)<sup>93</sup> para informar los resultados. Registramos este estudio en el Registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (PROSPERO) con el ID CRD42017059548.

### **Estrategia de búsqueda**

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de estudios publicados en inglés, que compararon los resultados maternos y perinatales en embarazos únicos obtenidos por FIV AO con TEF versus TEC. Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE y Cochrane, hasta enero de 2019. También se realizaron búsquedas en las referencias de los artículos relevantes. La búsqueda combinó términos y descriptores relacionados con las variantes para la población e intervenciones: FIV con o sin ICSI, TEF o TEC. La estrategia de búsqueda se modificó para adaptarse a las sintaxis utilizadas en cada base de datos consultada.

### **Criterios de elegibilidad y extracción de datos**

La revisión incluyó estudios originales que informaron resultados maternos y perinatales para los embarazos únicos obtenidos por FIV AO con TEC y TEC. Se excluyeron los estudios que incluyeron FIV con donación de ovocitos. Los criterios de selección se describen en la Tabla 3. En una primera selección, dos autores independientes (J.M, P.S) evaluaron todos los resúmenes

recuperados de la búsqueda y luego obtuvieron los manuscritos completos de las citas que se ajustaban a los criterios de inclusión. Se juzgó la elegibilidad y la calidad de los estudios, y de ser necesario, se solicitó la opinión de un tercer revisor (M.C). Todos los autores analizaron críticamente los resultados resumidos y se utilizó la escala GRADE (Grading the Quality of Evidence and the Assessment of Recommendations) para evaluar la calidad de la evidencia para cada resultado <sup>94</sup>.

**Tabla 3.** PICO – Población, Intervención, Comparación, Resultados del estudio del capítulo 2

Población en estudio	Mujeres con embarazo único obtenido por TRA
Intervención y comparación	Transferencia de embriones congelados (TEC) versus transferencia de embriones en fresco (TEF)
Medidas de resultado	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parto prematuro</li> <li>• Bajo peso al nacer (BPN)</li> <li>• Muy bajo peso al nacer (MBPN)</li> <li>• Recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG)</li> <li>• Recién nacido grande para la edad gestacional (GEG)</li> <li>• Macrosomía</li> <li>• Preeclampsia</li> <li>• Preeclampsia severa</li> <li>• Diabetes gestacional (DG)</li> <li>• Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI)</li> <li>• Placenta previa</li> <li>• Hemorragia postparto</li> <li>• Ruptura prematura de membranas (RPM)</li> </ul>
Diseño	Estudios observacionales (cohortes, casos y control) y estudios clínicos randomizados

**Medidas de resultado**

Las variables principales de este estudio fueron: Parto prematuro, bajo peso al nacer y síndrome hipertensivo del embarazo / preeclampsia.

Se definió parto prematuro como el nacimiento antes de las 37 semanas. Peso al nacer, incluyó Bajo peso al nacer (BPN) para aquellos recién nacidos bajo 2500 grs, Muy bajo peso al nacer (MBPN) para aquellos recién nacidos bajo 1500 grs, Recién nacido pequeño para la edad

gestacional (PEG) para aquellos con  $z\text{-score} < 2$ , Recién nacido grande para la edad gestacional (GEG) para aquellos con  $z\text{-score} > 2$  y Macrosomía para aquellos con peso mayor a 4000 grs.

En cuanto a preeclampsia se definió como una presión arterial de  $\geq 140 / 90$  mmHg en dos o más ocasiones, con al menos 6 horas de diferencia, con proteinuria de  $\geq 0,3$  g / día y más de 20 semanas de gestación. Esta definición fue consistente con la definición establecida por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP)<sup>95</sup>.

Preeclampsia severa fue identificada en los estudios incluidos de acuerdo a los códigos CIE-10 obtenidos de las historias clínicas de las pacientes.

Además, se incluyeron como variables secundarias: DPPNI, placenta previa, hemorragia postparto, DG y RPM, también extraídos por codificación CIE 10.

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

Seguimos la orientación sugerida por las escalas Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios incluidos. Los estudios fueron evaluados sobre el proceso de selección, la comparabilidad de las cohortes y la determinación de resultados.

### **Análisis**

Para determinar el efecto combinado de cada variable, utilizamos un modelo de Mantel-Haenszel y aplicamos el modelo de efectos fijos. Se calculó el riesgo relativo (RR) para las variables dicotómicas acompañados por los intervalos de confianza (IC) del 95%. La significación estadística se estableció en valores de  $p < 0,05$ . Se evaluó el grado de variación entre los estudios atribuibles a la heterogeneidad con la prueba estadística  $I^2$ . Cuando la heterogeneidad fue superior al 50% ( $I^2 > 50\%$ ), se aplicó el modelo de efectos aleatorios <sup>96</sup>. Se realizó un metanálisis utilizando el software Review Manager 5.3.

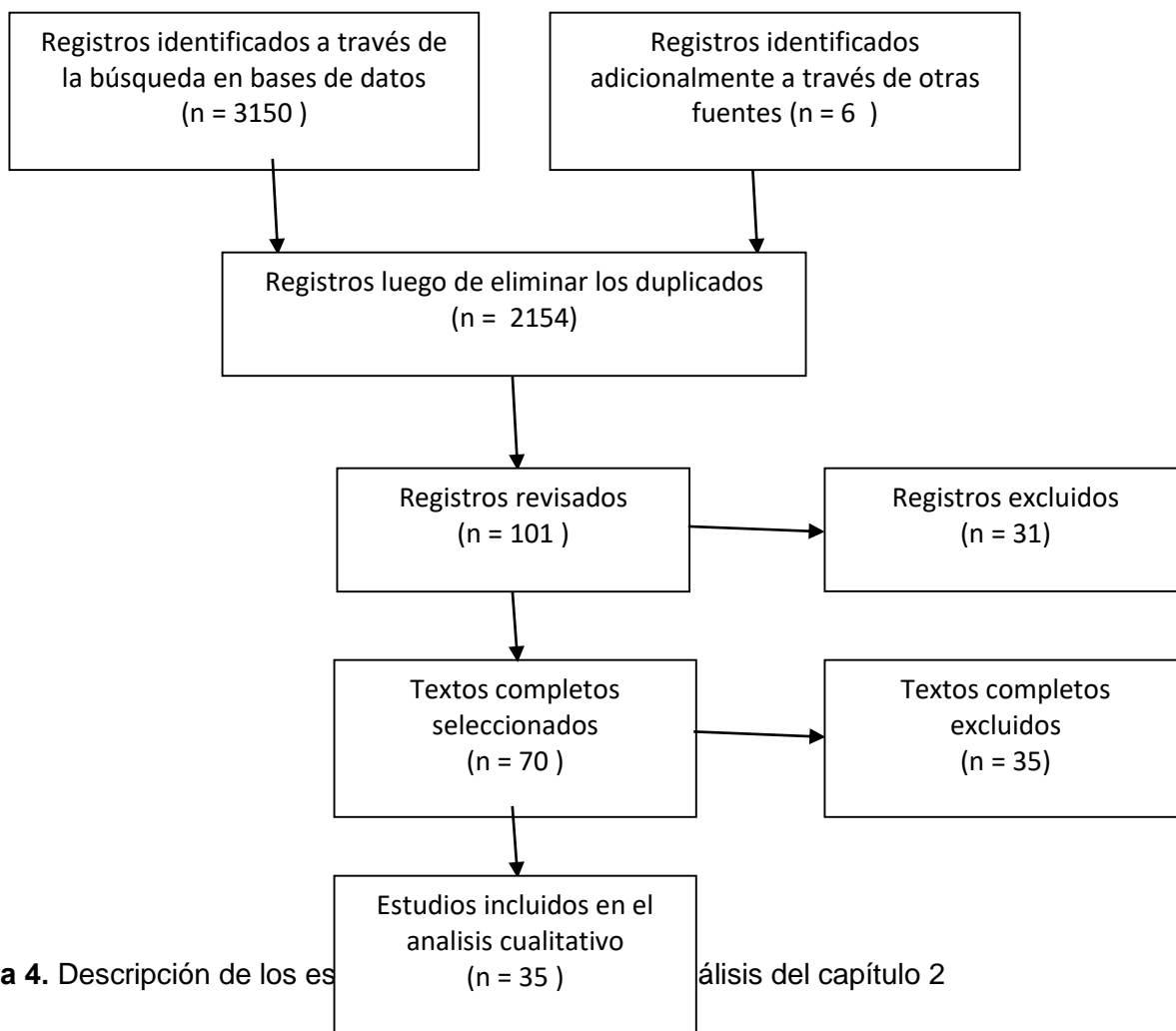
## **Resultados**

La búsqueda arrojó 3150 artículos, pero 1002 se excluyeron en la selección de títulos y resúmenes. Los 101 estudios restantes se consideraron elegibles por uno o ambos revisores. Hubo 35 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión <sup>23,26,32,37,46,59,60,97-126</sup>. La figura 2 detalla la selección de estudios para su inclusión en nuestro análisis.



Las características de los 35 estudios se resumen en la Tabla 4. Todos los estudios con puntuaciones NOS > 7 se consideraron de alta calidad.

**Figura 2.** Diagrama de flujo que detalla la selección de estudios para su inclusión en el metanálisis. PRISMA



**Tabla 4.** Descripción de los estudios incluidos en el análisis del capítulo 2

Estudio ID	Area / Duración	Diseño del estudio	N TEC	N TEF	Resultados	Calidad de los estudios (NOS)
Wada 1994	Reino Unido 1985 - 1991	Cohorte retrospectiva	283	961	PP BPN	6/9
Wennerholm 1997	Suecia 1990 - 1995	Cohorte retrospectiva	160	160	PP BPN MBPN PEG	7/9
Aytoz 1999	Belgica 1986 - 1997	Cohorte retrospectiva	205	312	PP BPN	7/9

					MBPN	
Belva 2008	Belgica 1983 - 2006	Cohorte retrospectiva	547	300	PP BPN MBPN	6/9
Shih 2008	Australia 1978 - 2005	Cohorte retrospectiva	2,387	3,110	PP BPN	8/9
Pelkonen 2010	Finlandia 1995 - 2006	Cohorte retrospectiva	2,293	4,154	PP BPN MBPN PEG GEG DPPNI Placenta previa	9/9
Wikland 2010	Suecia 2006 - 2008	Cohorte retrospectiva	207	106	PP BPN MBPN PEG GEG Preeclampsia DG DPPNI Placenta previa Hemorragia postparto RPM	8/9
Healy 2010	Australia 1991 - 2004	Cohorte retrospectiva	2,503	4,227	Placenta previa Hemorragia postparto	8/9
Aflatonian 2010	Iran 2006 - 2008	Cohorte retrospectiva	200	500	PP BPN	7/10
Pingborg 2010	Dinamarca 1995 - 2007	Cohorte retrospectiva	957	10,329	PP BPN MPBN	9/9
Kansal 2011	EEUU 2004 - 2006	Cohorte retrospectiva	122	218	PP BPN	7/9
Shi 2012	China 2008 - 2010	Cohorte retrospectiva	45	421	PP BPN MBPN	7/9
Sazonova 2012	Suecia 2002 - 2006	Cohorte retrospectiva	2,348	8,944	PP BPN MBPN PEG GEG Macrosomia Preeclampsia DG DPPNI Placenta previa RPM	8/9
Kato 2012	Japón 2006 - 2008	Cohorte retrospectiva	14,456	15,488	PP BPN PEG GEG	9/9
Kalra 2012	EEUU 2004 - 2006	Cohorte retrospectiva	18,166	38,626	PP BPN	7/9
Liu 2013	China 2006 - 2011	Cohorte retrospectiva	7,298	9,194	PP BPN MBPN PEG Preeclampsia	9/9

Wennerholm 2013	Escandinavia 2007	Cohorte retrospectiva	6,647	42,242	PP BPN MBPN PEG GEG Macrosomia	9/9
Imudia 2013	EEUU 2005 - 2011	Cohorte retrospectiva	21	33	Preeclampsia	8/9
Li 2014	Australia - Nueva Zelandia 2009 - 2011	Cohorte retrospectiva	31,622	46,890	PP BPN MBPN PEG GEG	8/9
Ishihara 2014	Japón 2008 - 2010	Cohorte retrospectiva	16,909	31,249	PP BPN MBPN PEG GEG Macrosomia DPPNI Placenta previa	7/9
Roy 2014	Australia 2010 - 2011	Cohorte retrospectiva	645	1,157	PP BPN	5/9
Pinborg 2014	Dinamarca 1997 - 2006	Cohorte retrospectiva	896	9,480	PEG GEG Macrosomia	9/9
Korosec 2014	Eslovenia 2004 - 2011	Cohorte retrospectiva	211	915	DG Placenta previa	8/9
Ginstrom 2015	Suecia 2002 - 2013	Cohorte retrospectiva	7,795	22,771	PP BPN MBPN PEG GEG Macrosomia	8/8
Schwarze 2015	Latino America 2010 - 2011	Cohorte retrospectiva	12,068	43,070	PP BPN MBPN	7/9
Maheshwari 2016	Reino Unido 1991 - 2011	Cohorte retrospectiva	16,521	95,911	PP BPN MBPN Macrosomia	9/9
Beyer 2016	Alemania 2014	Cohorte retrospectiva	188	276	PP BPN MBPN PEG GEG Macrosomia	5/8
Pereira 2016	EEUU 2010 - 2013	Cohorte retrospectiva	3,427	7,334	PP BPN	7/9
Aflatonian 2016	Iran 2010 - 2014	Cohorte retrospectiva	285	1,134	PP BPN PEG	6/9
Vidal 2016	España 2008 - 2012	Cohorte retrospectiva	1,158	5,560	PP BPN MBPN PEG Macrosomia	8/9

Chen 2016	China 2013 - 2014	Ensayo clínico randomizado	746	762	PP Preeclampsia	7/9
Belva 2016	Belgica 2008 - 2013	Cohorte retrospectiva	945	1608	DG	8/9
Shavit 2017	Canada 2008 - 2012	Cohorte retrospectiva	161	575	Preeclampsia DG DPPNI	8/9
Sites 2017	EEUU 2005 - 2010	Cohorte retrospectiva	643	7453	Preeclampsia Preeclampsia severa DG	9/9
Rodriguez-Wallberg 2019	Suecia 2007 - 2014	Cohorte prospectiva	148	383	Preeclampsia Preeclampsia severa DG DPPNI Placenta previa Hemorragia postparto RPM	9/9

### Síntesis de los resultados

El resumen de los resultados se proporcionan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Resumen de los resultados del estudio.

Resultado	Reducción absoluta del riesgo por 1000 TEC versus TEF (IC 95%)	Riesgo relativo (IC 95%)	Participantes	Numero de estudios	Calidad de la evidencia (GRADE)
PP	9 menos por 1000 (11 menos a 7 menos)	0.89 [0.82, 0.97]	359,774	26	⊕⊕⊕⊕baja
BPN	25 menos por 1000 (27 menos a 23 menos)	0.73 [0.69, 0.78]	360,245	26	⊕⊕⊕⊕baja
MBPN	4 menos por 1000 (5 menos a 3 menos)	0.63 [0.60, 0.66]	312,886	17	⊕⊕⊕⊕baja
PEG	22 menos por 1000 (24 menos a 20 menos)	0.63 [0.60, 0.66]	199,343	14	⊕⊕⊕⊕baja

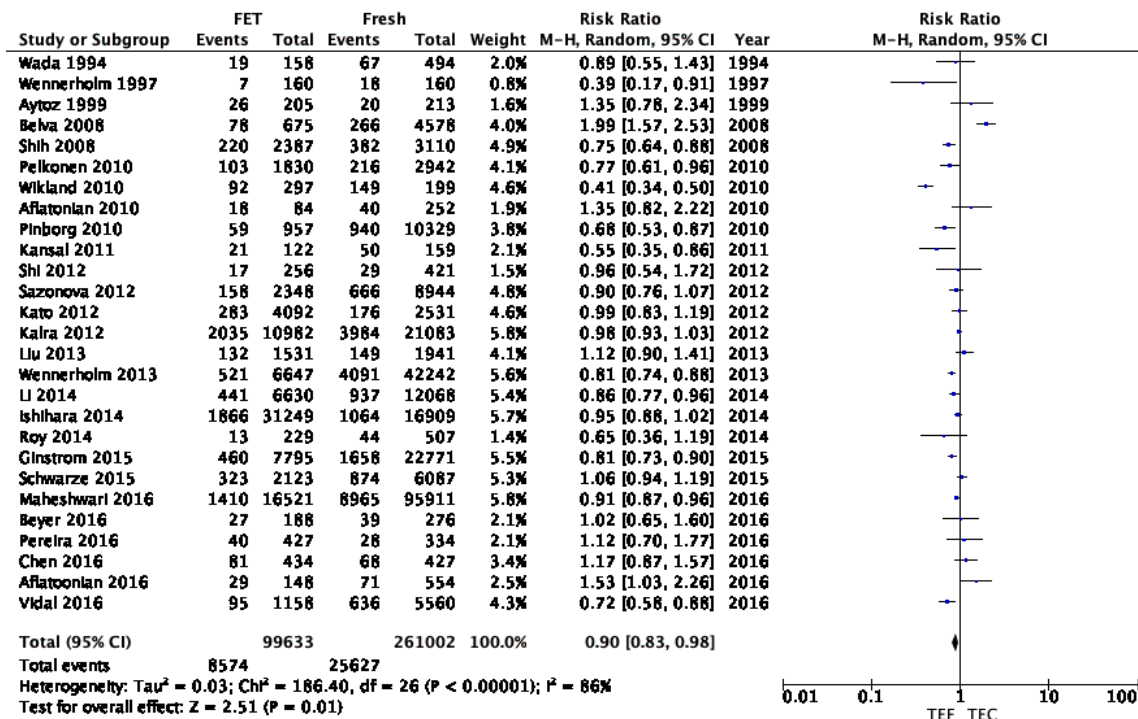
GEG	40 más por 1000 (37 más a 43 más)	1.53 [1.48, 1.58]	180,514	10	⊕⊕⊕⊕baja
Macrosomia	30 más por 1000 (27 más a 32 más)	1.72 [1.65, 1.78]	268,895	8	⊕⊕⊕⊕baja
Preeclampsia	11 más por 1000 (3 más a 18 más)	1.20 [1.06, 1.35]	23,145	8	⊕⊕⊕⊕moderada
Preeclampsia severa	13 más por 1000 (3 más a 23 más)	1.96 [1.33, 2.88]	9,020	2	⊕⊕⊕⊕moderada
Diabetes gestacional	3 más por 1000 (0 más a 9 más)	1.08 [0.93, 1.25]	25,234	7	⊕⊕⊕⊕baja
DPPNI	1 menos por 1000 (2 menos a 1 menos)	0.67 [0.51, 0.90]	65,979	6	⊕⊕⊕⊕baja
Placenta previa	11 menos por 1000 (17 menos a 4 menos)	0.60 [0.42, 0.86]	73,099	7	⊕⊕⊕⊕baja
Hemorragia postparto	23 más por 1000 (14 más a 32 más)	1.21 [1.07, 1.36]	7,609	3	⊕⊕⊕⊕baja
RPM	4 menos por 1000 (8 menos a 1 menos)	0.81 [0.60, 1.08]	12,313	3	⊕⊕⊕⊕baja

### Parto prematuro

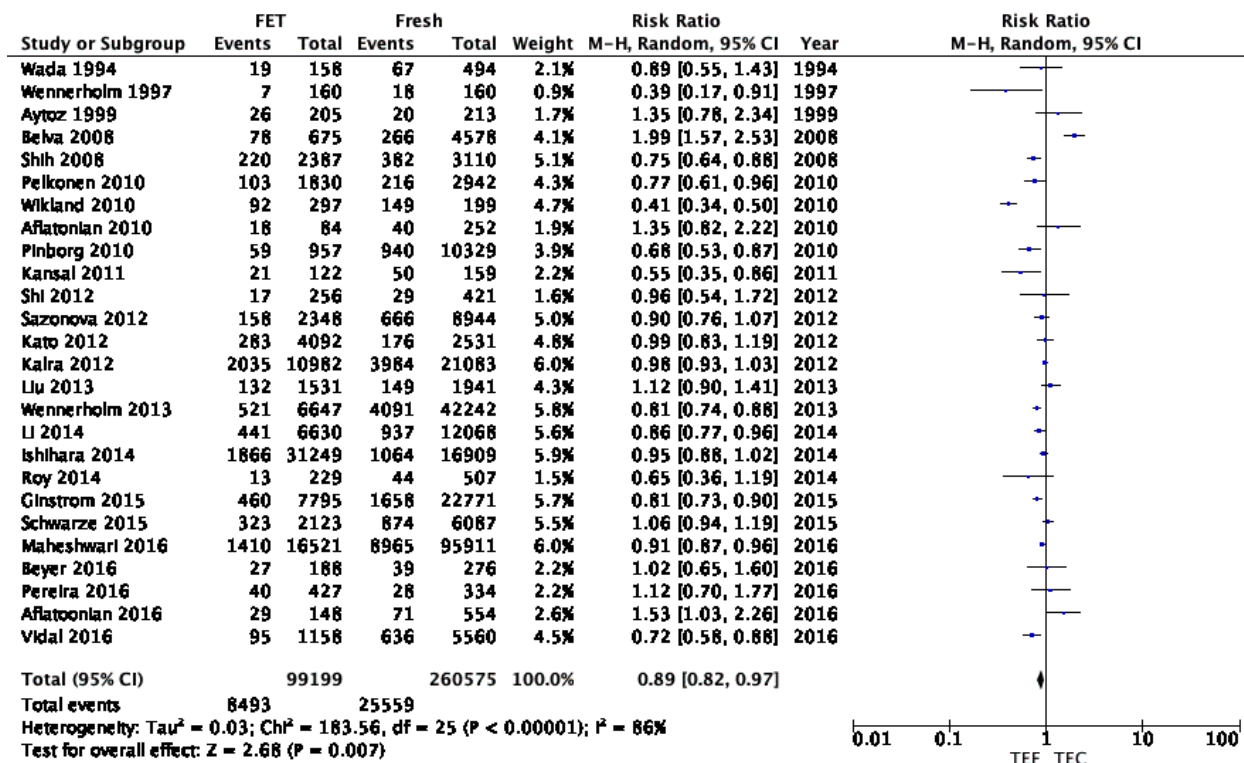
27 estudios fueron incluidos en el análisis, con un total de 99,633 embarazos obtenidos por TEC y 261,002 por TEF.

El análisis de efectos aleatorios mostró un RR de 0.90 (IC 95% 0.83-0.98;  $I^2 = 86\%$ ) al comparar TEC con TEF (figura 3a). Se realizó un subanálisis incluyendo solo los estudios observacionales, obteniendo un RR de 0.89 (IC 95% 0.82-0.97;  $I^2=86\%$ ). (Figura 3b). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

**Figura 3a.** Forest plot Parto prematuro TEC versus TEF.



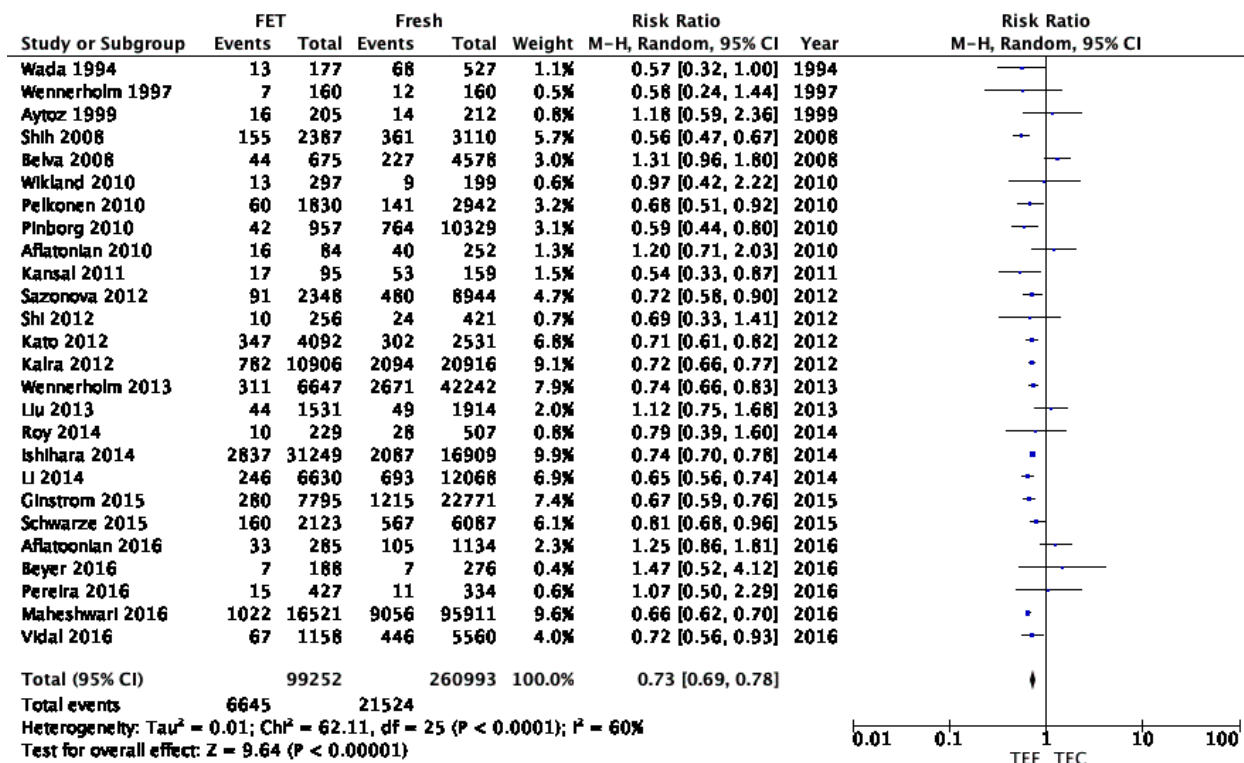
**Figura 3b.** Forest plot Parto prematuro TEC versus TEF. Subanálisis de los estudios observacionales.



### Bajo peso al nacer

Veintiséis estudios fueron incluidos en el análisis, con un total de 360,245 embarazos (99,252 por TEC y 260,993 por TEF). El análisis de efectos aleatorios mostró un RR de 0.73 (IC 95% 0.69-0.78;  $I^2 = 60\%$ ) al comparar TEC con TEF (figura 4) La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

**Figura 4.** Forest plot Bajo peso al nacer TEC versus TEF

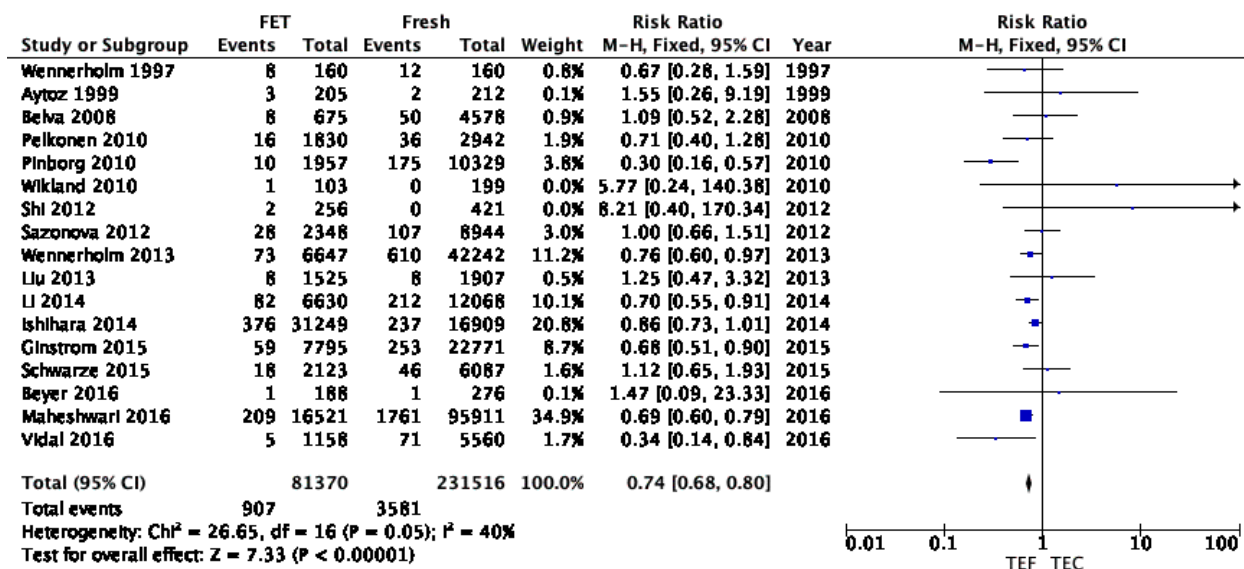


### Muy bajo peso al nacer

Diecisiete estudios fueron incluidos en el análisis, con un total de 312,886 embarazos (81,370 por TEC y 231,516 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 0.74 (IC 95% 0.68-0.80;  $I^2 = 40\%$ ) al comparar TEC con TEF (figura 5) La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

**Figura 5.** Forest plot Bajo peso al nacer TEC versus TEF

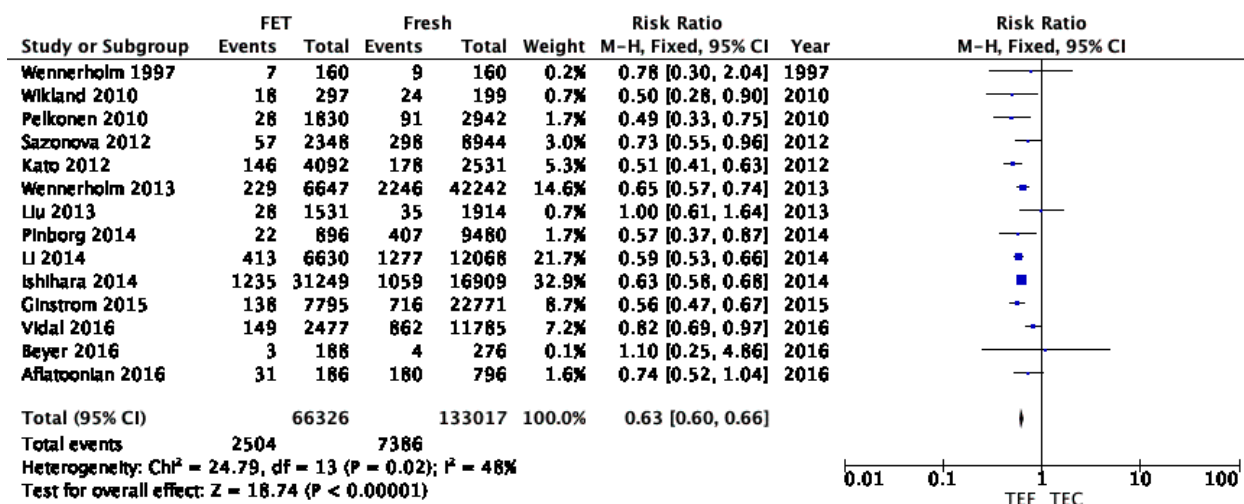




### Pequeño para la edad gestacional

Catorce estudios fueron incluidos en el análisis, con un total de 199,343 embarazos (66,326 por TEC y 133,017 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 0.63 (IC 95% 0.60-0.66;  $I^2 = 48\%$ ) al comparar TEC con TEF (figura 6) La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

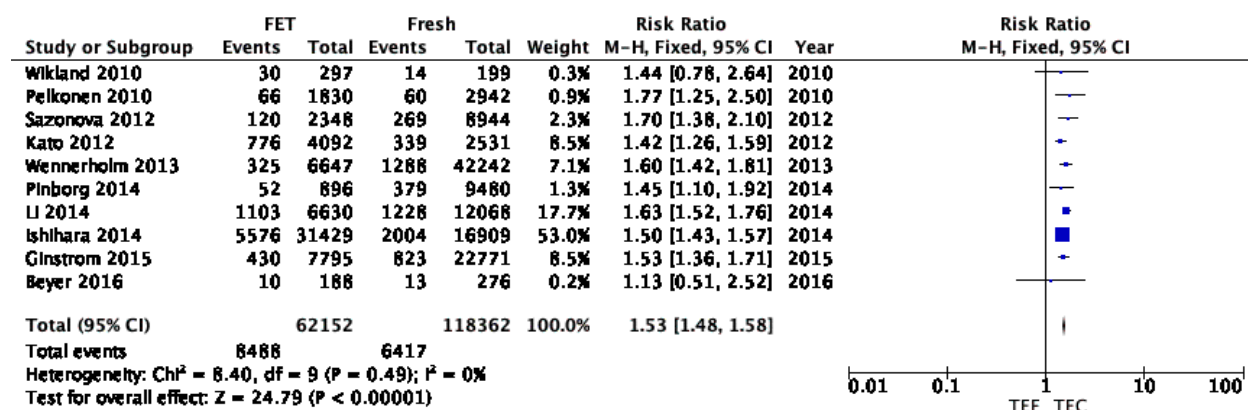
**Figura 6.** Forest plot Recién nacido pequeño para la edad gestacional TEC versus TEF



### Grande para la edad gestacional

Diez estudios fueron incluidos en el análisis, con un total de 180,514 embarazos (62,152 por TEC y 118,362 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 1.53 (IC 95% 1.48-1.58;  $I^2 = 0\%$ ) al comparar TEC con TEF (figura 7). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

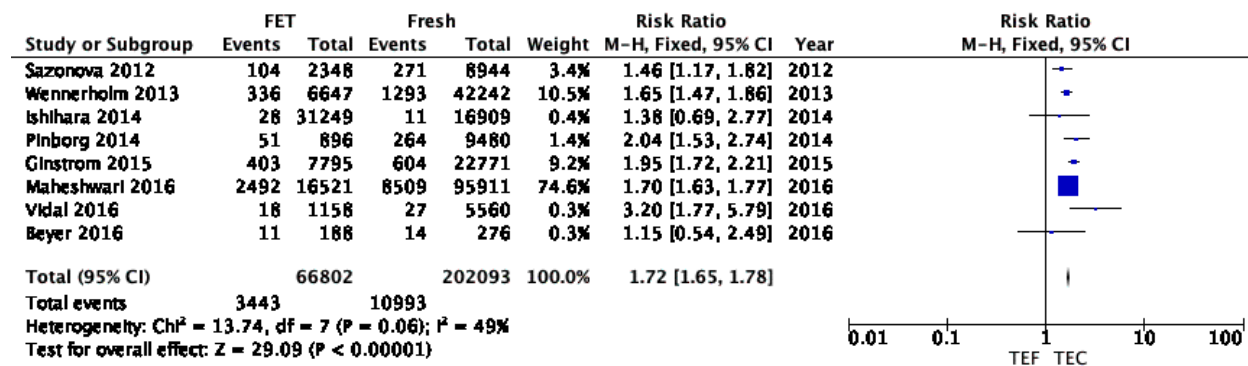
**Figura 7.** Forest plot Grande para la edad gestacional TEC versus TEF



### Macrosomia

Ocho estudios fueron incluidos en el análisis, con un total de 268,895 embarazos (66,802 por TEC y 202,093 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 1.72 (IC 95% 1.65-1.78;  $I^2 = 49\%$ ) al comparar TEC con TEF (figura 8). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

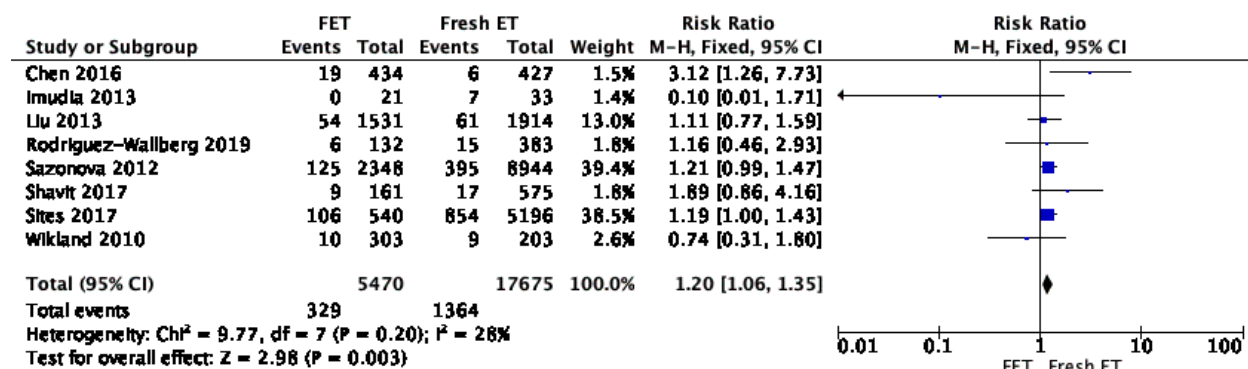
**Figura 8.** Forest plot Macrosomia TEC versus TEF



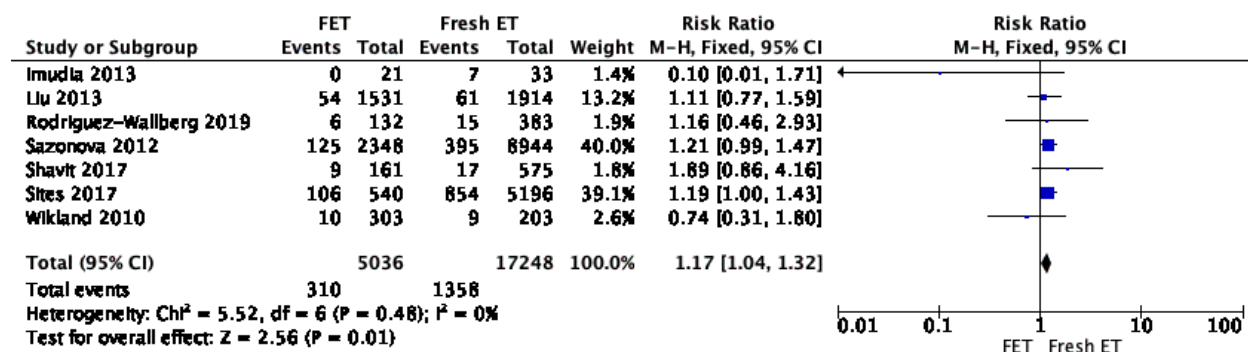
### Preeclampsia

Ocho estudios se incluyeron en el análisis, con un total de 23,145 partos (5,470 por TEC y 17,675 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 1.20 (IC 95% 1.06-1.35;  $I^2 = 28\%$ ) al comparar TEC con TEF (figura 9a). Se realizó un subanálisis incluyendo solo los estudios observacionales, obteniendo un RR de 1.17 (IC 95% 1.04-1.32;  $I^2=0\%$ ). (Figura 9b). La calidad de la evidencia fue moderada según GRADE.

**Figura 9a.** Forest plot Preeclampsia TEC versus TEF



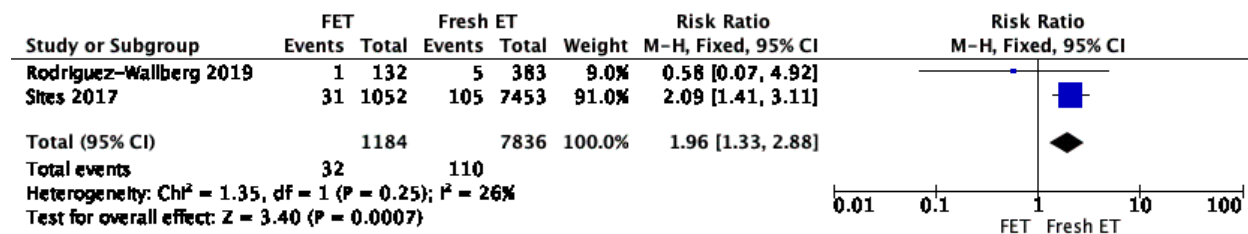
**Figura 9b.** Forest plot Preeclampsia TEC versus TEF. Subanálisis de los estudios observacionales.



### Preeclampsia severa

Dos estudios se incluyeron en el análisis, con un total de 9,020 partos (1,184 por TEC y 7,836 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 1.96 (IC 95% 1.33-2.88;  $I^2 = 26\%$ ; calidad de evidencia moderada) al comparar TEC con TEF. (figura 10). La calidad de la evidencia fue moderada según GRADE.

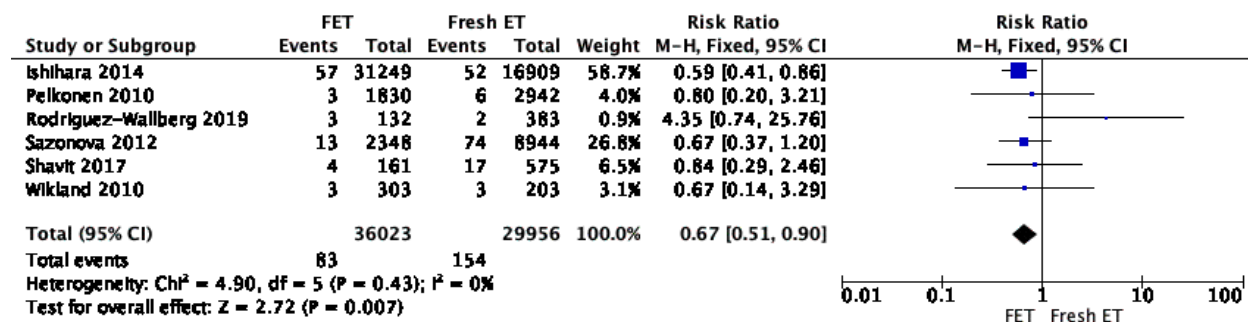
**Figura 10.** Forest plot Preeclampsia severa TEC versus TEF



### Desprendimiento de la placenta

Se incluyeron seis estudios se incluyeron en el análisis, con un total de 65,979 partos (36,023 por TEC y 29,956 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un OR de 0,67 (IC 95% 0,51- 0,90;  $I^2 = 0\%$ ; al comparar TEC con TEF. (Figura 11). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

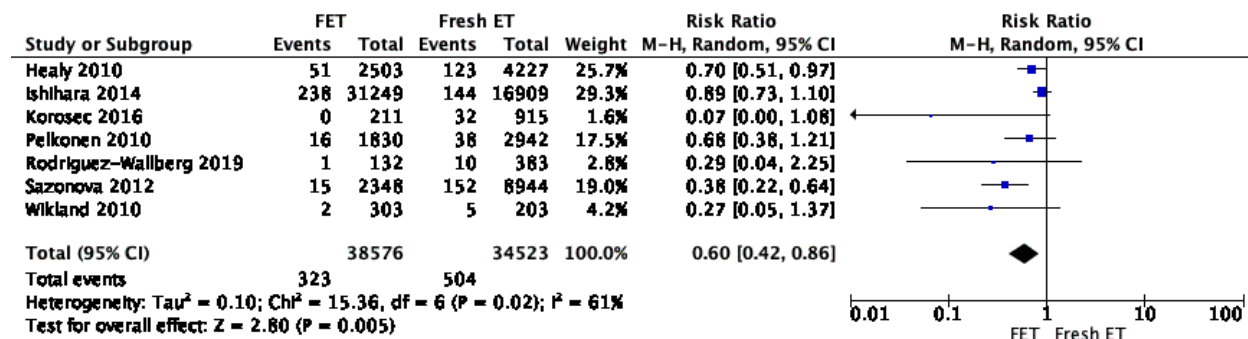
**Figura 11.** Forest plot Desprendimiento de placenta TEC versus TEF



### Placenta previa

Siete estudios se incluyeron en el análisis, con un total de 73,099 partos (38,576 por TEC y 34,523 por TEF). El análisis de efectos aleatorios mostró un RR de 0,60 (IC 95% 0,42 -0,86;  $I^2 = 61\%$ ) al comparar TEC con TEF (Figura 12). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

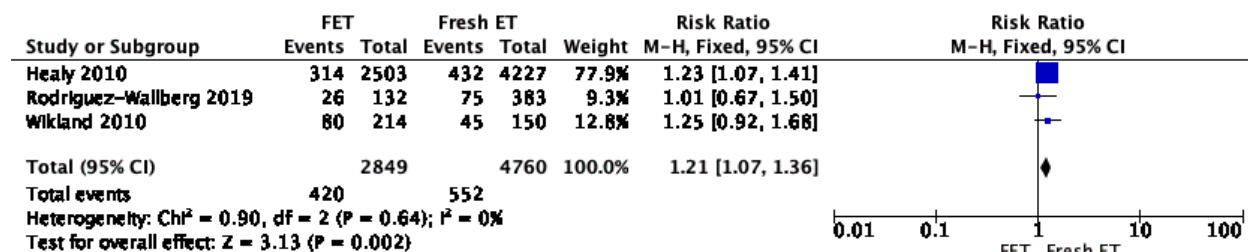
**Figura 12.** Forest plot Placenta previa TEC versus TEF



### Hemorragia post parto

Tres estudios se incluyeron en el análisis, con un total de 7.609 partos (2.849 por TEC y 4.760 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 1.21 (IC 95% 1.07-1.36;  $I^2 = 0\%$ ) cuando se compararon TEC con TEF (Figura 13). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

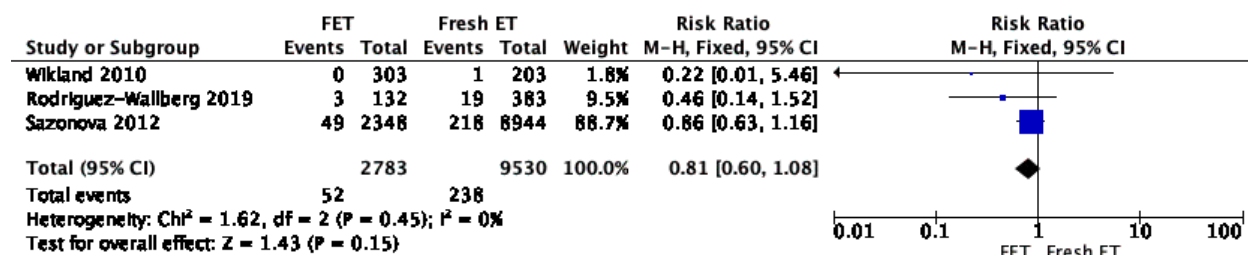
**Figura 13.** Forest plot Hemorragia postparto TEC versus TEF



### Ruptura prematura de membranas.

Tres estudios se incluyeron en el análisis, con un total de 12,313 partos (2,783 por TEC y 9,530 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 0,81 (IC 95% 0,60-1,08;  $I^2 = 0\%$ ) al comparar TEC con TEF (Figura 14). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

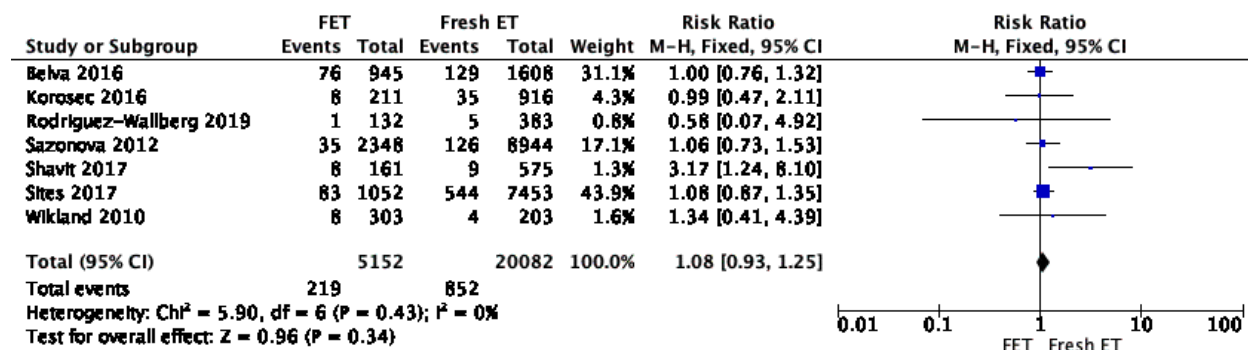
**Figura 14.** Forest plot Ruptura prematura de membranas TEC versus TEF



### Diabetes gestacional.

Siete estudios se incluyeron en el análisis, con un total de 25,234 partos (5,152 por TEC y 20,082 por TEF). El análisis de efectos fijos mostró un RR de 1,08 (IC 95%: 0,93-1,25;  $I^2 = 0\%$ ) al comparar TEC con TEF (Figura 15). La calidad de la evidencia fue baja según GRADE.

**Figura 15.** Forest plot Diabetes gestacional TEC versus TEF



## Discusión

### Resultados principales

Este metaanálisis y revisión sistemática muestra que los embarazos obtenidos FIV AO y TEC presentan una disminución en el riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y muy bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional, desprendimiento de placenta y placenta previa, y un mayor riesgo de recién nacido grande para la edad gestacional, macrosomía, preeclampsia, preeclampsia severa y hemorragia postparto al comparar con TEF. No hubo diferencias al evaluar el riesgo de diabetes gestacional y rotura prematura de membranas.

### Fortalezas

Esta es la revisión más actualizada sobre este tema según nuestro conocimiento, y además el estudio más grande que compara los resultados perinatales y maternos entre embarazos obtenidos por FIV AO con TEC versus TEF. A diferencia de otras revisiones, este estudio incluye la preeclampsia como resultado principal, que la separa de otras entidades relacionadas con los trastornos hipertensivos del embarazo, que pueden llevar a confusión, como la hipertensión transitoria. Ninguna revisión previa había analizado la preeclampsia severa por separado. Además, calificamos la fuerza de la evidencia en referencia a la escala GRADE.

### Limitaciones

Esta revisión se limita principalmente a los datos de estudios observacionales. Solo un ensayo clínico aleatorizado (ECA) cumplió con los criterios de inclusión <sup>120</sup>. La calidad de la evidencia según la escala GRADE de los resultados secundarios fue baja, principalmente debido a los

defectos inherentes a los estudios observacionales: variabilidad en el diseño, criterios de exclusión e inclusión, definición de resultados como diabetes gestacional y hemorragia postparto, diferencias metodológicas, reducido tamaño de la muestra en algunos estudios, y falta de ajuste para variables confusoras importantes como edad, paridad, tabaquismo, duración de la esterilidad y enfermedades médicas preexistentes. La heterogeneidad de los estudios fue alta para algunas variables como parto prematuro. A pesar de todas estas limitaciones, la presente revisión sistemática y metanálisis proporcionan un valioso resumen de los resultados de los estudios publicados.

### **Comparación con revisiones existentes**

Las dos revisiones sistemáticas más grandes publicadas en los últimos años arrojan resultados diferentes para parto prematuro. Un metanálisis de estudios de cohorte reportó un riesgo menor para los embarazos con TEC (RR 0.90; IC 95% 0.84–0.97,  $I^2 = 65\%$ ), pero con una heterogeneidad muy alta, similar a nuestros resultados <sup>33</sup>; sin embargo otro metanálisis de estudios clínicos randomizados, no mostró diferencias (RR 1.13, IC 95% 0.93–1.36)<sup>30</sup>

En cuanto al BPN y MBPN nuestros resultados son muy similares a los dos últimos metaanálisis que analizaron estas variables, mostrando una heterogeneidad moderada para BPN y aceptable para MBPN <sup>33,92</sup>. Lo mismo ocurre al analizar GEG y macrosomía, observando un mayor riesgo en los embarazos con TEC. Esto coincide con algunos estudios observacionales que describieron el hallazgo inicialmente <sup>101</sup>, y luego con revisiones sistematicas y metanalisis que incluyeron el resultado en su análisis <sup>33,92</sup>.

Los embarazos obtenidos por FIV y TEC tuvieron también probabilidades significativamente más altas de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo según algunas revisiones recientes <sup>30,32,92</sup>, pero sólo uno realizó el análisis específico de la preeclampsia por separado <sup>30</sup>, reportando que la TEC se asocia con un riesgo elevado de preeclampsia en comparación con la TEF (RR 1,79; IC 95%: 1,03-3,09). Nuestro estudio incluye una población de estudio más grande, con heterogeneidad moderada. Una revisión reciente evaluó el riesgo de hemorragia anteparto y no encontró diferencias entre TEC y la TEF (RR 0,82; IC 95%: 0,66-1,03), pero no informó la placenta previa y el desprendimiento de la placenta por separado <sup>32</sup>.

Existen resultados dispares al analizar el riesgo de placenta previa en la literatura: una revisión encontró un riesgo menor (RR 0,61; IC 95%: 0,43 - 0,88) en TEC al comparar con TEF <sup>92</sup>, mientras que otro estudio no encontró diferencias <sup>127</sup>. Nuestros resultados están de acuerdo con la primera revisión, mostrando una heterogeneidad similar. La misma revisión informó un menor riesgo de desprendimiento de placenta en el grupo de TEC (RR 0,63; IC 95%: 0,47-0,85) de

forma similar a nuestros resultados. Finalmente, este reporte también mostró un mayor riesgo de hemorragia postparto en el grupo de TEC en comparación con TEF (RR 1.28, IC 95% 1.14–1.44;  $I^2 = 51.2$ ). Nuestros resultados son similares, con una heterogeneidad mucho menor de los estudios incluidos en el análisis.

Además, nuestros hallazgos son consistentes con otros dos resultados que han medido diabetes gestacional y ruptura prematura de membranas, no encontrando diferencias significativas entre TEC y TEF <sup>92</sup>.

### **Interpretación del estudio**

Tanto el parto prematuro, como la restricción de crecimiento intrauterino y subsecuente bajo peso al nacer, son condiciones que se relacionan en mayor o menor medida a la insuficiencia placentaria <sup>62,63</sup>, caracterizada por un desarrollo anómalo de la placenta, perfusión defectuosa y un transporte deficiente de nutrientes. Se ha postulado que los niveles supra fisiológicos de estradiol durante la EOC en las TRA podría generar diversas alteraciones en el endometrio, las que se relacionarían posteriormente con una decidualización y placentación defectuosa, y como consecuencia la insuficiencia placentaria <sup>35,37,60</sup>.

Esta podría explicar porque el grupo de pacientes FIV con TEF presenta mayor riesgo de tener estos dos resultados perinatales adversos. La insuficiencia placentaria podría ser la génesis de aquellos cuadros de parto prematuro catalogados como “espontáneos” <sup>61</sup>.

Sin embargo, los embarazos obtenidos por FIV con TEC son más propensos de resultar con un recién nacido GEG, lo que sugiere que la vitrificación podría afectar el crecimiento y el desarrollo del embrión. El embrión preimplantación experimenta cambios epigenéticos significativos, incluyendo la desmetilación y formación de nuevos patrones de metilación, procesos que son importantes en la diferenciación y el crecimiento <sup>128</sup>. Un estudio encontró diferencias significativas en los patrones de metilación de los dominios metilados diferencialmente (DMD) de los genes H19 e Igf2, genes importantes para el crecimiento embrionario, entre fetos de ratones concebidos de forma natural o después de TEF o TEC <sup>129</sup>. Ambos grupos de FIV mostraron una pérdida de la metilación en los DMD de ambos genes, aunque se observó una mayor pérdida en el grupo criopreservado. Esto se correlacionó con la expresión génica aberrante en comparación con los controles. Los autores del estudio proponen que la vitrificación embrionaria causaría una respuesta compensatoria a los efectos de las hormonas secundarias a la superovulación, lo que potencialmente permite un grado de normalización de la expresión génica. Una ventaja particular de este estudio es que los embriones en ambos grupos de FIV se transfirieron a ambientes



hormonales fisiológicos, minimizando así los efectos confusores de la superovulación en el endometrio.

Nuevos estudios han reportado patrones similares en otros genes relacionados con el crecimiento en embriones congelados, patrones epigenéticos y expresión génica más similares a la concepción natural <sup>130,131</sup>. Esto sugiere un mecanismo potencial de la vitrificación que resultaría en la reversión de los efectos epigenéticos de la superovulación en el ovocito, con bebés en consecuencia más grandes. Sin embargo, esta teoría y otros conceptos alternativos deben investigarse más a fondo para determinar la verdadera etiología de las diferencias observadas en los recién nacidos obtenidos por FIV con TEC.

Los mecanismos relacionados al aumento del riesgo de preeclampsia en los embarazos obtenidos por FIV y TEC no se comprenden con claridad. La patogenia de la preeclampsia, especialmente en la preeclampsia de inicio temprano, implica una placentación alterada de desarrollo precoz que induce una respuesta materna anormal, manifestándose a través de una disfunción endotelial, hipertensión arterial y proteinuria <sup>132</sup>.

Es posible que algunos crioprotectores o el proceso de vitrificación per se puedan desarrollar algunos cambios metabólicos o epigenéticos relacionados con la metilación de los genes reguladores involucrados en la implantación. Las diferencias en la expresión génica, principalmente en el trofoectodermo, pueden llevar a una placentación anormal y, eventualmente, a preeclampsia <sup>133,134</sup>.

Otra investigación reciente pone énfasis en la pleiotrofina, una proteína de unión a heparina expresada en el trofoblasto, que tendría un papel fundamental en la angiogénesis. Se ha reportado que en pacientes sometidas a TRA, especialmente aquellas con TEC, las concentraciones de pleiotrofina fueron menores en las pacientes que desarrollaron preeclampsia <sup>135,136</sup>.

Otra teoría etiológica asigna más peso al desarrollo defectuoso de la placenta debido a la sustitución hormonal requerida para la preparación endometrial en los ciclos de TEC; y no necesariamente a las características y manipulaciones del embrión <sup>137,138</sup>. En la mayoría de los protocolos TEC, el eje hipotálamo - hipofisario-ovárico se suprime con la suplementación con estradiol en el contexto de un ciclo programado, lo que resulta en la ausencia de un cuerpo lúteo, que es una fuente importante de hormonas reproductivas. Aunque el estradiol y la progesterona se sustituyen durante la preparación endometrial y el primer trimestre del embarazo, no se administran otros productos del cuerpo lúteo, que podrían tener un rol en los procesos de placentación, como por ejemplo la relaxina, cuyo papel es muy importante para la adaptación cardiovascular materna al embarazo. Se han observado adaptaciones circulatorias deficientes

durante la gestación temprana de embarazos obtenido por TEC, que también se relacionaron con resultados adversos del embarazo, incluida la preeclampsia <sup>139-141</sup> .

La TEC con ciclo natural no tiene sustitución hormonal y permite el desarrollo más fisiológico de un cuerpo lúteo. Un ensayo aleatorizado actual en el que el 75% de las TEC se realizaron en un ciclo ovulatorio natural, no encontró un mayor riesgo de preeclampsia en comparación con aquellos con TEF <sup>142</sup>. Otro estudio informó que los ciclos de FIV con TEC y preparación endometrial hormonal se asociaron con tasas más altas de preeclampsia (12.8% versus 3.9%; P = 0.02) y preeclampsia severa (9.6% versus 0.8%; P = 0.002) en comparación con los ciclos TEC con ciclo preparación endometrial natural <sup>139</sup>. Se necesitan investigaciones adicionales para comparar los resultados maternos y perinatales de los ciclos estimulados versus los ciclos naturales modificados en TEC para aclarar este asunto.

El mecanismo que explique el efecto positivo de la crioconservación de embriones sobre la placenta previa y el desprendimiento de la placenta es desconocido, pero hay algunos autores que vinculan la TEF con la placentación anormal, mencionándola como un factor de riesgo conocido para estas causas de hemorragia anteparto (APH) <sup>60,143,144</sup>. Encontramos que en la HAP, el riesgo de placenta previa y desprendimiento de placenta fue mayor con TEF que con TEC. Los niveles suprafisiológicos de estradiol alcanzados en la estimulación ovárica de ciclos con TEF, interfiere con la correcta invasión del trofoblastos extraveloso sobre las arterias espirales, lo que lleva a una placentación defectuosa <sup>64,145</sup> y posterior circulación útero-placentaria inadecuada, isquemia e infarto, desarrollando los mecanismos fisiopatológicos que comparten algunas complicaciones del embarazo relacionadas con la placenta: restricción del crecimiento fetal, desprendimiento de placenta , placenta previa y preeclampsia <sup>146-149</sup>. Otros estudios mencionan el efecto nocivo que ejercerían las concentraciones suprafisiológicas de estradiol sobre los resultados del embarazo <sup>24,66,67</sup>.

Estudios recientes apoyan que la superovulación altera la expresión de genes críticos para la remodelación del endometrio durante la implantación temprana, lo que lleva a una migración alterada del trofoblasto, una invasión endovascular dañada y finalmente una placentación anormal <sup>21</sup>. Se requieren estudios adicionales que examinen los mecanismos epigenéticos que regulan la expresión de genes a nivel del endometrio.

Además, nuevos estudios han intentado relacionar estos hallazgos con marcadores precoces de placentación. Entre ellos se encuentra la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-a) <sup>150</sup>, una metaloproteinasas de matriz de unión a zinc con un papel importante en la angiogénesis y placentación durante las primeras semanas de embarazo <sup>45,76</sup>. La PAPP-a está reducida en los embarazos obtenidos por FIV con estimulación ovárica controlada (TEF).

Futuros estudios deben dilucidar si existen diferencias entre este tipo de marcadores de plantación anómala entre embarazos obtenidos por FIV con estimulación ovárica (TEF) versus ausencia de estimulación (TEC)

El riesgo elevado de hemorragia postparto en los tratamientos con TEC puede atribuirse a las tasas más altas de preeclampsia, GEG, macrosomía y parto por cesárea <sup>30,32,92</sup>, los cuales son factores de riesgo conocidos para esta variable <sup>151</sup>. Uno de los estudios incluidos en el metanálisis encontró que la hemorragia postparto fue más frecuente con los tratamientos con TEC en ciclos con sustitución hormonal comparado con TEC en ciclos naturales <sup>60</sup>. Los mecanismos hormonales relacionados con el nivel de estradiol mencionados anteriormente podrían explicar estas diferencias.

## Conclusiones

Algunos estudios han revelado algunos resultados perinatales desfavorables relacionados con la TEC. Los datos de este estudio muestran que después de TEC, hay un aumento en el riesgo de resultados maternos adversos: preeclampsia y hemorragia postparto. Parece que todos estos resultados se asociarían de una manera u otra, con diferentes mecanismos que conducen a una placentación anómala. Los resultados maternos adversos después del TEC observados en este estudio enfatizan que la política de congelación total no debe ofrecerse a todos los pacientes. Según la evidencia disponible, parece apropiado implementar esta estrategia solo en pacientes seleccionados.

Se necesita una mejor comprensión de las posibles alteraciones en el desarrollo placentario y fetal en embarazos obtenidos por FIV con TEC y TEF.







# Capítulo 3

Resultados perinatales en embarazos únicos tras FIV con donación de ovocitos versus FIV Autóloga  
Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.

## Capítulo 3. Resultados perinatales en embarazos únicos tras FIV con donación de ovocitos versus FIV Autóloga. Revisión sistemática de la literatura y metanálisis.

### Contexto Especifico

Cada vez más mujeres en edad reproductiva avanzada buscan tratamientos de reproducción asistida (TRA) <sup>152,153</sup>. En el mundo, en 2011, un 24% de los ciclos de Fecundación in vitro autóloga (FIV AO) fueron realizados a mujeres mayores de 40 años, con una tasa de recién nacido del 5%. En el último reporte europeo de 2014 se informó una tasa de niño en casa de un 8% <sup>48,154</sup>. Para mujeres de 45 años o más la tasa de éxito es menor a 1% <sup>155</sup>.

Las mujeres con una baja reserva ovárica, generalmente asociada a la insuficiencia ovárica prematura, tienen también una baja tasa de éxito con tasas de niño en casa entre 5-7% en FIV AO <sup>156,157</sup>. La incidencia de esta condición es del 1% y la donación de ovocitos (DO) es una opción para ellas con resultados aceptables <sup>39-41</sup>.

Según la American society of reproductive medicine, ASRM, cuando la probabilidad de tener un niño vivo es menor de un 5% en FIV AO, el pronóstico es considerado malo y se deben buscar otras alternativas <sup>158</sup>. En este escenario, la DO ofrece una opción de tratamiento más exitosa. La tasa de nacidos vivos por ciclo aspirado en FIV DO en Europa en el año 2014 fue del 56% <sup>4</sup>. Estas tasas dependen primeramente de la edad de la donante, independiente de la edad de la receptora <sup>159</sup>.

Por todo lo anterior, en el mundo cada vez se realizan más tratamientos con FIV DO, reportándose 62,598 ciclos en el año 2011 <sup>154</sup>. En Europa, el número de ciclos de FIV DO es de alrededor 30000 ciclos al año, y casi la mitad de estos se realizan en España, el cual ofrece diversos programas de FIV DO y una regulación legal liberal <sup>48,160</sup>. En este reporte un 64% de las receptoras de DO tenían 40 años o más, lo cual supone que la mayoría de estos embarazos están expuestos a tener más complicaciones obstétricas y perinatales, tomando en cuenta que el embarazo en edades maternas avanzadas es un factor de riesgo conocido para patologías en el embarazo <sup>161</sup>.

No obstante la edad, la esterilidad per se <sup>162</sup> y las TRA <sup>34</sup>, se consideran factores de riesgo independientes para resultados perinatales adversos. Se sugiere que los cambios endocrinos y

endometriales inducidos por la estimulación ovárica controlada (EOC) podrían asociarse a estos resultados <sup>30,46,92</sup>.

Diversos estudios y revisiones sistemáticas han sugerido que la FIV DO podría constituir un factor de riesgo independiente para malos resultados obstétricos y perinatales, esto al comparar tanto con embarazos espontáneos como con embarazos obtenidos por FIV AO <sup>57,163-165</sup>.

Varios reportes muestran una asociación consistente entre las pacientes FIV DO y el desarrollo de síndrome hipertensivo del embarazo (SHE) en sus diferentes manifestaciones <sup>166,167</sup>; sin embargo con otras condiciones como el parto prematuro (PP), bajo peso al nacer (BPN), diabetes gestacional (DG), parto operatorio y anomalías placentarias como la placenta previa o el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), algunos reportes muestran que no existen diferencias <sup>125,168-171</sup>.

Debido a la controversia y ambigüedad observadas en la literatura, se decide realizar una revisión sistemática de la literatura y sintetizar los datos de estudios que comparan los resultados perinatales de embarazos obtenidos por FIV DO versus FIV AO.

## Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis que no involucró ninguna intervención en humanos por tanto no se requirió aprobación por parte de alguna institución de salud o comité de ética. Utilizamos el estatuto “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis” (PRISMA) para informar los resultados <sup>93</sup>. El estudio se registró en el “International Prospective Register of Systematic Reviews” (PROSPERO) con el ID CRD42019124002.

### **Estrategia de Búsqueda**

Se realizó una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis de estudios observacionales que compararon los resultados perinatales en embarazos únicos obtenidos por FIV DO y AO.

Se realizó una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: MEDLINE, SCOPUS, Cochrane y Web of Science desde 1982 hasta Enero de 2019. Además se buscó en las referencias de los estudios relevantes.

La búsqueda combinó términos y descripciones asociadas a las variantes de estas intervenciones y la población en estudio: FIV DO y FIV AO. La estrategia de búsqueda fue modificada para compatibilizar con la sintaxis propia de cada una base de datos consultada.



## **Recolección de datos y análisis**

Dos autores (JM y MC) de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de los estudios que arrojó la búsqueda. Aquellos que cumplieron con los criterios predefinidos se seleccionaron para su inclusión en la revisión. Se obtuvieron los textos completos de todas las citas que pudieran cumplir con los criterios de selección predefinidos. Cuando hubo desacuerdos o dudas, se resolvieron mediante el consenso de ambos autores. Ambos autores analizaron críticamente los resultados y utilizaron Sistema GRADE para la clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación para cada resultado<sup>94</sup>.

## **Criterios de selección**

### **Criterios de inclusión**

La revisión incluyó estudios observacionales retrospectivos o prospectivos que reportaron resultados perinatales en embarazos obtenidos por FIV DO y AO. Se incluyeron sólo gestaciones con embarazo único. Se incluyeron los estudios que informaron por separado las transferencias de embriones en fresco (TEF) y congelados (TEC) tanto para FIV AO como para FIV DO. Esto debido a que existe evidencia de que resultados perinatales como la edad gestacional al parto y el peso al nacer presentan diferencias entre TEF y TEC<sup>30,32,92</sup>, por tanto se realizaron dos sub análisis para cada resultado, evaluando los embarazos luego de TEF y TEC por separado. Los criterios de selección se describen en la Tabla 6.

### **Criterios de exclusión**

El análisis se limitó a embarazos únicos, excluyéndose aquellos estudios que reportaron en conjunto embarazos únicos y múltiples. Se excluyeron los estudios que estudiaron resultados perinatales en embarazos FIV DO, pero no incluyeron grupo de control para comparar, o el grupo de comparación fueron embarazos espontáneos. Además se excluyeron los estudios que incluyeron doble donación de gametos.

## **Medidas de Resultado**

**Resultado primario:** Síndrome hipertensivo del embarazo (SHE), que incluyó preeclampsia (PE), preeclampsia severa (PES) y la hipertensión inducida por el embarazo (PIH). Parto prematuro (PP), parto prematuro temprano (PPT), bajo peso al nacer (BPN) y muy bajo peso al nacer (MBPN).

SHE se definió como una presión arterial de  $\geq 140 / 90$  mmHg en dos o más ocasiones, con al menos 6 horas de diferencia y más de 20 semanas de gestación <sup>173</sup>. La PIH se definió como una presión arterial de  $\geq 140 / 90$  mmHg en dos o más ocasiones, con al menos 6 horas de diferencia, sin proteinuria y más de 20 semanas de gestación. PE se definió como una presión arterial de  $\geq 140 / 90$  mmHg en dos o más ocasiones, con al menos 6 horas de diferencia, con proteinuria de  $\geq 0,3$  g / día y más de 20 semanas de gestación. Esta definición fue coherente con la definición establecida por la Sociedad Internacional para el Estudio de la Hipertensión en el Embarazo (ISSHP) <sup>95</sup>.

El PP y el PPT temprano se definieron como un nacimiento vivo antes de las 37 semanas y las 32 semanas respectivamente. BPN y MBPN se definieron como peso al nacer inferior a 2500 g y 1500 g respectivamente.

**Resultados secundarios:** Pequeño para edad gestacional (PEG), el cual se definió de dos formas: Peso al nacer bajo 2 desviaciones estándar <sup>125,172</sup> o bajo el percentil 10<sup>30</sup>. Grande para la edad gestacional, definido como peso sobre el percentil 90<sup>30</sup>. Diabetes gestacional (DG), la cual se definió según los criterios del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Además se incluyó placenta previa, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), hemorragia postparto, ruptura prematura de membranas (RPM) y la tasa de cesáreas, cuyas definiciones estuvieron acorde al “International Committee Monitoring Assisted Reproductive Technologies/World Health Organization glossary”<sup>175</sup>.

### **Calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.**

Todos los estudios incluidos fueron estudios de cohorte y de casos y controles. La evaluación de la calidad se realizó utilizando la escala Newcastle – Ottawa (NOS) aceptada internacionalmente <sup>174</sup>. Esta escala es útil para evaluar sesgos potenciales en las etapas de selección, comparabilidad, exposición y resultados. En la Tabla 7 se observa la evaluación de calidad y riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

**Tabla 6.** PICO – Población, Intervencion, Comparacion, Resultado

Población en estudio	Mujeres con embarazo único obtenido por TRA
Intervención	FIV con donación de ovocitos (FIV DO)
Comparador	FIV autóloga (FIV AO)
Resultados primarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síndrome hipertensivo del embarazo (SHE)</li> <li>• Preeclampsia (PE)</li> <li>• Preeclampsia severa (PES)</li> <li>• Hipertensión inducida por el embarazo (PIH)</li> <li>• Parto prematuro (PP)</li> <li>• Parto prematuro temprano</li> <li>• Bajo peso al nacer (BPN)</li> <li>• Muy bajo peso al nacer (MBPN)</li> </ul>
Resultados secundarios	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG)</li> <li>• Recién nacido grande para la edad gestacional (GEG)</li> <li>• Diabetes gestacional (DG)</li> <li>• Desprendimiento prematuro de placenta normoinsera (DPPNI)</li> <li>• Placenta previa</li> <li>• Hemorragia postparto</li> <li>• Ruptura prematura de membranas (RPM)</li> <li>• Tasa de cesareas</li> </ul>
Diseño	Estudios observacionales (cohortes, casos y control)

### Analisis Estadístico

Se realizó un metanálisis utilizando REVMAN 5.3 <sup>96</sup>. Para determinar el efecto combinado de cada variable, utilizamos un modelo de Mantel-Haenszel y aplicamos el modelo de efectos fijos. Se calculó el riesgo relativo (OR) para variables dicotómicas, acompañados por los intervalos de confianza (IC) del 95%. La significación estadística se estableció en valores de  $p < 0,05$ . Se evaluó el grado de variación entre los estudios atribuibles a la heterogeneidad con la prueba estadística  $I^2$ . Cuando la heterogeneidad fue superior al 50% ( $I^2 > 50\%$ ), se aplicó el modelo de efectos aleatorios <sup>17</sup>.

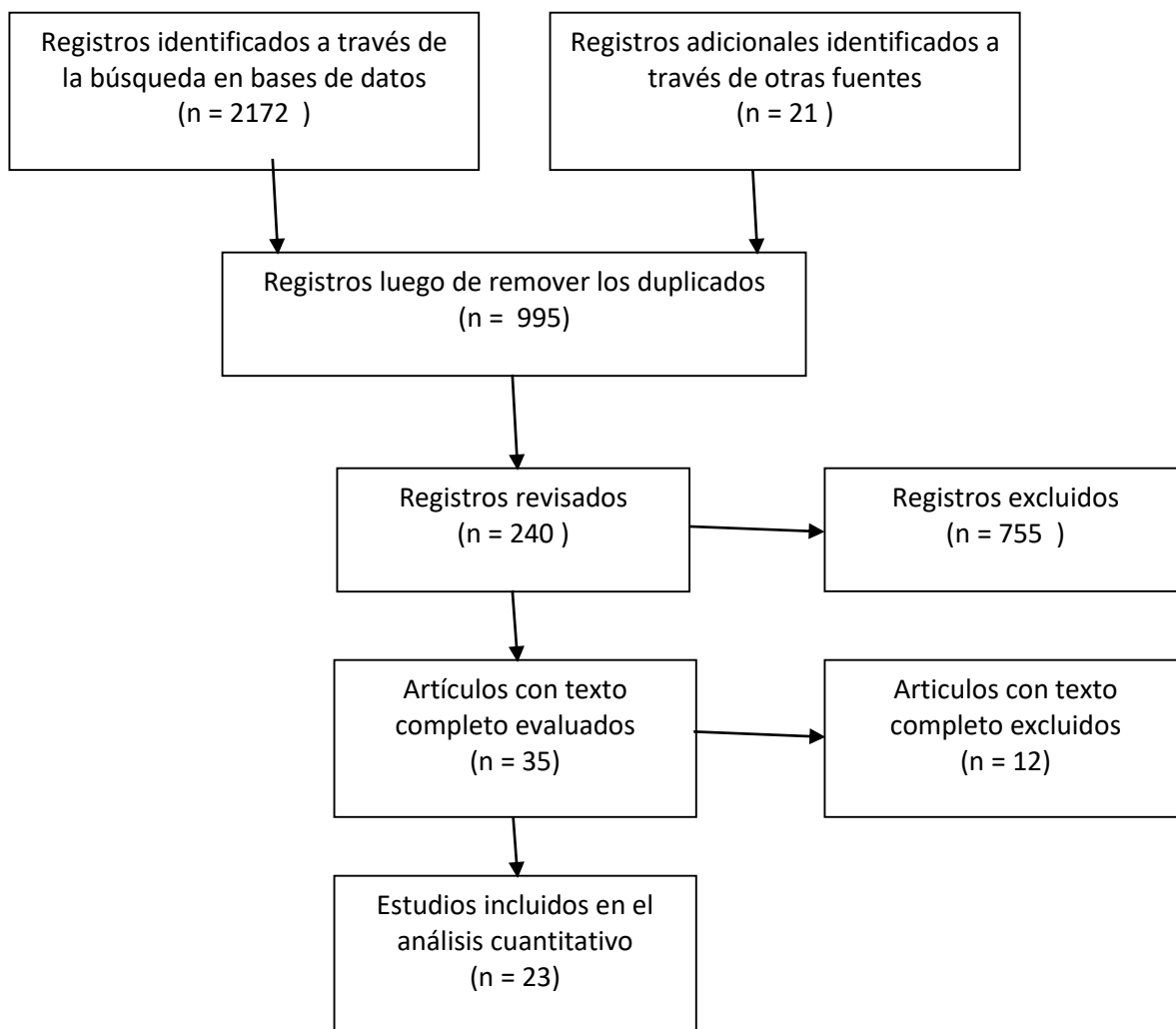
## Resultados

### Resultados de la búsqueda y características de los estudios incluidos.

La búsqueda arrojó 2172 artículos, pero se excluyeron 2137 en la selección del título / resumen. Los 35 estudios restantes fueron considerados elegibles por uno o ambos revisores, pero se

realizaron exclusiones, las cuales se justifican en la figura 16. Finalmente, 23 de estos estudios cumplieron con los criterios de inclusión <sup>46,86,87,124,125,169-172,176-178</sup>.

**Figura 16.** Diagrama de flujo que detalla la selección de estudios para su inclusión en el metanálisis. PRISMA



### Descripción de los estudios incluidos

Hubo 23 estudios que evaluaron los resultados perinatales en embarazos únicos comparando FIV DO y AO con TEF. Las características de los estudios incluidos se proporcionan en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Descripción de los estudios incluidos en el metanálisis

Estudio ID	Area /	Diseño del	N FIV	N FIV	Resultados	Calidad de los
------------	--------	------------	-------	-------	------------	----------------

	<b>Duración</b>	<b>estudio</b>	<b>DO</b>	<b>AO</b>		<b>estudios (NOS)</b>
Soderstrom 1998 <sup>163</sup>	Finlandia 1991-1996	Cohorte retrospectiva	41	68	PIH	8/9
Wiggins 2005 <sup>177</sup>	EEUU 1999-2004	Casos - control retrospectivo	50	50	PIH	8/9
Krieg 2008 <sup>178</sup>	EEUU 2001-2005	Cohorte retrospectiva	38	87	PP PEG PE Cesarea DG	7/9
Zegers-Hochschild 2010 <sup>87</sup>	Chile 1995-2005	Cohorte retrospectiva	2424	15110	PP BPN	8/9
Klatsky 2010 <sup>179</sup>	EEUU 1998-2005	Cohorte retrospectiva	77	81	PP PPT BPN SHE PE	9/9
Gibbons 2011 <sup>180</sup>	EEUU 2004 - 2006	Cohorte retrospectiva	10176	49252	MBPN	8/9
Stoop 2012 <sup>169</sup>	Belgica 1999 - 2008	Cohorte retrospectiva	147	147	PP BPN MBPN SHE PIH PE DG Placenta previa RPM	9/9
Malchau 2013 <sup>164</sup>	Dinamarca 1995-2010	Cohorte retrospectiva	215	15526	PP PPT BPN PEG SHE PE Cesarea	8/9
Cobo 2014 <sup>181</sup>	España 2007-2014	Cohorte retrospectiva	1380	420	PIH	8/9
Marino 2014 <sup>182</sup>	Australia 1982 - 2002	Cohorte retrospectiva	28	1641	PP PPT BPN MBPN	8/9
Van Dorp 2014 <sup>183</sup>	Holanda 1992-2009	Caso--control retrospectivo	110	311	PEG SHE PE PIH DG DPPNI Placenta previa Hemorragia postparto	9/9
Levron 2014 <sup>184</sup>	Israel 2005-2011	Cohorte retrospectiva	139	126	SHE PE PIH	8/9

Baker 2015 <sup>176</sup>	EEUU 2004 - 2010	Cohorte retrospectiva	12862	55846	PP BPN	8/9
Letur 2016 <sup>185</sup>	Francia 2005-2012	Cohorte transversal	169	284	SHE PE PIH	8/9
Jeve 2016 <sup>170</sup>	Reino Unido 2007 - 2014	Cohorte retrospectiva	45	45	PP SHE Cesareas	8/9
Nedjet 2016 <sup>172</sup>	Suecia 2003 - 2012	Cohorte retrospectiva	278	20012	PP PPT BPN MBPN PEG SHE PIH PE DG DPPNI Placenta previa RPM Cesareas	9/9
Tarlatzi 2016 <sup>171</sup>	Belgica 1991 - 2013	Cohorte retrospectiva	144	144	PP BPN PEG SHE PIH PE DG Cesareas	9/9
Dude 2016 <sup>186</sup>	EEUU 2008-2010	Cohorte retrospectiva	8852	55126	PP BPN	9/9
Kamath 2017 <sup>86</sup>	Reino Unido 1991 - 2011	Cohorte retrospectiva	4248	95844	PP PPT BPN MBPN	9/9
Sites 2017 <sup>124</sup>	EEUU 2005 - 2010	Cohorte retrospectiva	643	7453	PP SHE PE PES	9/9
Vidal 2017 <sup>46</sup>	España 2008 - 2012	Cohorte retrospectiva	1158	5560	PP PPT BPN MBPN PEG Cesareas	8/9
Yu 2018 <sup>187</sup>	EEUU 2009-2013	Cohorte retrospectiva	8447	18653	PP BPN PEG	8/9
Rodriguez-Wallberg 2019 <sup>125</sup>	Suecia 2007 - 2014	Cohorte prospectiva	148	383	PP PPT BPN MBPN PEG SHE PIH PE PES	9/9

					DG DPPNI Placenta previa Hemorragia postparto RPM Cesareas	
--	--	--	--	--	--	--

## Síntesis de resultados

Ver el resumen de los resultados primarios en la Tabla 8 y de los resultados secundarios en la Tabla 9.

**Tabla 8.** Resumen de los resultados primarios del estudio y sus sub análisis comparando FIV DO versus FIV AO con TEF y TEC.

Resultado	Reducción absoluta del riesgo por 1000 TEC versus TEF (IC 95%)	Odds Ratio (IC 95%)	Participantes	Numero de estudios	Calidad de la evidencia (GRADE)
Síndrome hipertensivo del embarazo Total	97 más por 1000 (78 más a 116 más)	2.63 (2.17, 3.18)	8	11,049	<del>GOOD</del> Moderada
Síndrome hipertensivo del embarazo FIV DO TEF vs FIV AO TEF	96 más por 1000 (66 más a 127 más)	2.62 (1.53, 3.55)	4	1,203	<del>GOOD</del> Moderada
Síndrome hipertensivo del embarazo FIV DO TEC vs FIV AO TEC	121 más por 1000 (42 más a 200 más)	3.34 (1.52, 7.36)	1	243	<del>GOOD</del> Moderada
Preeclampsia Total	97 más por 1000 (83 más a 111 más)	2.64 (2.29, 3.04)	11	47,729	<del>GOOD</del> Moderada
Preeclampsia FIV DO TEF vs FIV AO TEF	115 más por 1000 (98 más a 132 más)	3.17 (2.67, 3.75)	5	29,499	<del>GOOD</del> Moderada
Preeclampsia FIV DO TEC vs FIV AO TEC	56 más por 1000 (21 más a 91 más)	1.75 (1.23, 2.49)	3	8,358	<del>GOOD</del> Moderada
Preeclampsia severa Total	117 más por 1000 (83 más a 150 más)	3.22 (2.30, 4.49)	2	10,191	<del>GOOD</del> Moderada
Preeclampsia severa FIV DO TEF vs FIV AO TEF	121 más por 1000 (83 más a 159 más)	3.36 (2.30, 4.93)	2	8,627	<del>GOOD</del> Moderada

Preeclampsia severa FIV DO TEC vs FIV AO TEC	104 más por 1000 (37 más a 171 más)	2.83 (1.45, 5.52)	2	1,564	⊗⊗⊗ Moderada
Hipertensión inducida por el embarazo Total	77 más por 1000 (58 más a 96 más)	2.16 (1.79, 2.62)	10	13,277	⊗⊗⊗ Moderada
Hipertensión inducida por el embarazo FIV DO TEF vs FIV AO TEF	49 más por 1000 (23 más a 76 más)	1.64 (1.26, 2.13)	4	9,209	⊗⊗⊗ Moderada
Hipertensión inducida por el embarazo FIV DO TEC vs FIV AO TEC	80 más por 1000 (36 más a 124 más)	2.22 (1.43, 3.46)	2	1,564	⊗⊗⊗ Moderada
Parto prematuro Total	45 más por 1000 (28 más a 62 más)	1.57 (1.33, 1.86)	14	267,614	⊗⊗⊗ Baja
Parto prematuro FIV DO TEF vs FIV AO TEF	37 más por 1000 (18 más a 55 más)	1.44 (1.20, 1.74)	11	229,377	⊗⊗⊗ Baja
Parto prematuro FIV DO TEC vs FIV AO TEC	67 más por 1000 (32 más a 102 más)	1.96 (1.38, 2.78)	5	37,935	⊗⊗⊗ Baja
Parto prematuro FIV DO vs FIV AO ajustado por PE	29 más por 1000 (1 menos a 59 más)	1.34 (0.99, 1.81)	2	16,515	⊗⊗⊗ Baja
Parto prematuro temprano Total	59 más por 1000 (41 más a 77 más)	1.80 (1.51, 2.15)	6	153,533	⊗⊗⊗ Baja
Parto prematuro temprano FIV DO TEF vs FIV AO TEF	52 más por 1000 (9 más a 95 más)	1.26 (1.11, 1.43)	5	134,460	⊗⊗⊗ Baja
Parto prematuro temprano FIV DO TEC vs FIV AO TEC	107 más por 1000 (50 más a 165 más)	2.93 (1.65, 5.20)	3	9,514	⊗⊗⊗ Baja
Bajo peso al nacer Total	22 más por 1000 (18 más a 26 más)	1.25 (1.20, 1.30)	12	257,928	⊗⊗⊗ Baja
Bajo peso al nacer FIV DO TEF vs FIV AO TEF	22 más por 1000 (12 más a 32 más)	1.25 (1.13, 1.38)	10	220,645	⊗⊗⊗ Baja
Bajo peso al nacer FIV DO TEC vs	60 más por 1000 (37 más a 83 más)	1.83 (1.45, 2.30)	4	36,614	⊗⊗⊗ Baja



FIV AO TEC					
Bajo peso al nacer FIV DO vs FIV AO ajustado por PE	19 más por 1000 (17 menos a 56 más)	1.21 (0.84, 1.75)	2	16,515	⊗⊗○○ Baja
Muy bajo peso al nacer Total	32 más por 1000 (20 más a 43 más)	1.37 (1.22, 1.54)	7	200,773	⊗⊗○○ Baja
Muy bajo peso al nacer FIV DO TEF vs FIV DO TEF	31 más por 1000 (20 más a 42 más)	1.36 (1.23, 1.52)	7	194,089	⊗⊗○○ Baja
Muy bajo peso al nacer FIV DO TEC vs FIV AO TEC	113 más por 1000 (51 más a 175 más)	3.08 (1.66, 5.73)	3	9,514	⊗⊗○○ Baja

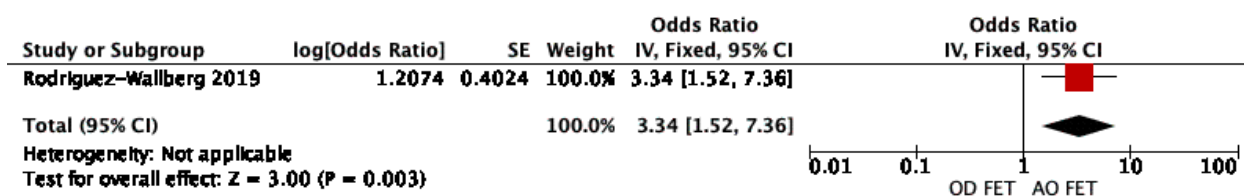
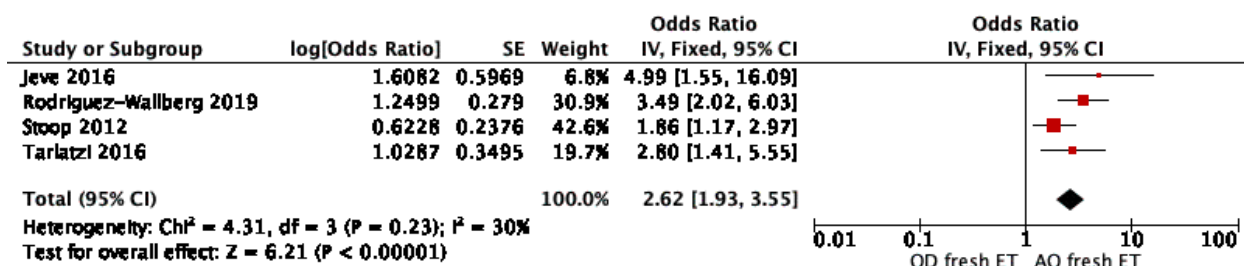
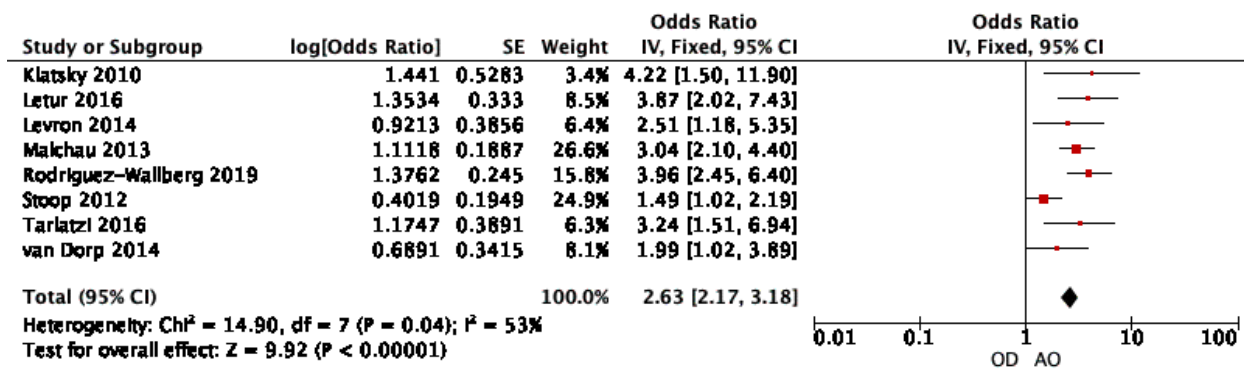
## Resultados Primarios

### Síndrome hipertensivo del embarazo

Ocho estudios reportaron SHE, incluyendo 11,049 pacientes, 2,466 en el grupo FIV DO y 52,254 pacientes en el grupo FIV AO. El OR total para SHE fue 2.63 (IC 95%: 2.17–3.18;  $I^2 = 53\%$ ; Fig. 17a). La calidad de la evidencia fue moderada de acuerdo a GRADE (Tabla 8).

Un aumento en SHE en el grupo FIV DO se observó en pacientes luego de TEF (4 estudios;  $n = 1,203$  pacientes) comparado con FIV AO (OR = 2.62; IC 95%: 1.93–3.55;  $I^2 = 30\%$ ; calidad de evidencia moderada; Fig. 17b). Un aumento en SHE se observó también en pacientes FIV DO luego de TEC (un estudio;  $n = 243$  pacientes) comparado con FIV AO luego de TEC (OR = 3.34; IC 95%: 1.52–7.36; calidad de evidencia moderada; Fig. 17c).

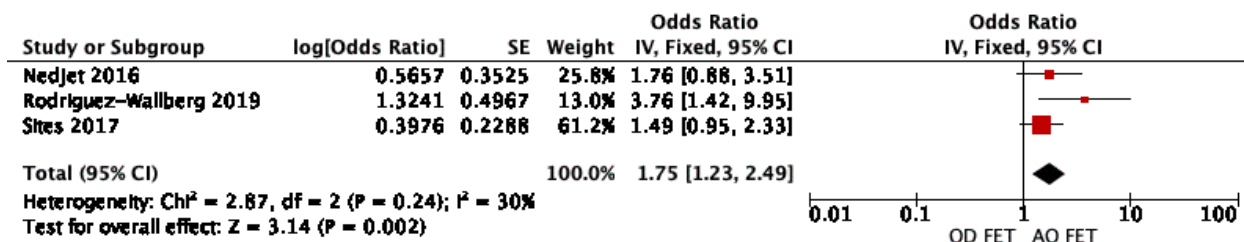
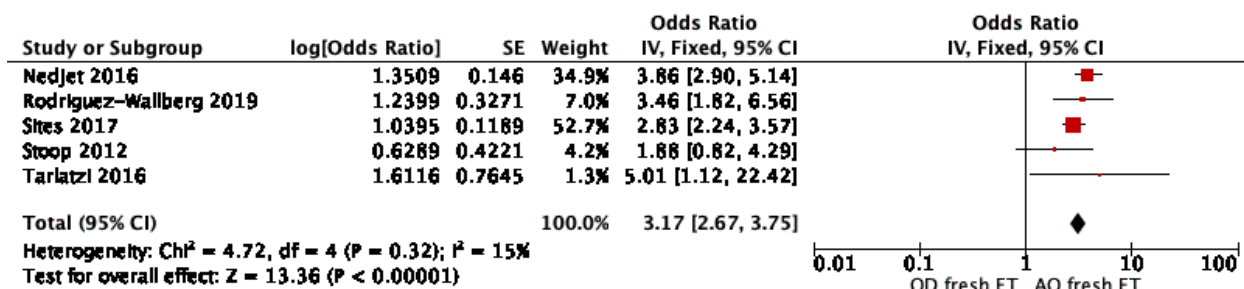
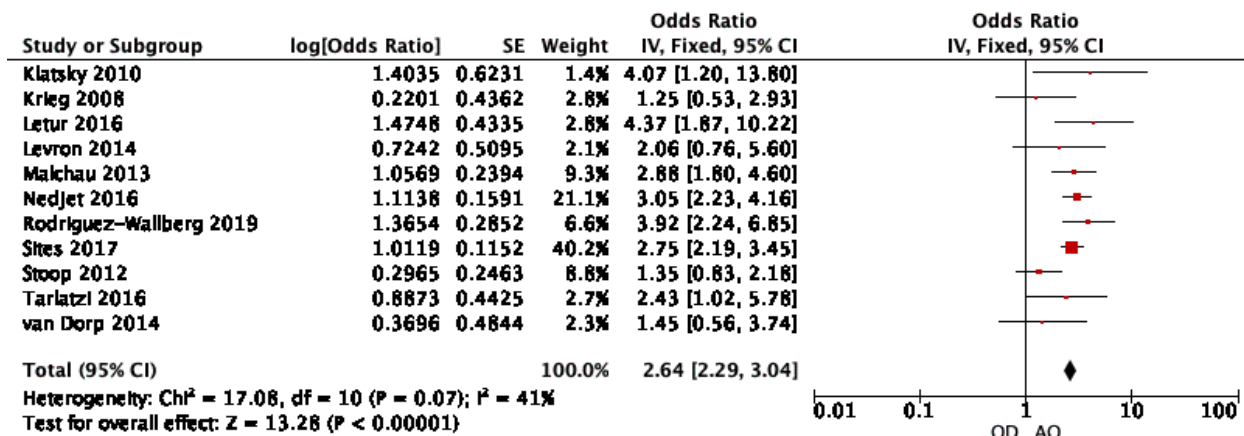
**Figura 17.** Forest-plots que comparan SHE luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



## Preeclampsia

Once estudios reportaron preeclampsia incluyendo 47,729 pacientes, 2,459 en el grupo FIV DO y 52,296 pacientes en el grupo FIV AO. El OR total para preeclampsia fue 2.64 (IC 95%: 2.29–3.04;  $I^2 = 41\%$ ; Fig. 18a). La calidad de la evidencia fue moderada de acuerdo a GRADE (Tabla 8). Un sub análisis que incluyó a los pacientes luego de TEF (cinco estudios;  $n = 29,499$  pacientes) indicó que FIV DO aumentó el riesgo de preeclampsia con un OR de 3.17 (IC 95%: 2.67–3.75;  $I^2 = 15\%$ ; calidad de evidencia moderada; Fig. 18b). El riesgo de preeclampsia fue mayor en embarazos obtenidos por FIV DO con TEC comparado con FIV AO con TEC (tres estudios;  $n = 8,358$  pacientes; OR = 1.75; IC 95%: 1.23–2.49;  $I^2 = 30\%$ ; calidad de evidencia moderada; Fig. 18c).

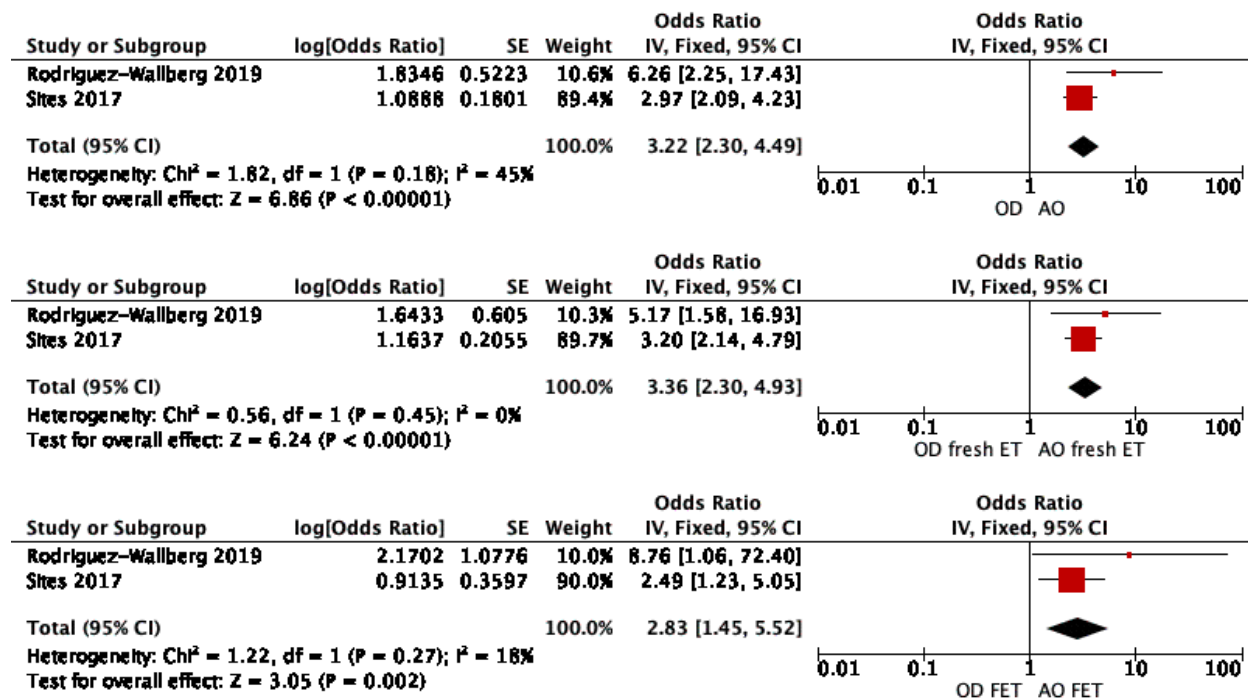
**Figura 18.** Forest-plots que comparan PE luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



### Preeclampsia severa

Dos estudios fueron incluidos en el análisis. En total, evaluaron 10,191 partos (1,171 luego de FIV DO y 9,020 luego de FIV AO). El OR fue de 3.22 (IC 95% 2.30-4.49;  $I^2 = 45\%$ ) al comparar embarazos luego de FIV DO versus FIV AO. La calidad de la evidencia fue moderada de acuerdo a GRADE (Fig. 19a). FIV DO con TEF se asoció con un riesgo mayor para preeclampsia severa (dos estudios;  $n = 8,627$  pacientes) comparado con FIV AO luego de TEF (OR = 3.36; IC 95%: 2.30–4.93;  $I^2 = 0\%$ ; calidad de evidencia moderada; Fig. 19b). Un aumento en preeclampsia severa se observó también en pacientes FIV DO luego de TEC (dos estudios;  $n = 1,564$  pacientes) comparado con FIV AO luego de TEC (OR = 2.83; IC 95%: 1.45–5.52;  $I^2 = 18\%$ ; calidad de evidencia moderada; Fig. 19c).

**Figura 19.** Forest-plots que comparan PES luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.

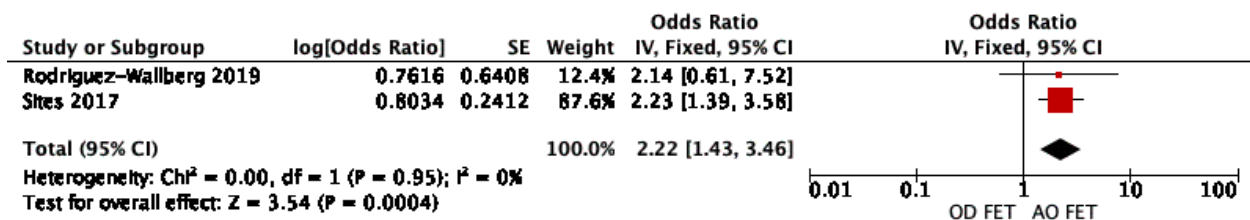
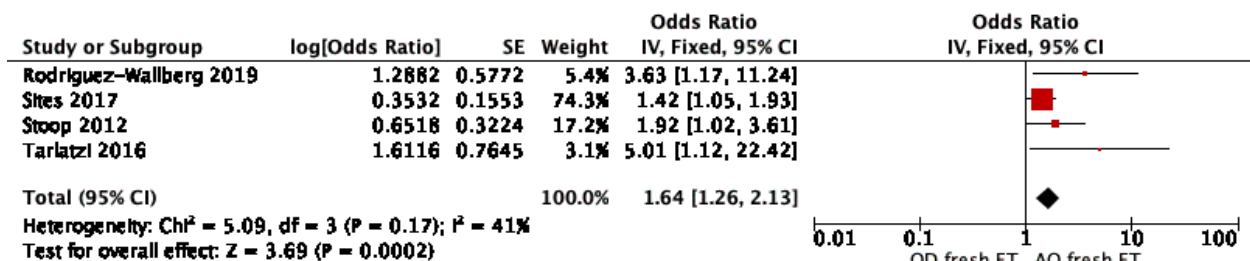
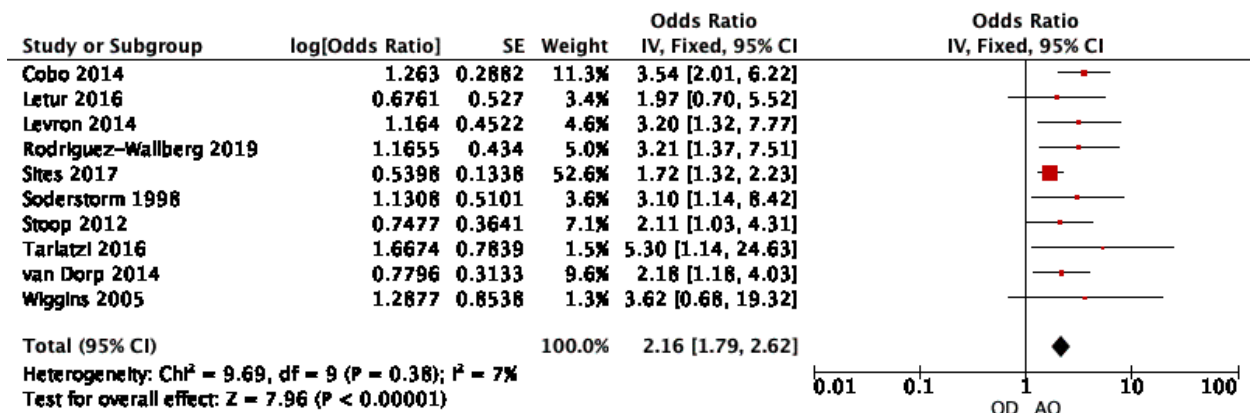


### Hipertensión inducida por embarazo (PIH)

Ten estudios reportaron PIH incluyendo 13,277 pacientes, 2,688 en el grupo FIV DO y 28,635 pacientes en el grupo FIV AO. El OR total para PIH fue 2.16 (IC 95%: 1.79–2.62;  $I^2 = 7\%$ ; Fig. 20a). La calidad de la evidencia fue moderada de acuerdo a GRADE (Tabla 8).

Un aumento en PIH en el grupo FIV DO se observó en pacientes luego de TEF (cuatro estudios;  $n = 9,209$  pacientes) comparado con FIV AO (OR = 1.64; IC 95%: 1.26–2.13;  $I^2 = 41\%$ ; calidad de evidencia moderada; Fig. 20b). El riesgo de PIH fue mayor en embarazos obtenidos por FIV DO con TEC comparado con FIV AO con TEC (dos estudios;  $n = 1,564$  pacientes; OR = 2.22; IC 95%: 1.43–3.46;  $I^2 = 0\%$ ; calidad de evidencia moderada; Fig. 20c).

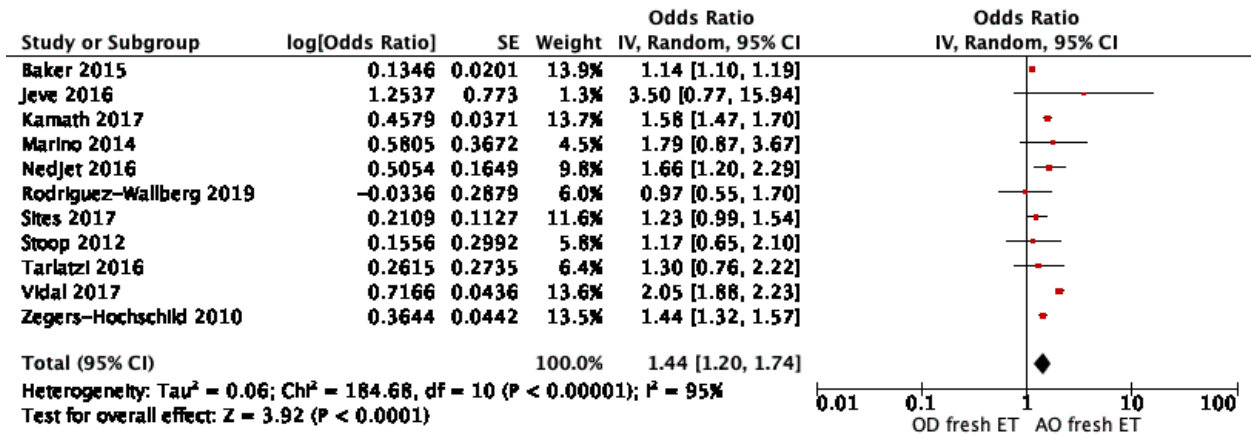
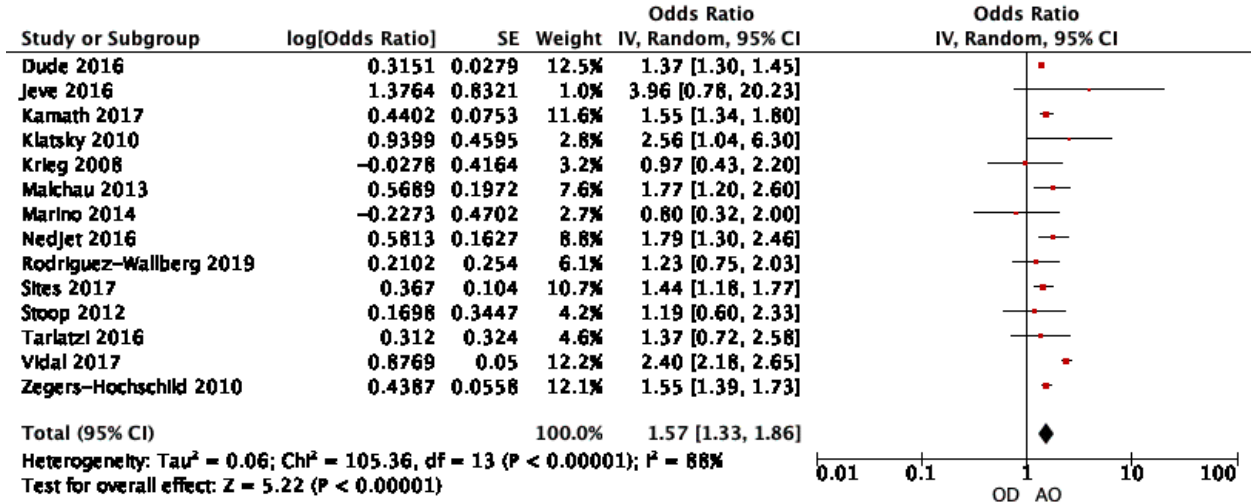
**Figura 20.** Forest-plots que comparan PIH luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.

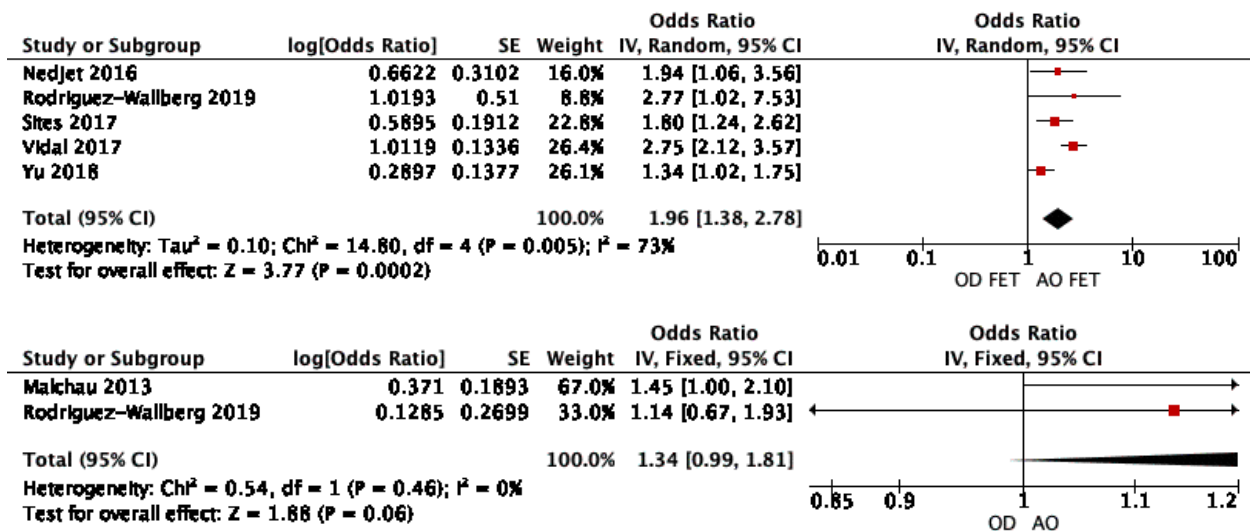


## Parto prematuro

Dieciséis estudios reportaron parto prematuro incluyendo 267,614 pacientes, 46,671 en el grupo FIV DO y 301,381 pacientes en el grupo FIV AO. El OR total para parto prematuro fue 1.57 (IC 95%: 1.33–1.86;  $I^2 = 88\%$ ; Fig. 21a). La calidad de la evidencia fue baja de acuerdo a GRADE (Tabla 8). Un sub análisis que incluyó a los pacientes luego de TEF (once estudios;  $n = 229,377$  pacientes) indicó que FIV DO aumentó el riesgo de parto prematuro con un OR de 1.44 (IC 95%: 1.20–1.74;  $I^2 = 95\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 21b). FIV DO se asoció también con un riesgo mayor de parto prematuro comparado con FIV AO con TEF (cinco estudios;  $n = 37,935$  pacientes; OR = 1.96; IC 95%: 1.38–2.78;  $I^2 = 73\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 21c). Además hemos realizado un sub análisis considerando aquellos embarazos que no desarrollaron preeclampsia, ya que podría haber sido la causa de la interrupción del embarazo y el subsecuente parto prematuro. Dos estudios ajustaron por preeclampsia y el análisis no reveló diferencias significativas entre FIV DO y FIV AO al considerar parto prematuro (aOR = 1.34; IC 95%: 0.99–1.81;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 21d).

**Figura 21.** Forest-plots que comparan PP luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF, (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC y (d) FIV DO vs FIV AO ajustado por preeclampsia



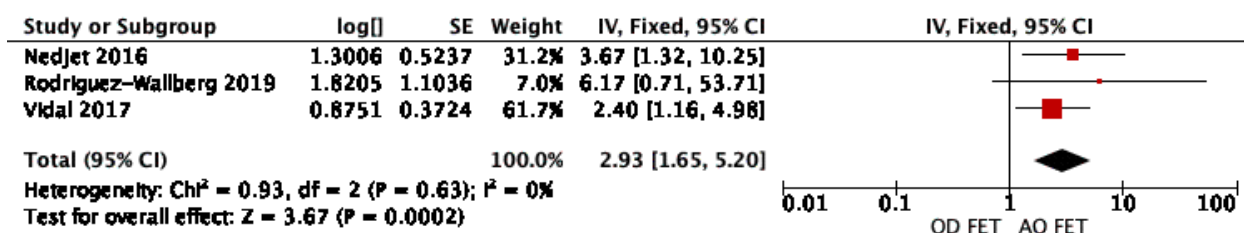
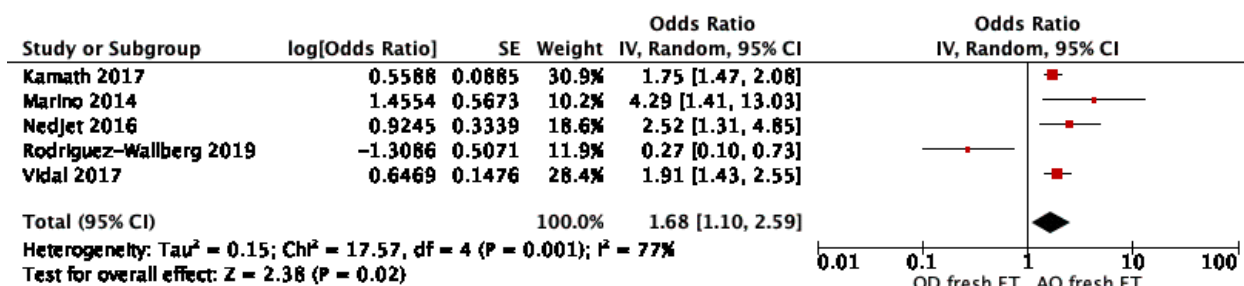
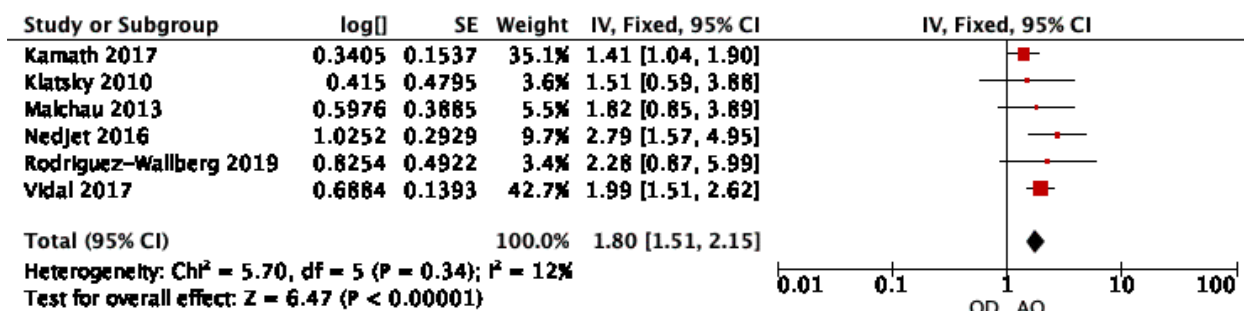


### Parto prematuro temprano (PPT)

Seis estudios reportaron PPT incluyendo 153,533 pacientes, 12,800 en el grupo FIV DO y 147,718 pacientes en el grupo FIV AO. El OR total para PPT fue 1.80 (IC 95%: 1.51–2.15; I<sup>2</sup> = 12%; Fig. 22a). La calidad de la evidencia fue baja de acuerdo a GRADE (Tabla 8).

Un aumento en PPT en el grupo FIV DO se observó en pacientes luego de TEF (cinco estudios; n = 134,460 pacientes) comparado con FIV AO (OR = 1.68; IC 95%: 1.10–2.59; I<sup>2</sup> = 77%; baja calidad de evidencia; Fig. 22b). El riesgo de PPT fue mayor en embarazos obtenidos por FIV DO con TEC comparado con FIV AO con TEC (tres estudios; n = 9,514 pacientes; OR = 2.93; IC 95%: 1.65–5.20; I<sup>2</sup> = 0%; baja calidad de evidencia; Fig. 22c).

**Figura 22.** Forest-plots que comparan PPT luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.

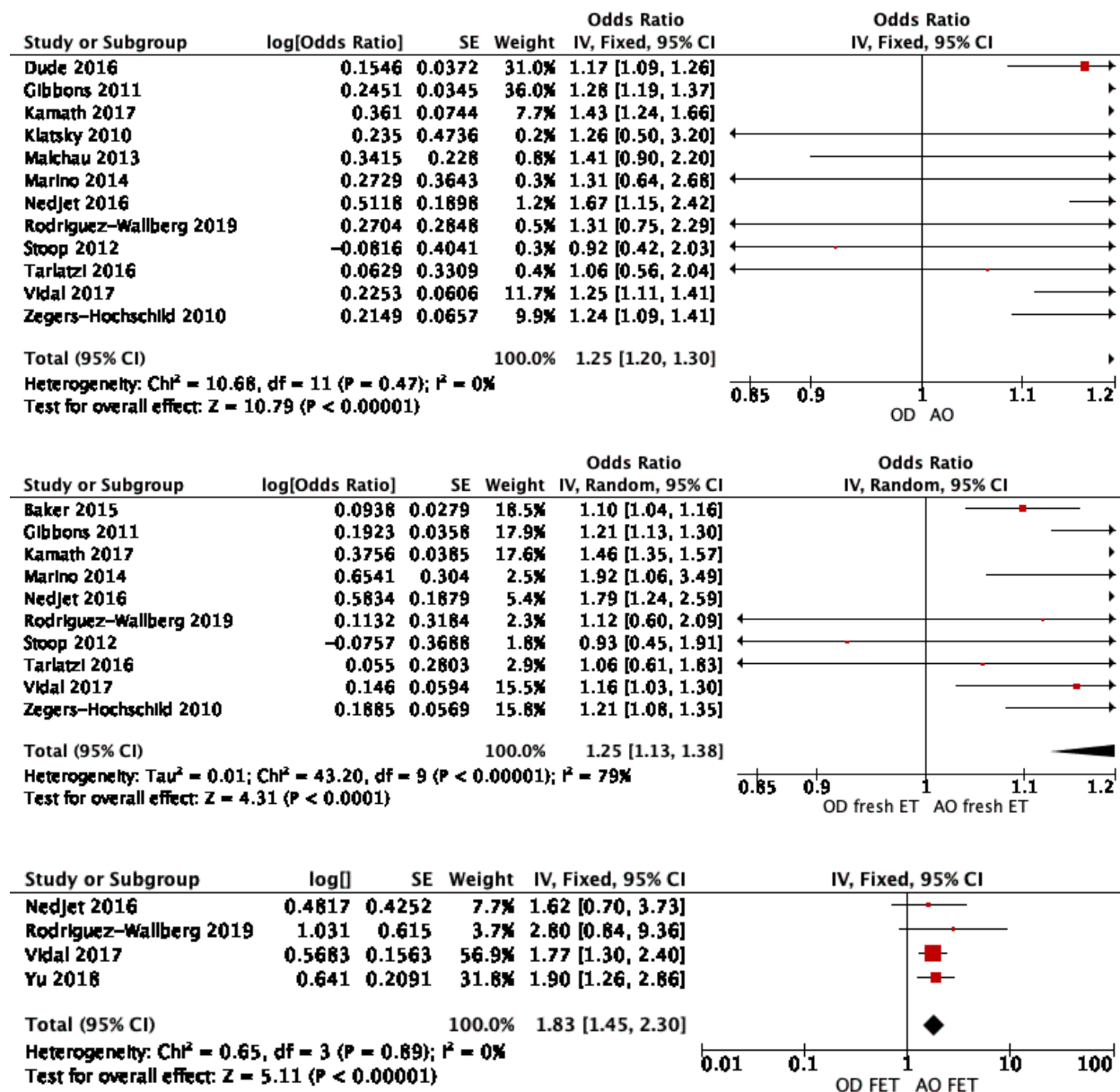


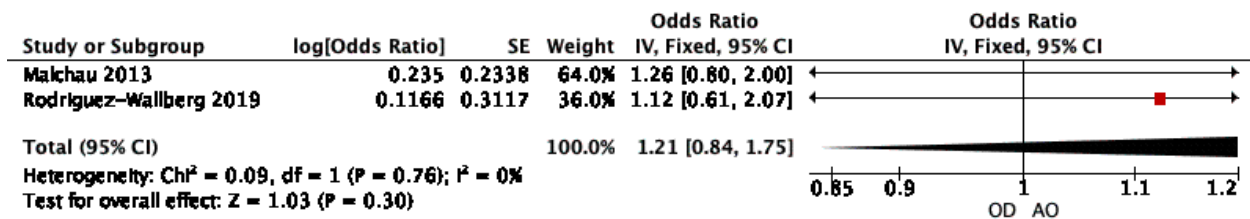
## Bajo peso al nacer

Doce estudios fueron incluidos en el análisis. En total, evaluaron 257,928 partos (55,852 luego de FIV DO y 286,150 luego de FIV AO). El OR fue de 1.25 (IC 95% 1.20-1.30;  $I^2 = 0\%$ ) al comparar embarazos luego de FIV DO versus FIV AO. La calidad de la evidencia fue baja de acuerdo a GRADE (Fig. 23a). FIV DO con TEF se asoció con un riesgo mayor para BPN (diez estudios;  $n = 220,645$  pacientes) comparado con FIV AO luego de TEF (OR = 1.25; IC 95%: 1.13–1.38;  $I^2 = 79\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 23b). Un aumento en BPN se observó también en pacientes FIV DO luego de TEC (cuatro estudios;  $n = 36,614$  pacientes) comparado con FIV AO luego de TEC (OR = 1.83; IC 95%: 1.45–2.30;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 23c). Además hemos realizado un sub análisis considerando aquellos embarazos que no desarrollaron preeclampsia, ya que podría haber sido la causa de la interrupción del embarazo y el subsecuente BPN. Dos estudios ajustaron por preeclampsia y el análisis no reveló diferencias significativas entre FIV DO y FIV AO al considerar BPN (aOR = 1.21; IC 95%: 0.84–1.75;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 23d).



**Figura 23.** Forest-plots que comparan BPN luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF, (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC y (d) FIV DO vs FIV AO ajustado por preeclampsia



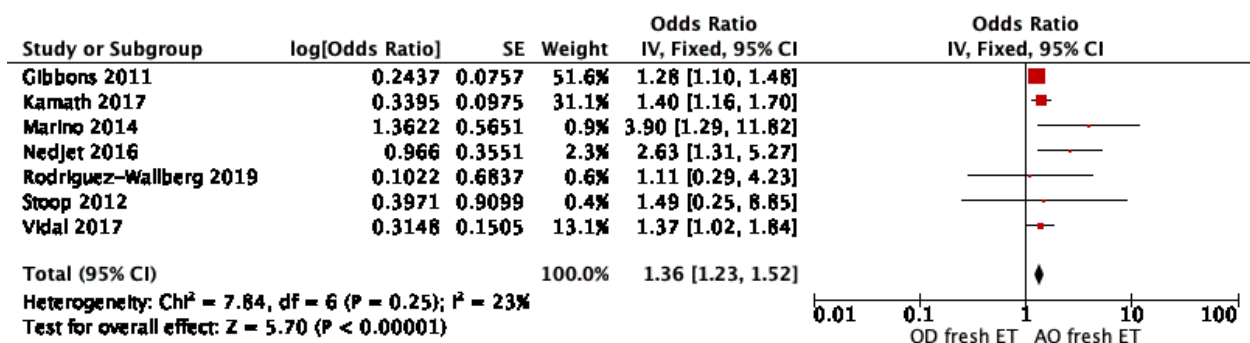
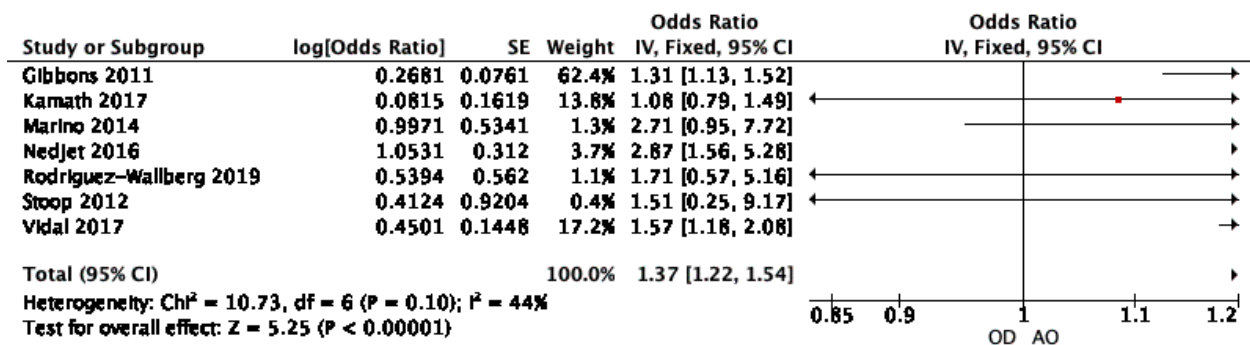


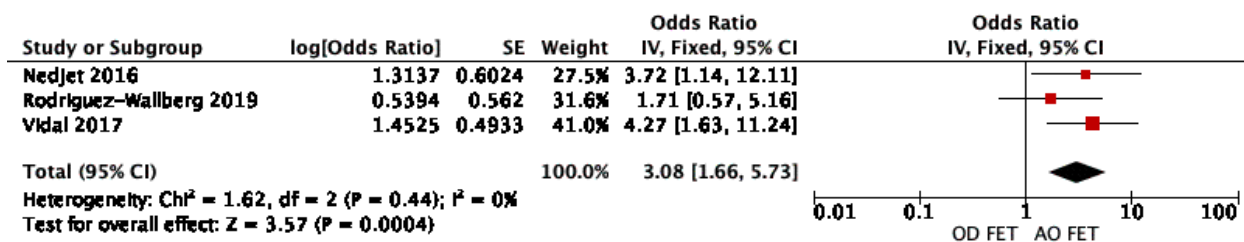
### Muy bajo peso al nacer

Siete estudios reportaron MBPN incluyendo 200,773 pacientes, 22,831 en el grupo FIV DO y 181,510 pacientes en el grupo FIV AO. El OR total para MBPN fue 1.37 (IC 95%: 1.22–1.54;  $I^2 = 44\%$ ; Fig. 24a). La calidad de la evidencia fue baja de acuerdo a GRADE (Tabla 8).

Un sub análisis que incluyó a los pacientes luego de TEF (siete estudios;  $n = 194,089$  pacientes) indicó que en FIV DO aumentó el riesgo de MBPN con un OR de 1.36 (IC 95%: 1.23–1.52;  $I^2 = 23\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 24b). FIV DO se asoció también con un riesgo mayor de MBPN comparado con FIV AO con TEF (tres estudios;  $n = 9,514$  pacientes; OR = 3.08; IC 95%: 1.66–5.73;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 24c).

**Figura 24.** Forest-plots que comparan MBPN luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.








## Resultados Secundarios

**Tabla 9.** Resumen de los resultados secundarios del estudio y sus sub análisis comparando FIV DO versus FIV AO con TEF y TEC.

Resultado	Reducción absoluta del riesgo por 1000 TEC versus TEF (IC 95%)	Odds Ratio (IC 95%)	Participantes	Numero de estudios	Calidad de la evidencia (GRADE)
Pequeño para la edad gestacional Total	18 menos por 1000 (25 menos a 11 menos)	0.83 (0.76, 0.89)	8	120,100	⊕⊕⊕○ Baja
Pequeño para la edad gestacional FIV DO TEF vs FIV AO TEF	18 más por 1000 (45 menos a 81 más)	1.19 (0.64, 2.25)	3	32,606	⊕⊕⊕○ Baja
Pequeño para la edad gestacional FIV DO TEC vs FIV AO TEC	48 más por 1000 (19 más a 77 más)	1.61 (1.21, 2.15)	4	36,614	⊕⊕⊕○ Baja
Grande para la edad gestacional Total	29 menos por 1000 (162 menos a 103 más)	0.89 (0.57, 1.40)	3	30,262	⊕⊕⊕○ Baja
Grande para la edad gestacional FIV DO TEF vs FIV AO TEF	52 más por 1000 (9 más a 95 más)	0.75 (0.20, 2.81)	2	20,821	⊕⊕⊕○ Baja
Grande para la edad gestacional FIV DO TEC vs FIV AO TEC	12 más por 1000 (56 menos a 81 más)	1.13 (0.57, 2.25)	2	7,037	⊕⊕⊕○ Baja
Cesarea Total	82 más por 1000 (76 más a 88 más)	2.28 (2.14, 2.42)	7	54,044	⊕⊕⊕○ Baja
Cesarea FIV DO TEF vs FIV AO TEF	48 más por 1000 (33 más a 63 más)	1.62 (1.39, 1.89)	5	32,743	⊕⊕⊕○ Baja

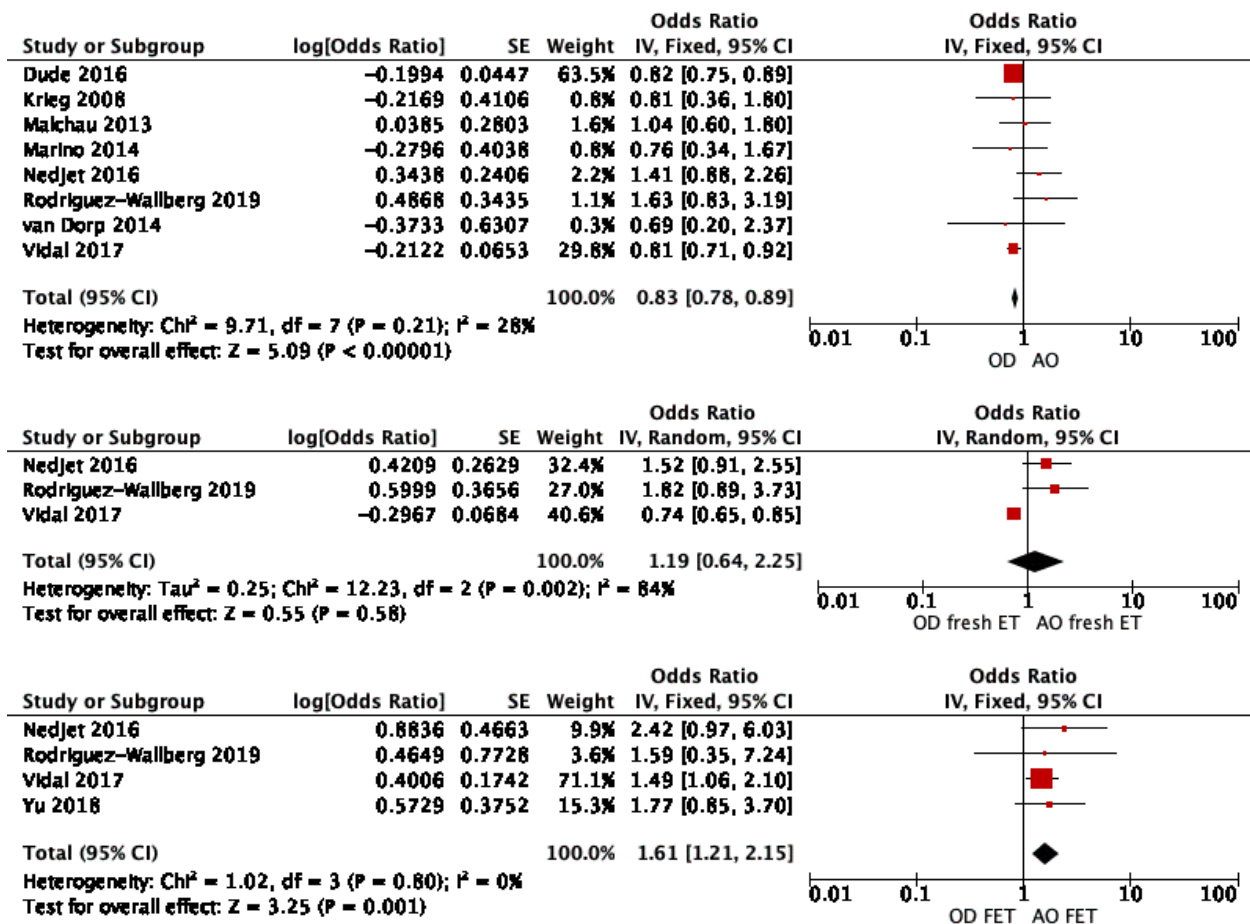
Cesarea FIV DO TEC vs FIV AO TEC	57 más por 1000 (43 más a 70 más)	1.76 (1.54, 2.01)	3	9,514	⊗⊗⊗ Baja
Diabetes gestacional Total	24 más por 1000 (2 más a 45 más)	1.27 (1.03, 1.56)	7	38,289	⊗⊗⊗ Baja
Diabetes gestacional FIV DO TEF vs FIV AO TEF	24 más por 1000 (1 más a 47 más)	1.28 (1.01, 1.61)	5	29,499	⊗⊗⊗ Baja
Diabetes gestacional FIV DO TEC vs FIV AO TEC	12 más por 1000 (33 menos a 57 más)	1.12 (0.72, 1.76)	3	8,358	⊗⊗⊗ Baja
Ruptura prematura de membranas Total	26 más por 1000 (16 menos a 67 más)	1.29 (0.85, 1.96)	3	28,152	⊗⊗⊗ Baja
Ruptura prematura de membranas FIV DO TEF vs FIV AO TEF	7 más por 1000 (42 menos a 56 más)	1.07 (0.66, 1.75)	3	21,115	⊗⊗⊗ Baja
Ruptura prematura de membranas FIV DO TEC vs FIV AO TEC	38 más por 1000 (17 menos a 94 más)	1.47 (0.84, 2.56)	2	7,037	⊗⊗⊗ Baja
Placenta previa Total	46 menos por 1000 (110 menos a 18 más)	0.63 (0.33, 1.20)	4	28,405	⊗⊗⊗ Baja
Placenta previa FIV DO TEF vs FIV AO TEF	64 menos por 1000 (144 menos a 16 más)	0.53 (0.24, 1.17)	3	21,115	⊗⊗⊗ Baja
Placenta previa FIV DO TEC vs FIV AO TEC	14 menos por 1000 (184 menos a 157 más)	0.87 (0.16, 4.79)	2	7,037	⊗⊗⊗ Baja
Desprendimiento de placenta Total	14 más por 1000 (65 menos a 93 más)	1.15 (0.52, 2.53)	4	28,405	⊗⊗⊗ Baja
Desprendimiento de placenta FIV DO TEF vs FIV AO TEF	44 menos por 1000 (145 menos a 58 más)	0.65 (0.23, 1.78)	2	20,821	⊗⊗⊗ Baja
Desprendimiento de placenta FIV DO TEC vs FIV AO TEC	36 más por 1000 (83 menos a 155 más)	1.43 (0.43, 4.71)	2	7,037	⊗⊗⊗ Baja

Hemorragia postparto Total	67 más por 1000 (18 más a 116 más)	1.96 (1.20, 3.20)	3	28,111	 Baja
Hemorragia postparto FIV DO TEF vs FIV DO TEF	64 más por 1000 (26 menos a 155 más)	1.90 (0.77, 4.72)	2	20,821	 Baja
Hemorragia postparto FIV DO TEC vs FIV AO TEC	57 más por 1000 (28 más a 85 más)	1.76 (1.33, 2.34)	2	7,037	 Baja

### Pequeño para la edad gestacional

Cinco estudios, incluyendo 120,100 pacientes, evaluaron PEG. FIV DO se asoció con un riesgo menor de PEG comparado con FIV AO (OR = 0.83; IC 95%: 0.78–0.89;  $I^2 = 28\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 25a). El análisis en el subgrupo de pacientes con TEF (tres estudios;  $n = 32,606$  pacientes) no mostró diferencias significativas entre los grupos en relación a PEG (OR = 1.19; IC 95%: 0.64–2.25;  $I^2 = 84\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 25b). Sin embargo, luego de TEC, se observó un riesgo mayor de PEG en embarazos obtenidos por FIV DO comparado con FIV AO (cuatro estudios;  $n = 36,614$  pacientes; OR = 1.61; IC 95%: 1.21–2.15;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 25c).

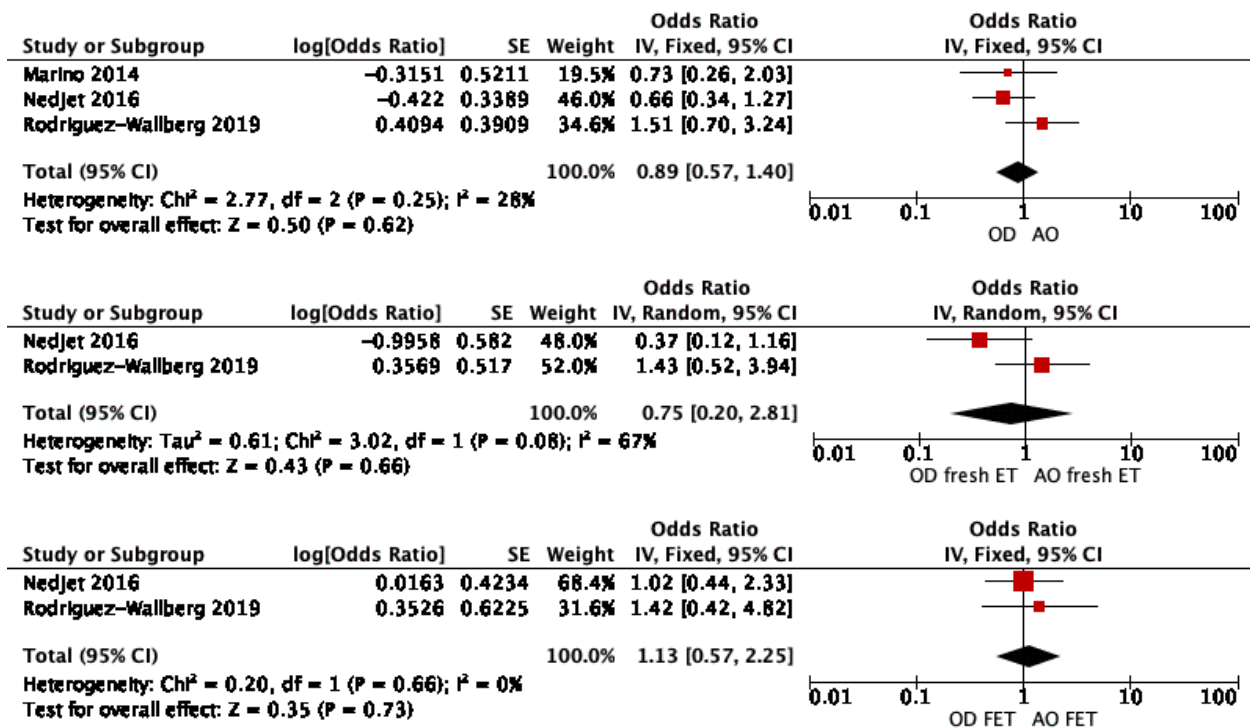
**Figura 25.** Forest-plots que comparan PEG luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



### Grande para la edad gestacional

Tres estudios, que incluyeron 30,262 pacientes, evaluaron GEG (Tabla 9). No se observaron diferencias entre los grupos FIV DO y FIV AO (OR = 0.89; IC 95%: 0.57–1.40;  $I^2 = 28\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 26a). Tampoco se observaron diferencias en el subgrupo con TEF, ni en el subgrupo con TEC (baja calidad de evidencia; Fig. 26b, 26c).

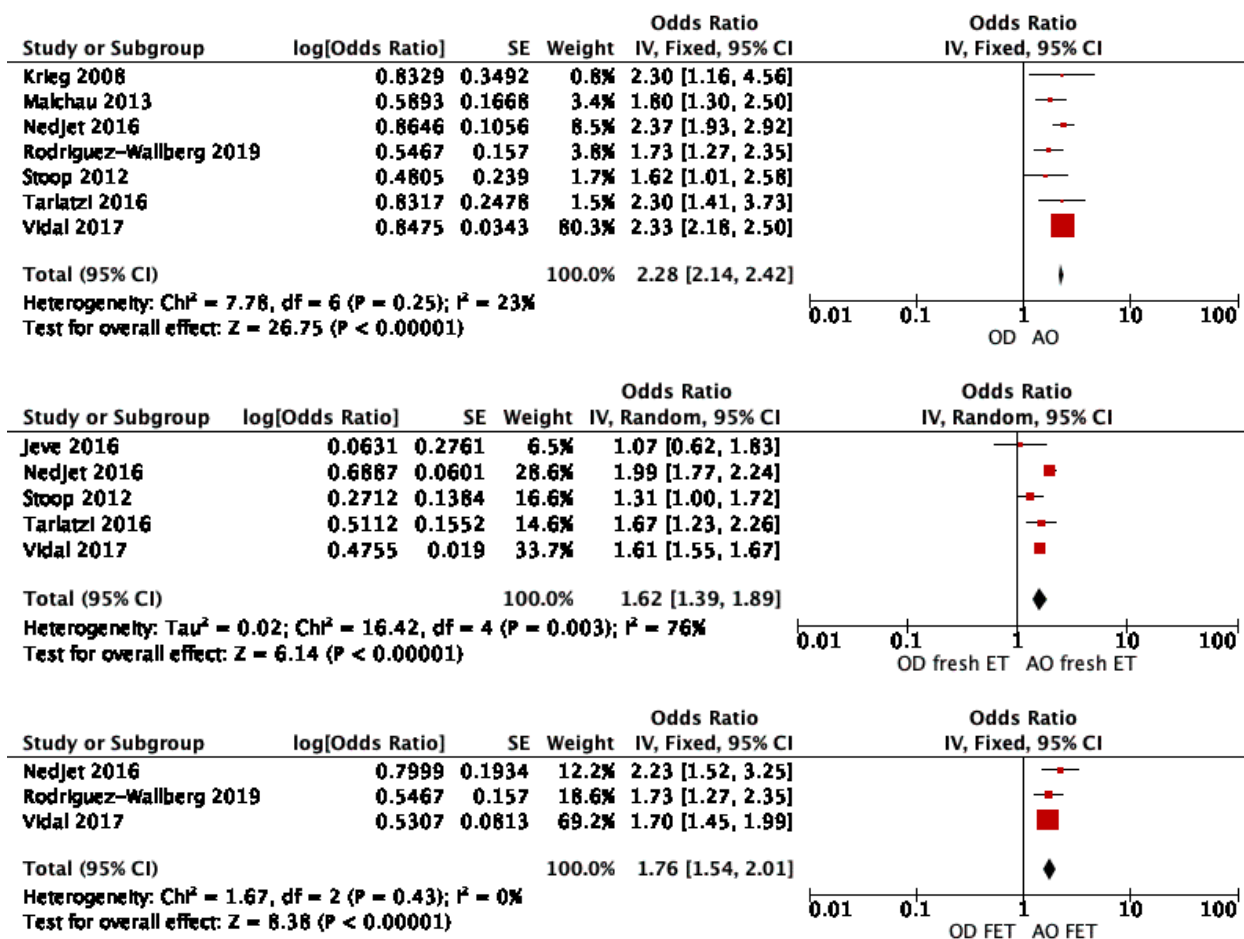
**Figura 26.** Forest-plots que comparan GEG luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



## Cesarea

Un aumento en el riesgo de cesárea se observó en el grupo FIV DO (siete estudios;  $n = 54,044$  pacientes) comparado con FIV AO (OR = 2.28; IC 95%: 2.14–2.42;  $I^2 = 23\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 27a). El riesgo de cesárea fue mayor también en embarazos obtenidos por FIV DO luego de TEF (tres estudios;  $n = 9,514$  pacientes; OR = 1.62; IC 95%: 1.39–1.89;  $I^2 = 76\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 27b) y FIV DO luego de TEC (cinco estudios;  $n = 32,743$  pacientes; OR = 1.76; IC 95%: 1.54–2.01;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 27c).

**Figura 27.** Forest-plots que comparan cesarea luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.

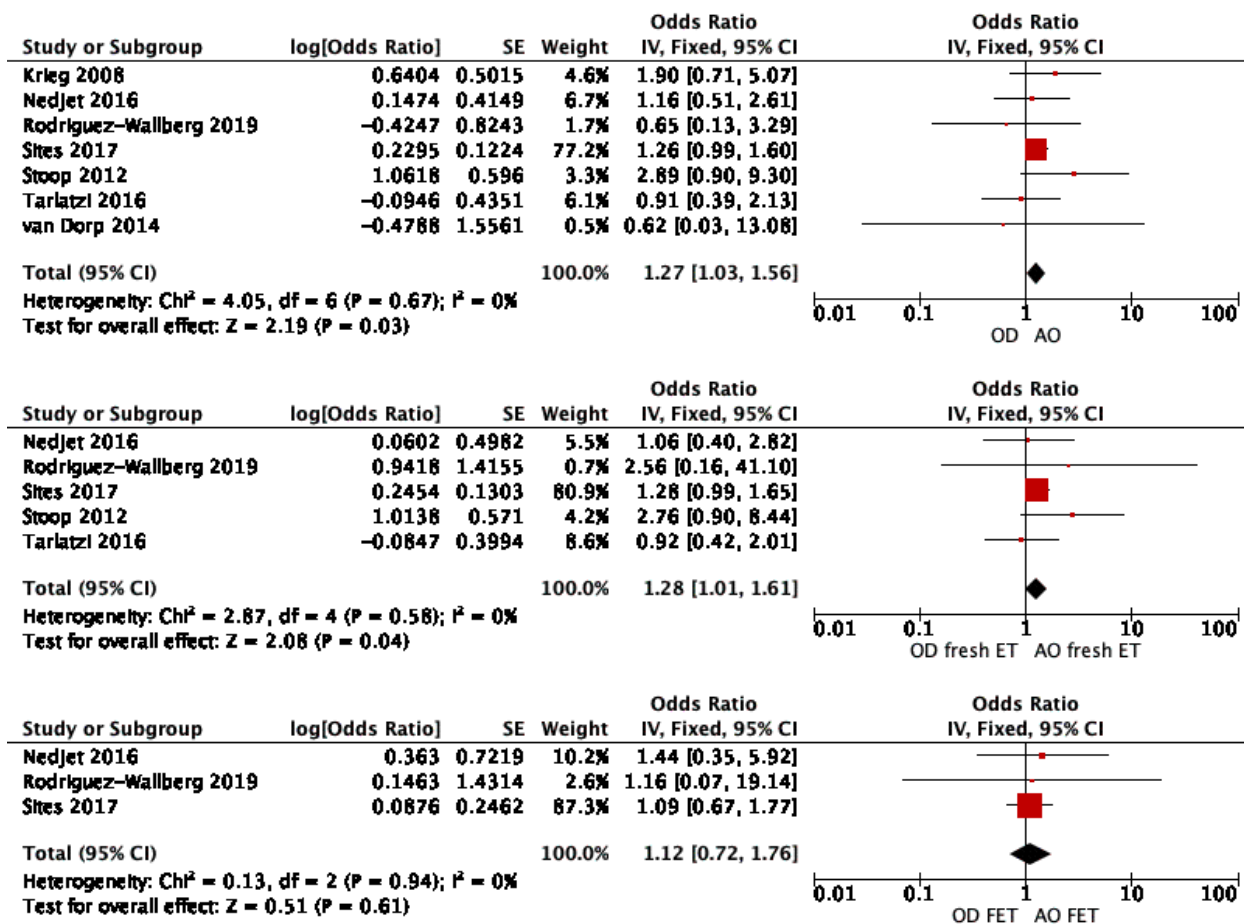


## Diabetes gestacional

Siete estudios, incluyendo 38,289 pacientes, evaluaron DG. FIV DO se asoció con un riesgo mayor de DG comparado con FIV AO (OR = 1.27; IC 95%: 1.03–1.56;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 28a). Luego de TEF, se observó también un riesgo mayor de DG en embarazos obtenidos por FIV DO comparado con FIV AO (cinco estudios;  $n = 29,499$  pacientes; OR = 1.28; IC 95%: 1.01–1.61;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 28b). Sin embargo, el análisis del subgrupo de pacientes con TEF (tres estudios;  $n = 8,358$  pacientes) no mostró diferencias significativas (OR = 1.12; IC 95%: 0.72–1.76;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 28c).

**Figura 28.** Forest-plots que comparan DG luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.

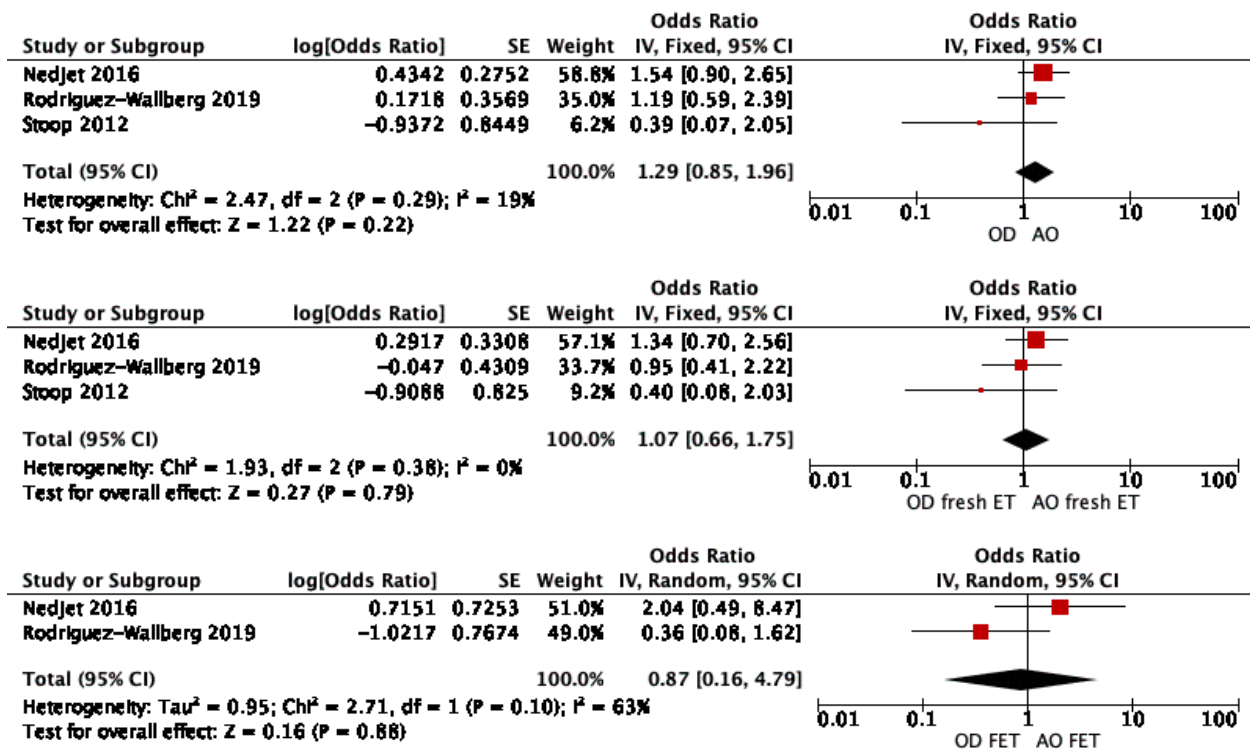




### Ruptura prematura de membranas

Tres estudios, que incluyeron 28,152 pacientes, evaluaron RPM (Tabla 9). No se observaron diferencias entre los grupos FIV DO y FIV AO (OR = 1.29; IC 95%: 0.85–1.96;  $I^2 = 19\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 29a). Tampoco se observaron diferencias en el subgrupo con TEF, ni en el subgrupo con TEC (baja calidad de evidencia; Fig. 29b, 29c).

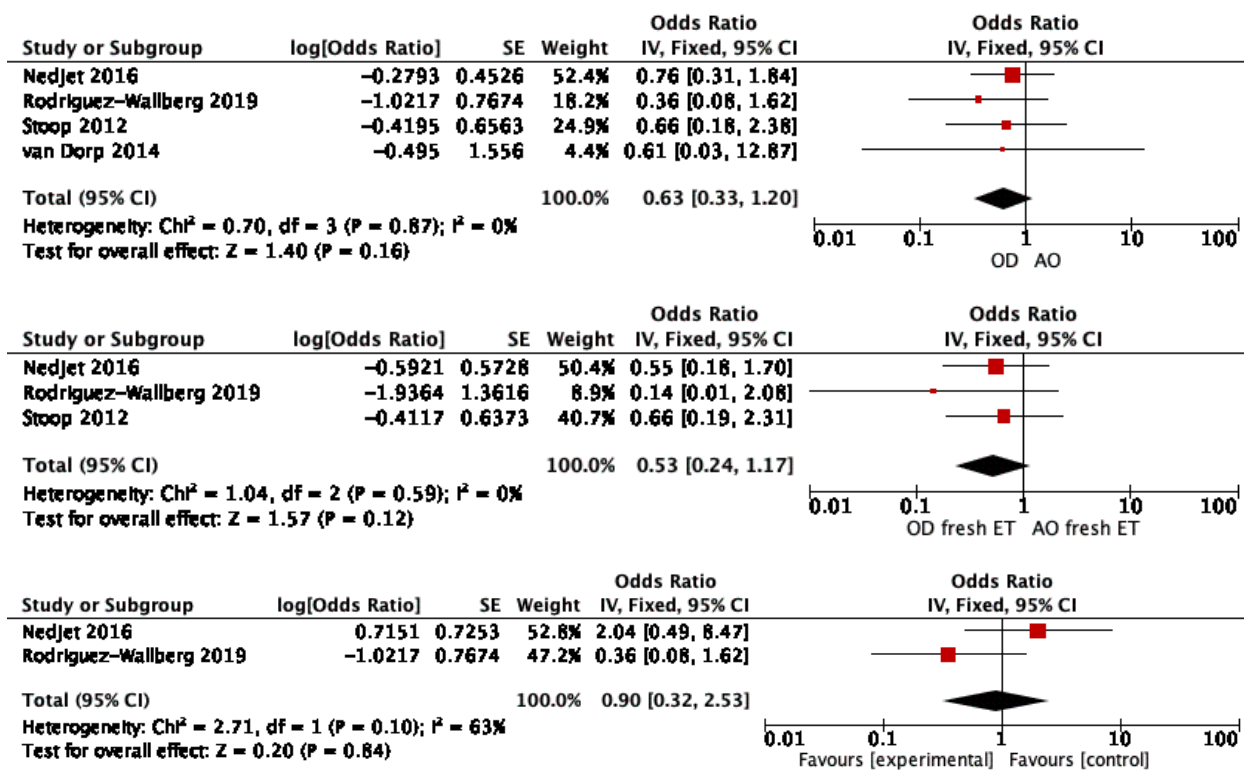
**Figura 29.** Forest-plots que comparan RPM luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



## Placenta previa

Cuatro estudios, que incluyeron 28,405 pacientes, evaluaron placenta previa (Tabla 9). No se observaron diferencias entre los grupos FIV DO y FIV AO ( $\text{OR} = 0.63$ ;  $\text{IC } 95\%: 0.33\text{--}1.20$ ;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 30a). Tampoco se observaron diferencias en el subgrupo con TEF, ni en el subgrupo con TEC (baja calidad de evidencia; Fig. 30b, 30c).

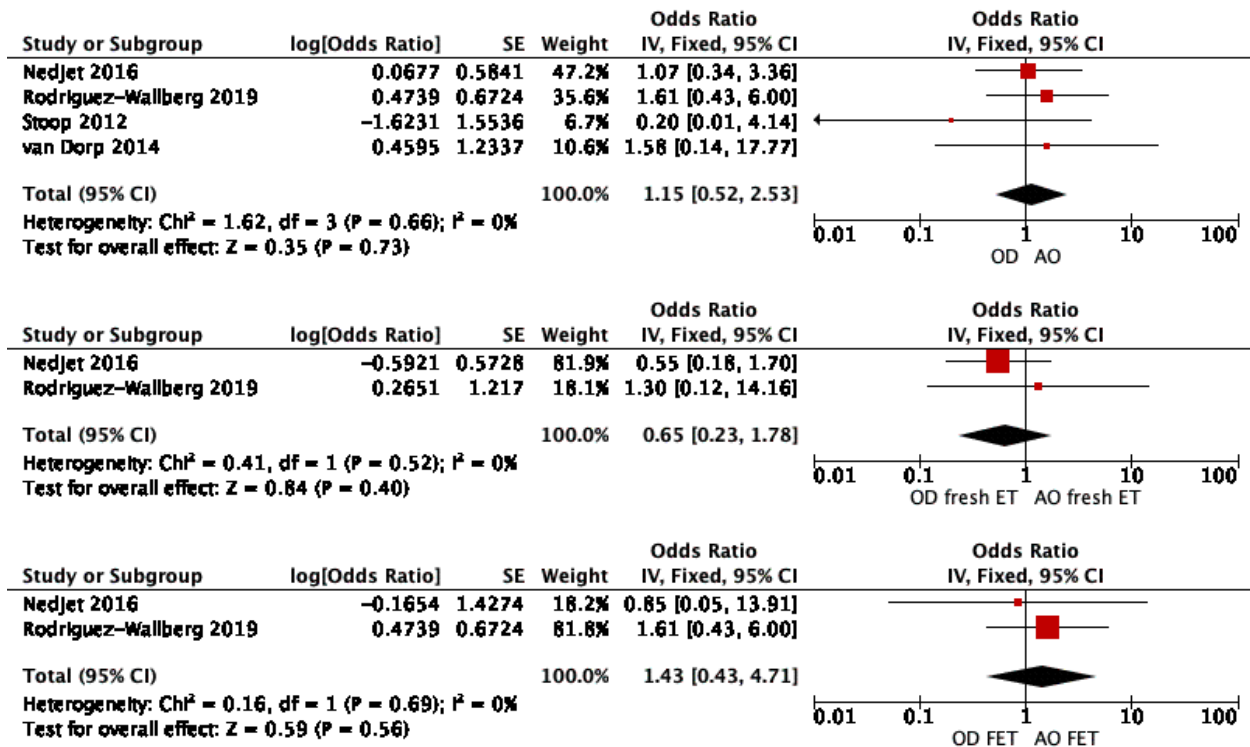
**Figura 30.** Forest-plots que comparan Placenta previa luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



### Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta

Cuatro estudios, que incluyeron 28,405 pacientes, evaluaron DPPNI (Tabla 9). No se observaron diferencias entre los grupos FIV DO y FIV AO (OR = 1.15; IC 95%: 0.52–2.53;  $I^2 = 0\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 31a). Tampoco se observaron diferencias en el subgrupo con TEF, ni en el subgrupo con TEC (baja calidad de evidencia; Fig. 31b, 31c).

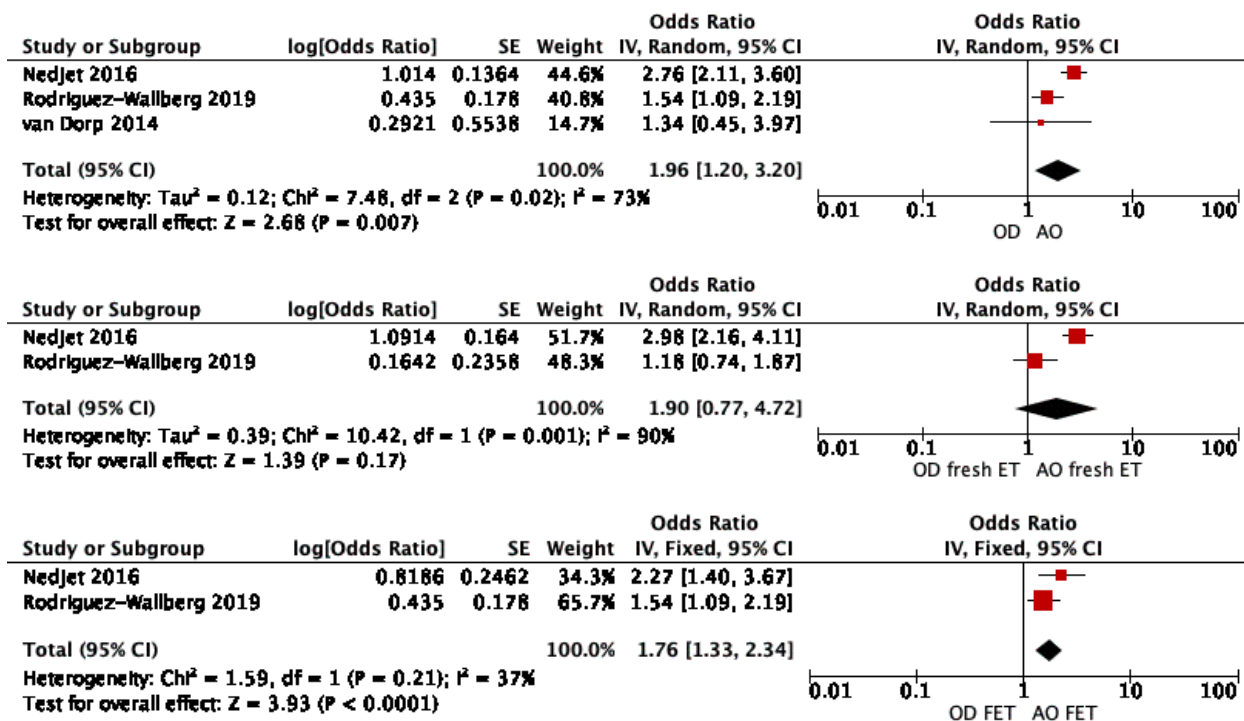
**Figura 31.** Forest-plots que comparan DPPNI luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



### Hemorragia postparto

Tres estudios, incluyendo 28,111 pacientes, evaluaron hemorragia postparto. FIV DO se asoció con un riesgo mayor de hemorragia postparto comparado con FIV AO (OR = 1.96; IC 95%: 1.20–3.20;  $I^2 = 73\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 32a). El análisis en el subgrupo de pacientes con TEF (dos estudios;  $n = 20,821$  pacientes) no mostró diferencias significativas entre los grupos en relación a hemorragia postparto (OR = 1.90; IC 95%: 0.77–4.72;  $I^2 = 90\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 32b). Sin embargo, luego de TEC, se observó un riesgo mayor de hemorragia postparto en embarazos obtenidos por FIV DO comparado con FIV AO (dos estudios;  $n = 7,037$  pacientes; OR = 1.76; IC 95%: 1.33–2.34;  $I^2 = 37\%$ ; baja calidad de evidencia; Fig. 32c).

**Figura 32.** Forest-plots que comparan hemorragia postparto luego de (a) FIV DO vs FIV AO (b) FIV DO con TEF vs FIV AO con TEF y (c) FIV DO con TEC vs FIV AO con TEC.



## Discusión

### Principales Resultados

Esta revisión sistemática incluye 58597 embarazos obtenidos por FIV DO y 351766 por FIV AO. Los embarazos obtenidos por FIV - OD se asocian con resultados perinatales adversos en diferente magnitud. Se observa un riesgo elevado de presentar SHE, en todas sus manifestaciones (PIH, PE y PES), además de PP, PPT, BPN y MBPN en comparación con los embarazos obtenidos por FIV AO. Para todos estos resultados, las diferencias permanecen similares al analizar los subgrupos de pacientes con TEF y TEC separadamente.

Sin embargo, al ajustar por preeclampsia, no se observan diferencias en relación al PP y BPN. Las pacientes del grupo FIV DO tienen además mayor riesgo de cesárea, DG y hemorragia postparto. En cambio, no se observaron diferencias en el riesgo de PEG, placenta previa, DPPNI y RPM.

### Fortalezas

Muchas revisiones anteriores incluyen en sus resultados embarazos múltiples, sin separarlos de los únicos, pese a que se conoce que per se están asociados a mayor morbilidad. En esta revisión se excluyeron todos los estudios que reportaron resultados sin distinguir los embarazos múltiples. Además algunas revisiones anteriores<sup>30,33,92</sup>, argumentando que el uso de TEC está

asociado con variables como un mayor peso al nacer, macrosomía y tasa de cesáreas, sugieren aislar este factor a fin de evaluar los resultados sin su influencia; nuestro estudio evaluó los dos subgrupos por separados (TEF Y TEC) a fin de analizar si existían diferencias. El número de nacimientos únicos incluidos en la revisión sistemática actual fue mucho mayor en comparación con las revisiones anteriores, pues fueron incluidos los resultados de estudios recientes con un gran número de pacientes, los cuales no estaban incluidos en revisiones sistemáticas anteriores <sup>46,86,125</sup>. Los estudios incluidos además destacan por haber ajustado además por una variable confusora muy importante como la edad materna. Existen algunos resultados perinatales como el PP, BPN y la tasa de cesáreas, que pueden ser una consecuencia de SHE y PE <sup>125</sup>; en nuestra investigación fue posible analizar PP y BPN ajustados por preeclampsia.

Las revisiones anteriores cuentan solo con estudios de cohortes retrospectiva. Nuestra revisión incluyó un recientemente publicado estudio de cohorte prospectivo <sup>125</sup>. Estos factores aumentan significativamente la validez de nuestros hallazgos.

Además, el metanálisis mostró valores de heterogeneidad a través de  $I^2$  bajos e intervalos de confianza estrechos para los resultados primarios como el SHE, PE y PES. Esto sugiere que la precisión del metanálisis es de buena calidad y que el valor estimado es relativamente estable. La baja heterogeneidad estadística observada en alguna de las variables es una de las principales fortalezas de nuestro metanálisis.

### **Limitaciones**

No se pudo realizar una comparación ajustando por edad al realizar este metanálisis. Sin embargo, los estudios incluidos en la revisión han ajustado variables confusoras importantes como esta, y existirían riesgos de resultados perinatales adversos incluso cuando se realiza el ajuste. Las receptoras de FIV DO son muy heterogéneas además en cuanto a antecedentes mórbidos y la causa de esterilidad. Esta última variable lamentablemente no fue ajustada en la mayoría de los estudios incluidos. Se requieren extensos estudios de cohorte que incluyan más datos específicos sobre las receptoras de DO.

Los donantes de ovocitos también constituyen un grupo heterogéneo que incluye mujeres jóvenes sanas que donan ovocitos por razones altruistas o comerciales, y el intercambio de ovocitos, en el que mujeres con diferentes diagnósticos de esterilidad donan los ovocitos excedentes del tratamiento de FIV. No se sabe si este factor influye en los resultados obstétricos y neonatales.

### **Comparación con otros estudios**

## **Síndrome hipertensivo del embarazo y preeclampsia**

En la última década diferentes estudios observacionales, y luego revisiones sistemáticas concuerdan que las pacientes FIV DO presentan un riesgo significativamente más elevado que FIV AO de presentar SHE y PE. Una revisión sistemática reportó una incidencia de SHE en embarazos únicos de 13.0 a 39.3% en FIV DO y 1.9 a 23.3% en FIV AO <sup>57</sup> en comparación a los estudios incluidos en nuestra revisión que reportaron para FIV DO 18 a 33% y para FIV AO 7 a 14.9%. Ésta y otras revisiones encontraron resultados similares al nuestro, reportando un riesgo elevado de presentar SHE para el grupo de FIV DO, con OR de 2.30 (IC 95% 1.60–3.32)<sup>57</sup> y OR 3.92 (IC 95% 3.21-4.78) <sup>188</sup>.

En cuanto a la PE, además de dos estudios mencionados más arriba <sup>57,188</sup>, existen algunas revisiones recientes que estudian únicamente este resultado; sin embargo una de ellas incluyó a embarazos gemelares <sup>167</sup> y ninguna de ellas excluyó a las TEC <sup>166,189</sup>.

En todos estos estudios se encontró un riesgo significativamente más elevado de presentar PE en el grupo de FIV DO con OR 2.11 (IC 95%, 1.42–3.15) <sup>23</sup>, OR 2.90 (IC 95% 1.98-4.24) <sup>188</sup>, OR 3.12 (IC 95% 2.56–3.85)<sup>167</sup>, OR 3.12 (IC 95% 2.56–3.85)<sup>166</sup> y RR 2.62 (IC 95% 2.13-3.21)<sup>189</sup>. Nuestro estudio encontró un riesgo ligeramente más elevado, incluyendo un tamaño muestral mayor y obteniendo una heterogeneidad de los estudios baja.

Existen variables confusoras como el embarazo múltiple y la edad materna avanzada presentes en la mayoría de los estudios revisados. Al realizar una meta regresión, una revisión encontró ninguna de estas dos variables contribuye al efecto que tiene la FIV DO sobre la aparición de PE <sup>167</sup>. Solo una revisión sistemática <sup>188</sup> analizó el riesgo de PIH, reportando un riesgo mayor de presentarla para el grupo FV OD, con un OR 3.08 (IC 95% 2.26-4.19). Esta diferencia es ligeramente mayor a la de nuestro estudio. No encontramos otras revisiones que analizaran el riesgo de PES.

En reporte previos, se concluye que la edad materna puede ser un gran factor de confusión al evaluar los resultados perinatales en los embarazos obtenidos por FIV DO. Un estudio<sup>190</sup> evaluó el riesgo de resultados obstétricos adversos según los diferentes grupos de edad de las receptoras en FIV DO. Independientemente de la edad, estas pacientes tuvieron tasas más altas de SHE en comparación con el grupo de FIV AO, lo que demuestra que la edad materna avanzada por sí sola, no puede explicar esta diferencia, ya que las pacientes más jóvenes sometidas a FIV DO tuvieron la tasa más alta de SHE. Una revisión posterior concluyó que el mayor riesgo de SHE en pacientes con FIV DO era independiente de la edad materna y de las

gestaciones múltiples <sup>191</sup>. Dos meta análisis posteriores concluyeron también que el riesgo aumentado de SHE en pacientes con embarazos obtenidos por FIV DO es independiente de la edad materna y las gestaciones múltiples <sup>57,192</sup>. Estos resultados muestran que la FIV DO parece estar asociada de manera independiente con una mayor tasa de SHE y preeclampsia, también observada en receptoras jóvenes, incluso dentro de los programas de FIV DO con una estricta política de transferencia de embriones únicos.

### **Parto prematuro y Bajo peso al nacer**

Una revisión sistemática con metaanálisis <sup>57</sup>. Comparó los resultados obstétricos y neonatales en los embarazos FIV DO, reportando por separado los embarazos únicos y múltiples. Ellos encontraron que los riesgos de PP (OR 1.75, IC 95% 1.39–2.20) y BPN (OR 1.53, IC 95% 1.16–2.01) aumentaron significativamente en los embarazos FIV DO versus FIV AO.

Otra revisión sistemática con metaanálisis encontró mayor riesgo de PP en FIV DO versus FIV AO (OR 1.34, IC 95% 1.08-1.66), sin embargo tiene un tamaño de muestra menor que nuestro estudio <sup>188</sup>. Ninguna de estas dos revisiones reportaron los datos de TEF y TEC por separado.

Dado que algunos estudios recientes han indicado que los niños nacidos por FIV - TEC tienen un mayor peso al nacer al comparar con FIV TEF <sup>30,33,34,92</sup> la combinación de ciclos con TEF y TEC podría afectar la estimación real de los resultados perinatales. Una revisión sistemática con metaanálisis más reciente <sup>193</sup> incluyó en su análisis sólo estudios con FIV - DO que separaron el análisis según TEF y TEC, al igual que nuestro estudio. Al excluir los embarazos FIV y TEC, ellos encontraron diferencias significativas en cuanto a PP y BPN, al igual que nuestro estudio. Además esta revisión fue la única que estudió los subgrupos de PP temprano y MBPN con resultados similares a los nuestros, encontrando que las pacientes FIV DO presentan mayor riesgo de PP temprano y MBPN en comparación con los embarazos con FIV AO. Esta revisión cuenta con un tamaño muestral inferior al nuestro.

Sólo dos estudios observacionales han estudiado la posible relación de la preeclampsia y el aumento del riesgo de PP y BPN en pacientes con FIV DO. Ninguno de ellos encontró diferencias significativas en el riesgo de PP o BPN, después del ajuste por preeclampsia <sup>125,164</sup>.

### **Recién nacido pequeño para la edad gestacional**

Varios reportes analizados no encontraron diferencias en cuanto al peso promedio corregido por edad gestacional en FIV DO versus FIV AO <sup>87,164,169,194</sup>. En cuanto a PEG, los resultados son dispares; una revisión mostró diferencias (OR 1.81, IC 95% 1.26–2.60)<sup>46</sup> y otro no las encontró



(OR 1.14, IC 95% 0.83–1.56)<sup>57</sup>. En nuestro estudio, que a diferencia de los anteriores excluye a las pacientes con TEC, el análisis no arrojó diferencias entre ambos grupos para PEG.

### **Diabetes Gestacional**

Una revisión reciente<sup>57</sup> concluyó que no había evidencia de mayor riesgo de DG en las pacientes FIV DO, sin embargo nuestra revisión muestra diferencias significativas. Esto puede deberse a que el metaanálisis incluye diferentes estudios recientes que aumentan el número de casos, sin embargo este resultado debe evaluarse con precaución tomando en cuenta la posible heterogeneidad en cuanto a la definición de la patología por los diferentes estudios incluidos.

### **Cesareas**

Nuestro estudio concuerda con las otras revisiones en relación a este resultado<sup>57</sup>. Incluyendo nuevos estudios se mantiene el hallazgo de que el riesgo de cesárea está aumentado en las pacientes FIV DO en comparación con FIV AO, destacando la alta tasa de cesáreas para ambos grupos (58,4% y 27,8%)

### **Interpretación de los resultados**

#### **Síndrome Hipertensivo del embarazo y preeclampsia**

Durante la presente década muchos estudios observacionales y posteriores revisiones sistemáticas han postulado que el hecho de que las pacientes con FIV AO con TEF tienen mayor riesgo de PP, PE y BPN en comparación a las FIV AO con TEC, se debería en parte a la EOC<sup>30,33,34,46</sup>. Los niveles supra fisiológicos de estradiol después de la EOC en la FIV con AO podrían ejercer un efecto negativo sobre la receptividad endometrial y la placentación, condición que asocia con los resultados perinatales adversos ya mencionados<sup>24,25,63,67</sup>. Otros estudios recientes en relación a los efectos de la EOC, han sugerido que existe un mayor riesgo de PP y BPN si se recuperan más de 20 ovocitos durante la FIV AO<sup>22,176</sup>.

La receptora de la FIV DO no requiere de EOC, por tanto las concentraciones de estradiol y progesterona en ellas son similares a las pacientes FIV AO con TEC; y su vez más fisiológicas en comparación con pacientes FIV AO con TEF. Pese a esto, diferentes revisiones sistemáticas han indicado que las pacientes FIV DO presentan un riesgo mayor de SHE PE y BPN en comparación con FIV con AO<sup>57,166,167,188,189</sup>. Por tanto, la EOC podría constituir una variable confusora a la hora de comparar los resultados perinatales entre pacientes FIV DO y FIV AO con TEF, pues las pacientes FIV DO no se encuentran expuestas a este medio hormonal alterado.

Independiente de la influencia del estradiol sobre la gestación inicial, es posible observar que la génesis de la SHE, PE y BPN se asocia a anomalías en la placentación. El éxito del embarazo depende de una implantación y placentación adecuadas y cualquier insulto durante este proceso puede conducir a cambios en la producción de factores vasculogénicos y angiogénicos, los cuales se relacionan con la genesis de el SHE y los grandes síndromes placentarios <sup>63,138,194</sup>.

Se utiliza el término "insuficiencia placentaria" para describir el transporte anormal de nutrientes uteroplacentales, lo que lleva al daño placentario y las complicaciones conocidas asociadas al embarazo como PE y restricción de crecimiento fetal. La gravedad de la insuficiencia placentaria podría influir en la fisiopatología subyacente común para muchos casos de PP y PE <sup>63,186</sup>. La FIV DO está significativamente relacionada con alteración de marcadores placentarios que se asocian con mayor riesgo de placentación anómala <sup>79,195</sup>.

En la mayoría de los protocolos de TEC, el eje hipofisario-ovárico se suprime a través del estradiol en el contexto de un ciclo programado, lo que resulta en la ausencia de un cuerpo lúteo, que es una fuente importante de hormonas reproductivas. Aunque tras un embarazo obtenido por TEC programada, el estradiol y la progesterona se reemplazan durante el primer trimestre, no se administran todas las sustancias producidas por el cuerpo lúteo. Estos factores desconocidos podrían estar relacionados con el desarrollo de una futura función placentaria anormal, sin embargo hay algunos factores conocidos como la relaxina, cuyo papel es muy importante para la adaptación cardiovascular materna al embarazo. Se han observado adaptaciones circulatorias deficientes durante la gestación temprana obtenida tras TEC, las cuales estarían relacionadas con resultados adversos del embarazo, incluida la preeclampsia <sup>139-141</sup>. Por otro lado, la TEC con ciclo natural no tiene sustitución hormonal y permite el desarrollo más fisiológico de un cuerpo lúteo. Un ensayo aleatorizado actual en el que el 75% de las TEC se realizaron en un ciclo natural de ovulación, no encontró un mayor riesgo de preeclampsia en comparación con aquellos con TEF <sup>142</sup>.

Otro estudio reportó que los ciclos de TEC programados se asociaron con tasas más altas de preeclampsia (12.8% versus 3.9%;  $P = 0.02$ ) y preeclampsia severa (9.6% versus 0.8%;  $P = 0.002$ ) en comparación con los ciclos de TEC naturales modificados <sup>139</sup>. Se necesitan investigaciones adicionales para comparar los resultados maternos y perinatales de los ciclos estimulados versus los ciclos naturales modificados en TEC para aclarar este asunto.

Además, la placentación normal requiere del desarrollo de una tolerancia inmune entre el feto y la madre. Se ha postulado que la PE puede ser el resultado de una respuesta inmune materna anormal a nuevos antígenos fetales derivados de la paternidad <sup>184</sup>. El riesgo elevado de PE en

embarazos FIV DO podría explicarse sobre la base de un mecanismo inmunológico, ya que el feto es alogénico a la portadora gestacional. Por lo tanto, la madre tiene que hacer frente a un mayor grado de disimilitud antigénica en comparación con los embarazos concebidos espontáneamente <sup>187-189</sup>. Se ha sugerido que el aumento del riesgo de PE en los embarazos con FIV DO es secundario a un fenómeno de rechazo inmune en la interfaz placentaria-endometrial <sup>184,199</sup>. Un estudio sobre biopsias placentarias ha observado diferencias histológicas e inmunohistoquímicas significativas entre la placenta de los embarazos de FIV DO y FIV AO, específicamente un aumento de la activación inmunológica, villitis, deciduitis crónica, cambios isquémicos y depósitos de fibrina, lo cual se asemeja a la enfermedad de injerto contra huésped después del trasplante de órganos sólidos, lo que confirma aún más hipótesis inmunológica de la PE <sup>200,201</sup>.

A su vez, se ha sugerido que una eventual incompatibilidad del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) entre las donantes de ovocitos y sus receptoras podría promover un desajuste inmunológico entre la madre y el feto, lo cual aumentaría los riesgos de patología placentaria. La alta incidencia de complicaciones del embarazo en los embarazos de DO podría ser una consecuencia del alto nivel de incompatibilidad de HLA. Se ha visto una menor prevalencia de PE en embarazos FIV DO cuando la donante estaba emparentada con la receptora, en comparación al no estarlo <sup>202</sup>. Teniendo en cuenta estos mecanismos inmunológicos, en la evaluación de las FIV DO, podría valer la pena realizar la tipificación de HLA de la donante y receptora a fin de seleccionar combinaciones haplo-idénticas que serían más comparables con embarazos concebidos espontáneamente <sup>201,202</sup>. Se requieren nuevos estudios que incluyan embarazos FIV DO no complicados y con PE a modo de determinar en qué medida el la compatibilidad HLA afecta los resultados perinatales.

PE y placentación anómala se han asociado también a la interacción entre el genotipo KIR AA materno y el HLA-C2 fetal. Esta combinación inhibe células natural killers uterinas, lo que generaría una placentación inadecuada <sup>202</sup>. Se especula que en el futuro, la comparación de las variantes de KIR y HLA-C antes de la FIV DO podría ser una medida útil para reducir los trastornos hipertensivos <sup>203</sup>.

### **Parto prematuro**

El PP es un síndrome multifactorial, reconociéndose causas infecciosas, iatrogenia y el parto prematuro espontáneo; y la influencia de la FIV DO sobre ellas es una interrogante a responder. En nuestro estudio existe una alta incidencia de PE y PES, en especial en el grupo FIV DO, y es conocida la relación entre la PES y el PP iatrogénico. Dada esta asociación, surge la interrogante

si el riesgo de PP observado en FIV DO se debe a un PP iatrogénico u a otra causa. Recientes estudios apoyan la hipótesis de que la insuficiencia placentaria contribuye a una gran proporción del PP considerado "espontáneo" <sup>63,186</sup>.

En nuestro estudio después de ajustar por preeclampsia, no se encontró un mayor riesgo de presentar PP ni BPN en el grupo de pacientes FIV DO, lo que sugiere que estos resultados pueden ser una consecuencia de los síndromes hipertensivos y la preeclampsia. Se necesitan futuros estudios que analicen la relación entre FIV DO, PP, BPN y preeclampsia.

### **Recién nacido pequeño para la edad gestacional**

Dado que los PEG están asociados con SHE, el cual se incrementa 2 a 3 veces en embarazos por FIV DO, se esperaría que las tasas de PEG también sean más altas, sin embargo los resultados son dispares. En nuestro estudio, el análisis no arroja diferencias entre ambos grupos para PEG, y si un marcado riesgo de SHE y PE. El uso de técnicas de congelación se asocia con un mayor peso al nacer según reportes recientes <sup>30,33,92</sup> y esa es la gran diferencia entre las revisiones anteriores y la nuestra, ya que no se han excluido las pacientes con TEF, lo cual podría explicar estos resultados.

Un estudio observacional prospectivo, estudió clínica e histológicamente pacientes FIV DO y FIV AO que desarrollaron PE, sin obtener casos de PEG en el grupo FIV DO con PE, mientras que casi el 30% de los niños nacidos FIV AO con PE eran PEG ( $P < 0,0001$ ). Este estudio está limitado por su pequeño tamaño muestral, pero sugiere que la PE tendría una fisiopatología diferente en embarazos FIV AO y FIV DO. Existen hallazgos microscópicos diferentes en las placenta de los embarazos FIV AO y DO que podrían avalar esta teoría <sup>204</sup>.

### **Cesareas**

Nuestros resultados revelan que la cesárea se realiza con más del doble de frecuencia en la FIV DO con respecto a FIV AO. Es posible que esta mayor frecuencia se deba a que el grupo de FIV DO están más propensas a interrumpir su embarazo en relación a otros resultados descritos en este estudio, en especial SHE y PE.

Se debe destacar que una tasa de cesárea tan elevada, se asocia también a otros riesgos, principalmente maternos como la hemorragia post parto, histerectomía, paro cardíaco, tromboembolismo venoso e infección mayor <sup>205</sup>.

### **Implicaciones clínicas**

Los hallazgos en este estudio no deben ser utilizados para desalentar el uso de FIV DO, sino más bien para aconsejar a las pacientes con respecto a los riesgos del procedimiento.

Éstas deben ser asesoradas antes de la concepción sobre el aumento de los riesgos durante el embarazo, y que el riesgo es independiente de la edad o los embarazos múltiples.

Muchas de las receptoras de FIV DO son mujeres nulíparas y mayores de 40 años, que presentan factores de riesgo preexistentes para el desarrollo de trastornos hipertensivos <sup>206</sup>. Es de vital importancia realizar una evaluación médica completa. Asimismo los obstetras deben ser conscientes del aumento de los riesgos de embarazo en este grupo particular de pacientes, y deben implementarse estrategias de vigilancia adecuadas durante la atención prenatal, intraparto y postnatal <sup>207</sup>. Reportes de alta calidad concluyen que la incidencia de la PE se reduce en al menos un 10% cuando se administra una dosis diaria de 60 a 150 mg de aspirina después del primer trimestre de embarazo a las mujeres con mayor riesgo de desarrollarla <sup>204,208</sup>. En algunas guías, se recomienda que se administre aspirina a mujeres con un factor de riesgo elevado para PE; sin embargo no incluyen la DO entre ellos <sup>206</sup>. La FIV DO aumenta el riesgo de PE casi tres veces en comparación con embarazos espontáneos, lo que es superior a otros factores de riesgo más conocidos; por tanto el tratamiento profiláctico con aspirina a dosis bajas debería considerarse un tópico a estudiar en pacientes con embarazos obtenidos por FIV DO.

El uso de ecografías seriadas para diagnosticar PEG y restricción del crecimiento fetal pueden constituir una estrategia de vigilancia en este grupo de pacientes. Se necesitan más estudios para demostrar si la implementación de marcadores como el índice de pulsatilidad media de la arteria uterina (UtA-PI) y la medición automatizada de la proporción tirosina quinasa-1 soluble (sFit-1) / factor de crecimiento placentario (PIGF) puede mejorar el diagnóstico y manejo de la PE, especialmente en pacientes de alto riesgo.

Se debe promover la transferencia de un solo embrión en los ciclos de FIV DO a fin de minimizar el riesgo de embarazos múltiples, quienes aportan mayor morbilidad perinatal, incluyendo PP y PE <sup>209</sup>. Se ha sugerido también la criopreservación de ovocitos como una alternativa para evitar el DO posteriormente, sin embargo, los datos sobre las tasas de éxito y los resultados obstétricos y perinatales son limitados <sup>210-211</sup>.





# Discusión global



## Discusión global

### Resumen de los resultados

Nuestros resultados confirman que los embarazos obtenidos por FIV presentan una elevada incidencia de resultados perinatales adversos. Se observa que los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC, los cuales no tienen efecto de la EOC, presentan una menor tasa de PP (9 menos por 1000), de BPN (25 menos por 1000) y de MBPN (4 menos por 1000) comparado con la FIV con TEF, que sí está influida por la EOC.

Sin embargo, el grupo TEC presenta una mayor tasa de recién nacidos GEG (40 más por 1000), macrosomía (30 más por 1000) y PE (11 más por 1000).

En las pacientes con FIV DO, que tampoco tienen efecto de la EOC, no se observaron diferencias en cuanto a PP en TEF versus TEC, mostrando que el factor criopreservación no tendría un efecto sobre este resultado.

Sin embargo al comparar FIV DO y FIV AO, ajustando por factores confusores como la criopreservación, edad, comorbilidad materna e IMC, se obtienen peores resultados en el grupo de FIV DO para PP (48 más por 1000), BPN (18 más por 1000) y PE (85 más por 1000). Esto se debería a aspectos específicos de la donación de ovocitos.

## Implicaciones clínicas

Es importante a la hora de decidir la técnica de reproducción asistida más efectiva para las parejas, tomar en cuenta también la seguridad. A través de éste estudio podemos determinar los riesgos de presentar resultados perinatales adversos, influidos probablemente por la EOC, o bien por aspectos propios de la DO según el grupo de pacientes determinado.

En la FIV AO las causas de estos hallazgos podrían multifactoriales. En las pacientes con TEF, quienes son sometidas a la EOC, un ambiente hiperestrogénico interferiría precozmente en la implantación y decidualización, desarrollándose en mayor o menor medida una placentación anómala, explicando por qué este grupo presenta mayor riesgo de PP, bajo peso al nacer y alteración placentarias como el DPPNI y placenta previa <sup>21,24,35,37,60,66,67,143-145</sup>.

Las pacientes con FIV AO y TEC, tendrían además la influencia de la vitrificación en si, la cual estaría relacionada con cambios metabólicos y epigenéticos en el embrión; explicando en este grupo mayor peso al nacer y mayor riesgo de macrosomía <sup>128-131</sup>; además aspectos hormonales de los ciclos sustituidos de preparación endometrial para la transferencia podrían contribuir al desarrollo de una disfunción placentaria, explicando el mayor riesgo de SHE y PE <sup>132-142</sup>.

## Aporte del Estudio

Nuestros resultados están de acuerdo con lo publicado por otras investigaciones recientes, sin embargo incluimos un número mayor de casos al incorporar nuevos estudios, además de tratarse de algunos ensayos clínicos randomizados. Esto determina una mayor precisión de nuestros resultados y mejor calidad de evidencia. En este sentido, hemos realizado también un análisis



según la escala GRADE, lo cual nos permitió evaluar críticamente la calidad de la evidencia que aportan hallazgos <sup>94</sup>.

Durante los recientes años han aparecido análisis similares <sup>30,33,34,57,92</sup> lo cual agrega validez externa a los resultados, sin embargo más estudios observacionales en el área es poco probable que generen un cambio en la magnitud y dirección del efecto. Tomando en cuenta que para nuestros hallazgos la calidad de la evidencia es baja o moderada, los futuros esfuerzos y recursos deben dirigirse hacia nuevos ensayos clínicos randomizados; a fin de obtener calidad de evidencia alta <sup>94</sup>.

## Futuras perspectivas

Futuros estudios además, deben enfocarse en realizar el análisis en poblaciones de estudio acotadas, por ejemplo grupos de pacientes sometidas a transferencia de blastocisto único, y grupos de pacientes con un impacto beneficioso conocido de la TEC: Hiperrespondedoras, pacientes con hallazgo de patología endometrial, FIV con DGP.

También se requiere de nuevos ensayos clínicos randomizados que incluyan solo al grupo de normo respondedoras, a fin de poner en juicio la política “freeze all” que promueven muchos centros de reproducción asistida alrededor del mundo. A la fecha se encuentran registrados varios ensayos clínicos randomizados de este tipo y se espera que sus resultados sean publicados en los próximos años.

Tomando en cuenta que los resultados de nuestro estudio se relacionan con resultados maternos y perinatales adversos, futuras investigaciones deben enfocarse también en la prevención y vigilancia. En concordancia con esto, cobran un rol importante los marcadores placentarios del primer trimestre, que tienen un valor pronóstico conocido para patologías como el parto prematuro y síndrome hipertensivo del embarazo; entre los que se encuentra la PAPP-A, B-hCG. El presente desarrollo del área de la proteómica, transcriptómica y metabolómica incorporará nuevas y más precisas herramientas en este tema, determinando aún más precisamente la influencia de las TRA sobre estos marcadores <sup>212-214</sup>.

Nuestro estudio, que incorpora también el análisis de los resultados perinatales en FIV DO, abre nuevas perspectivas de estudio en este grupo de pacientes. Las futuras líneas de investigación deberán dirigirse hacia el estudio del sistema de compatibilidad HLA y los protocolos de preparación endometrial en la receptora que implican ausencia de cuerpo lúteo, como posibles elementos que contribuyen en el desarrollo del síndrome hipertensivo y preeclampsia; la principal morbilidad identificada en los embarazos de receptoras de FIV DO <sup>47,57,202,203</sup>.





# Conclusiones



# Conclusiones

Las técnicas de reproducción asistida tienen un efecto sobre los resultados maternos y perinatales en pacientes sometidas a FIV AO con transferencia de embriones en fresco y congelados y FIV DO.

- La TEF en FIV AO se asocia a una mayor tasa de PP comparado con TEC en la población española
- No existen diferencias en cuanto al riesgo de PP en embarazos únicos obtenidos por FIV DO comparando TEF versus TEC.
- Los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan menor riesgo de PP comparado con FIV AO con TEF
- Los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan menor riesgo de BPN comparado con FIV AO con TEF
- Los embarazos obtenidos por FIV AO con TEC presentan mayor riesgo de SHE y PE comparado con FIV AO con TEF
- Los embarazos obtenidos por FIV DO presentan mayor riesgo de SHE y PE comparado con FIV AO
- Los embarazos obtenidos por FIV DO presentan mayor riesgo de PP comparado con FIV AO
- Los embarazos obtenidos por FIV DO presentan mayor riesgo de BPN comparado con FIV AO



# Referencias



# Referencias

1. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1996;65(3):503-9.
2. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod*. 2003;18(9):1959-66.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod*. 2009;24(11):2683-7.
4. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(1):41-53.
5. Farquhar CM, Bhattacharya S, Repping S, Mastenbroek S, Kamath MS, Marjoribanks J, Boivin J. Female subfertility. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jan 24;5(1):7.
6. Palomba et al. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reproductive Biology and Endocrinology* (2016) 14:76
7. Barnhart KT. Live birth is the correct outcome for clinical trials evaluating therapy for the infertile couple. *Fertil Steril*. 2014;101:1205–8.
8. Barnhart KT. Assisted reproductive technologies and perinatal morbidity: interrogating the association. *Fertil Steril*. 2013;99:299–302.
9. Bhattacharya S, Vanderpoel S, Bhattacharya S, Evers JL, Ng EH, Niederberger C, et al. Improving the Reporting of Clinical Trials of Infertility Treatments (IMPRINT): modifying the CONSORT statement. *Fertil Steril*. 2014;102:952–9.
10. Braakhekke M, Kamphuis EI, Van Rumste MM, Mol F, van der Veen F, Mol BW. How are neonatal and maternal outcomes reported in randomised controlled trials (RCTs) in reproductive medicine? *Hum Reprod*. 2014;29:1211–7.
11. Dhalwani NN, Boulet SL, Kissin DM, Zhang Y, McKane P, Bailey MA, et al. Assisted reproductive technology and perinatal outcomes: conventional versus discordant-sibling design. *Fertil Steril*. 2016. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.04.038.
12. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Warner L, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), et al. Assisted Reproductive Technology Surveillance-United States, 2013. *MMWR Surveill Summ*. 2015;64:1–25.
13. Messerlian C, Maclagan L, Basso O. Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2013;28:125–37.
14. Ensing S, Abu-Hanna A, Roseboom TJ, Repping S, van der Veen F, Mol BW, et al. Risk of poor neonatal outcome at term after medically assisted reproduction: a propensity score-matched study. *Fertil Steril*. 2015;104:384–90.e1.

15. Palomba S, Santagni S, Gibbins K, La Sala GB, Silver RM. Pregnancy complications in spontaneous and assisted conceptions of women with infertility and factors of subfertility. A comprehensive review. *Reprod Biomed Online*. 2016; doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.007
16. Seggers J, Pontesilli M, Ravelli AC, Painter RC, Hadders-Algra M, Heineman MJ, et al. Effects of in vitro fertilization and maternal characteristics on perinatal outcomes: a population-based study using siblings. *Fertil Steril*. 2016;105:590–8.
17. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004;328:261–5.
18. Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S, Maheshwari A. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from IVF/ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18:485–503.
19. Qin J, Liu X, Sheng X, Wang H, Gao S. Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril*. 2016;105:73–85.
20. Wang YA, Chughtai AA, Farquhar CM, Pollock W, Lui K, Sullivan EA. Increased incidence of gestational hypertension and preeclampsia after assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril*. 2016;105:920–926.e2.
21. Senapati S, Wang F, Ord T, Coutifaris C, Feng R, Mainigi M. Superovulation alters the expression of endometrial genes critical to tissue remodeling and placentation. *J Assist Reprod Genet*. 2018 Oct;35(10):1799-1808.
22. Sunkara SK, La Marca A, Seed PT, Khalaf Y. Increased risk of preterm birth and low birthweight with very high number of oocytes following IVF: an analysis of 65 868 singleton live birth outcomes. *Hum Reprod*. 2015;30:1473–80.
23. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, Molinaro T, Barnhart KT. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol*. 2011;118:863–71.
24. Farhi J, Ben-Haroush A, Andrawus N, Pinkas H, Sapir O, Fisch B, et al. High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reprod Biomed*. 2010;21:331–7.
25. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, Kaimal AJ, Wright DL, Toth TL, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012;97:1374–9.
26. Imudia AN, Awonuga AO, Kaimal AJ, Wright DL, Styer AK, Toth TL. Elective cryopreservation of all embryos with subsequent cryothaw embryo transfer in patients at risk for ovarian hyperstimulation syndrome reduces the risk of adverse obstetric outcomes: a preliminary study. *Fertil Steril*. 2013;99:168–73.
27. Zhu Q, Chen Q, Wang L, Lu X, Lyu Q, Wang Y, Kuang Y. Live birth rates in the first complete IVF cycle among 20 687 women using a freeze-all strategy. *Hum Reprod* 2018;33:924–929.
28. Roque M, Lattes K, Serra S, Sola I, Geber S, Carreras R, et al. Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2013;99:156–62.
29. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod*. 2014;20:808–21.
30. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 2019 Jan 1;25(1):2-14.

31. Wennerholm UB, Soderstrom-Anttila V, Bergh C, Aittomaki K, Hazekamp J, Nygren KG, et al. Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod*. 2009;24:2158–72.
32. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril*. 2016;24.
33. Maheshwari A, Pandey S, Amalraj Raja E, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer? *Hum Reprod Update*. 2018 Jan 1;24(1):35-58
34. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19:87–104.
35. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Milman L, Gracia CR, Coutifaris C, Barnhart KT. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer. *Fertil Steril*. 2011;95:548–53.
36. Maheshwari A, Pandey S, Shetty A, Hamilton M, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from the transfer of frozen thawed versus fresh embryos generated through in vitro fertilization treatment: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2012;98:368–77.
37. Shih W, Rushford DD, Bourne H, Garrett C, McBain JC, Healy DL, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology: difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod* 2008;23(7)1644–53
38. Young LE, Sinclair KD, Wilmut I. Large offspring syndrome in cattle and sheep. *Rev Reprod* 1998;3(3)155–63.
39. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 1986; 67:604–606.
40. Lydic ML, Liu JH, Rebar RW, et al. Success of donor oocyte in in vitro fertilization-embryo transfer in recipients with and without premature ovarian failure. *Fertil Steril* 1996; 65:98–102.
41. Ameratunga D, Weston G, Osianlis T, et al. In vitro fertilisation (IVF) with donor eggs in postmenopausal women: are there differences in pregnancy outcomes in women with premature ovarian failure (POF) compared with women with physiological age-related menopause? *J Assist Reprod Genet*. 2009;26:511–514
42. Galliano D, Garrido N, Serra-Serra V, Pellicer A. Difference in birth weight of consecutive sibling singletons is not found in oocyte donation when comparing fresh versus frozen embryo replacements. *Fertil Steril* 2015; 104:1411–8.
43. Valbuena D, Martin J, de Pablo JL, Remohi J, Pellicer A, Simon C. Increasing levels of estradiol are deleterious to embryonic implantation because they directly affect the embryo. *Fertil Steril* 2001;76:962–8.
44. Hu XL, Feng C, Lin XH, Zhong ZX, Zhu YM, Lv PP, et al. High maternal serum estradiol environment in the first trimester is associated with the increased risk of small-for-gestational-age birth. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99: 2217–24.
45. Amor DJ, Xu JX, Halliday JL, Francis I, Healy DL, Breheny S, et al. Pregnancies conceived using assisted reproductive technologies (ART) have low levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) leading to a high rate of false-positive results in first trimester screening for Down syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:1330–8.



46. Vidal M, Vellvé K, González-Comadran M, Robles A, Prat M, Torné M, Carreras R, Checa MA. Perinatal outcomes in children born after fresh or frozen embryo transfer: a Catalan cohort study based on 14,262 newborns. *Fertil Steril*. 2017 Apr;107(4):940-947.
47. Blazquez A, García D, Vassena R, Figueras F, Rodriguez A. Risk of pre-eclampsia after fresh or frozen embryo transfer in patients undergoing oocyte donation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Aug;227:27-31.
48. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Smeenk J, Vidakovic S, Goossens V; European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod*. 2018 Sep 1;33(9):1586-1601.
49. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Obstetric outcome after in vitro fertilization with single or double embryo transfer. *Hum Reprod* 2011; 26(2): 442-50.
50. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2014; 102: 19-26.
51. Zhu D, Zhang J, Cao S, Zhang J, Heng BC, Huang M, Ling X, Duan T, Tong GQ. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles – time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril* 2011; 95: 1691-5.
52. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfer in normal responders. *Fertil Steril* 2011; 96(2): 344-348.
53. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. Practice bulletin No. 171. *Obstet Gynecol* 2016;128(4):e155–64.
54. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015 Apr;27(2):133-42.
55. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1495-9.
56. Jarjour IT. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2015;52:143–52.
57. Storgaard M, Loft A, Bergh C, Wennerholm UB, Söderström-Anttila V, Romundstad LB, Aittomaki K, Oldereid N, Forman J, Pinborg A. Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2017 Mar;124(4):561-572.
58. Van Landuyt L, Van De Velde H, De Vos A, Haentjens P, Blockeel C, Tournaye H, et al. Influence of cell loss after vitrification or slow-freezing on further in vitro development and implantation of human day 3 embryos. *Hum Reprod* 2013;28:2943–9.
59. Wada I, Macnamee MC, Wick K, Bradfield JM, Brinsden PR. Birth characteristics and perinatal outcome of babies conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 1994;9:543–6.
60. Healy DL, Breheny S, Halliday J, Jaques A, Rushford D, Garrett C, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia. *Hum Reprod* 2010;25:265–74.

61. Morgan TK, Tolosa JE, Mele L, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Placental villous hypermaturation is associated with idiopathic preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(7):647–653
62. Misra VK, Hobel CJ, Sing CF. Placental blood flow and the risk of preterm delivery. *Placenta* 2009;30(7):619–624
63. Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016 Feb;33(3):258-66.
64. Bonagura TW, Babischkin JS, Aberdeen GW, Pepe GJ, Albrecht ED. Prematurely elevating estradiol in early baboon pregnancy suppresses uterine artery remodeling and expression of extravillous placental vascular endothelial growth factor and  $\alpha 1\beta 1$  and  $\alpha 5\beta 1$  integrins. *Endocrinology*. 2012 Jun;153(6):2897-906.
65. Bonagura TW, Pepe GJ, Enders AC, Albrecht ED. Suppression of extravillous trophoblast vascular endothelial growth factor expression and uterine spiral artery invasion by estrogen during early baboon pregnancy. *Endocrinology*. 2008 Oct;149(10):5078-87.
66. Royster GD, Krishnamoorthy K, Csokmay JM, Yauger BJ, Chason RJ, DeCherney AH, Wolff EF, Hill MJ. Are intracytoplasmic sperm injection and high serum estradiol compounding risk factors for adverse obstetric outcomes in assisted reproductive technology? *Fertility and Sterility* 2016, 106(2), 363–370.e3.
67. Pereira N, Elias RT, Christos PJ, Petrini AC, Hancock K, Lekovich JP, Rosenwaks Z. Supraphysiologic estradiol is an independent predictor of low birth weight in full-term singletons born after fresh embryo transfer. *Hum Reprod*. 2017 Jul 1;32(7):1410-1417.
68. Morris RK, Bilagi A, Devani P, Kilby MD. Association of serum PAPP-A levels in first trimester with small for gestational age and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2017 Mar;37(3):253-265.
69. Pornwattanakrilt W, Sekararathi R, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. First-trimester serum biomarker screening for fetal Down syndrome as a predictor of preterm delivery: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Oct 29:1-8.
70. Lanes A, Huang T, Sprague AE, Leader A, Potter B, Walker M. Maternal serum screening markers and nuchal translucency measurements in in vitro fertilization pregnancies: a systematic review. *Fertil Steril*. 2016 Nov;106(6):1463-1469.e2.
71. Sahraravand M, Laitinen P, Järvelä I, Ryyänen M. First-trimester maternal serum ADAM12-s and PAPP-A levels are altered in pregnancies conceived after assisted reproduction techniques (ART). *Prenat Diagn*. 2016 Feb;36(2):163-9.
72. Bonne S, Sauleau E, Sananes N, Akaladios C, Rongières C, Pirrello O. Influence of medically assisted reproduction techniques on crown-rump length and biochemical markers of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril*. 2016 Feb;105(2):410-6
73. Hunt LP, McInerney-Leo AM, Sinnott S, Sutton B, Cincotta R, Duncombe G, Chua J, Peterson M. Low first-trimester PAPP-A in IVF (fresh and frozen-thawed) pregnancies, likely due to a biological cause. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Oct;34(10):1367-1375.
74. Cavoretto P, Giorgione V, Cipriani S, Viganò P, Candiani M, Inversetti A, Ricci E, Parazzini F. Nuchal translucency measurement, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A concentrations in IVF/ICSI pregnancies: systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn*. 2017 Jun;37(6):540-555.

75. Hui PW, Lam YH, Tang MH, NG EH, Yeung WS, Ho PC. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and free beta-human chorionic gonadotrophin in pregnancies conceived with fresh and frozen-thawed embryos from in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Prenat Diagn* 2005;25:390–3.
76. Giorgetti C, Vanden Meerschaut F, De Roo C, Saunier O, Quarello E, Hairion D, et al. Multivariate analysis identifies the estradiol level at ovulation triggering as an independent predictor of the first trimester pregnancy-associated plasma protein-A level in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2013;28:2636–42.
77. Cole LA. Biological functions of hCG and hCG-related molecules. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010 Aug 24;8:102
78. Zhong Y, Bradshaw R, Stanley AP, Odibo AO. The impact of assisted reproductive technology on the association between first-trimester pregnancy-associated plasma protein a and human chorionic gonadotropin and adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol*. 2011;28:347–54.
79. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, et al. First trimester placental markers in oocyte donation pregnancies. *Placenta* 2015;36:921e5.
80. Güzel Y, Türkgeldi E, Yağmur H, Salar Z, Balaban B, Urman B, Öktem Ö. Spontaneous and IVF pregnancies have comparable first trimester screening profiles for Down syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Sep 11
81. Szymusik I, Kosinski P, Kosinska-Kaczynska K, Warzecha D, Karwacka A, Kaczynski B, Wielgos M. The first trimester aneuploidy biochemical markers in IVF/ICSI patients have no additional benefit compared to spontaneous conceptions in the prediction of pregnancy complications. *J Perinat Med*. 2018 Nov 27;46(9):953-959.
82. Wang M, Hao C, Bao H, Huang X, Liu Z, Zhang W, Li F. Effect of elevated estradiol levels on the hCG administration day on IVF pregnancy and birth outcomes in the long GnRH-agonist protocol: analysis of 3393 cycles. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 Feb;295(2):407-414.
83. Liu S, Kuang Y, Wu Y, Feng Y, Lyu Q, Wang L, Sun Y, Sun X. High oestradiol concentration after ovarian stimulation is associated with lower maternal serum beta-HCG concentration and neonatal birth weight. *Reprod Biomed Online*. 2017 Aug;35(2):189-196
84. Dunne C, Cho K, Shan A, Hutcheon J, Durland US, Seethram K, Havelock JC. Peak Serum Estradiol Level During Controlled Ovarian Stimulation Is not Associated with Lower Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein-A or Small for Gestational Age Infants: A Cohort Study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017 Oct;39(10):870-879.
85. Cavoretto P, Candiani M, Giorgione V, Inversetti A, Abu-Saba MM, Tiberio F, Sigismondi C, Farina A. Risk of spontaneous preterm birth in singleton pregnancies conceived after IVF/ICSI treatment: meta-analysis of cohort studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jan;51(1):43-53.
86. Kamath MS, Antonisamy B, Mascarenhas M, Sunkara SK. High-risk of preterm birth and low birth weight after oocyte donation IVF: analysis of 133,785 live births. *Reprod Biomed Online*. 2017 Sep;35(3):318-324.
87. Zegers-Hochschild F, Masoli D, Schwarze JE, et al. Reproductive performance in oocyte donors and their recipients: comparative analysis from implantation to birth and lactation. *Fertil Steril* 2010; 93:2210 – 2215.
88. Sahraravand M, Laitinen P, Järvelä I, Ryyänen M. First-trimester maternal serum ADAM12-s and PAPP-A levels are altered in pregnancies conceived after assisted reproduction techniques (ART). *Prenat Diagn*. 2016 Feb;36(2):163-9.
89. Sun T, Lee B, Kinchen J, Wang ET, Gonzalez TL, Chan JL, Rotter JI, Chen YI, Taylor K, Goodarzi MO, Rich SS, Farber CR, Williams J 3rd, Pisarska MD. Differences in First Trimester Maternal Metabolomic Profiles in Pregnancies Conceived from Fertility Treatments. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 15.

90. Senapati S, Wang F, Ord T, Coutifaris C, Feng R, Mainigi M. Superovulation alters the expression of endometrial genes critical to tissue remodeling and placentation. *J Assist Reprod Genet.* 2018 Oct;35(10):1799-1808.
91. Helmerhorst FM, Keirse M. Assisted reproductive technology and pregnancy outcomes. *BJOG* 2016; 123: 1329.
92. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018 Feb;109(2):330-342.e9.
93. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analyses: The PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62(10): 1006-12.
94. Schünemann, Brożek, Guyatt, Oxman. *GRADE Handbook.* 2018
95. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van AA, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy* 2001;20:ix–xiv.
96. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
97. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari AM, Hydén-Granskog C, Martikainen H, Tiitinen A, Hartikainen AL. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod.* 2010 Apr;25(4):914-23.
98. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil Steril* 2010 Sep;94(4):1320-7.
99. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod.* 2012 May;27(5):1343-50.
101. Pinborg A, Henningsen AA, Loft A, Malchu SWS, Forman J, Andersen AN, Large baby syndrome in singletons born after frozen embryo transfer (FET): is it due to maternal factors or the cryotechnique? *Hum Reprod.* 2014 Mar;29(3):618-27.
102. Wennerholm UB, Hamberger L, Nilsson L, Wennergren M, Wikland M, Bergh C. Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod.* 1997 Aug;12(8):1819-25.
103. Aytoz A, Van den Abbeel E, Bonduelle M, Camus M, Joris H, Van Steirteghem A, Devroey P. Obstetric outcome of pregnancies after the transfer of cryopreserved and fresh embryos obtained by conventional in-vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1999 Oct;14(10):2619-24.
104. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, Camus M, Devroey P, Van der Elst J, Liebaers I, Haentjens P, Bonduelle M. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod.* 2008 Oct;23(10):2227-38.
105. Li HZ, Qiao J, Chi HB, Chen XN, Liu P, Ma CH. Comparison of the major malformation rate of children conceived from cryopreserved embryos and fresh embryos. *Chin Med J (Engl).* 2010 Jul;123(14):1893-7.
106. Wikland M, Hardarson T, Hillensö T, Westin C, Westlander G, Wood M, Wennerholm UB. Obstetric outcomes after transfer of vitrified blastocysts. *Hum Reprod.* 2010 Jul;25(7):1699-707

107. Aflatoonian A, Mansoori Moghaddam F, Mashayekhy M, Mohamadian F. Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2010 Dec;27(12):695-700.
108. Kansal Kalra S, Ratcliffe SJ, Milman L, Gracia CR, Coutifaris C, Barnhart KT. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer. *Fertil Steril.* 2011 Feb;95(2):548-53.
109. Shi W, Xue X, Zhang S, Zhao W, Liu S, Zhou H, Wang M, Shi J. Perinatal and neonatal outcomes of 494 babies delivered from 972 vitrified embryo transfers. *Fertil Steril.* 2012 Jun;97(6):1338-42.
110. Kato O, Kawasaki N, Bodri D, Kuroda T, Kawachiya S, Kato K, Takehara Y. Neonatal outcome and birth defects in 6623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Mar;161(1):46-50.
111. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Coutifaris C, Molinaro T, Barnhart KT. Ovarian stimulation and low birth weight in newborns conceived through in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011 Oct;118(4):863-71.
112. Liu SY, Teng B, Fu J, Li X, Zheng Y, Sun XX. Obstetric and neonatal outcomes after transfer of vitrified early cleavage embryos. *Hum Reprod.* 2013 Aug;28(8):2093-100.
113. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, Forman J, Gissler M, Nygren KG, Tiitinen A. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod.* 2013 Sep;28(9):2545-53.
114. Li Z, Wang YA, Legger W, Edgar DH, Sullivan EA. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2014 Dec;29(12):2794-801.
115. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamon GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril.* 2014 Jan;101(1):128-33.
116. Roy TK, Bradley CK, Bowman MC, McArthur SJ. Single-embryo transfer of vitrified-warmed blastocysts yields equivalent live-birth rates and improved neonatal outcomes compared with fresh transfers. *Fertil Steril.* 2014 May;101(5):1294-301.
117. Ginström Ernstad E, Bergh C, Khatibi A, Källén KB, Westlander G, Nilsson S, Wennerholm UB. Neonatal and maternal outcome after blastocyst transfer: a population-based registry study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Mar;214(3):378.e1-378.e10.
118. Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Effect of embryo freezing on perinatal outcome after assisted reproduction techniques: lessons from the Latin American Registry of Assisted Reproduction. *Reprod Biomed Online.* 2015 Jul;31(1):39-43.
119. Maheshwari A, Raja EA, Bhattacharya S. Obstetric and perinatal outcomes after either fresh or thawed frozen embryo transfer: an analysis of 112,432 singleton pregnancies recorded in the Human Fertilisation and Embryology Authority anonymized dataset. *Fertil Steril.* 2016 Dec;106(7):1703-1708.
118. Beyer DA, Griesinger G. Vitrified-warmed embryo transfer is associated with mean higher singleton birth weight compared to fresh embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Aug;203:104-7.
119. Pereira N, Petrini AC, Lekovich JP, Schattman GL, Rosenwaks Z. Comparison of perinatal outcomes following fresh and frozen-thawed blastocyst transfer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Oct;135(1):96-100.

120. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, Yang J, Liu J, Wei D, Weng N, Tian L, Hao C, Yang D, Zhou F, Shi J, Xu Y, Li J, Yan J, Qin Y, Zhao H, Zhang H, Legro RS. Fresh versus Frozen Embryos for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):523-33.
121. Aflatoonian A, Karimzadeh Maybodi MA, Aflatoonian N, Tabibnejad N, Amir-Arjmand MH, Soleimani M, Aflatoonian B, Aflatoonian A. Perinatal outcome in fresh versus frozen embryo transfer in ART cycles. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016 Mar;14(3):167-72.
122. Korosec S, Ban Frangez H, Verdenik I, Kladnik U, Kotar V, Virant-Klun I, Vrtacnik Bokal E. Singleton pregnancy outcomes after in vitro fertilization with fresh or frozen-thawed embryo transfer and incidence of placenta praevia. *Biomed Res Int*. 2014;2014:431797.
123. Shavit T, Oron G, Weon-Young S, Holzer H, Tulandi T. Vitrified-warmed single-embryo transfers may be associated with increased maternal complications compared with fresh single-embryo transfers. *Reprod Biomed Online*. 2017 Jul;35(1):94-102.
124. Sites CK, Wilson D, Barsky M, Bernson D, Bernstein IM, Boulet S, Zhang Y. Embryo cryopreservation and preeclampsia risk. *Fertil Steril*. 2017 Nov;108(5):784-790.
125. Rodriguez-Wallberg KA, Berger AS, Fagerberg A, Olofsson JI, Scherman-Pukk C, Lindqvist PG, Nasiell J. Increased incidence of obstetric and perinatal complications in pregnancies achieved using donor oocytes and single embryo transfer in young and healthy women. A prospective hospital-based matched cohort study. *Gynecol Endocrinol*. 2019 Jan 9:1-6
126. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Verheyen G, Van Landuyt L. Neonatal health including congenital malformation risk of 1072 children born after vitrified embryo transfer. *Hum Reprod*. 2016 Jul;31(7):1610-20.
127. Roque M, Valle M, Sampaio M, Geber S. Obstetric outcomes after fresh versus frozen-thawed embryo transfers: A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Sep 1;22(3):253-260.
128. Cedar H, Bergman Y. Programming of DNA methylation patterns. *Annu Rev Biochem*. 2012;81:97-117.
129. Wang Z, Xu L, He F. Embryo vitrification affects the methylation of the H19/Igf2 differentially methylated domain and the expression of H19 and Igf2. *Fertil Steril*. 2010 May 15;93(8):2729-33.
130. Estill MS, Bolnick JM, Waterland RA, Bolnick AD, Diamond MP, Krawetz SA. Assisted reproductive technology alters deoxyribonucleic acid methylation profiles in bloodspots of newborn infants. *Fertil Steril*. 2016 Sep 1;106(3):629-639.e10.
131. Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Global DNA methylation levels are altered by modifiable clinical manipulations in assisted reproductive technologies. *Clin Epigenetics*. 2017;9:14.
132. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for preeclampsia determined in early pregnancy: systematic review and metaanalysis of large cohort studies. *Bmj*. 2016;353:i1753.
133. Nelissen EC, van Montfoort AP, Dumoulin JC, Evers JL. Epigenetics and the placenta. *Hum Reprod Update*. 2011 May-Jun;17(3):397-417.
134. Shaw L, Sneddon SF, Brison DR, Kimber SJ. Comparison of gene expression in fresh and frozen-thawed human preimplantation embryos. *Reproduction*. 2012 Nov;144(5):569-82.
135. Ball M, Carmody M, Wynne F, Dockery P, Aigner A, Cameron I, Higgins J, Smith SD, Aplin JD and Moore T: Expression of pleiotrophin and its receptors in human placenta suggests roles in trophoblast life cycle and angiogenesis. *Placenta* 30: 649-653, 2009.

136. Liu S, Wang F, Liu G. Knockdown of pleiotrophin increases the risk of preeclampsia following vitrified-thawed embryo transfer. *Int J Oncol*. 2018 Nov;53(5):1847-1856.
137. Staff AC, Benton SJ, von Dadelszen P, Roberts JM, Taylor RN, Powers RW, et al. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers. *Hypertension* 2013;61(5)932–42
138. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstetr Gynecol* 2017;49(1)7–9
139. Conrad KP, Baker VL. Corpus luteal contribution to maternal pregnancy physiology and outcomes in assisted reproductive technologies. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013;304:R69–R72.
140. von Versen-Höynck F, Narasimhan P, Selamet Tierney ES, Martinez N, Conrad KP, Baker VL, Winn VD. Absent or Excessive Corpus Luteum Number Is Associated With Altered Maternal Vascular Health in Early Pregnancy. *Hypertension*. 2019 Jan 14;hypertensionaha11812046
141. von Versen-Höynck F, Schaub AM, Chi YY, Chiu KH, Liu J, Lingis M, Stan Williams R, Rhoton-Vlasak A, Nichols WW, Fleischmann RR, Zhang W, Winn VD, Segal MS, Conrad KP, Baker VL. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension*. 2019 Jan 14;hypertensionaha11812043.
142. Shi Y, Sun Y, Hao C, et al. Transfer of fresh versus Frozen embryos in ovulatory women. *N Engl J Med*. 2018;378:126–136.
143. Rombauts L, Motteram C, Berkowitz E, Fernando S. Risk of placenta praevia is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 4537 singleton assisted reproduction technology births. *Hum Reprod*. 2014 Dec;29(12):2787-93.
144. Vermey BG, Buchanan A, Chambers GM, Kolibianakis EM, Bosdou J, Chapman MG, Venetis CA. Are singleton pregnancies after assisted reproduction technology (ART) associated with a higher risk of placental anomalies compared with non-ART singleton pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2019 Jan;126(2):209-218.
145. Oron G, Hirsch L, Rona S, Prag-Rosenberg R, Sapir O, Tuttnauer-Hamburger M, Shufaro Y, Fisch B, Ben-Haroush A. Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2018 Sep;37(3):341-348.
146. Sun, L.M., Walker, M.C., Cao, H.L., Yang, Q., Duan, T., and Kingdom, J.C. Assisted reproductive technology and placenta mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol*. 2009; 114: 818–824
147. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol*. 2014 Apr;38(3):133-8.
148. Ananth, D. Getahun, M.R. Peltier, J.C. Smulian, Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways, *Obstetrics and Gynecology* 107(4) 2006; 785-792.
149. Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Previous preeclampsia and risks of adverse outcomes in subsequent non preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb; 204(2):148.e1-6.
150. Costa SL, Proctor L, Dodd JM, Toal M, Okun N, Johnson J-A, et al. Screening for placental insufficiency in high-risk pregnancies: is earlier better? *Placenta*. 2008;29(12):1034-40

151. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Pettersen S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, Jacobsen AF, Vangen S. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jan 10;17(1):17
152. Sauer MV. Reproduction at an advanced maternal age and maternal health. *Fertil Steril*. 2015;103:1136–43.
153. Wu Y, Chen Y, Shen M, Guo Y, Wen SW, Lanes A, White RR, Adanlawo A, Walker M, Hua X. Adverse maternal and neonatal outcomes among singleton pregnancies in women of very advanced maternal age: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Jan 3;19(1):3.
154. Adamson GD, de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology, 2011. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1067-1080.
155. Cetinkaya MB, Siano LJ, Benadiva C, et al. Reproductive outcome of women 43 years and beyond undergoing ART treatment with their own oocytes in two Connecticut university programs. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30:673 – 678.
156. Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2015; 30:315–322.
157. La Marca A, Grisendi V, Giulini S, et al. Live birth rates in the different combinations of the Bologna criteria poor ovarian responders: a validation study. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32:931–937.
158. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, Society for Assisted Reproductive Technology. 2012 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2014.
159. Toner JP, Grainger DA, Frazier LM. Clinical outcomes among recipients of donated eggs: an analysis of the U.S. national experience, 1996–1998. *Fertil Steril* 2002;78:1038–45.
160. Hudson N, Culley L, Blyth E, Norton W, Rapport F, Pacey A. Cross- border reproductive care: a review of the literature. *Reprod Biomed Online* 2011;22:673–85.
161. Samantha C. Lean, Hayley Derricott, Rebecca L. Jones, Alexander E. P. Heazell. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186287.
162. Goisis A, Remes H, Martikainen P, Klemetti R, Myrskylä M. Medically assisted reproduction and birth outcomes: a within-family analysis using Finnish population registers. *Lancet*. 2019 Jan 14. pii: S0140-6736(18)31863-4
163. Soderstrom-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O. Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. *Hum Reprod* 1998;13:483–90
164. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN, et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: a Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013;99:1637–43.
165. Adams DH, Clark RA, Davies MJ, de Lacey S. A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation. *J Dev Orig Health Dis* 2015;1–16
166. Masoudian P, Nasr A, de Nanassy J, Fung-Kee-Fung K, Bainbridge SA, El Demellawy D. Oocyte donation pregnancies and the risk of preeclampsia or gestational hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):328-39.



167. Blázquez A, García D, Rodríguez A, Vassena R, Figueras F, Vernaev V. Is oocyte donation a risk factor for preeclampsia? A systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2016 Jul;33(7):855-63
168. Corradetti A, Talebi Chahvar S, Biondini V, Giannubilo SR, Tranquilli AL. PP093 Maternal and fetal outcomes in oocyte donor pregnancies. *Pregnancy Hypertens* 2012;2:290–1
169. Stoop D, Baumgarten M, Haentjens P, Polyzos NP, De Vos M, Verheyen G, et al. Obstetric outcome in donor oocyte pregnancies: a matched-pair analysis. *Reprod Biol Endocrinol RBE* 2012;10:42
170. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Three-arm age-matched retrospective cohort study of obstetric outcomes of donor oocyte pregnancies. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 May;133(2):156-8.
171. Tarlatzi TB, Imbert R, Alvaro Mercadal B, Demeestere I, Venetis CA, Englert Y, Delbaere A Does oocyte donation compared with autologous oocyte IVF pregnancies have a higher risk of preeclampsia? *Reprod Biomed Online.* 2017 Jan;34(1):11-18.
172. Nejdet S, Bergh C, Källén K, Wennerholm UB, Thurin-Kjellberg A. High risks of maternal and perinatal complications in singletons born after oocyte donation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Aug;95(8):879-86.
173. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, Simpson JL, van der Poel S. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod.* 2017 Sep 1;32(9):1786-1801
174. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta- analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25:603–5.
175. Cochrane. Review Manager. 5.3 ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, 2014.
176. Baker VL, Brown MB, Luke B, Conrad KP. Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015 Apr;103(4):931-938.e2
177. Wiggins DA, Main E. Outcomes of pregnancies achieved by donor egg in vitro fertilization--a comparison with standard in vitro fertilization pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Jun;192(6):2002-6.
178. Krieg SA, Henne MB, Westphal LM. Obstetric outcomes in donor oocyte pregnancies compared with advanced maternal age in in vitro fertilization pregnancies. *Fertil Steril.* 2008 Jul;90(1):65-70.
179. Klatsky PC, Delaney SS, Caughey AB, Tran ND, Schattman GL, Rosenwaks Z. The role of embryonic origin in preeclampsia: a comparison of autologous in vitro fertilization and ovum donor pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2010 Dec;116(6):1387-92.
180. Gibbons WE, Cedars M, Ness RB; Society for Assisted Reproductive Technologies Writing Group. Toward understanding obstetrical outcome in advanced assisted reproduction: varying sperm, oocyte, and uterine source and diagnosis. *Fertil Steril.* 2011 Apr;95(5):1645-9.e1
181. Cobo A, Serra V, Garrido N, Olmo I, Pellicer A, Remohí J. Obstetric and perinatal outcome of babies born from vitrified oocytes. *Fertil Steril.* 2014 Oct;102(4):1006-1015.e4.
182. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, Rumbold A, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and subfertility in an Australian data linkage cohort. *PLoS One.* 2014 Jan 8;9(1):e80398.
183. van Dorp W, Rietveld AM, Laven JS, van den Heuvel-Eibrink MM, Hukkelhoven CW, Schipper I. Pregnancy outcome of non-anonymous oocyte donation: a case-control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Nov;182:107-12.

184. Levron Y, Dviri M, Segol I, Yerushalmi GM, Hourvitz A, Orvieto R, et al. The 'immunologic theory' of preeclampsia revisited: a lesson from donor oocyte gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:383
185. Letur H, Peigné M, Ohl J, Cédric-Durnerin I, Mathieu-D'Argent E, Scheffler F, Grzegorzczuk-Martin V, de Mouzon J. Hypertensive pathologies and egg donation pregnancies: Results of a large comparative cohort study. *Fertil Steril*. 2016 Aug;106(2):284-90.
186. Dude AM, Yeh JS, Muasher SJ. Donor oocytes are associated with preterm birth when compared to fresh autologous in vitro fertilization cycles in singleton pregnancies. *Fertil Steril*. 2016 Sep 1;106(3):660-5.
187. Yu, B., Vega, M., Zaghi, S. et al. Comparison of perinatal outcomes following frozen embryo transfer cycles using autologous versus donor oocytes in women 40 to 43 years old: analysis of SART CORS data. *J Assist Reprod Genet* (2018) 35: 2025.
188. Jeve YB, Potdar N, Opoku A, Khare M. Donor oocyte conception and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2016 Aug;123(9):1471-80
189. Schwarze JE, Borda P, Vásquez P, Ortega C, Villa S, Crosby JA, Pommer R. Is the risk of preeclampsia higher in donor oocyte pregnancies? A systematic review and meta-analysis. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Mar 1;22(1):15-19.
190. Keegan DA, Krey LC, Chang HC, Noyes N. Increased risk of pregnancy- induced hypertension in young recipients of donated oocytes. *Fertil Steril* 2007;87:776–781.
191. Pecks U, Maass N, Neulen J. Oocyte donation: a risk factor for pregnancy-induced hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108: 23-31.
192. van der Hoorn ML, Lashley EE, Bianchi DW, et al. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2010;16:704–712.
193. Mascarenhas M, Sunkara SK, Antonisamy B, Kamath MS. Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Nov;218:60-67.
194. Shanis DL, Jessmon P, Sinaii N, Armant DR, Stratton P. IVF and increased risk for preeclampsia revisited: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011;3(Suppl. 1):S181.
195. Rizzo G, Aiello E, Pietrolucci ME, Arduini D. Placental volume and uterine artery Doppler evaluation at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation in pregnancies conceived with in-vitro fertilization: comparison between autologous and donor oocyte recipients. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Jun;47(6):726-31
196. Salha, O., Sharma, V., Dada, T., Nugent, D., Rutherford, A.J., Tomlinson, A.J., Philips, S., Allgar, V., Walker, J.J., 1999. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum. Reprod*. 14 (9), 2268–2273.
197. Laresgoiti-Servitje E, Gomez-Lopez N, Olson DM. An immunological insight into the origins of pre-eclampsia. *Hum Reprod Update* 2010;16:510–24.
198. van der Hoorn ML, Scherjon SA, Claas FH. Egg donation pregnancy as an immunological model for solid organ transplantation. *Transpl Immunol* 2011;25:89–95.44,45
199. Schonkeren D, Swings G, Roberts D, Claas F, de Heer E, Scherjon S. Pregnancy close to the edge: an immunosuppressive infiltrate in the chorionic plate of placentas from uncomplicated egg cell donation. *PLoS One* 2012;7:e32347

200. Gundogan, F., Bianchi, D.W., Scherjon, S.A., Roberts, D.J., 2009. Placental pathology in egg donor pregnancies. *Fertil. Steril.* 93, 397–404.
201. van MLPH, Lashley EELO, Bianchi DW, Claas FHJ, Schonkeren CMC, Scherjon SA. Clinical and immunologic aspects of egg donation pregnancies: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:704– 12.
202. Lashley LE, Haasnoot GW, Spruyt-Gerritse M, Claas FH. Selective advantage of HLA matching in successful uncomplicated oocyte donation pregnancies. *J Reprod Immunol* 2015;112:29–33.
203. Moffett A, Chazara O, Colucci F, Johnson MH. Variation of maternal KIR and & fetal HLA-C genes in reproductive failure: too early for clinical intervention. *Reprod Biomed Online* 2016; 33:763 – 769.
204. Henderson JT, Whitlock EP, O’Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2014. Report No.: 14-05207-EF-1. U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews.
205. Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS, Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *CMAJ* 2007;176:455–60.
206. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ* 2010;341:c2207
207. Braat DD, Schutte JM, Bernardus RE, Mooij TM, van Leeuwen FE. Maternal death related to IVF in the Netherlands 1984–2008. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2010;25:1782–6.
208. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010;116(2 Pt 1):402–14.
209. Bhattacharya S, Kamath MS. Reducing multiple births in assisted reproduction technology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28:191 – 199. 34.
210. Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. *Lancet* 2014;384:1311–9.
211. Glujovsky D, Riestra B, Sueldo C, Fiszbajn G, Repping S, Nodar F, et al. Vitricación versus congelación lenta en mujeres sometidas a la crioconservación de ovocitos. *Cochrane Database Syst Rev (Online)* 2014; 9: Cd010047.
212. Shen X, Liu X, Zhu P, et al. Proteomic analysis of human follicular fluid associated with successful in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol.* 2017;15(1):58.
213. Sun T, Lee B, Kinchen J, Wang ET, Gonzalez TL, Chan JL, Rotter JI, Chen YI, Taylor K, Goodarzi MO, Rich SS, Farber CR, Williams J, Pisarska MD. Differences in First-Trimester Maternal Metabolomic Profiles in Pregnancies Conceived From Fertility Treatments. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;104(4):1005-1019
214. Lee B, Koepfel AF, Wang ET, Gonzalez TL, Sun T, Kroener L, Lin Y, Joshi NV, Ghadiali T, Turner SD, Rich SS, Farber CR, Rotter JI, Ida Chen YD, Goodarzi MO, Guller S, Harwood B, Serna TB, Williams J 3rd, Pisarska MD. Differential gene expression during placentation in pregnancies conceived with different fertility treatments compared with spontaneous pregnancies. *Fertil Steril.* 2019 Mar;111(3):535-546.







# Anexos

# Estrategia de búsqueda

## Capítulo 2

### MEDLINE

- 1 exp cryopreservation/
- 2 exp freezing/
- 3 cryopreservat\*.ti,ab.
- 4 freez\*.ti,ab.
- 5 froze\*.ti,ab.
- 6 thaw\*.ti,ab.
- 7 vitrificat\*.ti,ab.
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- 9 exp embryo transfer/
- 10 exp Fertilization in Vitro/
- 11 exp Sperm Injections, Intracytoplasmic/
- 12 exp Reproductive Techniques, Assisted/
- 13 (embryo\* adj5 transfer\*).ti,ab.
- 14 (fertilizat\* adj5 in vitro).ti,ab.
- 15 sperm injection\*.ti,ab.
- 16 blastocyst\*.ti,ab.
- 17 ovulation induc\*.ti,ab.
- 18 (ovari\* adj5 (stimulat\* or hyperstimulat\*)).ti,ab.
- 19 IVF.ti,ab.
- 20 ICSI.ti,ab.
- 21 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
- 22 8 and 21
- 23 exp Pregnancy Outcome/
- 24 exp pregnancy complications/ or diabetes, gestational/ or hypertension, pregnancy-induced/ or placenta diseases/ or pregnancy complications, cardiovascular/ or pregnancy complications, hematologic/ or Pre-eclampsia/ or Placenta Praevia/ or or Abruption, Placental
- 25 23 or 24
- 26 22 and 25

### EMBASE

- 1 exp cryopreservation/
- 2 exp freezing/
- 3 cryopreservat\*.ti,ab.

- 4 freez\*.ti,ab.
- 5 froze\*.ti,ab.
- 6 thaw\*.ti,ab.
- 7 vitrificat\*.ti,ab.
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- 9 exp embryo transfer/
- 10 exp fertilization in vitro/
- 11 exp intracytoplasmic sperm injection/
- 12 exp ovulation induction/
- 13 (embryo\* adj5 transfer\*).ti,ab.
- 14 (fertilizat\* adj5 in vitro).ti,ab.
- 15 sperm injection\*.ti,ab.
- 16 blastocyst\*.ti,ab.
- 17 ovulation induc\*.ti,ab.
- 18 (ovari\* adj5 (stimulat\* or hyperstimulat\*)).ti,ab.
- 19 IVF.ti,ab.
- 20 ICSI.ti,ab.
- 21 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20
- 22 8 and 21
- 23 exp Pregnancy Outcome/
- 24 exp pregnancy complications/ or gestational diabetes/ or pregnancy-induced hypertension/ or placenta diseases/ or cardiovascular pregnancy complications/ or hematologic pregnancy complications/ or pre-eclampsia/ or placenta praevia/ or placental abruption
- 25 23 or 24
- 26 22 and 25

### **COCHRANE search strategy**

- |    |   |
|----|---|
| ID | SearchHits  |
| #1 | ("in vitro fertilization"):ti,ab,kw   |
| #2 | MeSH descriptor: [Oocyte Donation] explode all trees  |
| #3 | ("in vitro fertilization embryo transfer") AND ("preeclampsia"):kw AND ("gestational diabetes"):kw OR ("placenta praevia"):kw OR ("placental abruption"):kw |

## Capítulo 3

### **Scopus**

ALL(in vitro fertilization AND oocyte donation AND perinatal outcomes) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE,"ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE,"re" ) )

### **MEDLINE**



- 1 exp cryopreservation/
- 2 exp freezing/
- 3 cryopreservat\*.ti,ab.
- 4 freez\*.ti,ab.
- 5 froze\*.ti,ab.
- 6 thaw\*.ti,ab.
- 7 vitrificat\*.ti,ab.
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7
- 9 exp embryo transfer/
- 10 exp Fertilization in Vitro/
- 11 exp Sperm Injections, Intracytoplasmic/
- 12 exp Reproductive Techniques, Assisted/
- 13 exp Donation, oocyte/
- 14 (embryo\* adj5 transfer\*).ti,ab.
- 15 (fertilizat\* adj5 in vitro).ti,ab.
- 16 sperm injection\*.ti,ab.
- 17 blastocyst\*.ti,ab.
- 18 ovulation induc\*.ti,ab.
- 19 (ovari\* adj5 (stimulat\* or hyperstimulat\*)).ti,ab.
- 20 IVF.ti,ab.
- 21 ICSI.ti,ab.
- 22 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21
- 23 8 and 22
- 24 exp Pregnancy Outcome/
- 25 exp premature birth/ or pregnancy complications/ or diabetes, gestational/ or hypertension, pregnancy-induced/ or placenta diseases/ or pregnancy complications, cardiovascular/ or pregnancy complications, hematologic/ or Pre-eclampsia/ or Placenta Praevia/ or or Abruption, Placental
- 26 24 or 25
- 27 23 and 26

## **Cochrane**

- ID SearchHits
- #1 ("in vitro fertilization"):ti,ab,kw
  - #2 MeSH descriptor: [Oocyte Donation] explode all trees
  - #3 ("in vitro fertilization embryo transfer") AND ("preterm birth"):kw AND ("low birth weight"):kw AND ("small for gestational age"):kw AND ("large for gestational age"):kw AND ("macrosomia"):kw AND ("preeclampsia"):kw AND ("gestational diabetes"):kw OR ("placenta praevia"):kw OR ("placental abruption"):kw





# Agradecimientos



# Agradecimientos

A mediados del año 2015 llegue a Barcelona, me había apuntado en el Master Internacional de Medicina Reproductiva, que impartía la UAB y cuyas clases y prácticas estaban dirigidas por el Dr. Miguel Angel Checa en el Hospital del Mar. Rápidamente pasó un año de ello, y surgió la opción de quedarme desarrollando esta tesis doctoral.

Agradezco infinitamente a Miguel Ángel por haberme dado la oportunidad de desarrollar una de mis grandes motivaciones, y una de las principales razones para venir a estudiar tan lejos de mi país: La investigación. Durante estos años fue increíble el poder rodearme de profesionales tan destacados y potentes, pero a la vez sencillos y humanos. El siempre estuvo dirigiendo este camino con buenos consejos y mucha paciencia. Aprendí mucho de él sobre el análisis crítico, metodología de la investigación; y también me dio la oportunidad de seguir manteniendo un contacto estrecho con la clínica, primero en el Hospital del Mar y luego en la Corachán y Fertty. Barcelona tiene una medicina reproductiva puntera a nivel mundial, ha sido un verdadero placer aprender aquí y ser testigo de los constantes cambios y avances que surgen de vuestros hospitales, clínicas y laboratorios.

Por supuesto agradecer a quienes también colaboraron en el curso, al principio tortuoso, de esta tesis. Rita Vassena y Desiree Garcia de Eugin; Iván Solá de Cochrane y Marta Benet, todos ellos me permitieron profundizar en el árido campo de la metodología de la investigación, y principalmente la estadística. Gracias a Pamela por su colaboración en uno de los estudios, nunca habíamos revisado tantos abstracts!

Pero una vez que la tesis entró en tierra derecha, tuve que tomar la decisión de dejar Barcelona; principalmente por motivos financieros y de trabajo. Sin embargo, se pudo construir un plan que me permitió trabajar en mi país, Chile; y a la vez estar en Barcelona (casi siempre) para ir avanzando en el desarrollo de la tesis. Un sistema muy complejo, un rompecabezas de tiempos, calendarios, agendas, billetes de avión; igual de complejo que todas las razones que afortunadamente me permitieron llevarlo a cabo. Y aquí entran muchos personajes más. En primer lugar Cote y Maggi, mis padres, quienes han sido el pilar fundamental gracias a su apoyo incondicional en todos los aspectos posibles. Por supuesto que sin ellos esto no hubiese sido una realidad.

Muchas gracias a Balmes 10, mi hogar en la ciudad condal, protegido por Toni que mira desde arriba. Gracias a quienes lo han convertido en un hogar entrañable estos tres años: Cristian, Caco, Ale, Javi, Simón, Piña, Alonso, Seba, Anna, todos grandes amigos y compañeros de piso... y en especial a Vivi que se comprometió de verdad en mantenerlo a flote. Gracias a quienes también me acogieron desde un comienzo en esta ciudad, algunos amigos de antes, otros nuevos: Consu, Marina, Kty, Alvaro, Edu, Bego, Dani, Maca, Aqueveque, Maida, Fede... sin ustedes esta ciudad no sería igual!

A los que han vivido todo este proceso desde Chile: Anita, Andres, Coni, Pablo y Sole; muchas gracias por la ayuda prestada con mis pacientes; el poder haber mantenido alguna continuidad con las pacientes regalonas ha sido posible por su voluntad y compañerismo. A Oscar y Angela de la Clínica de la Mujer, que confiaron en mí, dándome la oportunidad de desempeñarme en la medicina reproductiva en mi país y aportar con las cosas que estoy aprendiendo en Barcelona. A Diego, Coni, Piero, Nacho, Nico y Jo, quienes han hecho de sus hogares mi segunda, tercera, cuarta, quinta, (podría seguir)... casa en Chile. Espero poder retribuirles a mi vuelta la gran ayuda que me han dado.

Dicen que los amigos son la familia que tu eliges, y estos 3 años si que me han hecho valorar aún más su significado. Gracias por los consejos, la energía, los cuestionamientos, la compañía... la pregunta más repetida este tiempo ¿cuando regresas a Chile, cuando regresas a Barcelona?! No saben lo que me alegra escucharla. También los echo de menos.

Gracias... gracias totales!