

Resultados perinatales y complicaciones obstétricas de pacientes transferidas con embriones en fresco o criopreservados

Perinatal outcomes and obstetric complications of patients transferred with fresh or cryopreserved embryos

García Carolina, Estofan Lucas, Lofredo Mariana, Maccari Virginia, Ganzer Luciano, Hernández Mariana, Estofan Gustavo, Palena Celina

Centro Integral de Ginecología, Obstetricia y Reproducción (CIGOR) Córdoba, Argentina

RESUMEN

Pregunta de estudio: ¿Cuáles son los resultados perinatales y complicaciones del embarazo en transferencias de embriones en fresco (TF) y criopreservados (TEC)?

Respuesta resumida: Los recién nacidos de TEC tienen menor porcentaje de bajo peso al nacer, mayor riesgo de recién nacidos de peso alto, sin aumento en las complicaciones maternas.

Lo que ya se sabe: La TEC ofrece una tasa de embarazo por ciclo similar a las TF, con reducción de algunos riesgos obstétricos y mejores resultados perinatales en determinados grupos.

Diseño del estudio: Estudio observacional, analítico, retrospectivo, de corte longitudinal.

Materiales y Métodos: Se analizaron 1308 embarazos simples mayores a 22 semanas desde Enero 2010 a Diciembre de 2018. Se compararon TF y TEC de acuerdo a la edad de las pacientes, hasta 39 años y 40 años o más. Se analizaron los resultados perinatales y las complicaciones del embarazo. Se aplicaron el test de D'Agostino-Pearson, test de Mann-Whitney y Chi cuadrado.

ABSTRACT

Study question: What are the perinatal outcomes and pregnancy complications in fresh (TF) and frozen (TEC) embryo transfers?

Summary answer. TEC newborns have a lower percentage of low birth weight, higher risk of high birth weight newborns, with no increase in maternal complications.

What is known already. TEC offers a similar pregnancy rate per cycle to FT, with reduction of some obstetric risks and better perinatal outcomes in certain groups.

Study design. Observational, analytical, retrospective, longitudinal study.

Materials and methods. 1308 single pregnancies greater than 22 weeks from January 2010 to December 2018 were analyzed. TF and TEC were compared, according to the age of the patients, up to 39 years and 40 years or more. Perinatal outcomes and pregnancy complications were analyzed. The D'Agostino-Pearson test, Mann-Whitney test and Chi square were applied. P less than 0.05 was

Se consideró significativa una p menor a 0,05.

Resultados: Las pacientes de hasta 39 años con TEC tuvieron un riesgo menor de niños de bajo peso (OR 0,3323; IC 0,2201 a 0,5015; $p < 0.0001$) y un riesgo aumentado de peso alto (OR 2,8046; IC 1,7492 a 4,4968; $p < 0,0001$). En pacientes de 40 años o más, las TEC fueron comparables en los niños de bajo peso (OR 0,3170; IC 0,0827 a 1,2152; $p = 0.0938$) y tuvieron riesgo aumentado de niños de peso alto (OR 6,9565; IC 1,4549 a 33,2631; $p = 0.0151$). Las complicaciones del embarazo fueron significativamente mayores en TF que en TEC en pacientes de hasta 39 años ($p = 0,0355$). No se vio esta diferencia en pacientes de 40 años o más.

Limitaciones del estudio: Estudio retrospectivo y número bajo

Implicancias de los hallazgos: Diferir las transferencias sin aumentar riesgos obstétricos y perinatales.

Palabras clave: Transferencia diferida / transferencias de embriones criopreservados / peso al nacer / complicaciones obstétricas / resultados perinatales

considered significant.

Main results. *Patients up to 39 years of age with TEC had a lower risk of low birth weight newborns (OR 0.3323; CI 0.2201 to 0.5015; $p < 0.0001$) and an increased risk of high weight (OR 2.8046; CI 1.7492 to 4.4968; $p < 0.0001$). In patients 40 years of age or older, TEC were comparable in low birth weight newborns (OR 0.3170; CI 0.0827 to 1.2152; $p = 0.0938$) while they had an increased risk of high weight children (OR 6, 9565; CI 1.4549 to 33.2631; $p = 0.0151$). Pregnancy complications were significantly higher in TF than in TEC in patients up to 39 years of age ($p = 0.0355$). This difference was not seen in patients 40 years of age or older.*

Limitations. *Retrospective study, low case number*

Wider implications of the findings. *Defer transfers without increasing obstetric and perinatal risks.*

Key words: *delayed transfer / frozen embryo transfer / birth weight / obstetric complications / perinatal outcomes*

INTRODUCCIÓN

Desde el surgimiento de los tratamientos de reproducción asistida han nacido más de 5 millones de niños alrededor del mundo⁽¹⁾. El objetivo de estas técnicas es lograr el nacimiento de un recién nacido vivo sano con el menor número de complicaciones maternas.

Las transferencias embrionarias en los tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad pueden ser realizadas durante el ciclo de estimulación ovárica, transferencia en fresco (TF), o diferirse en un ciclo posterior, transferencia de embriones criopreservados (TEC).

El primer nacimiento reportado de un embrión criopreservado fue en el año 1984⁽²⁾. Hasta ese entonces las transferencias de embriones eran realizadas en ciclos en fresco, pero con el tiempo las técnicas de criopreservación se han perfeccionado logrando mejores tasas de embarazo, lo que la convierte en una alternativa a la TF⁽³⁾. La TEC se puede realizar en un ciclo natural o en forma artificial mediante el uso de esteroides exógenos⁽⁴⁾.

La TEC ofrece ciertas ventajas respecto a la TF, ya que permite vitrificar los embriones en pacientes que no desarrollan endometrios óptimos durante la estimulación; reduce el riesgo de embarazo múltiple por la transferencia de menor número de embriones permitiendo la vitrificación de los restantes para tratamientos posteriores, y de esta manera aumentan la tasa acumulativa de embarazo; disminuye el riesgo de síndrome de hiperestimulación en pacientes que se embarazan con transferencia en ciclos en fresco y ofrece una tasa de embarazo por ciclo similar o ligeramente superior y con mejores resultados perinatales en determinados grupos^(5,6).

Existen varios estudios que muestran que en las TF, el estradiol sérico elevado en con-

diciones suprafisiológicas y la progesterona sérica elevada (mayor o igual a 1.5 ng/ml) el día de la administración de la gonadotrofina coriónica humana (hCG) se correlacionan negativamente con la probabilidad de implantación embrionaria, el resultado perinatal, y con un mayor número de complicaciones obstétricas³. Se propone que estos niveles hormonales elevados generan una alteración de la receptividad endometrial y podrían alterar los procesos de invasión trofoblástica en el momento de la implantación y conducir a una placentación anómala⁽⁷⁻⁹⁾. Aunque, hay que tener en cuenta que los niveles hormonales alcanzados durante una estimulación ovárica moderada no han demostrado ejercer los mismos efectos deletéreos a nivel endometrial o perinatal que los de una estimulación ovárica excesiva^(10, 11).

En las TEC hay que tener en cuenta dos aspectos negativos que pueden existir como son las posibles modificaciones epigenéticas en los embriones inducidas por el proceso de congelación y descongelación, y el hecho que la transferencia se haga en un ciclo posterior supone para las parejas un tiempo de espera mayor hasta conseguir el embarazo^(3, 11).

En cuanto a los resultados perinatales y complicaciones obstétricas, comparando las dos técnicas se vio que la TEC parecería estar asociada a menor riesgo de placenta previa, de desprendimiento prematuro de placenta, parto inmaduro, de bajo y muy bajo peso al nacer, recién nacido pequeño para la edad gestacional y menor mortalidad perinatal en relación a la TF^(12, 12). Aunque se vio que eran más propensos a presentar estadios hipertensivos del embarazo, hemorragia postparto y recién nacidos grandes para la edad gestacional, no se vieron diferencias respecto a ruptura prematura de membranas, diabetes mellitus gestacional y parto pretérmino^(10, 12).

Aunque la TEC ha sido asociada con la reducción de algunos riesgos obstétricos, otros parecen estar incrementados.

Dado que en la actualidad existe una tendencia a la congelación embrionaria consideramos oportuno analizar cuáles son los riesgos obstétricos. El presente trabajo tiene por objeto estudiar los resultados perinatales y complicaciones obstétricas que existen en nuestra institución con ambas técnicas de transferencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo, de corte longitudinal de pacientes que realizaron tratamiento en el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2018. La recolección de datos se obtuvo de las historias clínicas y fichas correspondientes a cada paciente.

Se incluyeron:

- Pacientes que lograron embarazo luego de TF o TEC
- Pacientes con embarazo evolutivo viable mayor o igual a las 22 semanas de gestación y/o con peso fetal mayor o igual a 500 gramos .
- Embarazos simples.
- En TEC, embriones que fueron congelados mediante técnica de vitrificación

Se excluyeron del estudio las pacientes embarazadas con óvulos donados, ciclos de PGT, embriones logrados con ovocitos vitrificados.

Estimulación Ovárica

Las pacientes fueron sometidas a estimulación ovárica controlada con esquema de antagonistas de la GnRH. La estimulación se realizó con gonadotrofinas, pudiendo ser FSH recombinante, FSH/LH urinaria o una combinación de ambas. La dosis diaria de estimulación con gonadotrofinas varió entre 150 UI a 375 UI. Se aplicó an-

tagonista de GnRH cuando el folículo de mayor tamaño llegó a los 15mm. La descarga de la ovulación se realizó con hCG urinaria 10000 UI intramuscular o coriogonadotropina alfa 250 µg subcutánea, entre 35-36 horas antes de la aspiración folicular. La descarga de la ovulación se realizó siempre que uno o más folículos presentaran diámetro de 17mm.

Laboratorio

Se utilizó medio de cultivo con hepes suplementado (Irvine SC) para la recuperación de ovocitos, procesamiento y resuspensión del semen e ICSI. Las muestras de semen fueron procesadas mediante técnica de Swim-up o gradientes de densidad (Isolate, Irvine SC). El cultivo de ovocitos y embriones se realizó en medios secuenciales (Sage), en microgotas individuales bajo aceite. La remoción de cúmulus se realizó inmediatamente después de la aspiración, momento en el que se clasificaron los ovocitos. El ICSI se realizó luego de unas 5 horas de cultivo desde la aspiración. Durante el ICSI, se seleccionaron los espermatozoides de acuerdo a su morfología y movilidad. Una vez elegidos se colocaron los ovocitos en la cápsula, se inyectaron y se llevaron nuevamente a cultivo. Luego de 17 horas se evaluó la sobrevida y fertilización. En todos aquellos casos que la transferencia embrionaria fuera diferida, o en caso de haber embriones viables además de los transferidos en fresco, la criopreservación se realizó por técnica de vitrificación.

Transferencia

La transferencia embrionaria se realizó en el día 3 a 5 de desarrollo, de uno o dos embriones. Se realizó en ciclo en fresco siempre que el grosor endometrial visualizado en último control ecográfico fuera

igual o mayor a 7 mm, presentara aspecto trilaminar, y ausencia de imágenes que alteran la cavidad como pólipos, miomas submucosos, y cuando las pacientes no tuvieran riesgo aumentado de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica (combinación de estradiol máximo 3000 o mayor, 25-30 folículos desarrollados, y/o >20 ovocitos recuperados).

Las transferencias de embriones criopreservados se realizaron en ciclo natural modificado o en ciclo artificial. Se eligió ciclo natural modificado en pacientes con ciclos regulares, que lograron endometrio trilaminar con grosor igual o mayor a 7 mm, con desarrollo de un folículo dominante mayor a 17 mm; se descargó la ovulación con hCG urinaria 5000 UI pudiendo ser administrada subcutánea o intramuscular. La fase lútea se suplementó con progesterona vaginal micronizada 200 mg una vez por día.

El ciclo artificial implicó estradiol vía oral entre 4 y 8 mg día, durante un tiempo no menor a 7 días y no mayor a 21 días, hasta lograr un grosor endometrial igual o mayor a 7 mm y de aspecto trilaminar. La fase lútea se suplementó con progesterona vaginal micronizada 600 mg o progesterona en gel 8% una aplicación diaria. Se administraron en ambos casos una dosis de progesterona acorde al tiempo de evolución del embrión previo a la vitrificación.

Las transferencias se realizaron con cuatro distintos tipos de cánulas: Wallace Classic y Wallace Sure-Pro Ultra, Frydman Classic, y TDT set (CCD, Francia).

Análisis de datos y estadística

Se clasificó a las pacientes en dos grupos teniendo en cuenta si la transferencia fue realizada en fresco (TF) o con embriones criopreservados (TEC) y se las subdividió en base a la edad al momento de realizar

la transferencia, hasta 39 años inclusive y mayor o igual a 40 años. Los resultados de TF versus TEC se compararon dentro de cada grupo etario.

Se compararon las siguientes variables:

- Causas de la esterilidad: clasificadas según sea primaria o secundaria (en la mujer de la pareja) y según la etiología en femenina/edad materna avanzada, masculina, mixta o esterilidad sin causa aparente (ESCA).
- Semana de gestación a la que finalizó el embarazo, calculada desde la fecha de última menstruación.
- Sexo del recién nacido al nacer: masculino o femenino.
- Peso al nacer expresado en gramos.
- Peso en relación a la semana de gestación de finalización del embarazo y al sexo del recién nacido. Se los clasificó de acuerdo al percentil que corresponde a bajo peso para la edad gestacional <p10, normal peso para la edad gestacional entre p10-90 y grande para la edad gestacional cuando el peso >p90⁽¹⁵⁾.
- Complicaciones surgidas durante el embarazo teniendo en cuenta:
 - Diabetes Gestacional (DG): Disminución de la tolerancia a los Hidratos de Carbono (HC) que se diagnostica por primera vez durante la gestación, independientemente de la necesidad de tratamiento insulínico, grado del trastorno metabólico o su persistencia una vez finalizado el embarazo.
 - Estadios hipertensivos del embarazo: Hipertensión arterial que aparece después de las 20 semanas de gestación, donde se engloban las siguientes denominaciones: - Hipertensión gestacional (HG): proteinuria negativa y estudio Doppler uterino normal - Preeclampsia (PE): proteinuria positiva* o estudio Doppler uterino patológico. *Cuando

el diagnóstico de PE se establezca antes de las 37 semanas se optará por confirmación en orina de 24h. En el resto de casos el criterio de $\text{ratio} \geq 0.3$ será suficiente - PE sobreañadida a hipertensión crónica: empeoramiento brusco de la HTA o aparición o empeoramiento de proteinuria o aparición de signos o síntomas de afectación multiorgánica en una paciente con HTA crónica o proteinuria previa. - Eclampsia: aparición de convulsiones tónico-clónicas o coma no atribuibles a otras causas - Síndrome HELLP: variante de la PE grave que se diagnostica cuando aparece: Hemólisis: LDH x2 veces el límite superior de normalidad (> 600 U/l), GOT o GPT x2 veces el límite superior de normalidad (> 70 U/l) y plaquetas $< 100.000/\mu\text{l}$. El síndrome se considera incompleto cuando falta alguno de los tres criterios.

- Ruptura prematura de membranas pretérmino (RPM) es la ruptura de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico y que se produce antes que el embarazo alcance las 37 semanas de gestación.
- Restricción de crecimiento intrauterino (RCIU): que se define como la presencia de un PFE (peso fetal estimado) inferior al percentil 3 o la presencia de PFE inferior al percentil 10 con alteración del flujo cerebro-umbilical o de las arterias uterinas.
- Parto pretérmino o prematuro: Parto que se produce antes de las 37 semanas cumplidas de gestación. Se lo clasifica en: parto inmaduro desde 22 a las 27.6 semanas, prematuro extremo desde 28 a las 31.6 semanas, prematuro moderado desde las 32 a las 33.6 semanas y prematuro cercano al término desde 34

a las 36.6 semanas.

- Colestasis Intrahepática: prurito palmo plantar que aparece durante la gestación, asociado a aumento progresivo de las sales biliares.
- Desprendimiento prematuro de placenta: es el desprendimiento de placenta que se produce antes del alumbramiento, pudiendo ser durante el transcurso del embarazo o durante el trabajo de parto.
- Placenta Previa: Es la inserción placentaria en el segmento uterino bajo en contacto u ocluyendo en forma parcial o total el orificio cervical interno.
- Anomalías congénitas: malformaciones funcionales o estructurales que ocurren durante la vida intrauterina y se manifiestan durante el embarazo, parto o momento posterior de la vida.

El análisis estadístico se realizó con MedCalc 10.2.

Se aplicó el test de D'Agostino-Pearson para evaluar la normalidad de la distribución de las variables. Se calculó promedio y desvío estándar para variables continuas. Los promedios se compararon con test de Mann-Whitney. Las distribuciones porcentuales se analizaron con Chi cuadrado. Se consideró p significativa menor a 0,05.

RESULTADOS

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvo un total de 1308 pacientes con embarazos simples mayores a 22 semanas. De estas, 718 pacientes corresponden a transferencias realizadas en fresco, de las cuales 649 pacientes son de 39 años o menores y 69 tienen 40 años o más. Respecto a las transferencias de embriones criopreservados, el total es de 590 pacientes, de los cuales 531 pertenecen al grupo de menores de 39 años y 59

corresponden al grupo de edad mayor o igual a 40 años.

La tabla 1 muestra la edad y etiología de las pacientes. Los grupos fueron estadísticamente comparables en cuanto a los promedios de edad, la distribución de es-

terilidad primaria o secundaria, y la distribución de etiologías.

En 1288 pacientes se pudo recabar la fecha de nacimiento y calcular las semanas de gestación. Solo se observó una pequeña diferencia, aunque estadísticamente

Tabla 1. Edad, esterilidad y etiología de las pacientes

	Edad hasta 39 años			Edad 40 años o más		
	TF	TEC	p	TF	TEC	p
N	649	531		69	59	
Edad	38,1+2,4	34,0+3,4	p=0,1798	40,4+1,1	40,9+1,0	p=0,5110
Esterilidad femenina						
primaria	426 (66%)	374 (70%)	p=0,1886	42 (61%)	36 (61%)	p=0,9468
secundaria con hijos	117 (18%)	79 (15%)		13 (19%)	10 (17%)	
secundaria aborto	107 (16%)	78 (15%)		14 (20%)	13 (22%)	
Etiología			p=0,2230			p=0,1641
ESCA	63 (10%)	36 (7%)				
femenina/edad	178 (27%)	150 (28%)		40 (58%)	26 (44%)	
mixta	180 (28%)	139 (26%)		29 (42%)	33 (56%)	
masculina	228 (35%)	206 (39%)				

Tabla 2. Semanas de gestación, sexo de los bebés y peso al nacer

	Edad hasta 39 años			Edad 40 años o más		
	TF	TEC	p	TF	TEC	p
Semanas de gestación	38,1+2,4	37,9+2,1	p=0,0007	38,0+2,4	38,1+1,2	p=0,1931
Edad gestacional	38,1+2,4	34,0+3,4	p=0,1798	40,4+1,1	40,9+1,0	p=0,5110
prematureo extremo	7 (1%)	4 (1%)	p=0,5813	1 (1%)	0	p=0,4058
muy prematureo	13 (2%)	8 (2%)		0	0	
rematureo moderado	15 (2%)	14 (3%)		2 (3%)	0	
prematureo tardío	66 (10%)	68 (13%)		7 (10%)	5 (9%)	
término	539 (84%)	428 (82%)		59 (86%)	52 (91%)	
Sexo de los bebés						
Mujer	326 (53%)	285 (55%)	p=0,5077	40 (61%)	32 (55%)	p=0,5947
Varón	293 (47%)	235 (45%)		25 (38%)	26 (44%)	
Peso al nacer	3075+580	3219+565	p<0,0001	3086+550	3364+482	p=0,0112
Peso bajo	104 (17%)	33 (7%)	p<0,0001	10 (15%)	3 (5%)	p=0,0083
Peso normal	462 (75%)	408 (82%)		54 (82%)	43 (77%)	
Peso alto	47 (8%)	59 (12%)		2 (3%)	10 (18%)	

significativa entre el promedio de semanas de gestación de TF y TEC de las pacientes de hasta 39 años. En cambio, comparando ambos grupos no se vieron diferencias respecto a la edad gestacional al nacer.

En 1262 nacimientos contamos con la información del sexo al nacer. De estos, 683 fueron mujeres y 579 varones (54% y 46%, estadísticamente diferente al comparar con una distribución 50:50; $p=0.0422$). Al analizar el sexo de los recién nacidos de acuerdo a transferencia fresco versus criopreservados por edad materna, vemos que se distribuyen de manera comparable.

En 1262 nacimientos contamos con la información del peso al nacer. De acuerdo a esto, tanto en las pacientes de hasta 39 años como en las de 40 años o más, el peso absoluto promedio al nacer es significativamente menor en TF que en TEC.

En 1235 pacientes se pudo recabar juntos el sexo, peso al nacer y la fecha de nacimiento. De acuerdo a estos tres parámetros, 150 recién nacidos tuvieron bajo peso, 967 normo peso y 118 peso alto al nacer (12%, 78% y 10% respectivamente). Al comparar la distribución del peso al nacer entre los grupos, se observa que tanto

en las pacientes de hasta 39 años como en las pacientes mayores, los niños nacidos por TF tienden a una mayor proporción de neonatos de peso bajo y a una menor proporción de neonatos de peso alto.

De acuerdo a estos resultados, las pacientes de hasta 39 años que realizaron TEC tuvieron un riesgo menor de tener niños de bajo peso (OR 0,3323; IC 0,2201 a 0,5015; $p<0.0001$) y un riesgo aumentado de tener de peso alto (OR 2,8046; IC 1,7492 a 4,4968; $p<0.0001$). Por su parte, las pacientes de 40 años o más que realizaron TEC fueron comparables en tener niños de bajo peso (OR 0,3170; IC 0,0827 a 1,2152; $p=0.0938$) y un riesgo aumentado de tener niños de peso alto (OR 6,9565; IC 1,4549 a 33,2631; $p=0.0151$) (Tablas 3 y 4).

Se analizaron las complicaciones surgidas durante el embarazo, donde si bien se observaron un bajo número de complicaciones para analizar la incidencia por patología, se observó en pacientes de hasta 39 años, un mayor número de pacientes con complicaciones en TF que en TEC, resultando ser estadísticamente significativa ($p=0,0355$). No se vio esta diferencia en pacientes de 40 años o más (Tabla 5). No

Tabla 3. Odds ratio de TEC respecto a TF en pacientes de hasta 39 años

	OR	CI	p
prematureo extremo	0,6983	0,2033 - 2,3985	$p=0,5684$
muy prematureo	0,7507	0,3088 - 1,8251	$p=0,5269$
prematureo moderado	1,1483	0,5491 - 2,4012	$p=0,7133$
prematureo tardío	1,3026	0,9085 - 1,8678	$p=0,1504$
término	0,8532	0,6269 - 1,1612	$p=0,3127$
Mujer	1,0900	0,8626 - 1,3773	$p=0,4703$
Varón	0,9174	0,7261 - 1,1592	$p=0,4703$
Peso bajo	0,3323	0,2201 - 0,5015	$p<0,0001$
Peso normal	1,2575	0,9334 - 1,6941	$p=0,1319$
Peso alto	2,8046	1,7492 - 4,4968	$p<0,0001$
Una o más complicaciones	0,6966	0,5031 - 0,9647	$p=0,0295$

se encontró en ninguna paciente complicaciones relacionadas con la placenta, ya sea placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta.

En las pacientes hasta 39 años con transferencia de embriones criopreservados se analizaron los resultados de acuerdo a si el ciclo fue natural o estimulado. Los porcentajes de peso al nacer bajo, normal y

alto fueron comparables entre estos grupos (respectivamente 5%, 83% y 13% y 4%, 86% y 10%; $p=0.8156$). En estos grupos, la proporción de pacientes con complicaciones fue respectivamente de 17% y 15%, estadísticamente comparables ($p=0.8194$).

También se analizaron en las pacientes jóvenes transferidas en fresco los resultados acorde al estradiol máximo. Se las

Tabla 4. Odds ratio de TEC respecto a TF en pacientes de 40 años o más

	OR	CI	p
Prematuro	0,5673	0,1821 - 1,7675	$p=0,3282$
Término	1,7627	0,5658 - 5,4919	$p=0,3282$
Mujer	0,7692	0,3747 - 1,5794	$p=0,4747$
Varón	1,3000	0,6332 - 2,6691	$p=0,4748$
Peso bajo	0,3170	0,0827 - 1,2152	$p=0,0938$
Peso normal	0,735	0,3046 - 1,7738	$p=0,4934$
Peso alto	6,9565	1,4549 - 33,2631	$p=0,0151$
Una o más complicaciones	1,3521	0,5296 - 3,4520	$p=0,5282$

Tabla 5. Complicaciones del embarazo

	Edad hasta 39 años			Edad 40 años o más		
	TF	TEC	p	TF	TEC	p
N	649	531		69	59	
Pacientes con una o más complicaciones	113 (17%)	68 (13%)	$p=0,0355$	10 (15%)	11(19%)	$p=0,6945$
Pacientes sin complicaciones	536 (83%)	463 (87%)		59 (85%)	48(81%)	
Incidencia / paciente(*)						
Diabetes gestacional	19 (2,9%)	19 (3,6%)		1 (1,4%)	5 (8,5%)	
E Hipertensivo de embarazo	42 (6,5%)	32 (6,0%)		3 (4,3%)	4 (6,8%)	
RCIU	22 (3,4%)	6 (1,1%)		1 (1,4%)	0	
R prematura membranas	11 (1,7%)	8 (1,5%)		3 (4,3%)	0	
colestasis	4 (0,6%)	2 (0,4%)		2 (2,9%)	1(1,7%)	
desprendimiento	7 (1,1%)	3 (0,6%)		0	0	
Otros	4 (0,6%)	2 (0,4%)		0	1(1,7%)	

(*) % pac/total pacientes (N bajo para comparar incidencia)

dividió en tres rangos de estradiol (E2 bajo: <1000, E2 medio: 1000 a <2000 y E2 elevado: 2000 o más). Los porcentajes de peso al nacer bajo, normal y alto fueron comparables: E2 bajo: 15%, E2 medio: 78% y 7%; 19%, 72% y 8%; E2 elevado: 17% 75% y 8% (p=0.5090). En estos grupos, la proporción de pacientes con complicaciones fue respectivamente de 20%, 17% y 14%, estadísticamente comparables (p=0.2775).

En las tablas 6 y 7 se detalla la información sobre muerte perinatal y anomalías congénitas de la población estudiada.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se intenta comparar los resultados perinatales y las complicaciones surgidas en los embarazos luego de transferencias en fresco o diferida. Si bien en la actualidad existe una tendencia de congelación total y transferencia em-

Tabla 6. Descripción de la información recabada sobre muerte perinatal en la población estudiada

Pacientes	muerte perinatal	edad gestacional	Causa
Hasta 39 años, TF	Muerte neonatal	25	Infarto de placenta.
		25	Placenta previa oclusiva hemorragia
		27	sin datos
		29	Insuficiencia placentaria
	Nacido muerto	36	malformaciones esqueleticas multiples
		23	muerte fetal inexplicada
		26	Ruptura de membranas
		26	alteraciones fenotipicas sindromicas (sin estudio)
		30	Sindrome de goldenhar severísimo
		37	sin datos
		32	Insuficiencia placentaria
35	RCIU , problemas genéticos		
Hasta 39 años, TEC	Muerte neonatal	25	sindrome de help
		31	ruptura de membranas, corioamnionitis
	Nacido muerto	23	ruptura de membrana, anomalías congénitas
		26	secuencia de potter, agenesia renal
40 años o más, TF	Muerte neonatal	-	-
	Nacido muerto	23	Ruptura de membranas.
40 años o más, TEC	Muerte neonatal	-	-
	Nacido muerto	-	-

brionaria diferida, habría que durante un ciclo de reproducción asistida de alta complejidad individualizar el tratamiento para cada paciente.

Entre las principales limitaciones de este estudio, se cuenta que los datos fueron recabados retrospectivamente de las historias clínicas, con lo que alguna complicación puede no haber estado registrada; el número bajo de casos y variabilidad poblacional para poder analizar la incidencia de las complicaciones. Además, ya que se

tiene la conducta clínica de diferir transferencias cuando hay una respuesta ovárica elevada, el grupo TF podría estar sesgado respecto a la incidencia de complicaciones debido a estados suprafisiológicos.

En nuestro trabajo se subdividió a las pacientes en dos grupos de acuerdo a la edad con el objetivo de evitar que las diferencias encontradas estuviesen relacionadas directamente con la edad materna, ya que se sabe que la edad constituye por sí sola un factor de riesgo independiente en

Tabla 7. Descripción de las anomalías genéticas y congénitas encontradas en los neonatos en la población estudiada

Pacientes	Anomalías congénitas
Hasta 39 años, TF	Muerte neonatal. Malformaciones esqueléticas múltiples Mortinato, alteraciones fenotípicas sindrómicas (sin estudio) Mortinato, síndrome de Goldenhar severísimo Mortinato. RCIU, problemas genéticos SD Catarata congénita Craneosinostosis membrana congénita en la laringe y hernia inguinal Retraso madurativo. Ductus arterioso persistente Retardo crecimiento, problemas para deglutir? Hipertensión pulmonar y malformación congénita de píloro Ventriculomegalia asimétrica izquierda leve y dacriocistocele derecha Malformación en el pabellón de la oreja Displasia renal izquierda (quístico) sin función. Retraso crecimiento. Déficit de hormona de crecimiento. Síndrome de Turner Malformación en intestino y ano. Comunicación interventricular
40 años o más, TEC	Autismo
Hasta 39 años, TF	Mortinato, fisura labial bilateral, fisura medial paladar, sindactilia, polidactilia, ... Mortinato, agenesia bilateral de riñones. Síndrome de Down Extrofia cloacal Displasia de válvula tricúspide. Bifurcación del pulgar de la mano derecha Plagiocefalia frontal. Obstrucción uréter derecho
40 años o más, TEC	Síndrome de Down Ectopía renal izquierda. Onfalocele cx cardíaca

la evolución y resultado del embarazo⁽¹⁶⁾.

Respecto al momento de finalización del embarazo vimos que existía una diferencia mínima pero significativa en las pacientes de menos de 39 años, resultando en partos de menor edad gestacional cuando eran transferidas con embriones criopreservados. Fueron comparables los grupos en lo que respecta a partos prematuros y prematuros extremos. Nuestros resultados no concuerdan con lo observado en un metanálisis del año 2018 donde se incluyeron veinticinco estudios y no se vieron diferencias significativas entre los grupos de TEC y TF en cuanto a partos prematuros o pretérmino (<37 semanas), pero sí en relación a los prematuros extremos (<28 semanas), donde la TEC mostraba una tasa más baja respecto a las TF⁽¹²⁾. Aflatoonian y cols. también encuentran más riesgo de prematuridad en TEC respecto a TF en gestaciones simples⁽¹⁷⁾.

El peso al nacer representa un importante marcador de la evolución del embarazo, de la salud fetal y es uno de los componentes más significativos de la morbimortalidad neonatal. Si bien la información publicada suele ser muy dispar y contradictoria, al analizar los datos de nuestras pacientes se observó que existe menor peso absoluto en los recién nacidos de TF respecto a las TEC. Y que en pacientes jóvenes en las TF existe una mayor proporción de niños con bajo peso al nacer ($p < 10$) respecto a las TEC.

Esto es comparable a lo reportado en un trabajo realizado por Aflatoonian y cols. en el año 2016, donde observaron que los recién nacidos de TF presentan menor peso al nacer y mayor proporción de neonatos pequeños para su edad gestacional⁽¹⁸⁾.

Al mismo resultado llega una revisión sistemática donde se vio que el peso al nacer de los bebés únicos nacidos luego de

la estrategia de congelación total presentaban mayor peso. Se ha informado de manera constante en diversas poblaciones de todo el mundo, incluidos Australia, Dinamarca, Finlandia, Japón, Noruega, Suecia y los Estados Unidos los bebés nacidos de embriones congelados tienen más riesgo de tener un exceso de peso y ser grandes para la edad gestacional (GEG) $> p90$. En un metanálisis donde se analizaron seis estudios que reportaron los niños nacidos GEG, se compararon los grupos de TEC versus TF y se observó riesgo aumentado de ser GEG para el grupo TEC (RR 1.58, 95% CI 1.31–1.90). Del mismo modo, en un análisis de todos los nacimientos únicos en Japón durante 2007–2008 (1,8 millones de nacimientos, incluidos casi 26,000 concebidos con FIV), Nakashima et al. informaron que entre los nacimientos a término, los bebés nacidos de embriones congelados tenían un peso al nacer significativamente mayor cada semana en comparación con los bebés nacidos de embriones frescos⁽¹⁹⁾.

En nuestras pacientes aquellas que realizaron TEC también tuvieron riesgo aumentado de tener niños de peso alto, tanto en pacientes hasta 39 años (OR 2,8046; IC 1,7492 a 4,4968; $p < 0.0001$) como de 40 años o más (OR 6,9565; IC 1,4549 a 33,2631; $p = 0.0151$).

En relación a las complicaciones del embarazo, la incidencia en nuestras pacientes fue relativamente baja como para poder comparar cada patología por separado. Pero al englobarse todas las complicaciones en conjunto, se vieron peores resultados y un número incrementado de las mismas en pacientes transferidas en fresco menores de 39 años. Sin embargo, no se vio esta diferencia en pacientes mayores de 40 años.

Existen numerosos estudios observa-

cionales que compararon los resultados obstétricos en embarazos únicos después de la transferencia de embriones congelados versus frescos, con resultados inconsistentes. Chen realizó un ensayo clínico aleatorizado en el año 2016 y observó una mayor tasa de preeclampsia en el grupo de embriones congelados⁽²⁰⁾. Al igual que un estudio observacional que mostró que la transferencia de embriones congelados se asoció con un mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo que las transferencias de embriones en fresco. Respecto a la diabetes mellitus gestacional y a la ruptura prematura de membranas en un metanálisis donde se analizaron cinco y tres estudios respectivamente, no se mostraron diferencias significativas entre embarazos a través de TEC y TF⁽¹²⁾.

En las transferencias diferidas el mejor método de preparación endometrial continúa siendo debatido. El objetivo principal de la preparación endometrial es la sincronización de la etapa de transferencia embrionaria con la de la receptividad endometrial. En nuestro trabajo se compararon

los resultados de las transferencias de embriones criopreservados respecto al tipo de ciclo utilizado, ya sea natural o artificial, y no se encontraron diferencias respecto al peso al nacer de los recién nacidos y a las complicaciones surgidas durante la gestación. Esto concuerda con una revisión realizada en el año 2018 donde se concluyó que no existe evidencia científica clara de que alguno de los dos métodos sea superior al otro⁽²²⁾.

Analizando las transferencias en fresco de acuerdo al valor de estradiol máximo alcanzado al momento de la punción tampoco vimos diferencias entre los grupos.

A pesar de que nuestro trabajo encuentra incidencia baja y diferencias leves en cuanto a complicaciones maternas, consideramos que es importante seguir registrando la información para reevaluar a futuro.

La mortalidad perinatal y las anomalías genéticas y congénitas solo se describen, son eventos que por su incidencia poblacional requieren número elevado de casos para comparar entre grupos.

REFERENCIAS

1. 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 Update* 2014;20: 808–821.
2. 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; 27: 695–700.
3. Maas K, Galkina E, Thornton K, Penzias AS, Sakkas D. No change in live birth-weight of IVF singleton deliveries over an 18-year period despite significant clinical and laboratory changes. *Hum Reprod* 2016; 31:1987–96.
4. Mariani G, Bellver J. Strategies to improve endometrial receptivity. *Rev. Iberoam. Fert Rep Hum*, 2017; 34; 9-20.
5. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2012; 97: 324–331.
6. Korosec S, Ban Frangez H, Verdenik I, Kladnik U, Kotar V, Virant-Klun I, et al. 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.
7. Labarta E, Martínez-Conejero J, Alamá P, Horcajadas J, Pellicer A, Simón C, et al. Endometrial receptivity is affected in women with high circulating progesterone levels at the end of the follicular phase: a functional genomics analysis. *Hum Reprod* 2011; 26(7): 1813-25.
8. Venetis C, Kolibianakis E, Bosdou J, Tarlatzis B. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013; 19(5): 433-57.
9. Wong KM, van Wely M, Mol F, Repping S, Mastenbroek S. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 3(3):CD011184
10. Celada P, Bosch E, De Los Santos M, Giles J, Pellicer A. Elective frozen embryo transfer does not improve reproductive outcome in normo-responder patients. *Proceedings of the 31st ESHRE Annual Meeting; 2015 June 14-7; Lisbon, Portugal.*
11. Pereira N, Rosenwaks Z. A fresh(er) perspective on frozen embryo transfers. *Fertil Steril*. 2016;106(2):257-258
12. Sha T., Yin X., Cheng W., Massey I.Y. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2018; 109 (2):330-342.
13. Shapiro B, Daneshmand S, Garner F, Aguirre M, Hudson C. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril*. 2014; 102(1): 3-9.
14. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad e Infancia. (2014). Recomendaciones para el manejo del embarazo y el recién nacido en los límites de la viabilidad.
15. Rodríguez SK, Vargas JJ, Romero Nayar LC. Peso al nacer según edad gestacional para recién nacidos del Hospital Público Materno Infantil de Salta Capital, Argentina en los años 2008 a 2016. *Revista Fasgo*. 2019; 2: 13-32.
16. Macías Villa Héctor Luis Guillermo, Moguel Hernández Alejandro, Iglesias Leboreiro José, Bernárdez Zapata Isabel, Braverman Bronstein Ariela. Edad materna avanzada como factor de riesgo perinatal y del recién nacido. *Acta méd*.
17. Aflatoonian A, Karimzadeh MA, Aflatoonian N, Tabibnejad N, Amir-Arjmand MH, Soleimani M, et al. Perinatal out-

- come in fresh versus frozen embryo transfer in ART cycles. *Int J Reprod Biomed* 2016;14:167-72.
18. Aflatoonian A, Karimzadeh MA, Aflatoonian N, Tabibnejad N, Amir-Arjmand MH, Soleimani M, et al. Perinatal outcome in fresh versus frozen embryo transfer in ART cycles. *Int J Reprod Biomed* 2016;14:167-72.
 19. Nakashima A, Araki R, Tani H, Ishihara O, Kuwahara A, Irahara M, et al. Implicaciones de las tecnologías de reproducción asistida en el peso al nacer a término único: un análisis de 25,777 niños en el registro nacional de reproducción asistida de Japón. *Fertil Steril*. 2013; 99 : 450-5.
 20. Chen ZJ, Shi Y, Sun Y, Zhang B, Liang X, Cao Y, et al. Fresh versus frozen embryos for infertility in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2016;375(6):523-33.
 21. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: a cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015;30:1724-1731.
 22. Programación del endometrio para la transferencia diferida de embriones criopreservados: reemplazo hormonal versus ciclos naturales modificados Groenewoud ER, Cohlen BJ, Macklon NS. *Fertility and Sterility* 2018;109 (5): 768-774.