



Ha publicado

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, and Xia J
Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in
multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies
Fertil Steril_ 2015;103: 1492–508

RESUMEN ORIGINAL

Objective

To provide an up-to-date comparison of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes of multiple pregnancies generated with assisted reproductive technology (ART) vs. spontaneous conception.

Design

Meta-analysis.

Setting

University-affiliated teaching hospital.

Patient(s)

Multiple pregnancies conceived by ART or naturally.

Intervention(s)

Searches through October 2014 were conducted on PubMed, Google Scholar, Cochrane Libraries, China Biology Medicine disc, Chinese Scientific Journals Fulltext Database, China National Knowledge Infrastructure, and Wanfang Data, to identify studies that met prestated inclusion criteria. Either a fixed- or a random-effects model was used to calculate the overall combined risk estimates. Subgroup analysis was performed to explore potential heterogeneity moderators.

Main Outcome Measure(s)

Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes.

Result(s)

Thirty-nine cohort studies involving 146,008 multiple births were included in the meta-analysis. Multiple pregnancies from ART were associated with a higher risk of premature rupture of membranes (relative risk [RR] = 1.20, 95% confidence interval [CI]: 1.05–1.37; I² = 15%); pregnancy-induced hypertension (RR = 1.11, 95% CI: 1.04–1.19; I² = 6%); gestational diabetes mellitus (RR = 1.78, 95% CI: 1.25–2.55; I² = 42%); preterm birth (RR = 1.08, 95% CI: 1.03–1.14; I² = 83%); very preterm birth (RR = 1.18, 95% CI: 1.04–1.34; I² = 79%); low birth weight (RR = 1.04, 95% CI: 1.01–1.07; I² = 47%); very low birth weight (RR = 1.13, 95% CI: 1.01–1.25; I² = 62%); and congenital malformation (RR = 1.11, 95% CI: 1.02–1.22; I² = 30%). The relevant heterogeneity moderators have been identified by subgroup analysis. Sensitivity analysis yielded similar results. No evidence of publication bias was observed.

Conclusion(s)

Although the role of potential bias and evidence of heterogeneity should be carefully evaluated, the present study suggests that multiple pregnancies generated via ART, vs. spontaneous conception, are associated with higher risks of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes. Further research is needed to determine which aspect of ART poses the most risk and how this risk can be minimized.

TRADUCCIÓN Y COMENTARIOS

Un grupo de trabajo constituido por investigadores de distintas instituciones de la República Popular China (Unidad de salud materno-infantil de la Universidad de Hunan, Laboratorio de Genética Médica, de la Universidad Centro-Sur y Departamento de Epidemiología y Estadísticas de Salud de la Universidad Centro-Sur) ofrecen los resultados del metanálisis de complicaciones y resultados adversos de las gestaciones múltiples originadas por técnicas de reproducción asistida, comparándolos con los de gestaciones naturales.

En su introducción, los autores señalan distintos hechos de interés:

- a) que una de las consecuencias de la difusión de las técnicas de reproducción asistida (RA) es el progresivo aumento de la incidencia de partos dobles, triples o de mayor entidad, debido a la transferencia de excesivo número de embriones como forma de incrementar las posibilidades de embarazo con unas técnicas que no son baratas y que, en ocasiones, obligan a importantes sacrificios.
- b) que según el informe de los 31.582 partos registrados tras RA en USA del año 2000 el 44,5% fueron dobles, el 9,3% fueron triples y el 0,6% fueron múltiples de mayor entidad (1). Así mismo, en Europa el 26,3% de los partos tras FIV o ICSI fueron múltiples (2).
- c) que los riesgos obstétricos son más frecuentes en las gestaciones múltiples que en las de feto único y que los metanálisis demuestran que los fetos únicos resultado de técnicas de RA presentan peor pronóstico perinatal que los concebidos espontáneamente.
- d) que no está claro si las gestaciones múltiples originadas tras RA presentan o no mayores riesgos obstétricos que las originadas espontáneamente.

Por estas razones se proponen realizar el presente estudio, un metanálisis de estudios de cohortes, obteniendo una comparación actualizada de las complicaciones y resultados adversos de las gestaciones múltiples resultantes de FIV o ICSI y las resultantes de concepciones espontáneas.

Hace ya más de una década que se viene insistiendo en que debe disminuirse el número de embriones en la transferencia, que se afirma que la transferencia de dos embriones no disminuye las posibilidades de embarazo y sí la tasa de múltiples y las complicaciones que de ellas se derivan. Se insiste en que la transferencia selectiva de un solo embrión en casos favorables debería ser la conducta a seguir.

La erradicación de triples y la disminución de dobles debería ser un objetivo a alcanzar por todo centro, como forma de minimizar los problemas pre y postnatales que constituyen una lacra de la reproducción asistida.

Métodología

Inicialmente recuperaron 3.517 artículos de 7 bases de datos electrónicas; la mayor parte de ellos fueron descartados en un primer análisis de resúmenes y títulos porque estaban duplicados, se trataba de revisiones, no incluían información de resultados, no se trataba de estudios de cohortes o no fueron relevantes para el análisis pretendido.

Finalmente, 39 estudios fueron incluidos en el metanálisis. El metanálisis se hizo de acuerdo con las guías de metanálisis de estudios observacionales en epidemiología (35)

Datos de interés (resultados)

Los datos de interés fueron las complicaciones del embarazo (hemorragia ante o post-parto, placenta previa, abrupcio de placenta, rotura premature de membranas, hipertensión gravídica, diabetes gestacional, anemia gestacional, oligoamnios y polhidramnios) y los resultados adversos del parto (parto prematuro (<37 semanas), parto inmaduro (<32 semanas), bajo peso al nacimiento (<2.500 g), muy bajo peso al nacimiento (<1.500 g), pequeño para edad gestacional (<10%), mortalidad perinatal, malformaciones congénitas, síndrome de distrés respiratorio neonatal y déficit de crecimiento intrauterino.

Criterios de selección

Fueron incluidos estudios que

- Redactados en inglés o en chino
- Diseño de estudio prospectivo o retrospectivo de cohortes
- Comparaban riesgos obstétricos de gestaciones TRA y espontáneas
- Usaron FIV o ICSI como factor de exposición de interés
- Tuvieron como resultado de interés las complicaciones del embarazo y los resultados adversos del parto
- Informaban del riesgo relativo y la odd ratio con límite de confianza de 95% o los datos para calcularlo

Extracción de datos y control de calidad

Los datos fueron extraídos utilizando impresos expofeso, incluyendo autor, año de publicación, características de cada estudio, región geográfica, fuente, etc. Los datos relativos a inducción de ovulación e inseminación (IIU) fueron incluidos en el grupo de concepción espontánea. La pluralidad fue consignada como gemelos o resto de múltiples agrupados.

Fueron utilizadas herramientas (Newcastle-Otawa scale) para valorar la calidad de los estudios (3).

Fue realizado un cuidadoso estudio estadístico y se consideró la existencia de diferencias cuando $p < 0.05$.

Resultados

Fueron incluidos 146.008 nacimientos múltiples, publicados entre 1997 y 2014, de los cuales 38.053 fueron tras RA y 107 955 fueron concepciones espontáneas. De ellos, 19 estudios se produjeron en Asia, 14 en Europa, 4 en Australia, 1 en USA y 1 en Canadá.

Son revisadas las distintas complicaciones y los distintos resultados adversos:

- Hemorragia ante y postparto. Solo 1 estudio informó sobre hemorragia anteparto. De 10 estudios reportando hemorragia postparto, en 7 hubo asociación con RA pero solo 1 mostró significación estadística. Sin diferencia en el RR de hemorragia postparto entre RA y concepción espontánea.
- Placenta previa, abrupcio y rotura premature de membranas. Solo 1 estudio mostró asociación positiva significativa entre RA y riesgo de placenta previa.

Tres estudios mostraron asociación positiva entre RA y riesgo de abrupcio pero en ninguno hubo significación estadística.

De 11 estudios mostrando rotura prematura de membranas, 3 mostraron asociación positiva significativa entre RA y riesgo de rotura prematura de membranas.

Al comparar gestaciones por RA y gestaciones espontáneas, el riesgo de placenta previa y el de abrupcio fueron similares pero las gestaciones por RA mostraron un riesgo de rotura prematura de membrana significativamente aumentado.

- Hipertensión gravídica y diabetes gestacional. Ocho estudios mostraron una asociación positiva entre RA e hipertensión gravídica, alcanzando significación estadística en dos de ellos.

Dos estudios sugirieron una asociación positiva entre RA y riesgo de diabetes gestacional.

Las gestaciones múltiples generadas mediante RA presentaron un riesgo significativamente aumentado de hipertensión gravídica y de diabetes gestacional al compararlas con las gestaciones múltiples espontáneas.

- Anemia gravídica. Dos estudios mostraron una asociación positiva significativa entre RA y anemia gravídica.

No fueron apreciadas diferencias significativas en cuanto al riesgo de padecer anemia gravídica entre las gestaciones múltiples por RA y las múltiples espontáneas.

- Partos prematuros e inmaduros. Diez estudios mostraron asociación positiva entre múltiples tras RA y parto prematuro y 8 estudios la mostraron entre múltiples tras RA y parto inmaduro. Comparadas las gestaciones múltiples tras RA con las espontáneas, las generadas mediante RA presentaron mayor riesgo de prematuridad e inmadurez que las espontáneas.
- Bajo peso y muy bajo peso. Tanto bajo peso como muy bajo peso mostraron en una serie de estudios asociación positiva con RA. El riesgo de presenta bajo peso o muy bajo peso fue muy superior en los múltiples tras RA que en los múltiples espontáneos.
- Retardo de desarrollo intrauterino y pequeñez para la edad gestacional. No se observaron diferencias significativas al comparar el riesgo de retardo de crecimiento intrauterino y el de pequeñez para la edad gestacional entre las gestaciones múltiples tras RA y espontáneas.
- Malformaciones congénitas. Las gestaciones multiples tras RA conllevaron mayor riesgo de alteraciones congénitas que las espontáneamente concebidas,
- La mortalidad perinatal y el distrés respiratorio neonatal. El riesgo de padecer estos trastornos no mostró diferencias significativas al compararlo con el presentado por las gestaciones espontáneas.

Discusión

Los hallazgos del presente estudio muestran que, comparadas con las gestaciones múltiples espontáneas, las gestaciones múltiples tras RA muestran un riesgo significativamente aumentado de una serie de trastornos: 20% para rotura prematura de membranas, 11% para hipertensión gravídica, 78% para diabetes gestacional, 8% para parto prematuro, 18% para parto inmaduro, 4% para bajo peso al nacimiento, 13% para muy bajo peso al nacimiento y 11% para alteraciones congénitas. Sin embargo, estos resultados merecen ser confirmados en estudios más amplios; además, solo el 41% de los estudios incluidos en el metanálisis fueron de gran calidad metodológica.

La idea de que el pronóstico de las gestaciones obtenidas mediante RA es peor que el de las gestaciones espontáneas puede deberse, en parte, al gran porcentaje de gestaciones múltiples y por esta razón la política del transfer (TRF) electivo de un solo embrión gana adeptos.

Sin embargo, algunos estudios mostraron que los fetos únicos concebidos por RA presentan un riesgo aumentado de complicaciones obstétricas y perinatales (hipertensión, hemorragia anteparto, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, etc), lo que se ha confirmado en metanálisis.

Los resultados al comparar gestaciones múltiples tras RA con gestaciones múltiples espontáneas han sido contradictorios en diferentes estudios. Estas contradicciones presentes en la literatura pueden ser atribuidas a diferencias metodológicas y en el manejo de las gestaciones múltiples.

El presente estudio incluye un elevado número de sujetos, alcanzando la suficiente potencia estadística. Aunque el papel de sesgos potenciales y cierta heterogeneidad deben ser evaluados, este estudio muestra que las gestaciones múltiples generadas

mediante RA conllevan un aumento del riesgo de rotura prematura de membranas, hipertensión gravídica, diabetes gestacional, parto prematuro e inmaduro, bajo y muy bajo peso al nacimiento.

Referencia bibliográficas de interés

1. Reynolds M, Schieve L, Martin J, Jeng G, Macaluso M. Trends in multiple births conceived using assisted reproductive technology, United States, 1997-2000. *Pediatrics*. 2003;111:1159 - 62.
2. Nygren K, Andersen A. Assisted reproductive technology in Europe, 1999. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2002;17:3260 - 74.
3. Newcastle-Ottawa scale. https://en.wikipedia.org/wiki/Newcastle%E2%80%93Ottawa_scale [Internet].

Comentario

Dr. Alberto Romeu