



Ha publicado

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Ozgur K, Berkkanoğlu M, Bulut H, Humaidan P, Coetzee K.
Perinatal outcomes after fresh versus vitrified-warmed blastocyst transfer: retrospective analysis.
Fertil Steril. 2015;104:899 - 907.

ORIGINAL SUMMARY

Objective: To investigate the possible effect of controlled ovarian stimulation on the perinatal outcomes of assisted reproductive technology pregnancies, by comparing the outcomes from fresh ET with frozen ET (FET) with blastocysts of similar quality.

Design: Retrospective observational study.

Setting: Private fertility center.

Patient(s): Seven hundred eighty-four fresh transfers and 382 vitrified-warmed double blastocyst transfers.

Intervention(s): None.

Main Outcome Measure(s): Miscarriage, perinatal mortality, preterm delivery, live birth, live-birth weights, and gestational age of live births.

Result(s): FET resulted in higher implantation rates (51.5% vs. 40.6%), higher live-birth rates per transfer (56.8% vs. 44.3%), and lower ectopic pregnancy rates (0.32% vs. 1.80%). FET pregnancies also had higher day 14 bhCG levels per implantation (148.2 vs. 176.2 IU/L) and higher infant birth weights (singletons D109.4 g, twins D124 g). Female infants benefitted the most in terms of birth weight.

Miscarriage, premature delivery, perinatal morbidity, and live birth per pregnancy were all non significantly different between fresh ET and FET.

Conclusion(s): Clinically significant differences between the peri-implantation and perinatal outcomes of fresh ET and FET suggest better endometrial receptivity and placentation in FET cycles.

TRADUCCIÓN Y COMENTARIOS

La publicación que se comenta ha sido publicada por un grupo de autores que desarrollan su trabajo en un centro privado de reproducción asistida situado en Antalya (Turquía), con la colaboración de Peter Humadian, director de la Fertility Clinic, del Hospital Universitario de Odense, Dinamarca.

Introducción

Argumentan estos autores en su introducción que la transferencia embrionaria en fresco tras una estimulación ovárica controlada se asocia, según algunos estudios, a un relativamente bajo nivel de implantación, a un aumento de riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y al riesgo de complicaciones y problemas perinatales de salud, si se compara con las gestaciones espontáneas.

Señalan que estas observaciones fueron atribuidas a la incidencia aumentada de gestaciones múltiples pero que, en la actualidad, incluso los fetos únicos presentan un incremento de riesgo de parto pretérmino, morbilidad y mortalidad (1).

Otras circunstancias son de interés para los autores:

- El aumento de las transferencias de un solo embrión y la necesidad subsiguiente de desarrollar estrategias para mantener razonables tasas de gestación.
- El aumento de la criopreservación de embriones y la transferencia de los embriones criopreservados.
- El hecho de que las tasas acumulativas de gestación tras la transferencia de un embrión único seguida de la transferencia de criopreservados igualan a las observadas tras la transferencia de múltiples embriones.
- Los progresos de la criopreservación, en particular la vitrificación, con mejores tasas de supervivencia y gestación tras la transferencia de embriones descongelados (2), en particular de blastocistos (3).
- Los resultados de embarazo y parto están relacionados con factores maternos como edad, paridad, causa y duración de la esterilidad y con factores de la TRA, tales como la estimulación ovárica y las técnicas de cultivo embrionario.
- La estimulación ovárica, en particular la inducción de la maduración ovocitaria, tiene gran importancia puesto que determina el ambiente hormonal de la fase lútea inicial, trascendental para la implantación y la placentación (4).

Los efectos adversos de la estimulación ovárica pueden ser evitados no realizando la transferencia, criopreservando todos los embriones y transfiriéndolos en otro ciclo subsiguiente, tanto natural como sustituido. Se contaría así con condiciones intrauterinas fisiológicas que pueden ser beneficiosas para implantación y placentación

- Recientes estudios comparativos muestran que los nacidos tras transferencias de embriones criopreservados presentan mejores características que los procedentes de transferencias en fresco (5); en particular, el peso al nacimiento y la tasa de nacimientos pretérmino, similares a los observados en gestaciones espontáneas.

La transferencia de blastocistos vitrificados podría no ser beneficiosa si la vitrificación comprometiera de alguna forma la viabilidad de los blastocistos.

En este contexto, el estudio se realiza con el propósito de investigar cuál de las dos estrategias (transferencia de blastocistos en fresco o transferencia de blastocistos desvitrificados) podría proporcionar los mejores resultados implantatorios y perinatales.

Material y métodos

Estudio retrospectivo observacional que compara los resultados tanto de la implantación como perinatales de las transferencias de dos blastocistos en fresco con la de dos blastocistos desvitrificados, realizadas entre enero 2012 y diciembre 2013.

Los datos fueron extraídos de la base de datos del centro de forma que una paciente estuviera incluida **una sola vez por grupo**; no obstante, 42 pacientes fueron incluidas en ambos grupos.

Para ser incluidas en el estudio los ciclos en fresco debían haber producido al menos dos blastocistos (día 5) de buena calidad y los ciclos vitrificados contar con al menos dos blastocistos (día 5) supervivientes y de buena calidad; fueron así incluidos 821 ciclos en fresco y 421 ciclos vitrificados.

Estimulación ovárica y cultivo embrionario

En todos los ciclos se utilizó un antagonista (Cetrotide, Serono) y se estimuló con FSHr (Gonal. Merck Serono) y hMG (Menopur, Ferring) para la estimulación y un agonista (Triptorelina, Ferring; Decapeptyl, Ipsen en España) o hCG (Ovitrelle, Merck Serono) para inducir la ovulación.

Se practicó una punción vaginal ecoguiada 36 horas después de inducir la ovulación.

En todos los casos se practicó ICSI.

Se utilizó Sydney (COOK Medical, Sydney IVF) como medio de cultivo, en microgotas bajo aceite mineral, con 6 % de CO₂ y 5 % de O₂, a 37° C. Se cultivó hasta 5 días post-punción.

Los blastocistos fueron clasificados de acuerdo con el sistema de Gardner y Schoolcraft (6).

Vitrificación y descongelación de blastocistos

Los blastocistos fueron vitrificados, de dos en dos, en contenedores abiertos Cryotop® utilizando el medio comercial Kitazato. Para la transferencia de estos blastocistos se desvitrificaron, por paciente, tantos Cryotop® como fuera necesario para conseguir dos embriones viables.

La tasa de supervivencia de blastocistos fue del 96,1 %, Todos los blastocistos viables fueron transferidos o revitrificados. Los blastocistos desvitrificados fueron valorados en cuanto a su supervivencia y, después de un periodo de equilibración de 2 horas, se valoró su morfología, lo que sirvió para su selección en los ciclos de transferencia de congelados.

Programación de TRF de congelados. TRF de blastocistos. Apoyo de fase lútea

La transferencia de embriones desvitrificados se programó mediante la administración de anticonceptivos, seguida de ciclos sustituidos con estrógenos y progesterona. La progesterona (Crinone®, Merck) se administró si, en el día 14, el espesor endometrial ecográfico fue mayor de 7 mm y el nivel circulante de progesterona fue inferior a 2 mg/mL. En estas condiciones, se administró la progesterona y se realizó la transferencia el sexto día de progesterona.

La transferencia embrionaria fue ecoguiada, utilizándose un catéter de Wallace.

La fase lútea fue apoyada, tanto en los ciclos en fresco como en los ciclos sustituidos, con 6 mg/día de estrógenos (Estrofen, Novo Nordisk) y dos aplicaciones/día de Progesterona (Crinone 8 %, Merck), que se mantuvo hasta la semana 9 en caso de gestación.

Medida de resultados

Se hicieron de acuerdo con las definiciones siguientes:

- Aborto bioquímico: elevación de β hCG (>30 UI) 14 días después de hCG y posterior disminución (<5 UI/L) antes de 6 semanas de gestación.
- Gestación clínica: gestación con latido fetal ecográfico a las 6-8 semanas
- Gestación ectópica: gestación con saco gestacional extrauterino (ecografía o laparoscopia)
- Gestación monocorial: gestación con dos latidos cardiacos en un solo saco amniótico en la ecografía
- Aborto: pérdida gestacional espontánea antes de la semana 20 de embarazo
- Mortinato: nacimiento de feto muerto después de la semana 20 de embarazo

-
- Gran prematuro: feto nacido antes de la semana 32 de embarazo
 - Prematuro: Feto nacido después de la semana 32 y antes de la semana 37 de embarazo
 - Nacido vivo: feto nacido vivo después de la semana 20 que sobrevive al menos 7 días
 - Los partos gemelares fueron contabilizados como un nacimiento
 - Bajo peso al nacimiento: nacido vivo con menos de 2 500 g de peso
 - Muy bajo peso al nacimiento: nacido vivo con menos de 1 500 g de peso

La atención obstétrica de las pacientes fue llevada a cabo por obstetras ajenos a la clínica.

Las tasas presentadas en los resultados fueron calculadas por transferencia o por gestación, según procediera y las de implantación en función de los blastocistos transferidos. La edad gestacional fue calculada como el número de días (en semanas) desde el día del transfer al día del parto más 20 días.

Análisis estadístico

Realizado con el programa MedCalc 13.0.6.

Estadística descriptiva (medias, desviación típica y porcentajes); test t de student para muestras independientes, test de χ^2 y test exacto de Fisher fueron utilizados para determinar la existencia de diferencias significativas entre grupos. Se consideró significativo $p < 0,5$.

Resultados

Inicialmente incluidos 821 ciclos en fresco y 421 ciclos congelados. Tasas de gestación: 64,6 % y 81,7 %, respectivamente.

Por datos incompletos, la muestra analizada se redujo a 784 ciclos frescos y 382 ciclos congelados. En esta muestra, la tasa de gestación de los ciclos frescos (63,6 %) fue significativamente menor ($p < .0001$) que la de los ciclos congelados (83,7 %).

No se observó diferencias al comparar los datos demográficos de las pacientes: edad, duración de la esterilidad, índice de masa corporal y paridad, variables que pueden ser predictivas de gestación.

La prevalencia de las distintas causas de esterilidad tampoco mostró diferencias entre los grupos.

La hiperestimulación ovárica, factor de riesgo para un resultado perinatal se produjo en solo el 1,15 % de los ciclos en fresco.

El recuento de folículos antrales (RFA) mostró diferencias significativas ($p < .0001$) entre los grupos, siendo menor en los ciclos en fresco.

Resultados peri-implantatorios

El grosor endometrial, medido en torno al día de hCG en los ciclos en fresco y en el día 14 de la administración de estrógenos en los ciclos congelados, no mostró diferencias significativas.

La tasa de implantación de blastocistos fue significativamente menor ($p < .0001$) en los ciclos en fresco que en los ciclos congelados (40,6 % vs 51,5 %), lo que contribuyó a una significativamente menor ($p < .0001$) tasa de gestación clínica en aquél (54,7 % vs 70,7 %).

Significativamente ($p < .0001$) reducidos niveles de β hCG (día 14) fueron observados en los ciclos en fresco, incluso cuando fueron separados en gestaciones de feto único y dobles.

La tasa de abortos bioquímicos (8,02 % vs 8,86 %) y la de gestaciones dobles monocoriales (2,61 % vs 2,53 %) fueron similares en ambos grupos. El riesgo de embarazo ectópico fue clínicamente significativo en el grupo de transferencias en fresco (1,8 % vs 0,32 %).

Resultados perinatales

Las tasas de gestación doble por transferencia fueron similares en ambos grupos: 26,5 % en fresco y 32 % en congelados.

Tasa de aborto, mortinato, prematuridad y gran prematuridad, nacidos vivos por gestación y edad gestacional al nacimiento fueron similares en ambos grupos.

La tasa de nacidos vivos por gestación fueron 83,4 % y 85,7 % para los fetos únicos y 87,1 % y 83,1 % para los gemelares. En cambio, la tasa de nacidos vivos por transferencia fue significativamente más baja para los ciclos en fresco (44,3 %) que para los congelados (56,8 %).

El ratio hombre/mujer de los nacidos vivos fue de 1/0,95 en los ciclos frescos y 1/0,93 en los ciclos congelados.

Peso al nacimiento

Globalmente, el peso al nacimiento de los ciclos en fresco fue significativamente menor para los ciclos en fresco (3 113 g) que para los ciclos congelados (3 223 g) con feto único y 2 230 g y 2 354 g, respectivamente para los gemelares.

Analizadas estas diferencias de peso de acuerdo con la edad gestacional, se observó que eran tanto mayores conforme avanzaba la edad gestacional.

Subanálisis

Agrupando el peso al nacimiento en función del sexo, se observó que el de los hombres era significativamente mayor que el de las mujeres de los ciclos en fresco, tanto en los partos de feto único como en los partos dobles. En contraste, el peso al nacimiento de hombres y mujeres de ciclos congelados fueron similares, tanto en el caso de fetos únicos como de gemelares.

Tanto el peso de hombres como el de mujeres de los ciclos frescos fue menor que el de los ciclos congelados. Las diferencias de peso se reflejaron también en los niveles circulantes de β hCG, superiores en los ciclos congelados.

Seleccionando los ciclos en que al menos un blastocisto grado 5 de expansión y repitiendo el análisis comparativo, se mantuvieron los resultados peri-implantacionales y perinatales; en este caso, la tasa de ectópicos en los ciclos congelados fue 0 % (1,55 % en los ciclos en fresco).

En los ciclos de TRF en fresco el RFA fue significativamente menor y también lo fue el número de ovocitos recuperados. Seleccionando los ciclos en que el RFA estuvo entre 12 y 30, se mantuvo la diferencia, aunque fue menor. Los resultados peri-implantacionales fueron similares a los de análisis del conjunto.

Discusión

Han sido examinados los resultados periimplantatorios y perinatales de niños concebidos mediante la transferencia de blastocistos de buena calidad, tanto frescos como vitrificados/descongelados.

Han sido utilizados solo blastocistos del día 5 y al menos uno con grado de expansión R3 con el fin de reducir el posible efecto que una asincronía embrión/endometrio podría tener en las transferencias en fresco.

Los principales resultados del estudio mostraron que los ciclos de congelados presentaban mayores tasas de implantación, tasas de nacidos vivos, pesos al nacimiento (para únicos y gemelares) y menor tasa de gestaciones ectópicas.

Las diferencias de peso al nacimiento fueron mayores para nacidos mujer que para nacidos hombre: 190 g para mujeres y 41 g para hombres, ambos nacidos únicos.

El análisis comparativo también mostró que aborto, parto pretérmino y morbilidad perinatal, tanto en simples como en gemelares fueron similares entre ciclos frescos y congelados.

El análisis sugiere que las condiciones periimplantacionales pueden jugar un importante papel en las diferencias observadas entre ciclos frescos y congelados.

Los hallazgos del estudio (tasa de implantación de los blastocistos, nivel de β hCG por latido fetal) sugieren que las condiciones peri-implantatorias pueden jugar un importante papel.

Considerando que los blastocistos transferidos fueron de similar calidad, los hallazgos apoyan la presunción de que una fase lútea temprana más fisiológica incrementa las posibilidades de implantación y mejora la placentación inicial y la embriogénesis y, como consecuencia, el desarrollo fetal, como parece confirmarse por el peso al nacimiento observado en los ciclos en fresco y congelados, tanto en fetos únicos como gemelares.

En las transferencias en fresco los niveles suprafisiológicos de hormonas consecuencia de la estimulación ovárica pueden afectar adversamente distintos aspectos de la concepción, tales como las funciones perifolicular, periovulatoria y perimplantacional y el desarrollo (7, 8).

En estudios previos se observa que niveles elevados de estradiol y progesterona se asocian a un aumento del riesgo de presentar complicaciones, sobre todo de la placentación, como placenta previa, hipertensión gravídica, rotura prematura de membranas y retardo del desarrollo fetal.

Por otra parte, recientes estudios han mostrado que avances en la criopreservación han mejorado supervivencia e implantación embrionarias sin aumentar a corto plazo los riesgos de salud de los nacidos (9).

Una vez confirmado el latido cardiaco, los resultados perinatales fueron similares tras la TRF en fresco y tras la TRF de vitrificados.

Los resultados de este estudio pueden ser comparados con el de LI y cols (9) y el de Ishihara y cols (10). Aunque existen diferencias entre uno y otros como la edad de las pacientes y una mayor diferencia en la tasa de gestación clínica a favor de la TRF de congelados, todos informaron resultados comparativos similares.

Han sido publicados otros estudios en que se compara los resultados de transferencias en fresco y tras congelación. A pesar de que en otros estudios han sido a menudo utilizados procedimientos y tecnologías heterogéneas, los resultados comunicados han sido consistentes con la reducción en las TRF de congelados de los riesgos de parto prematuro y muy prematuro, bajo peso al nacimiento, feto pequeño para la edad, elevado peso al nacimiento, feto grande para la edad, macrosomía, mortalidad perinatal y gestación prolongada, en comparación con las TRF en fresco (11, 12).

Las diferencias se mantuvieron después de ajustar para variables de confusión como tiempo de esterilidad, edad materna, paridad, año de nacimiento, sexo y orden de nacimiento.

El aspecto de importancia clínica observado ha sido la posible asociación entre placentación y factores determinantes del desarrollo fetal y la observación de que estos aspectos mejoraron en la transferencia de congelados.

Otra diferencia importante entre los resultados gestacionales de ciclos en fresco y congelados es el menor riesgo de ectópico en los ciclos congelados, concordante con otro estudio reciente (13), de baja incidencia en este estudio quizá porque solo fueron transferidos blastocistos.

La realización del estudio en un solo centro constituye una limitación, aunque aporta uniformidad a los procedimientos.

Los dos grupos fueron afectados por solo dos variables de confusión; la estimulación ovárica y la criopreservación de blastocistos. Suficiente evidencia confirma que la estimulación ovárica supone efectos adversos sobre la fase lútea temprana y, en consecuencia, como se aprecia en el estudio, sobre la embriogénesis. Las manipulaciones *in vitro* y la criopreservación podría también afectar el desarrollo embrionario y el crecimiento fetal intrauterino.

En conclusión, este estudio ha mostrado que la transferencia de embriones criopreservados proporciona mejores resultados de embarazo, implantación y, posiblemente, de desarrollo fetal, comparado con la transferencia de embriones en fresco. Esto sugiere mejores receptividad endometrial y placentación en los ciclos de congelados.

Como quiera que malos resultados perinatales se relacionan con mayor morbilidad de los nacidos, nuevos estudios son vitales para investigar las causas y los mecanismos implicados en modificaciones epigenéticas que se producen a través de las técnicas de reproducción asistida (TRA), puesto que el objetivo fundamental de las TRA es el nacimiento de fetos sanos.

REFERENCIAS CONSIDERADAS DE INTERÉS POR EL EDITOR

1. Pinborg A, Wennerholm U, Romundstad L, Loft A, Aittomaki K, Söderström-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;19:87 - 104.
2. Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril*. 2015;103:1190 - 3.
3. Zhu D, J Z, Cao S, Zhang J, Heng B, Huang M, et al. 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.
4. Humaidan P, Papanikolaou E, Kyrou D, Alsbjerg B, Polyzos N, Devroey P, et al. The luteal phase after GnRH-agonist triggering of ovulation: present and future perspectives. *Reprod Biomed Online*. 2012;24:134 - 41.
5. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen A, Rasmussen S, Andersen A. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil Steril*. 2010;94:1320 - 7.
6. Gardner D, Schoolcraft W. Culture and transfer of human blastocysts. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1999;11:307 - 11.
7. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril*. 2012;97:1321 - 7.
8. 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 Online*. 2010;21:331 - 7.
9. Li Z, Wang Y, Ledger W, Edgar D, Sullivan E. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2014;29:2794 - 801.
10. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson G. 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;101:128 - 33.
11. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod*. 2012;27:1343 - 50.
12. Wennerholm U, Henningsen A, Romundstad L, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2013;28:2545 - 53.
13. Huang B, Hu D, Qian K, Ai J, Li Y, Jin L, et al. Is frozen embryo transfer cycle associated with a significantly lower incidence of ectopic pregnancy? An analysis of more than 30,000 cycles. *Fertil Steril*. 2014;102:1345 - 9.

LOCALIZADORES DE LAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RESEÑADAS (HIPERVÍNCULOS)

1. <http://humupd.oxfordjournals.org/content/19/2/87.full.pdf+html>
2. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Roque%5BAuthor%20-%20First%5D\)%20AND%20\(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D\)\)%20AND%20\(%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Roque%5BAuthor%20-%20First%5D)%20AND%20(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D))%20AND%20(%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315339>
4. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Humaidan%5BAuthor%20-%20First%5D\)%20AND%20\(%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)\)%20AND%20%22Reproductive%20biomedicine%20online%22%5BJournal%5D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Humaidan%5BAuthor%20-%20First%5D)%20AND%20(%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D))%20AND%20%22Reproductive%20biomedicine%20online%22%5BJournal%5D)
5. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Pinborg%5BAuthor%20-%20First%5D\)%20AND%20\(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D\)\)%20AND%20\(%222010%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222010%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Pinborg%5BAuthor%20-%20First%5D)%20AND%20(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D))%20AND%20(%222010%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222010%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
6. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Gardner%5BAuthor%20-%20First%5D\)%20AND%20%22Current%20opinion%20in%20obstetrics%20%26%20gynecology%22%5BJournal%5D\)%20AND%20\(%221999%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%221999%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Gardner%5BAuthor%20-%20First%5D)%20AND%20%22Current%20opinion%20in%20obstetrics%20%26%20gynecology%22%5BJournal%5D)%20AND%20(%221999%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%221999%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494924>
8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20688571>
9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316444>
10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24268706>
11. <http://humrep.oxfordjournals.org/cotent/27/5/1343.long>
12. <http://humrep.oxfordjournals.org/cnent/28/9/2545.long>
13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25241365>

COMENTARIOS DEL EDITOR

Algunas razones me han llevado a seleccionar esta publicación para comentarla en la Revista Iberoamericana. Ante todo, el hecho de que, durante los últimos años, es creciente el número de publicaciones en las que se analiza y compara el resultado de la transferencia de embriones en fresco con el de la transferencia de embriones criopreservados.

- Ciertamente que, en su mayor parte, como en el presente, se trata de estudios retrospectivos; entre otros los referenciados más abajo (1-4).
- En algún caso, como en el estudio de Maheshwari (5) se trata de un metanálisis
- En otros casos, como en el estudio de XU y cols (4), se trata de analizar la razón por la que, en general, se concluye que los resultados perinatales son mejores en las TRF de embriones congelados que en las TRF en fresco.
- Finalmente, algún estudio ha sido prospectivo, como el de Roque y cols (6), aunque no aleatorizado. En efecto, estos autores tan solo transfirieron en fresco los embriones correspondientes a ciclos en los que el espesor endometrial y el nivel de progesterona permitían suponer un buen pronóstico, vitrificando el resto.
- Li y cols (7) compararon los resultados obtenidos con la TRF de embriones congelados (congelación lenta) y embriones vitrificados, concluyendo que los embriones vitrificados proporcionan mejores resultados.

Todo parece indicar que la principal razón por la que los resultados tras la TRF de vitrificados proporciona mejores resultados se halla en los efectos que la hiperestimulación ovárica controlada, produciendo niveles suprafisiológicos de esteroides en la fase lútea inicial, podría ejercer efectos adversos sobre la receptividad endometrial y dificultar el desarrollo embrionario inicial. En apoyo de esta hipótesis está el hecho de que los efectos descritos (TRF en fresco versus TRF de vitrificados) no se observa en los ciclos de donante (8).

Otra razón es la meticulosidad con que los autores describen sus intervenciones y procedimientos. Por eso llama poderosamente la atención uno de los aspectos de la publicación:

Al seleccionar retrospectivamente los casos para su inclusión en el estudio, de las pacientes que, en el periodo de tiempo considerado realizaron más de un ciclo tan solo se incluye uno en el estudio. Pero no se menciona de cuántos casos se trata, ni como se selecciona el ciclo a incluir. ¿El primero? ¿El segundo? ¿El ciclo de respuesta alta? La selección de estos ciclos es importante porque la forma de hacerlo podría sesgar los resultados.

Los autores inducen la maduración ovocitaria mediante la administración de hCG o de un análogo de GnRH. Quizás debería mencionarse el número y la distribución de los casos porque entre un método y otro pueden existir diferencias significativas en los niveles hormonales periovulatorios y periimplantatorios.

Los autores realizan la TRF de blastocistos descongelados en ciclos sustituidos cuando han confirmado que, en el día 14 de estradiol, el endometrio tiene un espesor suficiente (>7 mm) y la progesterona se mantiene en niveles que excluyen la luteinización (<2 ng/mL), tal como hicieron Roque y cols (6) (aunque no exactamente, respecto a la progesterona) en un estudio previo. En caso contrario, mantienen la administración de estradiol y es de suponer que, en último extremo, la TRF puede ser cancelada. En otras palabras, los blastos vitrificados (de buena calidad, por definición) fueron transferidos en ciclos de buen pronóstico en cuanto a los factores uterinos.

Por el contrario, no se menciona que en los ciclos con TRF en fresco endometrio y nivel de progesterona hayan sido valorados antes de decidir transferir o no. Estos ciclos parecen haber sido incluidos en el estudio con el único condicionante de la calidad embrionaria, aunque en los resultados se menciona que el espesor endometrial fue similar entre los grupos estudiados; además, los endometrios de los ciclos con TRF en fresco fueron valorados “on or close o the day of hCG trigger in the fresh ET” (sic), lo que supone menos rigor que en los ciclos de TRF de congelados (día 14 de estradiol de un ciclo sustituido). Esto puede constituir un sesgo importante a favor de los ciclos con TRF de congelados.

Los autores utilizan la expresión “hCG para inducir la ovulación”. Parece que sería más apropiado “inducir la maduración ovocitaria”, puesto que la ovulación no se pretende.

Finalmente, me pareció importante recoger, una vez más un estudio relacionado con la TRF diferida porque parece

que se va afirmando la opinión de los mejores resultados obtenidos con la misma (sobre todo si se cultiva hasta el estadio de blastocisto.

Hoy por hoy parece existir ya indicaciones claras: riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, riesgo de luteinización precoz (progesterona > 1,5 ng/mL) y escaso desarrollo endometrial.

1. Kansal Kalra S, Ratcliffe S, Milman L, Gracia C, Coutifaris C, Barnhart K. Perinatal morbidity after in vitro fertilization is lower with frozen embryo transfer. *Fertil Steril.* 2011;95:548 - 53.
2. Zhu D, J Z, Cao S, Zhang J, Heng B, Huang M, et al. Vitri-fied-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implan-tation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles--time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril.* 2011;95:1691 - 5.
3. Sazonova A, Källén K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm U, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod.* 2012;27:1343 - 50.
4. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril.* 2012;97:1321 - 7.
5. 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.
6. Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril.* 2015;103:1190 - 3.
7. Li Z, Wang Y, Ledger W, Edgar D, Sullivan E. Clinical outcomes following cryopreservation of blastocysts by vitrification or slow freezing: a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2014;29:2794 - 801.
8. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: the translational rationale. *Fertil Steril.* 2014;102:10 - 8.

Enlaces de la bibliografía

1. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Kansal%20Kalra%20S%5BAuthor%20%20First%5D\)%20AND%20\(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D\)\)%20AND%20\(%222011%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222011%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Kansal%20Kalra%20S%5BAuthor%20%20First%5D)%20AND%20(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D))%20AND%20(%222011%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222011%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21315339>
3. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Sazonova%20A%5BAuthor%20%20First%5D\)%20AND%20%22Human%20reproduction%20\(Oxford%2C%20England\)%22%5BJournal%5D\)%20AND%20\(%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Sazonova%20A%5BAuthor%20%20First%5D)%20AND%20%22Human%20reproduction%20(Oxford%2C%20England)%22%5BJournal%5D)%20AND%20(%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22494924>
5. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Maheshwari%20A%5BAuthor%20%20First%5D\)%20AND%20\(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D\)\)%20AND%20\(%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Maheshwari%20A%5BAuthor%20%20First%5D)%20AND%20(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D))%20AND%20(%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222012%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
6. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Roque%20M%5BAuthor%20%20First%5D\)%20AND%20\(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D\)\)%20AND%20\(%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Roque%20M%5BAuthor%20%20First%5D)%20AND%20(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D))%20AND%20(%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222015%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316444>
8. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Weinerman%20R%5BAuthor%20%20First%5D\)%20AND%20\(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D\)\)%20AND%20\(%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Weinerman%20R%5BAuthor%20%20First%5D)%20AND%20(%22Fertility%20and%20sterility%22%5BJournal%5D))%20AND%20(%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D))