



Recomendaciones para el manejo del fallo de implantación recurrente (FIR)

Grupo de Trabajo de Fracaso Reproductivo





Título de la obra: Recomendaciones para el manejo del fallo de implantación recurrente (FIR)

ISBN: 978-84-09-17472-0

Autores: Varios autores

Editado por: Sociedad Española de Fertilidad SEF

Formato del producto: Digital: descarga y online (Detalle Formato: PDF)

Idioma de publicación: Español / Castellano

Número de edición: 1

Fecha de edición: 02/01/2020

País de edición: España

Comité Permanente

Coordinador:

Dr. Manuel Muñoz Cantero

Ginecólogo. Director IVI Alicante

Miembros del comité permanente:

Laura Fernández Olmedilla

Ginecóloga. Unidad de Reproducción. IVI Murcia.

José Bellver Pradas

Instituto Valenciano de Infertilidad (IVI), Valencia. Profesor Asociado. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

Marta Devesa Rodríguez de la Rúa

Médico Adjunto del Servicio de Medicina de la Reproducción, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción, Hospital Universitario Dexeus, Barcelona.

Luis Alfonso de la Fuente Hernández

Ginecólogo. Director médico del Instituto Europeo de Fertilidad.

Julio Herrero García

Jefe de sección del departamento de reproducción asistida y endocrinología del Hospital Universitari Vall D'Hebron.

Director del centro de reproducción asistida de la clínica Sagrada Família. Profesor asociado de la universidad Autónoma de Barcelona.

Sonia Lobo Martínez

Ginecóloga. Unidad de Reproducción. Hospital Universitario La Paz.

José María Rubio Rubio

Jefe Sección Unidad Reproducción Asistida. Hospital Universitari i Politecnic La Fe Valencia.

Asesores:

Diana Alecsandru (inmunología)

Médico Especialista en Inmunología. Unidad de Fallo Reproductivo. IVI Madrid.

Amparo Santamaría Ortiz (hematología)

Hematóloga. Jefa de Servicio de Hematología. Hospital Universitario Vinalopó-Torrevieja (Alicante)

Índice

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. INVESTIGACIÓN Y MANEJO DE LA CAUSA EMBRIONARIA.....	6
2.1. Cribado genético preimplantacional (PGT-A).....	6
2.2. Cariotipos paternos	6
2.3. Estudios específicos del factor masculino	6
2.4. Causas relacionadas con la calidad ovocitaria.....	6
2.5. Transferencia en estadio de blastocisto	6
2.6. Eclosión asistida	6
2.7. Estudios morfocinéticos	6
3. INVESTIGACIÓN Y MANEJO DE LAS CAUSAS AMBIENTALES	6
3.1. Estudio de trombofilias	6
3.2. Causas inmunológicas.....	7
3.3. Estimulación ovárica	7
3.4. Estilo de vida	7
4. INVESTIGACIÓN Y MANEJO DE LAS CAUSAS UTERINAS.....	7
4.1. Anatómicas.....	7
4.1.1. Malformaciones müllerianas.	7
4.1.2. Patologías anatómicas adquiridas tales como las sinequias o los pólipos endometriales	7
4.1.3. Endometrio fino.	7
4.1.4. Hidrosálpinx.	8
4.1.5. Adenomiosis.	8
4.1.6. Disbiosis endometrial y endometritis crónica.	8
4.2. Funcionales	8
4.2.1. Peristaltismo uterino aumentado.	8
4.2.2. Técnica de transferencia embrionaria.	8
4.2.3. Daño (Scratching) endometrial.	8
4.2.4. Test de receptividad endometrial.	8
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	9

1. INTRODUCCIÓN

A día de hoy, no existe una definición uniforme para el fallo de implantación recurrente (FIR). Se trata de una condición surgida del fracaso de un número sucesivo de ciclos de fecundación in vitro (FIV) en los que teóricamente ya se debería haber logrado el embarazo. Debido a la disparidad en el modo de trabajo y en las tasas de implantación y gestación entre los diferentes centros de reproducción asistida no se ha logrado una definición consensuada. Por otro lado, los avances tecnológicos y científicos en el campo de la reproducción asistida han llevado a que definiciones previas de FIR que incluían un alto número de ciclos de FIV fracasados o un alto número de embriones transferidos (incluyendo las criotransferencias y los embriones procedentes de donación de ovocitos) sin embarazo, hayan quedado obsoletas. En el momento actual se podría considerar la definición más acertada de FIR como la transferencia de al menos 3 blastocistos de buena calidad en mujeres hasta 37 años, o de 3 blastocistos euploides en mujeres mayores de 37 años, sin embarazo, en ausencia de causas evidentes de no implantación en el estudio básico de la pareja infértil. En esta definición se contemplan las tendencias actuales de los centros de reproducción asistida (realización de transferencias en estadio de blastocisto, con transferencia embrionaria única y con análisis de aneuploidías en pacientes de edad materna avanzada). Los centros que no trabajen bajo estas premisas, podrían considerar algunas de las definiciones tradicionales previamente manejadas en la literatura.

Las recomendaciones descritas en el presente documento están basadas en los estudios publicados sobre FIR, que mayoritariamente presentan escasa evidencia científica. Por lo tanto, no se hará referencia a ésta en cada uno de los apartados.

Los elementos implicados en la implantación embrionaria son el útero, el embrión y las condiciones ambientales en las que estos interactúan, apartados en los que se dividirá el presente documento.

2. INVESTIGACIÓN Y MANEJO DE LA CAUSA EMBRIONARIA

2.1. Cribado genético preimplantacional (PGT-A)

Aunque no existen ensayos aleatorizados en pacientes con FIR que hayan demostrado una mejoría de los resultados reproductivos, la evidencia obtenida de estudios con diseño metodológico inferior y de su aplicación en otras indicaciones en reproducción asistida, hace aconsejable su uso con la finalidad de transferir embriones cromosómicamente normales. Esto también podría asociarse a un menor tiempo hasta conseguir la gestación en estas pacientes con largo historial de fracaso reproductivo.

2.2. Cariotipos paternos

Dado que se ha descrito una mayor prevalencia de anomalías cromosómicas en parejas (especialmente en mujeres) con FIR de alto orden (más de 5 fallos), se recomienda la realización de los cariotipos paternos como parte de su estudio.

2.3. Estudios específicos del factor masculino

Aunque podrían relacionarse con una mala calidad embrionaria, ni el incremento de la fragmentación del ADN espermático, ni las alteraciones morfológicas espermáticas diagnosticadas mediante técnicas de magnificación de imagen (IMSI), ni el FISH de espermatozoides alterado han demostrado una relación clara con el FIR.

2.4. Causas relacionadas con la calidad ovocitaria

No existe evidencia clara en el momento actual de que la valoración del ADN mitocondrial para la selección embrionaria mejore el pronóstico reproductivo en FIR.

2.5. Transferencia en estadio de blastocisto

En casos de FIR, se recomienda la transferencia embrionaria en estadio de blastocisto, pues conlleva una mejor selección embrionaria y genera mayor información sobre la calidad del embrión a transferir, descartándose además aquellos embriones destinados a no implantar por bloqueo embrionario precoz.

2.6. Eclosión asistida

Existen meta-análisis publicados con distinto nivel de evidencia que indican que la eclosión asistida podría favorecer la implantación embrionaria en casos de FIR. Al ser una herramienta asociada a la biopsia de los embriones para su estudio cromosómico, estaría incluida en el PGT-A.

2.7. Estudios morfocinéticos

No existe evidencia actual de que la selección mediante cinética embrionaria mejore la capacidad de implantación del embrión en el marco del FIR.

3. INVESTIGACIÓN Y MANEJO DE LAS CAUSAS AMBIENTALES

3.1. Estudio de trombofilias

Las pacientes con síndrome antifosfolípido no han demostrado tener más tasa de esterilidad que la población general. Sin embargo, presentan peores resultados reproductivos y más riesgo de complicaciones gestacionales.

Los estudios sobre la influencia de los anticuerpos antifosfolípido (AC antiPL) en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida (TRA), poseen múltiples limitaciones metodológicas, y por ello los resultados publicados son contradictorios respecto del impacto que podría tener la positividad de los Ac antiPL.

En el momento actual, el estudio de los Ac antiPL en pacientes con FIR debería ser individualizado (teniendo en cuenta posibles antecedentes personales o familiares de enfermedades autoinmunes (anemia perniciosa, celiaquía, trombosis y otras alteraciones vasculares y en general patologías que puedan asociar la presencia de Ac antiPL)), al no existir una recomendación firme ni a favor ni en contra de su determinación.

En caso de trombofilia, hereditaria o adquirida, sólo un estudio mostró mejoría del pronóstico reproductivo en pacientes con FIR con el uso de anticoagulantes. No existe por tanto evidencia para recomendar un cribado de trombofilias de forma sistemática en estas pacientes.

En ausencia de trombofilia, sí hay evidencia de que la terapia anticoagulante no es útil.

3.2. Causas inmunológicas

No existen marcadores inmunológicos definidos relacionados con el FIR ni tratamientos inmunológicos que hayan demostrado mejorar el pronóstico reproductivo en estas pacientes, además de ser caros y no exentos de riesgos. Por lo tanto, no se recomiendan.

Ni la presencia de anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas ni su tratamiento con levotiroxina han demostrado mejorar la tasa de recién nacido vivo en mujeres con fallos repetidos de FIV.

Aunque los datos obtenidos en el campo de la investigación son prometedores, se necesitan más estudios que analicen el posible impacto de la combinación genética KIR-HLA-C materno-fetal en el resultado de los ciclos de fecundación in vitro en pacientes con FIR. En la actualidad se debe considerar dentro del campo de la investigación.

3.3. Estimulación ovárica

Para mejorar la implantación embrionaria en casos de hiperrespuesta a la estimulación ovárica con niveles de estradiol y/o progesterona séricos elevados (niveles de estradiol superiores a 3000 pg/mL y/o niveles de progesterona superiores a 1,5 ng/mL en el día del desencadenamiento con HCG o análogo de la GnRH) se recomienda evitar la transferencia en fresco, congelando los embriones para la realización de un ciclo diferido. Aunque no existen estudios específicos en FIR, se recomienda la misma actuación que en cualquier ciclo en el que se dan estas circunstancias.

3.4. Estilo de vida

Promover un estilo de vida saludable puede mejorar el pronóstico en la paciente sometida a técnicas de reproducción asistida. Aunque no existe evidencia de que el consumo de café, alcohol o tabaco o el exceso de peso corporal estén relacionados con fallos repetidos de FIV, se recomienda evitarlos.

4. INVESTIGACIÓN Y MANEJO DE LAS CAUSAS UTERINAS

4.1. Anatómicas

4.1.1. Malformaciones müllerianas. Se recomienda la realización de una histeroscopia ante la sospecha diagnóstica (habitualmente por ecografía, preferiblemente 3D) de patologías corregibles mediante esta técnica, tales como el útero septo, útero subsepto y útero en T, a pesar de la ausencia de estudios aleatorizados en reproducción asistida que hayan demostrado su eficacia real.

4.1.2. Patologías anatómicas adquiridas tales como las sinequias o los pólipos endometriales (sobre todo si son mayores de 10 mm) podrían contribuir a la reducción en la implantación embrionaria, siendo aconsejable su corrección mediante histeroscopia. Los miomas submucosos o aquellos intramurales que deformasen la cavidad uterina (normalmente superiores a 4 cm) también deberían ser extirpados mediante histeroscopia, laparoscopia, laparotomía o radiofrecuencia

4.1.3. Endometrio fino. Se podría definir cuando presenta un grosor inferior a 7 mm en base a la mayoría de las publicaciones actuales. Su diagnóstico debe asociarse a la existencia de unas concentraciones séricas adecuadas de estrógenos para descartar casos de falta de estímulo hormonal.

Se recomienda, como primer paso, realizar una histeroscopia para una eventual corrección de un problema anatómico asociado. En ausencia de problema anatómico asociado o ante la falta de corrección exitosa del mismo, se han descrito muchas terapias experimentales para su mejora, pero sin eficacia clara demostrada.

4.1.4. Hidrosálpinx. Se recomienda su corrección quirúrgica mediante salpingectomía o sellado proximal de la trompa, sea la afectación uni o bilateral, al haberse demostrado la reducción en las tasas de gestación en FIV cuando está presente y la mejora del pronóstico reproductivo tras su resolución.

4.1.5. Adenomiosis. Diversos estudios han mostrado que la adenomiosis podría reducir las tasas de implantación y aumentar las tasas de aborto. A pesar de su pronóstico incierto, se recomienda el tratamiento médico con análogos de la GnRH durante 3 a 6 meses en casos de adenomiosis difusa, y la corrección quirúrgica de la adenomiosis focal.

4.1.6. Disbiosis endometrial y endometritis crónica. Aunque los datos obtenidos en el campo de la investigación son prometedores, se necesitan más estudios que analicen el posible impacto de la alteración del microbioma endometrial y de la presencia de endometritis crónica tanto en el resultado de los ciclos de fecundación in vitro como en los casos de FIR. Por lo tanto, en el momento actual, no se puede recomendar su evaluación sistemática en mujeres con FIR.

4.2. Funcionales

4.2.1. Peristaltismo uterino aumentado. Aunque podría estar relacionado con una implantación embrionaria reducida, no se recomienda el uso sistemático de ningún tratamiento farmacológico para disminuir la contractilidad uterina en el marco del FIR, al no haberse demostrado claramente el efecto beneficioso de ninguno de los evaluados hasta el momento.

4.2.2. Técnica de transferencia embrionaria. Se recomienda una técnica de transferencia sencilla y atraumática, ecoguiada, para facilitar la implantación embrionaria y no inducir una contractilidad uterina excesiva. En casos de FIR con transferencias embrionarias difíciles previas, será aconsejable la evaluación del cérvix y la corrección de las posibles alteraciones diagnosticadas mediante histeroscopia.

4.2.3. Daño (Scratching) endometrial. El papel del daño endometrial en el FIR sigue siendo controvertido y se necesitan estudios bien diseñados que controlen de forma adecuada diversos factores de confusión para llegar a conclusiones fiables. No se recomienda su realización.

4.2.4. Test de receptividad endometrial. La desincronización entre el endometrio y el embrión como consecuencia del desplazamiento de la ventana de implantación, es la hipótesis que avala la indicación los test de receptividad endometrial en el contexto de un FIR. Sin embargo, no existe evidencia clara para su recomendación sistemática en la actualidad, pues los resultados favorables hallados se basan en escasos estudios con diseño metodológico de bajo nivel de evidencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABSALAN, F., GHANNADI, A., KAZEROONI, M., PARIFAR, R., JAMALZADEH, F. and AMIRI, S., 2012. Value of sperm chromatin dispersion test in couples with unexplained recurrent abortion. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 29(1), pp. 11-14.
- AGARWAL, A., CHO, C., MAJZOUB, A. and ESTEVES, S.C., 2017. The Society for Translational Medicine: clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility. *Translational andrology and urology*, 6(Suppl 4), pp. S720.
- ANDREOLI, L., BERTSIAS, G.K., AGMON-LEVIN, N., BROWN, S., CERVERA, R., COSTEDOAT-CHALUMEAU, N., DORIA, A., FISCHER-BETZ, R., FORGER, F. and MORAES-FONTES, M.F., 2017. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(3), pp. 476-485.
- ARMSTRONG, S., BHIDE, P., JORDAN, V., PACEY, A., MARJORIBANKS, J. and FARQUHAR, C., 2019. Time lapse systems for embryo incubation and assessment in assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (5).
- ATA, B. and URMAN, B., 2016. Thrombophilia and assisted reproduction technology—any detrimental impact or unnecessary overuse? *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(10), pp. 1305-1310.
- AZIMINEKOO, E., MOHSENI SALEHI, M.S., KALANTARI, V., SHAHROKH TEHRANINEJAD, E., HAGHOLLAHI, F., HOSSEIN RASHIDI, B. and ZANDIEH, Z., 2015. Pregnancy outcome after blastocyst stage transfer comparing to early cleavage stage embryo transfer. *Gynecological Endocrinology*, 31(11), pp. 880-884.
- BASHIRI, A., HALPER, K.I. and ORVIETO, R., 2018. Recurrent Implantation Failure-update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(1), pp. 121.
- BELLVER, J. and SIMÓN, C., 2018. Implantation failure of endometrial origin: what is new? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 30(4), pp. 229-236.
- BENEDICT, M.D., MISSMER, S.A., VAHRATIAN, A., BERRY, K.F., VITONIS, A.F., CRAMER, D.W. and MEEKER, J.D., 2011. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Human reproduction*, 26(9), pp. 2525-2531.
- BENNER, M., FERWERDA, G., JOOSTEN, I. and VAN DER MOLEN, RENATE G., 2018. How uterine microbiota might be responsible for a receptive, fertile endometrium. *Human reproduction update*, 24(4), pp. 393-415.
- BLAKE, D.D., PROCTOR, M., JOHNSON, N. and OLIVE, D., 2002. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2),.
- BOSCH, E., LABARTA, E., CRESPO, J., SIMON, C., REMOHI, J., JENKINS, J. and PELLICER, A., 2010. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Human reproduction*, 25(8), pp. 2092-2100.
- BUCKINGHAM, K.L. and CHAMLEY, L.W., 2009. A critical assessment of the role of antiphospholipid antibodies in infertility. *Journal of reproductive immunology*, 80(1-2), pp. 132-145.
- CÁLIZ, R.C., DÍAZ, P DEL CAMPO FONTECHA, GALINDO, M.I., LÓPEZ, F.L., MARTÍNEZ, M.Z., SANTAMARÍA, A.O., AMENGUAL, O.P., CUADRADO, M.L., DELGADO, M.B. and CARMONA, L.O., 2019. Recommendations of the Spanish Rheumatology Society for Primary Antiphospholipid Syndrome. Part I: Diagnosis, Evaluation and Treatment. *Reumatología clínica*, .
- CARNEY, S., DAS, S., BLAKE, D., FARQUHAR, C., SEIF, M.M. and NELSON, L., 2012. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilisation (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12),.
- CHAVARRO, J.E., RICH-EDWARDS, J.W., ROSNER, B.A. and WILLETT, W.C., 2008. Protein intake and ovulatory infertility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(2), pp. 210. e-210. e7.
- CHIGHIZOLA, C.B., DE JESUS, G.R. and BRANCH, D.W., 2016. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: a literature appraisal. *Autoimmunity reviews*, 15(6), pp. 493-500.
- CHIGHIZOLA, C.B., RAIMONDO, M.G. and MERONI, P.L., 2017. Does APS impact women's fertility? *Current rheumatology reports*, 19(6), pp. 33.
- CHO, C., AGARWAL, A., MAJZOUB, A. and ESTEVES, S.C., 2017. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: concise practice recommendations. *Translational Andrology and Urology*, 6(Suppl 4), pp. S366.
- CHRISTIANSON, M.S. and BELLVER, J., 2018. Innovations in assisted reproductive technologies: impact on contemporary donor egg practice and future advances. *Fertility and sterility*, 110(6), pp. 994-1002.
- CHRISTOPOULOS, G., VLISMAS, A., SALIM, R., ISLAM, R., TREW, G. and LAVERY, S., 2017. Fibroids that do not distort the uterine cavity and IVF success rates: an observational study using extensive matching criteria. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(4), pp. 615-621.
- CICINELLI, E., MATTEO, M., TINELLI, R., LEPERA, A., ALFONSO, R., INDRACCOLO, U., MARROCHELLA, S., GRECO, P. and RESTA, L., 2014. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. *Human Reproduction*, 30(2), pp. 323-330.

- DAHDOUN, E.M., BALAYLA, J. and GARCÍA-VELASCO, J.A., 2015. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reproductive biomedicine online*, 30(3), pp. 281-289.
- DIEZ-JUAN, A., RUBIO, C., MARIN, C., MARTINEZ, S., AL-ASMAR, N., RIBOLDI, M., DÍAZ-GIMENO, P., VALBUENA, D. and SIMÓN, C., 2015. Mitochondrial DNA content as a viability score in human euploid embryos: less is better. *Fertility and sterility*, 104(3), pp. 53-541. e1.
- D'IPPOLITO, S., ORTIZ, A.S., VEGLIA, M., TERSIGNI, C. and DI SIMONE, N., 2011. Low molecular weight heparin in obstetric care: a review of the literature. *Reproductive sciences*, 18(7), pp. 602-613.
- DUEHOLM, M., 2017. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(6), pp. 715-726.
- EFTEKHAR, M., MOJTAHEDI, M.F., MIRAJ, S. and OMID, M., 2017. Final follicular maturation by administration of GnRH agonist plus HCG versus HCG in normal responders in ART cycles: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 15(7), pp. 429.
- EVENSON, K.R., CALHOUN, K.C., HERRING, A.H., PRITCHARD, D., WEN, F. and STEINER, A.Z., 2014. Association of physical activity in the past year and immediately after in vitro fertilization on pregnancy. *Fertility and sterility*, 101(4), pp. 104-1054. e5.
- FABRIS, A., PACHECO, A., CRUZ, M., PUENTE, J.M., FATEMI, H. and GARCIA-VELASCO, J.A., 2014. Impact of circulating levels of total and bioavailable serum vitamin D on pregnancy rate in egg donation recipients. *Fertility and sterility*, 102(6), pp. 1608-1612.
- FATEMI, H.M., DOODY, K., GRIESINGER, G., WITJES, H. and MANNAERTS, B., 2012. High ovarian response does not jeopardize ongoing pregnancy rates and increases cumulative pregnancy rates in a GnRH-antagonist protocol. *Human Reproduction*, 28(2), pp. 442-452.
- FRAGOULI, E., MCCAFFREY, C., RAVICHANDRAN, K., SPATH, K., GRIFO, J.A., MUNNÉ, S. and WELLS, D., 2017. Clinical implications of mitochondrial DNA quantification on pregnancy outcomes: a blinded prospective non-selection study. *Human Reproduction*, 32(11), pp. 2340-2347.
- FRAGOULI, E., SPATH, K., ALFARAWATI, S., KAPER, F., CRAIG, A., MICHEL, C., KOKOCINSKI, F., COHEN, J., MUNNE, S. and WELLS, D., 2015. Altered levels of mitochondrial DNA are associated with female age, aneuploidy, and provide an independent measure of embryonic implantation potential. *PLoS genetics*, 11(6), pp. e1005241.
- FRANASIAK, J.M., RUIZ-ALONSO, M., SCOTT, R.T. and SIMÓN, C., 2016. Both slowly developing embryos and a variable pace of luteal endometrial progression may conspire to prevent normal birth in spite of a capable embryo. *Fertility and sterility*, 105(4), pp. 861-866.
- GASKINS, A.J. and CHAVARRO, J.E., 2018. Diet and fertility: a review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(4), pp. 379-389.
- GIACOMELLI, R., AFELTRA, A., ALUNNO, A., BALDINI, C., BARTOLONI-BOCCI, E., BERARDICURTI, O., CARUBBI, F., CAULI, A., CERVERA, R. and CICCIA, F., 2017. International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. *Autoimmunity Reviews*, 16(9), pp. 911-924.
- GOSDEN, R.G. and JOHNSON, M.H., 2016. Can oocyte quality be augmented? *Reproductive biomedicine online*, 32(6), pp. 551-555.
- GOSWAMI, G., SHARMA, M., JUGGA, D. and GOURI, D.M., 2018. Can intracytoplasmic morphologically selected spermatozoa injection be used as first choice of treatment for severe male factor infertility patients? *Journal of human reproductive sciences*, 11(1), pp. 40.
- GRECO, E., BONO, S., RUBERTI, A., LOBASCIO, A.M., GRECO, P., BIRICIK, A., SPIZZICHINO, L., GRECO, A., TESARIK, J. and MINASI, M.G., 2014. Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: a pilot study. *Bio-Med research international*, 2014.
- HASHIMOTO, T., KOIZUMI, M., DOSHIDA, M., TOYA, M., SAGARA, E., OKA, N., NAKAJO, Y., AONO, N., IGARASHI, H. and KYONO, K., 2017. Efficacy of the endometrial receptivity array for repeated implantation failure in Japan: A retrospective, two centers study. *Reproductive medicine and biology*, 16(3), pp. 290-296.
- HUANG, Q., RONG, M., LAN, A., LIN, X., LIN, X., HE, R., CHEN, G. and LI, M., 2017. The impact of atosiban on pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer: A meta-analysis. *PloS one*, 12(4), pp. e0175501.
- JINNO, M., TAKEUCHI, M., WATANABE, A., TERUYA, K., HIROHAMA, J., EGUCHI, N. and MIYAZAKI, A., 2011. Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Human reproduction*, 26(3), pp. 604-610.
- JOHNSON, N., VAN VOORST, S., SOWTER, M.C., STRANDELL, A. and MOL, B.W.J., 2010. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1),.
- KAVA-BRAVERMAN, A., MARTÍNEZ, F., RODRÍGUEZ, I., ÁLVAREZ, M., BARRI, P.N. and COROLEU, B., 2017. What is a difficult transfer? Analysis of 7,714 embryo transfers: the impact of maneuvers during embryo transfers on pregnancy rate and a proposal of objective assessment. *Fertility and sterility*, 107(3), pp. 65-663. e1.

- KNEZ, J., KRANVOGL, R., BREZNIK, B.P., VONČINA, E. and VLAIŠAVLJEVIĆ, V., 2014. Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction? *Fertility and sterility*, 101(1), pp. 21-221. e5.
- KO, J.K.Y. and NG, E.H.Y., 2016. Scratching and IVF: any role? *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 28(3), pp. 178-183.
- KOHN, T.P., KOHN, J.R., DARILEK, S., RAMASAMY, R. and LIPSHULTZ, L., 2016. Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(5), pp. 571-576.
- LI, J., CHEN, Y., WANG, A. and ZHANG, H., 2017. A meta-analysis of atosiban supplementation among patients undergoing assisted reproduction. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 296(4), pp. 623-634.
- LYNGSØ, J., RAMLAU-HANSEN, C.H., BAY, B., INGERSLEV, H.J., HULMAN, A. and KESMODEL, U.S., 2017. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clinical epidemiology*, 9, pp. 699.
- MARTINS, W.P., ROCHA, I.A., FERRIANI, R.A. and NASTRI, C.O., 2011. Assisted hatching of human embryos: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Human reproduction update*, 17(4), pp. 438-453.
- MELDRUM, D.R., CASPER, R.F., DIEZ-JUAN, A., SIMON, C., DOMAR, A.D. and FRYDMAN, R., 2016. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene? *Fertility and sterility*, 105(3), pp. 548-559.
- MORENO, I., CODOÑER, F.M., VILELLA, F., VALBUENA, D., MARTINEZ-BLANCH, J.F., JIMENEZ-ALMAZÁN, J., ALONSO, R., ALAMÁ, P., REMOHÍ, J. and PELLICER, A., 2016. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 215(6), pp. 684-703.
- NACKLEY, A.C. and MUASHER, S.J., 1998. The significance of hydrosalpinx in in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 69(3), pp. 373-384.
- NG, E.H.Y., LI, R.H.W., CHEN, L., LAN, V.T.N., TUONG, H.M. and QUAN, S., 2014. A randomized double blind comparison of atosiban in patients undergoing IVF treatment. *Human reproduction*, 29(12), pp. 2687-2694.
- NICOLAU, P., MIRALPEIX, E., SOLA, I., CARRERAS, R. and CHECA, M.A., 2014. Alcohol consumption and in vitro fertilization: a review of the literature. *Gynecological Endocrinology*, 30(11), pp. 759-763.
- PAULMYER-LACROIX, O., DESPIERRES, L., COURBIERE, B. and BARDIN, N., 2014. Antiphospholipid antibodies in women undergoing in vitro fertilization treatment: clinical value of IgA anti-2glycoprotein I antibodies determination. *BioMed research international*, 2014.
- PRACTICE COMMITTEE OF THE AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE IN COLLABORATION WITH THE SOCIETY OF REPRODUCTIVE SURGEONS, 2008. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 90(5), pp. S66-S68.
- PRIOR, M., RICHARDSON, A., ASIF, S., POLANSKI, L., PARRIS LARKIN, M., CHANDLER, J., FOGG, L., JASSAL, P., THORNTON, J.G. and RAINE FENNING, N.J., 2018. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51(1), pp. 110-117.
- PUENTE, J.M., FABRIS, A., PATEL, J., PATEL, A., CERRILLO, M., REQUENA, A. and GARCIA-VELASCO, J.A., 2016. Adenomyosis in infertile women: prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14(1), pp. 60.
- QUBLAN, H.S., EID, S.S., ABABNEH, H.A., AMARIN, Z.O., SMADI, A.Z., AL-KHAFAJI, F.F. and KHADER, Y.S., 2006. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. *Human Reproduction*, 21(10), pp. 2694-2698.
- RELJIĆ, M., KNEZ, J., KOVAČ, V. and KOVAČIĆ, B., 2017. Endometrial injury, the quality of embryos, and blastocyst transfer are the most important prognostic factors for in vitro fertilization success after previous repeated unsuccessful attempts. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 34(6), pp. 775-779.
- ROQUE, M., HAAHR, T., GEBER, S., ESTEVES, S.C. and HUMAIDAN, P., 2018. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human reproduction update*, 25(1), pp. 2-14.
- RUIZ-ALONSO, M., BLESÁ, D., DÍAZ-GIMENO, P., GÓMEZ, E., FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, M., CARRANZA, F., CARRERA, J., VILELLA, F., PELLICER, A. and SIMÓN, C., 2013. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertility and sterility*, 100(3), pp. 818-824.
- SÁNCHEZ-CASTRO, M., JIMÉNEZ-MACEDO, A.R., SANDALINAS, M. and BLANCO, J., 2009. Prognostic value of sperm fluorescence in situ hybridization analysis over PGD. *Human reproduction*, 24(6), pp. 1516-1521.
- SOMIGLIANA, E., DE BENEDICTIS, S., VERCELLINI, P., NICOLOSI, A.E., BENAGLIA, L., SCARDUELLI, C., RAGNI, G. and FEDELE, L., 2011. Fibroids not encroaching the endometrial cavity and IVF success rate: a prospective study. *Human reproduction*, 26(4), pp. 834-839.
- STERN, C., PERTILE, M., NORRIS, H., HALE, L. and BAKER, H., 1999. Chromosome translocations in couples with in-vitro fertilization implantation failure. *Human Reproduction*, 14(8), pp. 2097-2101.
- STRANDELL, A. and LINDHARD, A., 2002. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Human reproduction*, 17(5), pp. 1141-1145.

- SUNKARA, S.K., KHAIRY, M., EL-TOUKHY, T., KHALAF, Y. and COOMARASAMY, A., 2009. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 25(2), pp. 418-429.
- TAN, J., KAN, A., HITKARI, J., TAYLOR, B., TALLON, N., WARRAICH, G., YUZPE, A. and NAKHUDA, G., 2018. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(4), pp. 683-692.
- TERSIGNI, C., MARANA, R., SANTAMARÌA, A., CASTELLANI, R., SCAMBIA, G. and SIMONE, N.D., 2012. In vitro evidences of heparin's effects on embryo implantation and trophoblast development. *Reproductive Sciences*, 19(5), pp. 454-462.
- TOMAŽEVIČ, T., BAN-FRANGEŽ, H., VIRANT-KLUN, I., VERDENIK, I., POŽLEP, B. and VRTAČNIK-BOKAL, E., 2010. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reproductive biomedicine online*, 21(5), pp. 700-705.
- TREFF, N.R., ZHAN, Y., TAO, X., OLCHA, M., HAN, M., RAJCHEL, J., MORRISON, L., MORIN, S.J. and SCOTT JR, R.T., 2017. Levels of trophoctoderm mitochondrial DNA do not predict the reproductive potential of sibling embryos. *Human Reproduction*, 32(4), pp. 954-962.
- VAAMONDE, D., DA SILVA-GRIGOLETTO, M.E., GARCÍA-MANSO, J.M., BARRERA, N. and VAAMONDE-LEMOS, R., 2012. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men. *European journal of applied physiology*, 112(9), pp. 3267-3273.
- VERCELLINI, P., CONSONNI, D., BARBARA, G., BUGGIO, L., FRATTARUOLO, M.P. and SOMIGLIANA, E., 2014. Adenomyosis and reproductive performance after surgery for rectovaginal and colorectal endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 28(6), pp. 704-713.
- VICTOR, A.R., BRAKE, A.J., TYNDALL, J.C., GRIFFIN, D.K., ZOUVES, C.G., BARNES, F.L. and VIOTTI, M., 2017. Accurate quantitation of mitochondrial DNA reveals uniform levels in human blastocysts irrespective of ploidy, age, or implantation potential. *Fertility and sterility*, 107(1), pp. 3-42. e3.
- VITAGLIANO, A., SARDO, A.D.S., SACCONI, G., VALENTI, G., SAPIA, F., KAMATH, M.S., BLAGANJE, M., ANDRISANI, A. and AMBROSINI, G., 2018. Endometrial scratch injury for women with one or more previous failed embryo transfers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertility and sterility*, 110(4), pp. 68-702. e2.
- ZYGULA, A., SZYMUSIK, I., GRZECHOCINSKA, B., MARIANOWSKI, P. and WIELGOS, M., 2016. Endometrial injury for women with previous in vitro fertilization failure—does it improve pregnancy rate. *Neuroendocrinology letters*, 37(6), pp. 419-426.



Sociedad Española de Fertilidad

C/ Marqués de la Valdavia, 9, 1E. 28012 Madrid.

Tfno: 915 63 00 73 Móvil: 673 253 492

www.sefertilidad.net

socespfer@sefertilidad.net