

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

Influencia del intervalo entre la punción ovocitaria y la transferencia de embriones criopreservados en los resultados de la fertilización in vitro.

Revisión sistemática de la literatura y meta-análisis

Egilea / Autor:

Sonia Borjaba Asensio

Zuzendaria / Director/a:

Dr. José Roberto Matorras Weinig

AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo no habría sido posible sin el apoyo y colaboración de varias personas. Por ello, quiero dar mis más sinceros agradecimientos:

Al director de este trabajo, el Dr. Roberto Matorras jefe de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital de Cruces y Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la universidad del País Vasco, por ampliar mis conocimientos en fertilización in vitro y guiarme y asesorarme en cada paso para lograr el resultado final de este trabajo, pero sobre todo por su paciencia y dedicación.

A el Sr. José Ignacio Pijoan, jefe de la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital de Cruces, por su ayuda en el manejo de los datos y su análisis estadístico.

A mis compañeras de estudio, en especial Diana, Laura y Alba por compartir conmigo lágrimas y alegrías. Y por último y muy importante, a mis padres por demostrarme una vez más su apoyo incondicional y su confianza en mi.

Con mi más absoluta sinceridad, gracias a todos los mencionados.

ÍNDICE

1.1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA.....	1
1.1.1. La edad de la paciente de reproducción asistida.....	3
1.1.2 Técnicas de Reproducción Asistida Humana	4
1.2. FIV	4
1.2.1. FIV: Concepto.....	5
1.2.2. Fases de la FIV	6
1.2.3. Indicaciones de la FIV.....	8
1.2.4. Factores pronósticos FIV	9
1.2.5. Criopreservación de embriones.....	10
1.3. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LAS PAREJAS EN LA FIV	14
1.4. INTERVALOS TEMPORALES EN LA FIV (TRAS UN PRIMER CICLO FALLIDO)	15
2. HIPÓTESIS.....	17
3. OBJETIVOS.....	18
4. MATERIAL Y MÉTODOS	19
4.1. BÚSQUEDA DE DATOS Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	19
4.2. EXTRACCIÓN DE DATOS	21
4.3. REVISIÓN DE TIEMPOS	21
4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
5. RESULTADOS	22
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	22
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUÍDOS.....	26
5.3. REVISIÓN DE TIEMPOS	27
5.4. HOMOGENEIDAD DE LOS GRUPOS A ESTUDIO	28
5.5. COMPARACIÓN DEL GRUPO “INMEDIATO” VS. “GRUPO DIFERIDO”	30
5.5.1. Edad materna.....	30
5.5.2. Número de ovocitos recogidos	31
5.5.3. Número de embriones transferidos.....	32
5.5.4. Tasa de implantación	33

5.5.5. Tasa de embarazo bioquímico	34
5.5.6. Tasa de embarazo clínico	35
5.5.7. Tasa de recién nacido vivo	37
6. DISCUSIÓN	38
7. CONCLUSIONES	43
8. REFERENCIAS.....	43

1.1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Es por todos conocido que la tasa de natalidad en los países industrializados desciende paulatinamente a lo largo de los últimos años, situándose en esta última década en mínimos históricos de 1,31 hijos por mujer en el Estado español (INE, 2017) o 1,53 en Italia (Istat, 2018), entre otros. Junto a diversos factores de índole socioeconómica, el retraso en la maternidad y, con ello, la disminución de la fertilidad de las mujeres en estos países contribuye, sin duda, a dicho fenómeno.

La edad media de las mujeres en el nacimiento del primer hijo ha seguido aumentando desde los 29,1 años de 2002 hasta los 30,9 años de 2017 (INE, 2017). Este aplazamiento de la maternidad junto con ciertas patologías concretas que afectan directamente a la fertilidad (endometriosis, defectos de ovulación, factores tubáricos, ovario poliquístico, menopausia precoz, quimioterapia...), ha propiciado el auge de las técnicas de reproducción humana asistida en los últimos años.

Para que se logre un embarazo, tienen que coexistir una serie de procesos que, aunque aparentemente sencillos, deben estar perfectamente coordinados en el tiempo. La liberación de un óvulo desde el ovario a la trompa de Falopio, la presencia de espermatozoides móviles en las inmediaciones del óvulo, la fecundación del óvulo, una trompa con una buena capacidad funcional que sea capaz de propulsar el óvulo fecundado y el embrión hasta el útero y la implantación del embrión. Cualquier alteración en alguno de estos procesos puede ocasionar dificultades en la concepción o, dependiendo de la gravedad, esterilidad (Coroleu Lletget, 2008).

Según los estudios epidemiológicos más amplios, la esterilidad afecta al 15% de la población en edad reproductiva de los países occidentales, es decir, a una de cada seis parejas, y experimenta una evolución creciente. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012).

Aunque el varón es responsable de entre el 25 al 35% de los casos, la edad avanzada de las mujeres con deseo reproductivo puede considerarse como la principal causa actual de incremento de la esterilidad en nuestro medio. La fertilidad de la especie

humana varía con el tiempo, y está claramente limitada por la duración efectiva de la capacidad reproductiva de la mujer. Ésta presenta su máxima fecundidad entre los 20 y los 30 años. A partir de esta edad se inicia el declive fisiológico de la fecundidad, que es mucho más acusado desde los 35 años, y aún mayor a partir de los 38. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012).

Durante los últimos años se ha registrado un creciente aumento de la demanda de servicios asistenciales en relación con este problema, lo que se debe probablemente a tres factores fundamentales:

- La población estéril tiende a consultar más frecuentemente, gracias a la mayor accesibilidad de servicios altamente especializados y a una creciente confianza en su eficacia.
- La perspectiva vital de las mujeres de las sociedades desarrolladas se ha transformado profundamente en los últimos años. Este cambio en las aspiraciones de la mujer se ha traducido en su incorporación masiva al mundo laboral, lo que ha generado consecuencias personales de indudable trascendencia reproductiva: retraso en el establecimiento de uniones personales estables, uso de anticonceptivos para retrasar las gestaciones e incremento de la denominada «edad reproductiva social».
- El incremento en la demanda de Técnicas de Reproducción asistida de mujeres sin pareja masculina, sea de parejas homosexuales o bien de mujeres que desean afrontar la maternidad de forma individual. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012).

Cataluña, Madrid y Valencia llevan a cabo la mayor parte de fertilizaciones in vitro y su calidad y actividad colocan a España en el tercer puesto del mundo, tras Estados Unidos y Japón, en esta tarea de contrarrestar la naturaleza. (Macpherson, 2018)

En el Registro Nacional de Actividad de la Sociedad Española de Fertilidad de 2015 se recogen 127.809 ciclos de FIV y 38.903 Inseminaciones Artificiales (IA) realizadas en un total de 286 centros españoles. Se ha registrado el nacimiento de 36.318 bebés gracias a las técnicas de reproducción asistida realizadas en el año 2015. (Informe estadístico de técnicas de reproducción asistida, 2015).

Eso supone un 7% de los nacimientos nacionales si tenemos en cuenta la cifra del Instituto Nacional de Estadística (INE) de recién nacidos vivos en ese año: 420.290. Además, este registro, elaborado conjuntamente con el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, anunció un incremento del 9% en tratamientos de reproducción asistida respecto a 2014 (Fuentes, 2015).

El 5,4% de las mujeres de entre 18 y 55 años residentes en España se ha sometido alguna vez a un tratamiento de reproducción asistida. Como vemos en la **Figura 1**, este porcentaje aumenta con la edad, y alcanza un máximo del 8,8% en las que tienen entre 40 y 44 años, para luego disminuir. Sin embargo, conviene destacar que el 5,9% de las mujeres que a día de hoy tienen 50 y más años se han sometido alguna vez o están sometiéndose actualmente a un tratamiento de reproducción asistida. (Instituto Nacional de Estadística, 2018)

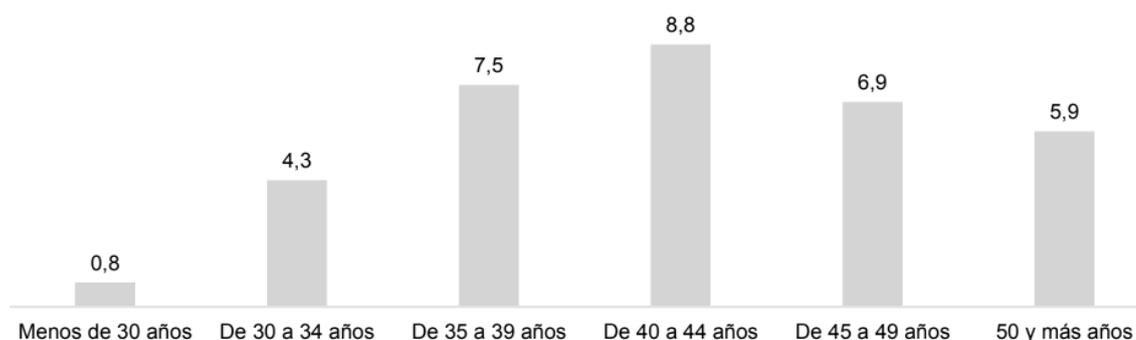


Figura 1: Distribución por edad de mujeres que se han sometido alguna vez o están sometiéndose actualmente a un tratamiento de reproducción asistida. porcentaje respecto a la población total de mujeres en España.

1.1.1. La edad de la paciente de reproducción asistida

El grupo más numeroso (47%) de las pacientes de FIV tiene entre 35 y 39 años en el caso de oocitos propios y 40 o más en el caso de oocitos de donante. Sin embargo, el 67% de las FIV con donación de óvulos se han hecho en pacientes mayores de 40 años. En Inseminación Artificial (IA), la mayoría de mujeres son menores de 40 años, pero destaca un repunte en la Inseminación Artificial con semen de Donante (IAD) –la única IA que ha mantenido su volumen de ciclos- en mayores de 40. La escasa eficiencia de la IA hace aconsejable no realizar estos tratamientos a pacientes sin buena reserva ovárica (Instituto Nacional de Estadística, 2018).

Este retraso de la edad del momento de ser madre se atribuye a menudo a razones sociales o laborales, como que cada vez se busca más una estabilidad laboral y económica antes de tener hijos pero también al alargamiento del período de estudio que se ha repuntado en los últimos años (Instituto Nacional de Estadística, 2018)

1.1.2 Técnicas de Reproducción Asistida Humana

Los tratamientos de reproducción asistida más utilizados son la fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática (ICSI) y la inseminación artificial. El grado de utilización de la fecundación in vitro (FIV) o inyección intracitoplasmática (ICSI) va aumentando con la edad. Así, pasa del 54,5% en las mujeres con menos de 30 años que se han sometido alguna vez o están sometándose a un tratamiento de reproducción asistida, al 81,9% de las de 45 años y más. Con la inseminación artificial sucede lo contrario. Es utilizado por algo más del 27% de las mujeres menores de 35 años que se han sometido alguna vez o están sometándose a un tratamiento de reproducción asistida, y por el 13,6% de las de 40 a 44 años (**Figura 2**). (Instituto Nacional de Estadística, 2018)

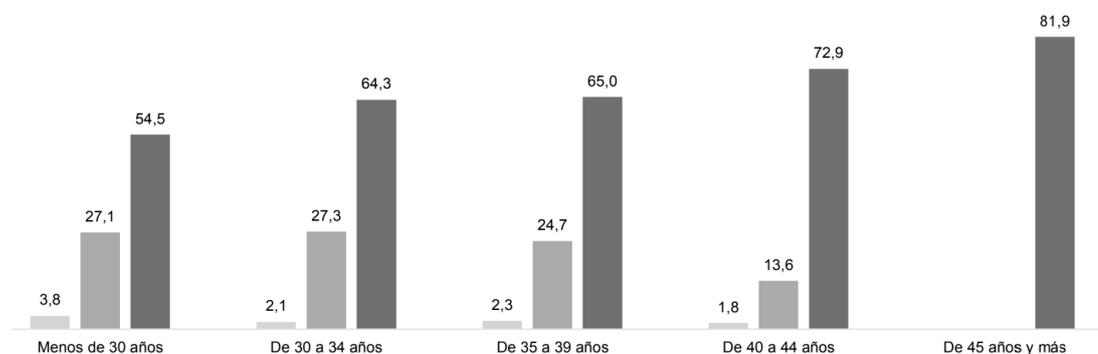


Figura 2. Tipo de tratamiento de reproducción asistida según la edad al primer tratamiento. Porcentaje de mujeres que se han sometido alguna vez a un tratamiento de reproducción asistida.

1.2. FIV

La aparición de la fecundación in vitro hace ya más de cuarenta años revolucionó el enfoque del tratamiento de la esterilidad, y propició el desarrollo de varias técnicas derivadas y complementarias, que han mejorado la eficacia de la fecundación in vitro convencional, y que a la vez han permitido ampliar extraordinariamente el

conocimiento sobre las causas de la esterilidad humana. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012).

La Fecundación in vitro (FIV) es la técnica más utilizada y conocida dentro de la reproducción asistida. El nacimiento de la primera niña mediante FIV fue en 1978 (Steptoe et al., 1978) El primero que hubo en España fue en 1981 en Barcelona y el primero de la seguridad social fue en el hospital de Cruces. En ese momento se empleaba un ciclo natural, es decir, un ciclo sin gonadotropinas, y la tasa de éxito era del 1%. En aquel entonces era una técnica tremendamente impopular que generó una controversia social, religiosa, política y moral. Era criticada por colectivos como la iglesia o movimientos feministas que hablaban de una perversión machista encabezada por los ginecólogos.

Desde entonces, la FIV y sus modificaciones han alcanzado aproximadamente siete millones de embarazos en todo el mundo (Paulson et al., 2019). Hoy en día es una técnica asentada en la población, y los avances tanto clínicos como de laboratorio, han permitido que la tasa de gestación por ciclo alcance cifras de hasta un 40%. Actualmente la legislación Española solo permite la transferencia de un máximo de 3 embriones mediante FIV debido a los riesgos de embarazo múltiple. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012).

El proceso de la FIV es un proceso complejo en el que participan diferentes profesionales; ginecólogos, andrólogos, embriólogos, genetistas, enfermeras, etc., que deben trabajar de forma colaborativa para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes, cada uno en su área de competencia. Es un proceso multidisciplinar. (Nuñez Calonge, 2016)

1.2.1. FIV: Concepto

En condiciones normales la maduración de los espermatozoides necesaria para la fecundación se da en el cuello uterino y en la trompa. Dado que en el caso de la FIV no realizan este trayecto, es necesario que maduren en el laboratorio.

La fecundación in vitro consiste en poner en contacto los gametos masculinos (espermatozoides) y los femeninos (ovocitos) para lograr la fecundación y el

desarrollo embrionario inicial fuera del organismo de la mujer. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012).

En general, los ovarios son estimulados por una combinación de medicamentos de fertilidad y luego uno o más ovocitos son aspirados de los folículos ováricos. Estos se fertilizan en el laboratorio ("in vitro"), después de lo cual, uno o más embriones se transfieren a la cavidad uterina. Estos pasos se producen en un intervalo de tiempo de aproximadamente dos semanas, que se denomina ciclo de FIV. (Paulson et al., 2019)

La elección de la modalidad concreta de fecundación in vitro (FIV convencional o ICSI) que será preferible aplicar a cada caso se realiza considerando tanto las circunstancias previas a la aplicación del tratamiento como las características de los gametos una vez obtenidos y evaluados en el laboratorio, por lo que la decisión final se adopta inmediatamente antes de la realización de la técnica. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012).

1.2.2. Fases de la FIV

La fertilización in vitro consta de varias fases:

1.2.2.1. Supresión hipofisaria

Existen protocolos largos y cortos. Los "protocolos largos" implican el inicio de medicamentos en el ciclo menstrual previo al ciclo de FIV; esto se puede hacer con un agonista o antagonista de la GnRH o con píldoras anticonceptivas orales (Paulson et al., 2019). Los "protocolos cortos" se refieren a un régimen en el que los medicamentos se inician en el momento del ciclo menstrual natural. Si se utiliza un agonista de la GnRH para la supresión de la hipófisis, los protocolos largos tienen más éxito que los protocolos cortos (Maheswari et al., 2011).

1.2.2.2. Estimulación ovárica

Las gonadotropinas son las más empleadas para ello, en especial la Human menopausal gonadotrophin (HMG) y Hormona folículo estimulante (FSH) recombinante (FSHr) o urinaria (FSHu). También puede usarse Clomifeno, pero la tasa de gestación clínica es menor en comparación con la de las Gonadotropinas en ciclos FIV. (Levy et al., 1991).

La respuesta ovárica se monitoriza mediante ecografías seriadas durante el periodo de estimulación hasta obtener por lo menos 2 o 3 folículos con un tamaño de >18mm y una concentración sérica de estradiol de 200pg/ml [734 pmol/L] para el folículo co-dominante (Paulson et al., 2019).

1.2.2.3. Desencadenamiento de la ovulación

Cuando se considera que los folículos ováricos están maduros se administra un desencadenante para iniciar la cascada ovulatoria. Las preparaciones de hCG tanto urinarias como recombinantes están disponibles para desencadenar la ovulación (Paulson, 2019). En los ciclos en que se emplearon antagonistas de la GnRH, la ovulación puede desencadenarse con agonistas de la GnRH, pero ello comporta efectos adversos sobre el endometrio y la implantación, por lo que la transferencia deberá realizarse en un ciclo posterior.

1.2.2.4. Punción folicular y captación de ovocitos

Se realiza a las 36h tras haber administrado la HCG. La punción folicular transvaginal mediante guía ecográfica, se ha adoptado como método más eficaz y seguro para la obtención de ovocitos en ciclos de FIV Hay pocas complicaciones de la aspiración del folículo transvaginal (Paulson et al., 2019; Evers et al.,1988).

1.2.2.5. Fertilización in vitro

Existen dos modalidades para producir la fecundación:

- Fecundación in vitro (FIV): los espermatozoides se ponen en contacto con los ovocitos en condiciones idóneas para facilitar que la fecundación ocurra espontáneamente.
- Microinyección espermática (ICSI): es una variedad de la anterior, y consiste en intervenir aún más activamente sobre el proceso de la fecundación, introduciendo un espermatozoide en el interior de cada ovocito. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012). El ICSI debe reservarse para aquellos con infertilidad masculina severa o fertilización fallida previamente (Boulet et al., 2015).

1.2.2.6. Transferencia embrionaria

Después de la fertilización, los embriones se mantienen en cultivo durante un período variable de tiempo antes de la transferencia: 2-3 si se transfiere en etapa escisional, y 5 días si se transfiere en etapa de blastocisto (Polanski et al., 2014).

La técnica más extendida es la transferencia embrionaria intrauterina a través de canal cervical. El tipo de catéter usado en la transferencia puede influir en la tasa de gestación (Meriano et al., 2000). El número habitual de embriones transferidos depende de varios factores (edad materna, número de ovocitos recuperados etc.) En España, la ley 14/2006 sobre Reproducción Asistida permite transferir hasta un máximo de tres embriones. La transferencia de 2 o 3 embriones está relacionada con una mayor probabilidad de implantación, pero también aumenta la probabilidad de que se produzca un embarazo múltiple (Matorras et al, 2007).

1.2.2.7. Apoyo de la fase lútea

El soporte farmacológico en fase lútea se basa en la administración de dos fármacos principalmente: la HCG intramuscular, o la progesterona bien por vía oral, vaginal o intramuscular (Sociedad Española de Fertilidad, 2012). La administración de estrógenos junto al tratamiento ya mencionado se sugiere en algunos estudios. (Farhi et al., 2000).

1.2.3. Indicaciones de la FIV

La fertilización in vitro se inició como una solución a los problemas de esterilidad de origen tubárico. Sin embargo, con el tiempo, se han ido extendiendo sus indicaciones. La fertilización in vitro solo debe realizarse cuando haya una indicación médica y no existan o hayan fracasado otros tratamientos más sencillos. Solo debe realizarse cuando existan posibilidades razonables de éxito y previo consentimiento informado de los pacientes. (Nuñez Calonge, 2016). Además previamente se ha tenido que realizar una evaluación completa de la infertilidad de ambas personas que conforman la pareja antes de embarcarse en la FIV (Paulson et al, 2019).

Las indicaciones más frecuentes son: (Nuñez Calonge, 2016)

- Ausencia, obstrucción o lesión de las trompas.

- Disminución del número y/o movilidad de los espermatozoides o alteraciones morfológicas de los mismos.
- Endometriosis moderada o severa.
- Alteraciones de la ovulación.
- Fracaso de otros tratamientos (EJ: Inseminación Artificial conyugal (IAC))
- Edad avanzada
- Para Diagnóstico Genético Preimplantacional (DGP)
- Esterilidad de causa desconocida (por tanto no filiada)
- Otras situaciones

En cuanto a las desventajas de la FIV, incluyen el alto costo, la necesidad de procedimientos y medicamentos asociados con riesgo para la mujer, un aumento en la tasa de gestación múltiple (que representa gran parte del costo directo de los embarazos concebidos a través de la FIV) y posiblemente un ligero aumento en las complicaciones fetales (Paulson, 2019).

1.2.4. Factores pronósticos FIV

1.2.4.1. Factores previos al ciclo asociados con el éxito: (Paulson et al, 2019)

Varios factores previos al procedimiento pueden afectar el éxito de la FIV (edad, diagnóstico de infertilidad, historia clínica-obstétrica pasada)

- Edad materna más joven: el principal factor determinante del éxito de la FIV es la edad de la mujer
- Reserva ovárica adecuada: Hasta hace una década la reserva ovárica se valoraba mediante los niveles séricos de FSH y las concentraciones de estradiol en día 3°. Sin embargo hoy han sido sustituidos por los niveles de hormona antimülleriana (AMH) y el recuento de folículos antrales, que son mucho más precisos.

1.2.4.2. Factores con un efecto negativo en el éxito:

- Hidrosalpinx: la presencia de un hidrosalpinx se asocia con un mal resultado de la FIV: la tasa de nacidos vivos es la mitad que la de las mujeres sin hidrosalpinges. La salpingectomía antes de la FIV en estas mujeres mejora las tasas de embarazo.

- Fumar: fumar cigarrillos reduce las tasas de éxito de la FIV (se recuperan menos óvulos).
- Microbiota alterada la cavidad uterina tiene un microbioma único, y los estudios iniciales sugieren un predominio de las especies Bacteroides y Lactobacilli.

El fallo de fecundación in vitro tras el proceso de inseminación convencional (FIV) o microinyección de espermatozoides (ICSI), es un fenómeno que ocurre entre un 11% y 15% de los ciclos FIV con inseminación convencional y en un 3% tras ICSI. Sus consecuencias son problemáticas para la pareja afectada (Matorras et al., 2007).

Cuando el fallo de fecundación tras ICSI se produce debido a una mala calidad ovocitaria debida a edad avanzada de la mujer, estimulación ovárica incorrecta o bajo número de ovocitos recuperados, en ausencia de un factor masculino, se ha puesto de relieve el factor ovocitario como responsable del fallo de fecundación. En estos casos se recomienda repetir un nuevo ciclo con inseminación convencional y, en último término, donación de ovocitos (Matorras et al., 2007).

1.2.5. Criopreservación de embriones

El ciclo FIV habitual incluye la transferencia embrionaria (TE) en fresco, la cual se realiza generalmente en el día 3 o entre los días 5-6. Sin embargo existe también la opción de realizar TE de embriones criopreservados. En los últimos años ha ido aumentando de forma constante el número de estos procedimientos. Ello podría darse en la siguientes circunstancias:

1.2.4.1. Embriones supernumerarios. Es decir una pareja ha realizado su ciclo FIV con TE en fresco y tiene un exceso de embriones que podría utilizar más adelante: bien poco después (en el supuesto de que no hubiese habido embarazo en la TE frescos) o bien bastante después (en el caso de que hubiera habido embarazo en la transferencia en fresco y desearan un nuevo embarazo) (Nuñez Calonge, 2016)

1.2.4.2. Aparición de problemas durante la FIV que no estaban presentes o no se detectaron antes de iniciar el ciclo, o bien surgieron durante la estimulación ovárica. Entre los primeros estarían los siguientes: pólipos endometriales, endometrios polipoideos, endometrios finos (<7mm de grosor), miomas,

hidrosalpinx. Entre los segundos se encontraría principalmente la hiperrespuesta ovárica y el ascenso prematuro de la progesterona. (Lattes et al., 2017)

Es bien sabido que pólipos endometriales, endometrios polipoideos, endometrios finos, endometriosis, miomas, hidrosalpinx...etc tienen un efecto negativo sobre la implantación embrionaria. Los mecanismos por los que dificultan la implantación son múltiples y no están bien definidos.

En el caso de los pólipos endometriales se postula que puede deberse a una alteración inmunológica o por alteración de los receptores de progesterona que puede causar una inadecuada secreción de marcadores de implantación (Mollo et al., 2011). Además, los pólipos grandes interfieren mecánicamente con el transporte de embriones (Bosteels et al., 2010). La literatura sugiere que la polipectomía puede ser beneficiosa para estos pacientes (Stamatellos et al., 2008).

El mecanismo por el cual un endometrio fino puede afectar a la implantación no se conoce, pero se ha relacionado con una vascularización defectuosa durante la fase invasiva. (Galiano et al., 2015). Se han propuesto varios regímenes adyuvantes para tratar a pacientes con endometrio de grosor inadecuado, incluidos los estrógenos que podrían mejorar el flujo sanguíneo uterino mejorando así la implantación (Shen et al., 2013).

La influencia negativa de los miomas en la implantación puede explicarse por una perfusión vascular uterina alterada o una receptividad inadecuada (Galiano et al., 2015). En general, los miomas submucosos e intramurales, que sobresalen en la cavidad endometrial, se asocian con resultados más pobres que pueden superarse con la miomectomía (Pritts et al., 2009).

En cuanto a la endometriosis, ésta influye negativamente en la implantación principalmente al afectar al propio endometrio eutópico por diferentes mecanismos (se estimula la angiogénesis, y ésta generalmente aumenta la proquinética-1, en el caso de la endometriosis disminuye localmente en el sitio de la implantación, lo que puede afectar la receptividad del endometrio (Tiberi et al. 2010).

Respecto a la hiperrespuesta ovárica es un factor de riesgo importante para el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). El SHO aparece en el tratamiento de estimulación ovárica de la FIV. Es una complicación iatrogénica que consiste en una

respuesta anormalmente elevada de los ovarios ante una estimulación hormonal que persiste y se prolonga. La fisiopatología del SHO se desarrolla con la presencia de HCG. (Matorras et al., 2007).

La mejor manera de prevenirlo es, una vez concluida la estimulación ovárica, no administrar HCG para desencadenar la ovulación, y en cambio desencadenar la ovulación con agonistas de la GnRH (habitualmente con triptorelina). De esta manera el riesgo de SHO se hace prácticamente nulo. Sin embargo, esta práctica tiene efectos adversos sobre el endometrio, por lo que si se hiciera la transferencia embrionaria en este ciclo, las tasas de éxito serían muy bajas. Por ello en estos casos debe hacerse la transferencia diferida, con embriones criopreservados.

Otra circunstancia que afecta adversamente al desenlace del ciclo FIV es el ascenso prematuro de la progesterona. Se postula que genera un patrón secretor prematuro que sería perjudicial para los receptores de progesterona y una desincronización del endometrio con respecto al embrión, lo que llevaría a un fallo de implantación (Galiano et al., 2015). Si bien es un tema controvertido, la mayoría de los centros recomiendan cancelar la transferencia y efectuar una nueva con embriones criopreservados si la progesterona plasmática es superior a 1,44 ng/ml. (Matorras et al., 2007).

1.2.4.3. Embriones que van a ser objeto de estudio genético preimplantacional (DGP). Hoy en día la práctica estándar es realizar la biopsia embrionaria en el día 5, con lo cual los resultados del análisis no están disponibles para realizar la TE ese mismo ciclo, sino que habrá que congelar los embriones una vez analizados para transferirlos posteriormente. (Matorras et al., 2007).

1.2.4.3. *Freeze all* como práctica habitual. Existe un nuevo concepto en reproducción asistida llamado *Freeze-all*, el cual implica la vitrificación electiva de todos los embriones viables de un ciclo. Este concepto surge como consecuencia de los grandes avances en los protocolos de vitrificación, que nos permiten 'aplazar' de forma optativa la transferencia de embriones de un ciclo en fresco a un ciclo congelado. Más allá de las indicaciones más comunes (prevención del SHO, niveles elevados de progesterona, estudios genéticos, entre otros), el concepto de *Freeze-all* ha pasado de representar una solución cuando existía una indicación, a una

práctica habitual en muchos programas de reproducción asistida. Basados en el principio de que la estimulación ovárica podría causar un entorno menos fisiológico para la implantación embrionaria, el concepto de *Freeze-all* representa una oportunidad de proporcionar un entorno más natural para el embrión. (Basilea, 2018; Ozgur et al., 2017).

Durante décadas, la congelación lenta fue el método de elección para la criopreservación de embriones. Sin embargo, la vitrificación ha demostrado ser más efectiva en relación a las tasas de supervivencia y los resultados clínicos (Cobo et al., 2008) lo que representa sin duda el método de elección hoy en día en prácticamente todas las clínicas de reproducción asistida. La vitrificación es un método de criopreservación rápida que implica la exposición a concentraciones altas de crioprotectores y a velocidades de enfriamiento ultrarrápidas que terminan causando una solidificación instantánea (estado vítreo), evitando así los daños que normalmente sufre una célula por la formación de cristales de hielo durante la congelación lenta.

Además, un creciente número de estudios refieren que la transferencia de embriones en fresco conlleva una mayor tasa de prematuridad, de neonatos con bajo peso al nacer y/u otros problemas obstétricos (hemorragia anteparto o muerte perinatal) en comparación con la transferencia de embriones criopreservados, pero también un mayor riesgo de nacimiento por cesárea (Lattes et al., 2016). Otros beneficios del uso de embriones criopreservados son: una menor incidencia de embarazo ectópico tasas más bajas de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (Wong et al., 2017) , mayor seguridad materna, mejores tasas de embarazo y mejores resultados obstétricos y neonatales (Shapiro et al., 2012),

No puede decirse, sin embargo, que la transferencia de embriones criopreservados deba practicarse de forma generalizada, sino que es conveniente valorar cada paciente de forma individualizada.

Es importante recalcar que a pesar de la importancia de la técnica, no existe homogeneidad entre centros en relación al tiempo desde la obtención de ovocitos y la transferencia de embriones criopreservados.

1.3. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LAS PAREJAS EN LA FIV

Desear tener un hijo y no poder alcanzar ese deseo espontáneamente es fuente de estrés, enfado, ansiedad, angustia, tristeza y, en algunos casos, depresión. Los índices de depresión de los pacientes con problemas reproductivos son equiparables a aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer, dolor crónico y enfermedades cardiovasculares. (Sociedad Española de Fertilidad, 2012). La angustia psicológica se asocia con el fracaso del tratamiento de la infertilidad, y las intervenciones para aliviar el estrés se asocian con un aumento de las tasas de embarazo (Frederiksen et al., 2015).

El nivel de estrés en los pacientes con infertilidad tiende a aumentar a medida que se intensifica el tratamiento y la duración del tratamiento (Domar et al., 1992). Además, los medicamentos que se usan para tratar la infertilidad pueden contribuir a los síntomas depresivos (Steingold, 1987). La mayoría de los pacientes de FIV reportan síntomas de depresión, ansiedad, enojo y aislamiento después de un tratamiento fallido. Muchos de estos síntomas persisten durante largos períodos de tiempo. (Baram et al., 1988).

Pero muchos pacientes de FIV ya reportan síntomas depresivos antes de comenzar su ciclo, lo que probablemente refleja el impacto de formas de tratamiento repetidas, infructuosas y menos invasivas, pero puede reflejar una historia previa de trastornos del estado de ánimo / ansiedad independientes de la infertilidad. (Demyttenaere et al., 1998). Dado que la FIV es altamente invasiva e intensiva, la mayoría de los pacientes de FIV afirman que el tratamiento es más un factor de estrés psicológico que físico (Eugster et al., 1999).

Los niveles de angustia en mujeres que se someten a fertilización in vitro se pueden correlacionar con el abandono prematuro del tratamiento y las tasas de embarazo. Sin embargo, no es definitivo que el tratamiento de la angustia pueda reducir la interrupción prematura de la fertilización in vitro o aumentar las tasas de embarazo (Gameiro et al., 2012).

Por ello, es de gran interés realizar intervención de prevención y de apoyo para estos efectos adversos que se dan a lo largo de todo este proceso. (Matorras, 2007). Las intervenciones psicológicas conducen a una disminución de los síntomas

psicológicos y parecen aumentar las tasas de embarazo, pero el acercamiento óptimo a la intervención psicológica no ha sido determinado. Se sugieren técnicas de relajación, manejo del estrés, entrenamiento de habilidades de afrontamiento y apoyo grupal. La evaluación por un psiquiatra para considerar la farmacoterapia está indicada en mujeres con síntomas moderados a severos de ansiedad o depresión, pero se deben discutir los riesgos y beneficios. (Domar, 2017).

Otro de los aspectos que parece afectar negativamente en el estado emocional de la pareja es la latencia entre el ciclo de hiperestimulación ovárica/extracción de los óvulos y la implantación de los embriones, especialmente si se trata de un segundo intento tras un primero fallido.

1.4. INTERVALOS TEMPORALES EN LA FIV (TRAS UN PRIMER CICLO FALLIDO)

Para la mayoría de los pacientes de FIV, la demora entre la obtención de ovocitos y la transferencia de embriones es una preocupación importante. Teniendo en cuenta la tremenda carga psicológica y física de la infertilidad y el propio tratamiento de la infertilidad, es importante que los pacientes reciban no solo el tratamiento más adecuado y efectivo, sino también el más eficiente. (Ozgur et al., 2018)

La transferencia de embriones criopreservados se ha convertido en una parte cada vez más importante del tratamiento de fertilización in vitro. Cuando las mujeres no pueden quedarse embarazadas en un ciclo de FIV, muchas de las que han podido criopreservar sus embriones desearían proceder con el TEC lo antes posible para poder quedar embarazadas también lo antes posible. (Li et al., 2017).

Todavía falta información robusta sobre el momento óptimo para el TEC tras la recogida de ovocitos. Una opción es realizar el TEC durante el primer ciclo menstrual después de la punción folicular, es decir, la transferencia inmediata, y otra opción es realizarla durante al menos el segundo ciclo, es decir, la transferencia diferida.

Como se ha comentado anteriormente, recientes estudios apuntan a que la hiperestimulación ovárica inicial conduce a concentraciones hormonales suprafisiológicas en la sangre. Ello, podría influir en la receptividad endometrial,

provocar defectos en la implantación del embrión con una consecuente deficiente formación placentaria y ejercer una influencia negativa en los resultados perinatales y neonatales (Venetis et al., 2015). Por tanto, los mejores resultados después del TEC electivo en el contexto de una estrategia de congelación total se pueden atribuir parcialmente, a la falta de deterioro endometrial que se observa durante la estimulación ovárica.

Además, dicha hiperovulación inducida parece conducir a alteraciones inmunes en el endometrio, viéndose aumentado el número de células natural killer en donantes de ovocitos tras ciclos estimulados comparados con ciclos naturales. (Lattes et al., 2016). Estas alteraciones endometriales contribuirán a que, a pesar de los avances tecnológicos en la FIV, las tasas de implantación tras un ciclo de hiperestimulación permanezcan bajas.

Por ello (según indican estudios en ratones) el retrasar la transferencia de los embriones podría favorecer una mejor “sincronía” entre el desarrollo del embrión y la ventana implantatoria del endometrio resultando en una mejor formación placentaria y un aumento de las tasas de implantación y embarazo. (Lattes et al., 2016)

Sin embargo, actualmente no existen estudios suficientes que aclaren cuanto tiempo requiere el endometrio tras el ciclo hiperestimulado para recuperar el patrón de expresión genética y el ambiente inmunogénico pre-estimulación y, con ello, su funcionalidad pre-estimulación. Es así que no existe una única pauta de transferencia y cada centro valora y establece su propio protocolo. (Lattes et al., 2016)

Varios estudios retrospectivos mostraron tasas de embarazo clínico y tasas de nacimientos vivos similares entre el TEC inmediato y el diferido realizado después de transferencias de embriones frescos fallidas o en una política de congelación total (Santos-Ribeiro et al., 2016¹, Santos-Ribeiro et al., 2016², Lattes et al., 2016). Otro análisis retrospectivo mostró que se encontraron tasas significativamente más altas de implantación, embarazo clínico y nacidos vivos en el grupo con TEC diferido en comparación con el grupo inmediato después de los ciclos fallidos de transferencia de embriones frescos. (Volodarsky-Perel et al., 2016)

Tradicionalmente, se ha recomendado a los pacientes esperar 2-3 meses desde la recogida de los ovocitos hasta la transferencia de los embriones, pero como hemos visto, este tiempo no está establecido y generalizado en todos los centros, por lo que es motivo de discusión, pues el retrasar la transferencia de los embriones en la mujer acentúa la situación de estrés de la paciente y el abandono, en algunos casos, del propio tratamiento. (Lattes et al., 2016)

Actualmente, debido al uso cada vez mayor de la FIV con embriones congelados como una nueva estrategia de tratamiento, los clínicos están cuestionando la necesidad de tal retraso, y, dado que todos estos estudios mencionados son retrospectivos y los hallazgos son contradictorios, se necesita un estudio aleatorio para proporcionar evidencia de nivel 1 para guiar la práctica clínica.

Como vemos, no se ha estudiado minuciosamente si hay o no un beneficio en retrasar la TEC y permitir que el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico, los cuerpos lúteos disfuncionales y el endometrio se "reinicien" después de la estimulación y la obtención del óvulo, especialmente después de un desencadenante con agonista de GnRH. El objetivo de este estudio fue realizar una búsqueda bibliográfica y buscar información sobre el momento óptimo para realizar la TEC después de un ciclo de estimulación ovárica, exactamente desde la punción folicular hasta el comienzo del ciclo de TEC.

2. HIPÓTESIS

En reproducción asistida con frecuencia debe realizarse una transferencia embrionaria (TE) en un ciclo diferente al de la realización de la punción folicular, sea porque en el ciclo de la punción folicular no se consiguió embarazo, pero se generaron embriones supernumerarios que pueden ser utilizados en un ciclo posterior, o bien porque hubo circunstancias que condicionaron el no realizar la TE en el mismo ciclo de la punción. Entre estas últimas se encuentran la aparición de problemas durante la estimulación (pólipos,patología endometrial..) así como la hiperrespuesta con el consiguiente riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica, o el ascenso prematuro de los niveles de progesterona. Por otra parte hay cada vez

más autores que recomiendan sistemáticamente la congelación embrionaria (estrategias "*Freeze all*"), con la transferencia realizada en diferido.

Actualmente se desconoce el momento óptimo para la transferencia de embriones criopreservados (TEC) desde la recuperación de ovocitos. En la literatura científica hay muy pocos estudios que analizan cuál podría ser ese momento óptimo, y entre unos y otros existen numerosas contradicciones. Ello puede deberse a que la técnica es relativamente novedosa y a la falta de investigación con un amplio tamaño muestral.

El presente meta-análisis se propone investigar si retrasar la TEC se asocia con mejores tasas de éxito de la FIV. Si no fuera así, no estaría justificada su realización ya que con ello se incrementaría el estrés de la pareja y se retardaría su atención, siendo el tiempo siempre un factor muy determinante en la reproducción asistida.

3. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis consiste en evaluar si el aumento del intervalo de tiempo entre una punción folicular y la realización de la transferencia de embriones criopreservados (TEC) en el ciclo inmediatamente posterior a la punción folicular mejora los resultados de la FIV. Como fuente de información se efectuará un análisis de la literatura existente sobre comparación de tiempos entre punción folicular y la siguiente TEC.

Para ello se analizarán las siguientes comparaciones poblacionales:

1. Grupo de inicio inmediato en el que el TEC se realiza dentro del primer ciclo inmediatamente seguido del ciclo de estimulación FIV.
2. Grupo de inicio diferido en el que el TEC se realiza al menos durante el segundo ciclo tras el ciclo de estimulación FIV.

En los dos mencionados grupos se analizarán los siguientes parámetros:

1. Tasa de implantación
2. Test de embarazo bioquímico
3. Tasa de embarazo clínico

4. Tasa de recién nacido vivo

Se considerarán como posibles factores de confusión:

1. Edad de la mujer
2. El número de ovocitos obtenidos
3. El número de embriones transferidos

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. BÚSQUEDA DE DATOS Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en Pubmed, Google académico y ClinicalKey, utilizando las palabras clave: "Time"+"interval"+"cycle"+"ivf" o "immediate"+"embryo" "transfer" o "immediate"+"vs"+"delayed"+"ivf" o "optimal"+"time"+"between"+"ivf" o "delay"+"ivf"+"cycle" con la restricción de artículos publicados a partir del año 2007, en Español o Inglés. También se buscó entre la referencias de los artículos relevantes. La última fecha de revisión bibliográfica el 15 de marzo de 2019. Para el meta-análisis se ha seguido la metodología PRISMA (Moher et al., 2009).

Los criterios de inclusión para el meta-análisis de los diferentes estudios fueron los siguientes: (1) todas las pacientes eran mujeres sometidas a FIV/ICSI; (2) todas las pacientes se habían sometido a un ciclo FIV previo con resultado fallido; (3) en el actual ciclo de FIV se transfirieron embriones criopreservados; (4) comparación de mínimo dos intervalos de tiempo entre punción folicular y TEC.

Como criterios de exclusión se encuentran: (1) Transferencia de embriones frescos en el nuevo intento del ciclo de FIV; (2) manejo del ciclo FIV con diferentes hormonas a las incluidas en este estudio.

Es importante hacer hincapié en que la bibliografía acerca de este tema es mínima en comparación con otros temas a estudio. Hasta el momento no se ha investigado lo suficiente en ello, lo que hace que cada clínica/institución pública de FIV adopte su propio protocolo en la técnica de transferencia embrionaria. Es por esta razón que en este meta-análisis solo se han podido analizar 8 estudios.

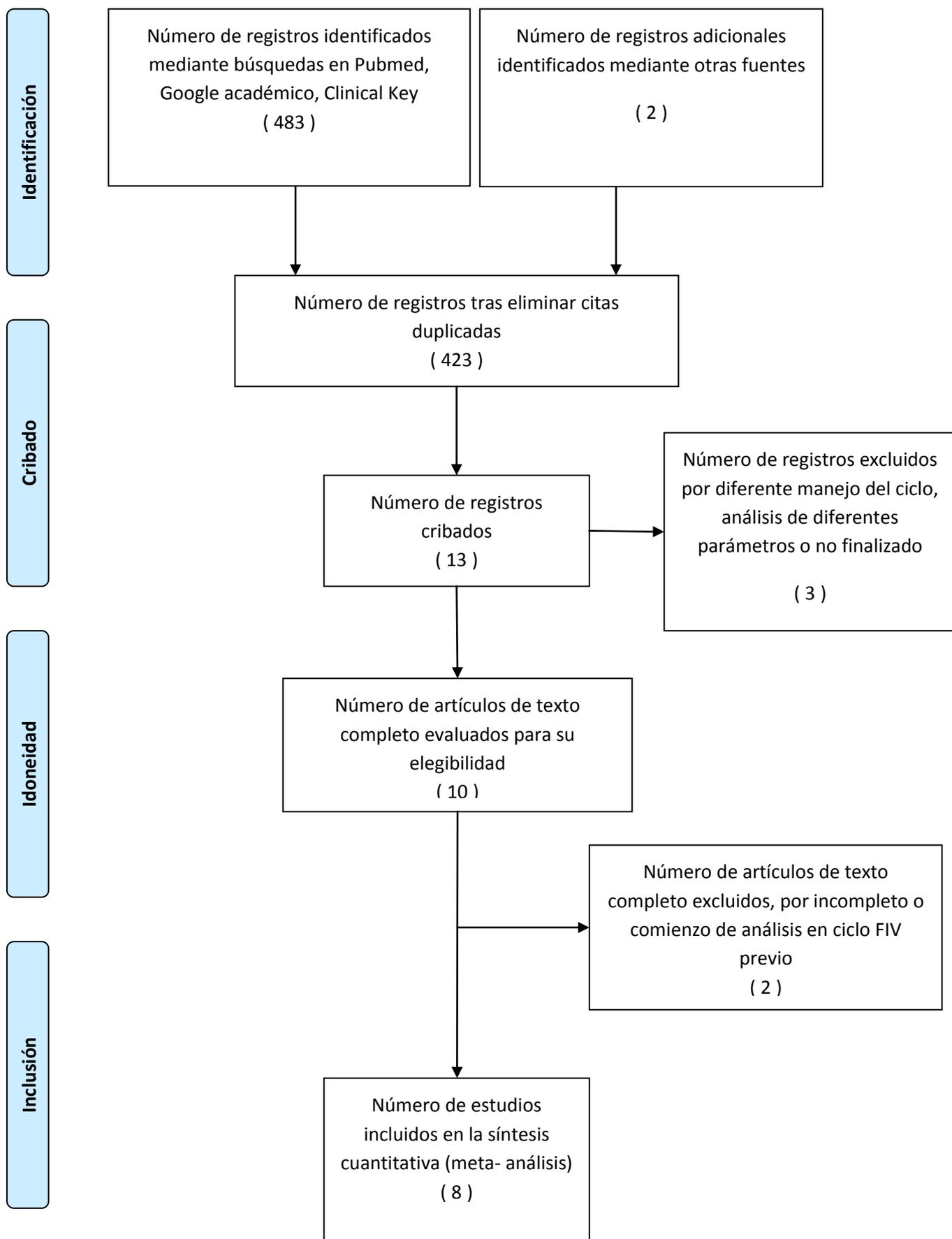


Figura 3. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de selección de artículos

4.2. EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras la búsqueda y elección de los artículos a incluir en este estudio, de cada uno de ellos se ha extraído la siguiente información:

- Autores.
- Año de publicación.
- País donde se llevo a cabo el estudio.
- Tipo de estudio de cohortes.
- Número de ciclos incluidos en el estudio.
- Edad media de las pacientes.
- Manejo del ciclo de FIV.
- Apoyo de la fase lútea o preparación del endometrio.
- Criterios de inclusión.
- Criterios de exclusión.
- Tiempos comparados (inmediato vs retrasado).
- Resultados de cada estudio: número de ovocitos recuperados, número de embriones transferidos, tasa de implantación ovocitaria, tasa de embarazo bioquímico, tasa de embarazo clínico y tasa de recién nacido vivo (TRNV).
- Conclusiones de los estudios.

4.3. REVISIÓN DE TIEMPOS

Todos los artículos incluidos comparan varios intervalos de tiempo (inmediato vs diferido) con respecto a las tasas de éxito de la FIV de los centros a estudio. Se ha analizado detalladamente qué intervalos comparaban, así como el punto de inicio y el punto final de dichos intervalos que intervienen en la definición de "grupo inmediato" y "grupo diferido".

Ya que no coincidían en los intervalos establecidos, se han recogido las diferentes definiciones y tiempos analizados en una tabla para tener una visión más detallada de la tendencia global de los 8 artículos que hemos evaluado en este meta-análisis.

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado el análisis del *Odds ratio* (OR) y el intervalo de confianza del 95% (IC), además del *p*-valor correspondiente para cada parámetro a estudio. Para todos los parámetros a su vez, se ha obtenido el "forest plot", mostrando los resultados en OR y IC para cada uno de los estudios. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$. La heterogeneidad de los resultados se ha analizado mediante el test de Chi cuadrado, I cuadrado (variación de la OR atribuible a la heterogeneidad).

Los análisis estadísticos se han realizado utilizando el programa Stata 15.1

5. RESULTADOS

La búsqueda en las diferentes bases de datos con las palabras mencionadas en el apartado anterior identificó un total de 485 resultados. Tras eliminar las citas duplicadas y realizar el cribado, se obtuvieron 13 estudios. De estos 13 se excluyeron tres bien porque realizaban un manejo diferente del ciclo FIV, porque analizaban parámetros diferentes o porque el estudio se encontraba sin finalizar, quedando 10 artículos en el apartado de idoneidad. En una segunda selección, se excluyeron dos de ellos debido a que uno realizaba un análisis de tiempos diferente al propuesto en nuestro estudio, y el otro se encontraba incompleto y no aportaba resultados suficientes para poder manejar sus datos.

5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

8 artículos cumplieron los criterios de inclusión y fueron elegidos para nuestro meta-análisis, todos los datos que se presentan en los resultados de esta revisión se basan en estos estudios.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el meta-análisis, datos demográficos y manejo del ciclo.

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Nº ciclos (n)	Edad (años)	Manejo del ciclo	Apoyo fase lútea o preparación endometrial	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Santos - Ribeiro et al. (1)	2016 (01/2010-11/2014)	Bélgica (Bruselas)	Retrospectivo Cohortes	1183 ciclos	Inmediato (197n): $32.4a \pm 4.4$ Diferido (986n): $32.5a \pm 4.3$ (p=0,69)	Antagonista GnRH Cetrotide o Ganirelix) +HCG, rFSH (Gonal-F, Puregon, Elonva) + HMG (Menopur)	Preparación endometrial: -E2 valerato 2mg - P vaginal micronizado	-Antagonista de GnRH para regulación descendente. - hCG solo para la ovulación - Al menos un TEC tras estimulación ovárica FIV y un intento fallido de TE frescos	- Ovocitos donados -Maduración in vitro -Biopsia con blastocistos para D.preimplantacional -No HCG para ovulación o por otras razones. -Regulación (-) del agonista de GnRH -Estimulación ovárica exógena concomitante .
Santos Ribeiro et al. (2)	2016 (10/2010-10/2015)	Bélgica (Bruselas) Vietnam (Ho Chi Minh)	Retrospectivo Cohortes	333 ciclos	-Inmediato: (208n): $30.9a \pm 4.1$ -Diferido: (125n): $31.8a \pm 4.2$ (p=0,045,OR 0,97)	Antagonista GnRH (Cetrotide) o Ganirelix) Luego análogo de GnRH (Triptorelin) rFSH (Gonal-F, Puregon, Elonva) + HMG (Menopur)	Preparación endometrial: -E2 valerato 2mg -P vaginal micronizado	- TEC suplementados artificialmente y "Freeze all".	- Ovocitos donados -Maduración in vitro -Biopsia con blastocistos para D.preimplantacional - Intento cancelado de FET inmediato debido a endometrio persistente delgado
Higgins et al.	2017 (2000-2014)	Australia (Victoria)	Retrospectivo Cohortes	4994 ciclos	-Inmediato(635n): $36.0(26.5-45.9)$ Diferido(4359n): $35.5(26.2-43.9)$ (p=0,001)	- Boost o - GnRH(Synarel) o Antagonista GnRH +/-ACO:30µg ethinyl o E2 y 150 µg laevonorgestrel +rFSH (Gonal F) +HCG (rOvidrel o Pregnyl)	P vaginal o -Crinone 400-800 mg/día	-TEC en Ciclos consecutivos con embriones congelados	-Casos < año 2000 y >2014
Lattes et al.	2016 (1/2012-12/2014)	España (Barcelona)	Retrospectivo Cohortes	512 ciclos	-Inmediato(263n): 34.7 años +/-4,13-Diferido (249n): 35.3 años +/-3,98 (entre 20-45a) (P=0,067)	-GnRH antagonista +Gonadotropinas exógenas. +aGnRH: 0,3 Triptorelin (Decapeptyl) o 250µg rHCG (Ovitrelle)	Preparación endometrial-E2 valerato 6mg/d oral o -E2 hemihidrato 150mg/d Apoyo fase lútea: -P vaginal micronizada (600mg/d)	-TEC en Ciclos consecutivos con embriones congelados	-IMC>30kg=m2 -Patologías endocrinas, uterinas, crónicas, autoinmunes o metabólicas. -Extracción testicular de esperma -Anormalidades K. (Bx testículo/sperma) -Participación 6m antes en clinical trial.

Volodars-ky-Perel et al.	2017 (1/2010-6/2015)	Israel (Jerusalem)	Retrospectivo Cohortes	129 ciclos	-Inmediato (67n): <u>29,9 años</u> +/-4,4 - Diferido (62n): <u>29,6 años</u> +/-4,2 Entre 20-38 a)	-GnRH agonista: 3,75mg im o 0,1mg/d sc Triptorelin acetato (Decapeptyl) + rFSH (Gonal-F)/d +HCG (Menogon)/d	Apoyo fase lútea: -P vaginal micronizada (200-300 mg/d) o P im Preparación endometrial: E2 oral (4-6mg/d)	- Edad 20-38 años- Transferencia de 1-2 embriones criopre- servados. -Un ciclo por paciente- Preparación artificial de genético preimplantacional. -Protocolo con GnRH agonista	- βHCG+ tras ciclo. -Embriones frescos. -Sme hiperestimulación ovárica severo. -Ciclos para diagnóstico de genético preimplantacional.
Mass et al.	2008 (2003-2007)	EE.UU. (San Francisco)	Retrospectivo Cohortes	271 ciclos	-Inmediato(105n): <u>36,3 años</u> +/-5,5 - Diferido (166n): <u>36,6 años</u> +/-5,6			-Ciclo con embriones congelados tras fallo de ciclo con frescos.	
Kaye et al.	2018 (2013-2016)	EE.UU.	Retrospectivo Cohortes	344 ciclos	-Inmediato (80n): <u>33,6 años</u> +/-3,8 - Diferido (264n): <u>33,52 años</u> +/-3,7	-Antagonista GnRH o GnRHa: 1mg Leuprolide acetato + rFSH, hMG o ambas (Gonal-F, Follistim, Menopur) +hCG (Pregnyl o Novarel) con o sin GnRH	Preparación endometrial: -E2 oral o transdérmico Apoyo fase lútea: - P im Si ciclo natural: P vaginal	- Edad 18-40 años. - TE previa fallida y embriones congelados que incluyen: DGP, síntomas/riesgo de SHO, cirugía cercana, niveles de P elevados, medicación contraindicada en el contexto de fertilización asistida.	- TE frescos. - Pacientes no sometidos a ciclo de estimulación antes de TEC. -Ovocitos de donantes. -Embriones criopreservados > 120 días desde punción folicular. - Biopsia o raspado
Ozgur et al.	2017 (2/2015-1/2016)	Turkia (Antalya)	Retrospectivo Cohortes	1121	-Inmediato(756n): <u>31,5 años</u> - Diferido (365n): <u>31,6 años</u>	-Antagonista GnRH (0,23mg Cetrootide) + rFSH(Gonal-F)+ hMG (Menopur) +hCG /aGnRH (Gonapeptide) o ambos	-Estrógeno +/- P vaginal (Crimone)	- Realización de ICSI - TEC: programa "freeze-all"	- >42 años -Histeroscopia entre punción folicular y TEC. - Realización de screening cromosómico.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos. Conclusiones y datos estadísticos. TE: transferencia de embriones. TRNV: tasa de recién nacido vivo. TI: tasa de implantación.

Autores	Conclusión	Tiempos comparados	Nº TE	Ovocitos obtenidos	Embarazo bioquímico	Embarazo clínico		TRNV		TI
Santos Ribeiro et al, 2016. (1)	No existen diferencias	Inmediato: ≤22d (197n)	1,4+/-5	11,1+/-6.1		32,6% (64/197)		24,5% (48/197)		
		Retrasado: >22d (986n)	1,4+/-5	10,4+/-5.5		31,7% (313/986)		24,1% (238/986)		
		p OR (IC) (crudo/ajustado)	0,665 1,60 (1,25-2,05)	1,40 1,06-1,85	0,135		0,8381 1,0347 (0,746-1,434)	0,946 1,0125 (0,708-1,446)		
Santos Ribeiro et al, 2016 (2)	No existen diferencias	Inmediato: 4-20d (7d media) (208n)	1,8+/-0,8	22,1+/-10,6	59,1% (123/208)	52,9% (110/208)	52,5% (109/208)			
		Retrasado: 29-639d (media 59d) (125n)	2+/-0,8	22,2+/-11,1	47,2% (59/125n)	41,6% (52/125n)	41,8% (52/125n)			
		p OR (IC) (crudo/ajustado)	0,013 1,91	0,914	0,0347 1,6187 (1,035-2,530)	0,046 1,5757 (1,006-2,466)	0,0567 1,5456 (0,987-2,418)			
Higgings et al, 2017	Mejor realizar CET inmediata	Inmediato: 25-35d (635n)	1,22			33,2% (211/635)		27,6% (175/635)		
		Retrasado: 50-70d (4359n)	1,46			26,8% (1170/4359)		21,5% (936/4359)		
		p OR (IC) (crudo/ajustado)				<0,001 1,36 (1,13-1,63)	0,190 1,14 (0,94-1,53)	0,001 1,39 (1,15-1,69)	0,013 1,36 (1,07-1,74)	
Lattes et al, 2016	No existen diferencias en análisis multivariable (análisis univariable a favor de inmediato)	Inmediato: 28d (263n)	1,66+/-0,49	17,2+/-7,44	49,8% (131/263)	44,1% (116/263)		37,6% (99/263)		43% (113/263)
		Retrasado: ≥56d (249n)	1,59+/-0,49	16,2+/-7,99	43,8% (109/249)	36,1% (90/249)		27,3% (68/249)		36,1% (90/249)
		p OR (IC) (crudo/ajustado)	0,125 2,2 (1,4-3,3)	0,170	0,171 0,78 (0,55-1,11)	0,579 0,901 (0,624-1,301)	0,066 0,72 (0,5-1,2)	0,274 0,812 (0,55-1,17)	0,013 0,62 (0,43-0,9)	0,11 5 0,72 7 (0,48-1,08)
Volodarsky-Perel et al, 2017	Mejor realizar CET retrasada	Inmediato: <50 d (67n) (media: 36,9d)	1,8+/-0,4	16,8+/-6,7		17,9% (12/67)		13,4% (9/67)		11,3% (14/124)
		Retrasado: ≥50-120d (62n) (media 88,1d)	1,7+/-0,5	16,3+/-6,1		41,9% (26/62)		32,3% (20/62)		30,5% (32/105)
		p OR (IC)	>0,05	0,65		0,003 0,302 (0,135-0,674)		0,0126 0,325 (0,135-0,786)		0,001 0,290 (0,145-0,581)
Mass et al, 2008	Mejor realizar CET inmediata	Inmediato: <50 d (105n)	1,9+/-0,7			34,3% (36/105)				
		Retrasado: ≥50-120d (166n)	2,0+/-0,8			21% (35/166)				

		p OR (IC)	0,52			0,0112 2,0416 (1,176 - 3,543)		
Kaye et al, 2018	Ventaja clínicamente significativa pero no estadísticamente significativa a favor de retrasado	Inmediato: 27-78d (Media 37) (80n)	1,4+/-0,49	16,98+/-8,65	10% (8/80)	67,5% (54/80)	50% (34/68)	61% (49/89)
		Retrasado: 51-120d (Media 69) (264n)	1,4+/-0,53	18,33+/-9,55	9,5% (25/264)	76,5% (202/264)	56,5% (118/209)	68% (179/264)
		p OR (IC) (crudo/ajustado)	0,23	0,26	0,89 1,06 (0,45-2,45)	0,11 0,63 (0,36-1,10)	0,40 0,77 (0,44-1,33)	0,26 0,75 (0,44-1,26)
Ozgun et al, 2017	No existen diferencias	Inmediato: 32-246d (756n)		14			57,8% (437/756)	
		Retrasado: ≥47d (365n)		14,25			57,8% (211/365)	
		p OR (IC) (crudo/ajustado)		0,46			0,99 0,99 (0,89-1,11)	

5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EXCLUÍDOS

Principalmente, son 5 los estudios que fueron considerados para su inclusión pero que finalmente fueron excluidos.

Tabla 3. Artículos excluidos de nuestro estudio y motivo de exclusión

Artículos excluidos	Motivo de exclusión
Nouri et al., 2015	Analiza el tiempo entre la carga del catéter con embriones hasta el depósito de los mismos en la cavidad uterina, no desde la punción ovocitaria o criopreservación embrionaria como es el caso de los estudios incluidos. Además, no compara dos intervalos de tiempo diferentes.
Li et al., 2017	Aunque este estudio se ajustaba muy bien a nuestra búsqueda, a fecha de 15 de marzo de 2019 se encuentra sin finalizar y por tanto sin resultados ni datos que podamos manejar. Pensamos que una vez publicado debería incluirse en un meta-análisis que debata nuestra hipótesis.
Barad et al., 2006	Compara tiempos entre el final de un ciclo fallido de FIV y el inicio del siguiente mediante un manejo del ciclo FIV diferente a los incluidos en nuestro estudio, ya que se administró dehidroepiandrosterona (DHEA).
Reichman et al., 2013	Realiza una comparación de tiempos diferente a la analizada por nosotros, desde la punción ovocitaria del primer ciclo FIV (el que resultó fallido) hasta el comienzo del segundo intento.
Bayoglu Tekin et al., 2015	Al igual que Reichman et al. realiza una comparación de tiempos diferente a la analizada por nosotros, ya que analiza el tiempo entre punciones sucesivas. Analiza específicamente qué mes (o meses) es el más conveniente para comenzar un nuevo ciclo FIV desde el anterior ciclo FIV que resultó fallido. Por último no especifica que el segundo intento de FIV se haya realizado con embriones criopreservados, el cual es uno de nuestros criterios de inclusión.

5.3. REVISIÓN DE TIEMPOS

Como se ha comentado anteriormente, cada estudio realiza una comparación de al menos 2 intervalos de tiempo diferentes desde un punto de inicio que suele ser la punción ovocitaria o la congelación embrionaria hasta el día de la transferencia de embriones o el comienzo del ciclo de transferencia.

Tabla 4. Intervalos de tiempos comparados de cada estudio. Diferencias en la definición de grupo inmediato vs grupo diferido.

Autores	Inmediato (días)	Diferido (días)	Periodo de tiempo considerado
Santos-Ribeiro et al, 2016 (1)	≤22 (197n)	>22 (986n)	Desde la obtención de los ovocitos (punción folicular) hasta el comienzo del ciclo de transferencia de embriones criopreservados (TEC).
Santos-Ribeiro et al, 2016 (2)	4-20 (7 media) (208n)	29-639 (media 59) (125n)	Desde la obtención de los ovocitos (punción folicular) hasta el comienzo del ciclo de transferencia embrionaria (TEC).
Higgings et al, 2017	25-35d (635n)	50-70d (4359n)	Desde la congelación embrionaria en el día 5 hasta la transferencia embrionaria en el día 5.
Lattes et al, 2016	≤28 (263n)	≥56 (249n)	Desde la primera menstruación post-punción folicular hasta la transferencia de embriones en el día 3 o 4. Este artículo no detalla los días exactos, pero compara el grupo que realiza la TEC dentro del primer ciclo menstrual con el grupo que espera dos ciclos o más. Teniendo como referencia que la duración establecida de una menstruación regular es de 28 días, consideramos que la comparación es la siguiente: los que esperan ≤28 días vs los que esperan 56 días o más.
Volodarsky-Perel et al, 2017	<50 (67n) (media:37)	≥50-120 (62n) (media 88)	Desde la obtención de los ovocitos (punción folicular) hasta la transferencia de embriones en el día 3 o 5.
Mass et al, 2008	<50 (105n)	≥50-120d (166n)	Desde la transferencia embrionaria con embriones frescos del ciclo fallido previo hasta la transferencia de embriones criopreservados en el día 5.
Kaye et al, 2018	27-78 (Media 37) (80n)	51-120 (Media 69) (264n)	Desde la obtención de los ovocitos (punción folicular) hasta la transferencia de embriones en el día 5.
Ozgur et al, 2017	32-246 (756n)	≥47 (365n)	Desde la obtención de los ovocitos (punción folicular) hasta la transferencia de embriones en el día 5.

Tras analizar la metodología de los estudios, podemos observar que cada uno cataloga como tiempo inmediato a aquel que se ha realizado dentro de unos márgenes temporales (en días) determinados (**Tabla 4**). Sucede lo mismo con el llamado tiempo diferido. Pero, aunque no coincidían en estos parámetros, en definitiva se concluye que los 8 estudios han comparados dos grupos: inmediato vs diferido.

Definen como grupo inmediato a aquel en el que la TEC se realizó durante el primer ciclo menstrual tras el punto de inicio (punción ovocitaria o congelación embrionaria), en cambio, el grupo diferido es aquel en el que la TEC se realizó al menos durante el segundo ciclo menstrual.

A fin de cuentas, el esquema general que seguiría un ciclo de FIV según si se realiza la TEC en el ciclo menstrual inmediatamente posterior a la punción folicular, o si se realiza la TEC en el transcurso del segundo ciclo menstrual o más, es el se puede visualizar en la **Figura 4**.

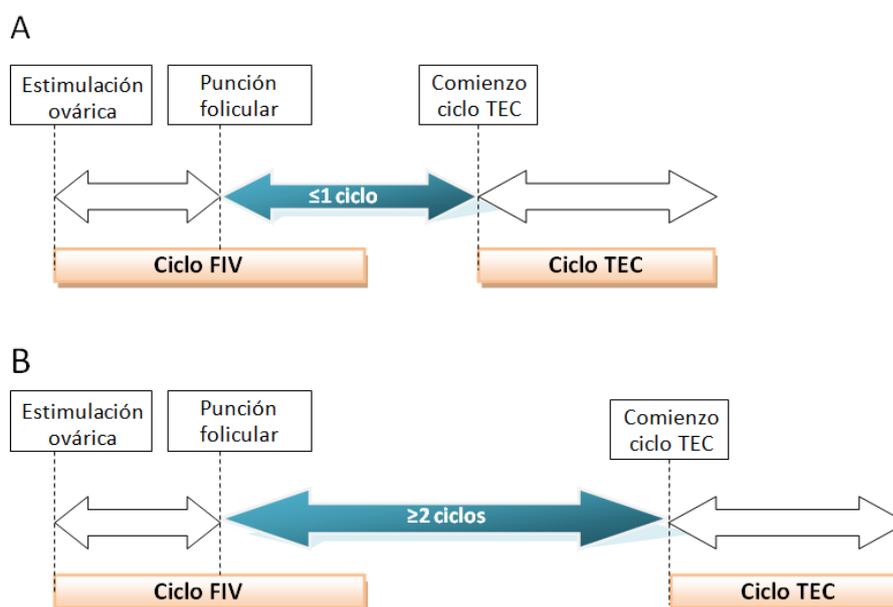


Figura 4: Periodo de tiempo desde la punción folicular hasta el inicio del ciclo de TEC: (A) en el grupo inmediato que se realiza durante el primer ciclo menstrual, y (B) en el grupo diferido que se realiza en el transcurso de al menos el segundo ciclo menstrual post-punción.

5.4. HOMEGENEIDAD DE LOS GRUPOS A ESTUDIO

Como podemos ver en la **Tabla 1**, en total, los 8 estudios incluidos suman 8.887 ciclos realizados en mujeres de centros de diferentes países (Bélgica, España, Australia, Israel, EE.UU. y Turkia). En 7 de ellos, cada estudio ha sido realizado en un único centro, a excepción de Santos-Ribeiro et al, 2016² que incluye dos centros. Debe nombrarse que 4994 de los 8477 ciclos totales corresponden a un único artículo (Higgins et al., 2017). Todos son estudios de cohortes retrospectivos.

La mayoría comprenden periodos de recogida de datos de 3-5 años y son relativamente actuales ya que están publicados entre los años 2016-2018, excepto Mass et al, que lo hizo en 2008.

El manejo del ciclo de los 8 estudios ha sido similar (Mass et al, 2008 no tiene datos disponibles), sin grandes diferencias, utilizando tanto antagonistas de GnRH como agonistas de GnRH, además de hacer uso de gonadotropinas exógenas y los fármacos habituales en cada una de las diferentes etapas del ciclo de FIV. El apoyo de la fase lútea o la preparación endometrial también fue similar, principalmente con progesterona vaginal micronizada y estradiol valerianato respectivamente.

Tanto los criterios de inclusión como los de exclusión fueron muy diversos. Cabe destacar que tres artículos (Santos Ribeiro et al, 2016, Volodarsky et al.,2017, Mass et al., 2008) tienen como criterio de inclusión haber realizado un intento fallido con transferencia de embriones frescos.

El número medio de embriones transferidos es parecido entre los diferentes estudios, en cambio, sí que parece haber diferencia en el número de ovocitos obtenidos en la punción folicular, ya que hay una oscilación desde los 11 aproximadamente que se recogen en el artículo de Santos-Ribeiro et al, 2016⁽¹⁾, y los 22 recogidos en Santos-Ribeiro et al, 2016⁽²⁾. La tasa de implantación a pesar de ser un factor importante, solo ha valorada en 3 estudios, con diferencias groseras sustanciales.

La tasa de embarazo bioquímico también ha sido estudiada en 3 de los 8 estudios y en uno de ellos (Kaye et al.,2018) podemos ver que ha obtenido cifras considerablemente más bajas respecto a los otros dos, tanto para el grupo inmediato como para el diferido. La tasa de embarazo bioquímico ha sido analizada por casi todos los estudios con tasas no muy alejadas unas de otras, pero llama la atención que es muy baja en el grupo inmediato de Volordarsky et al., 2017 y en contraposición, las altas tasas obtenidas por Kaye et al.,2018.

Hay que hacer especial mención a la tasa de recién nacidos vivos (TRNV) que es la que tiene mayor importancia en términos de éxito de la FIV tanto para los que la llevan a cabo como para los futuros padres. En los 6 estudios que la han incluido las cifras obtenidas son muy diversas, especialmente en dos de ellos las cuales son llamativamente elevadas. (Kaye et al.,2018, Ozgur et al. 2017).

Hay discrepancia entre los distintos autores en cuanto a las conclusiones finales de sus estudios, 4 de ellos coinciden en que no hay diferencias entre el grupo inmediato y el grupo diferido. Por otro lado, dos estudios y en análisis univariable de Lattes et al.,2016, postulan que se obtienen mejores resultados realizando la TEC inmediata.

En contra, pero a favor de la corriente tradicional acerca de este tema, otros dos estudios han obtenido mejores resultados en el TEC diferido.

5.5. COMPARACIÓN DEL GRUPO “INMEDIATO” VS. “GRUPO DIFERIDO”

5.5.1. Edad materna

Tabla 5. Edad media materna en el momento de la TEC en el grupo inmediato vs. grupo diferido.

Artículo	Edad materna (años)	
	Inmediato	Retrasado
Santos-Ribeiro et al (1)	32,4+/-4,4 (197n)	32,5+/-4,3 (986n)
Santos Ribeiro et al (2)	30,9+/-4,1 (208n)	31,8+/-4,2 (125n)
Higgins et al.	36+/-4,2 (635n)	35,5+/-4,7 (4359n)
Lattes et al.	34,7+/-4,13 (263n)	35,3+/-3,98 (249n)
Volordarsky et al.	29,9+/-4,4 (67n)	29,6+/-4,2 (62n)
Mass et al.	36,3+/-5,5 (105n)	36,6+/-5,6 (166n)
Kaye et al.	33,6+/-3,8 (80n)	33,5+/-3,7 (264n)
Ozgun et al.	31,5+/-4,1 (756n)	31,6+/-4,3 (365n)
Media	33.16±2.4	33.3±2.4

La edad media de las pacientes de los 8 estudios oscila entre 30 y 36 años, y en general establecen unos límites de entre 18 y 45 años. Se postuló este parámetro como posible factor de confusión que pueda influir en los resultados, concluyéndose tras el análisis estadístico que no, ya que no hay diferencias significativas en cuanto a

la edad materna entre el grupo inmediato y el grupo diferido (p-valor en el test de rangos de Wilcoxon=0.8785, por lo que no hay diferencias significativas).

5.5.2. Número de ovocitos recogidos

De los 8 artículos analizados en este meta-análisis, 6 tienen datos disponibles sobre el número de ovocitos recuperados durante los ciclos FIV; además, muestran la media \pm desviación estándar (**Tabla 6**).

Tabla 6. Resultados de la FIV en función del número de ovocitos recuperados (grupo inmediato vs. grupo diferido). Media+DE y tamaño muestral.

Artículo	Número de ovocitos recogidos	
	Inmediato	Diferido
Santos-Ribeiro et al.(1)	11,1+/-6,1 (197n)	10,4+/-5,5 (986n)
Santos Ribeiro et al.(2)	22,1+/-10,6 (208n)	22,2+/-11,1 (125n)
Lattes et al.	14,4+/-7,44 (263n)	16,2+/-7,99 (249n)
Volordarsky et al.	16,8+/-6,7 (67n)	16,3+/-6,1 (62n)
Kaye et al.	16,98+/-8,65 (80n)	18,33+/-9,55 (264n)
Ozgur et al.	14+/-5,32 (756n)	14,25+/-5,32 (365n)

Se ha efectuado un meta-análisis que no muestra una asociación estadísticamente significativa entre el número de ovocitos recuperados del grupo inmediato en comparación con el grupo diferido ($p= 0,296$), a pesar de que la media de ovocitos recuperados era ligeramente mayor en el grupo inmediato que en el diferido (15 y 13,7 respectivamente). La heterogeneidad (I²) de los datos fue del 52%. (**Figura 5**).

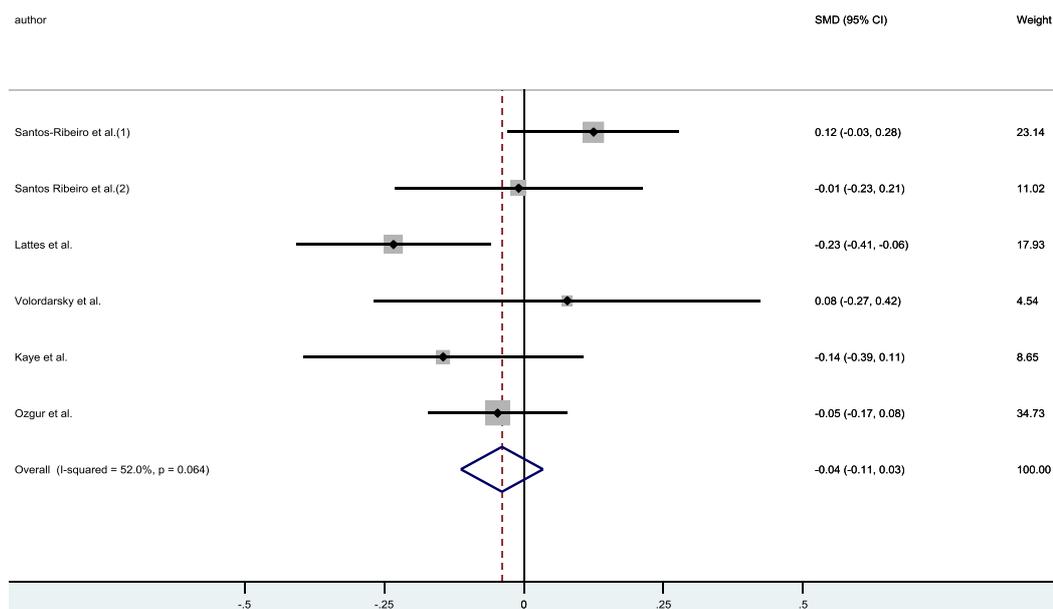


Figura 5. Meta-análisis de los estudios con respecto al número de ovocitos recuperados (grupos inmediato vs. grupo diferido). No se observa una asociación estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto a el número de ovocitos recuperados en los ciclos FIV.

5.5.3. Número de embriones transferidos

Todos los artículos del estudio tienen datos disponibles sobre el número de embriones transferidos, a excepción de Ozgur et al., 2017 (**Tabla 7**).

Tabla 7. Número de embriones criopreservados transferidos (grupo inmediato vs. grupo diferido) en cada estudio. Media+DE y tamaño muestral.

Artículo	Número de embriones criopreservados transferidos	
	Inmediato	Diferido
Santos-Ribeiro et al (1)	1,4+/-0,5 (197n)	1,4+/-5 (986n)
Santos Ribeiro et al (2)	1,8+/-0,8 (208n)	2+/-0,8 (125n)
Higgins et al.	1,22 +/- 0,6 (635n)	1,46 +/-0,5 (4359n)
Lattes et al.	1,66+/-0,49 (263n)	1,59+/-0,49 (249n)
Volordarsky et al.	1,8+/-0,4 (67n)	1,7+/-0,5 (62n)
Mass et al.	1,9+/-0,7 (105n)	2+/-0,8 (166n)
Kaye et al.	1,4+/-0,49 (80n)	1,48+/-0,53 (264n)

El número de embriones transferidos (ET) en los estudios en ambos grupos fue similar a excepción de Higgins et al, 2017 y Santos-Ribeiro et al.,2016 (2) en los cuales el número de ET fue en promedio mayor en el grupo diferido. En nuestro meta-análisis esto se pone en evidencia seguramente debido al gran tamaño muestral de Higgins.et al, ya que se obtienen diferencias significativas ($p < 0,01$) evidenciando que se transfirieron más embriones en el grupo diferido. El estudio de la heterogenicidad obtuvo un valor de Chi^2 de 43,64%, con una $p < 0.001$.(Figura 6)

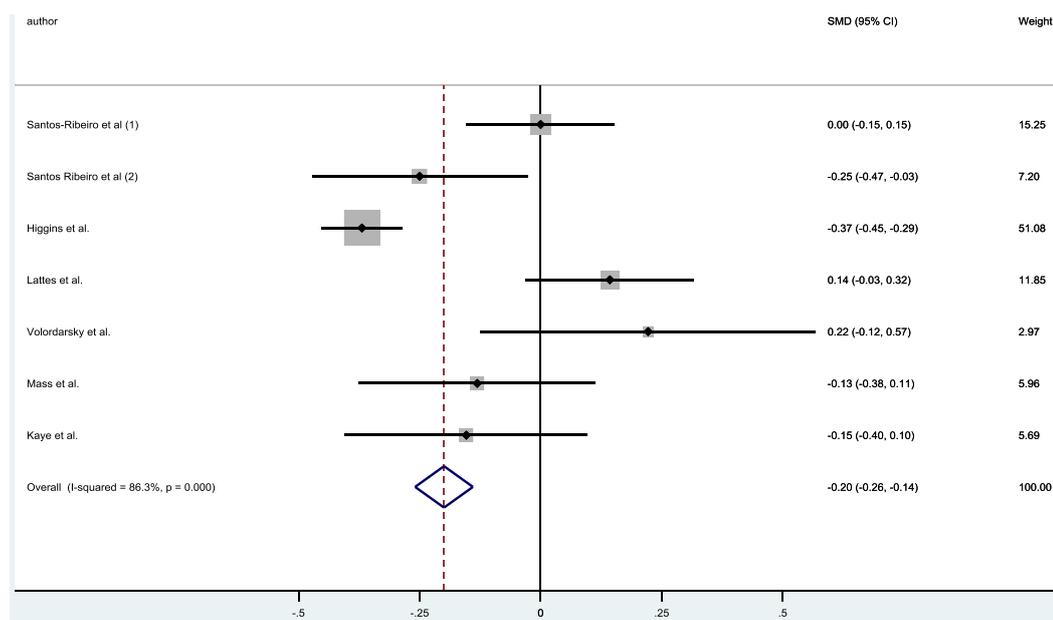


Figura 6. Meta-análisis de los estudios con respecto al número de embriones transferidos (grupos inmediato vs. grupo diferido). Se observan diferencias significativas ($p < 0,01$) que indican que el número de embriones transferidos en el grupo diferido fue mayor que en el grupo inmediato.

5.5.4. Tasa de implantación

Tabla 8. Valores de la FIV en cuanto a la implantación en cada estudio (grupo inmediato vs. grupo diferido) y tasa de implantación total para cada grupo.

Tasa Implantación (TI)	Inmediato			Diiferido		
	Events	No events	Total	Events	No events	Total
Artículo						
Lattes et al.	113	150	263	90	159	249
Volordarsky et al.	14	110	124	32	73	105
Kaye et al.	49	31	80	179	85	264
Total	176	291	467	301	317	618
TI total	37,7%			48,71%		

De los estudios incluidos, solo 3 reflejaban la tasa de implantación (Lattes et al., 2016, Volordarsky et al., 2017, Kaye et al., 2018). (**Tabla 8**).

En uno de ellos las tasas fueron mejores en el grupo inmediato y en dos de ellos en el diferido. El estudio de la heterogenicidad obtuvo un valor de Chi^2 de 15,33, con una $p < 0.001$. El meta-análisis puso de manifiesto que la TI resultante fue de 37,7% en el grupo inmediato y 48,71% en el diferido, siendo la OR de 0,89, con unos IC entre 0,68-1,16, careciendo las diferencias de significado estadístico ($p=0,40$), a pesar de la aparentemente tasa superior del grupo diferido. (**Figura 7**).

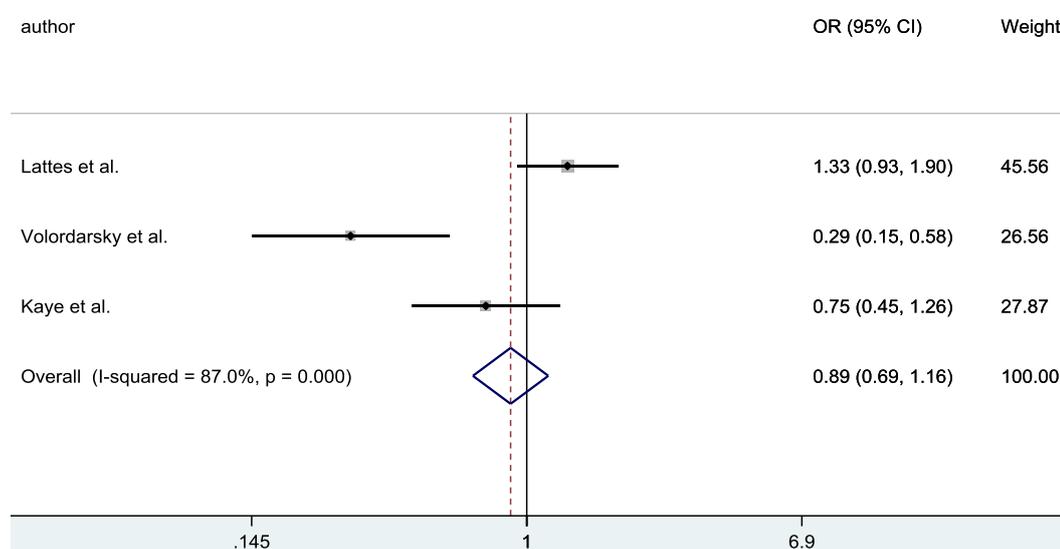


Figura 7. Meta-análisis de la tasa de implantación de los 3 estudios incluidos (grupos inmediato vs. grupo diferido). No se observan diferencias significativas ($p=0,89$) entre ambos grupos.

5.5.5. Tasa de embarazo bioquímico

De los 8 estudios analizados, 3 (Santos-Ribeiro et al., 2016², Lattes et al., 2016, Kaye et al., 2018) han publicado datos sobre la tasa de embarazo bioquímico (test positivo de embarazo) (**Tabla 9**). En los tres se seguía una misma tendencia ya que coinciden en tener una mayor tasa en el grupo inmediato de cada estudio.

Tabla 9. Valores de la FIV en función de la tasa de embarazo bioquímico (grupo inmediato vs. grupo diferido), y tasa de embarazo bioquímico total para cada grupo.

Embarazo bioquímico	Inmediato			Diferido		
	Events	No events	Total	Events	No events	Total
Santos Ribeiro et al.(2)	123	85	208	59	66	125
Lattes et al.	131	132	263	109	140	249
Kaye et al.	8	72	80	25	239	264
Total	262	289	551	193	445	638
Tasa total	47,68%			30,25%		

Si comparamos la tasa de embarazo bioquímico en los dos grupos, el grupo inmediato obtiene una tasa de éxito de 47,68% mientras que el grupo diferido un 30,25%. Esta amplia diferencia puede se evidencia en el mesta-análisis realizado que manifiesta un OR de 1,35 con un intervalo de confianza de entre 1,04-1,76, obteniendo significancia estadística ($p=0,021$) a favor del grupo inmediato. Es decir, estadísticamente la tasa de embarazo bioquímico fue mayor en el grupo inmediato. El estudio de la heterogenicidad obtuvo un valor de Chi^2 de 1,05, con una $p=0.592$. (Figura 8).

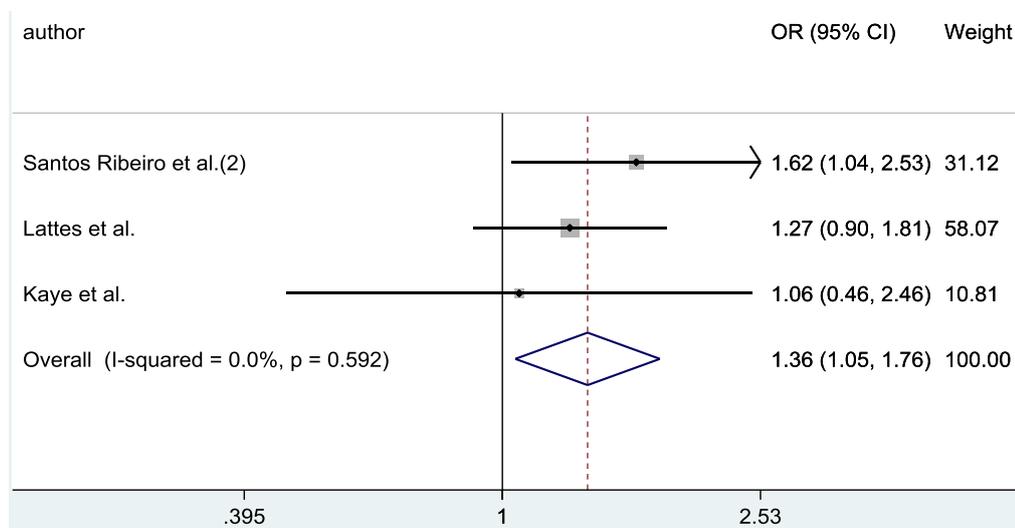


Figura 8. Meta-análisis de la tasa de embarazo bioquímico de los 3 estudios incluidos (grupos inmediato vs. grupo diferido). En el grupo inmediato se obtuvieron mejores resultados, ya que se observan diferencias estadísticamente significativas ($p=0,021$).

5.5.6. Tasa de embarazo clínico

De los estudios incluidos, todos excepto uno (Ozgun et al., 2017) reflejaban la tasa de implantación. De los que la incluían, uno de ellos (Kaye et al., 2018) no pudo

finalmente incluirse en el meta-análisis, por lo que se ha realizado con 6 estudios (Tabla 10).

Tabla 10. Valores de la FIV en función de la tasa de embarazo clínico (grupo inmediato vs. grupo diferido), y tasa de embarazo clínico total para cada grupo.

Embarazo clínico	Inmediato			Diferido		
	Events	No events	Total	Events	No events	Total
Santos-Ribeiro 1	64	133	197	313	673	986
Santos Ribeiro 2	109	99	208	52	73	125
Chloe Higgins	211	424	635	1170	3189	4359
K.Lattes	116	147	263	90	159	249
A.Volordarsky	12	55	67	26	36	62
K.H.Mass	36	69	105	35	131	166
Total	548	927	1475	1686	4261	5947
Tasa Total	37,1%			28,13%		

En 5 de ellos las tasas fueron mejores en el inmediato y en 1 de ellos en el diferido. Conviene mencionar que Kaye et al.,2018 obtuvo mejores resultados en el grupo diferido. El meta-análisis puso de manifiesto que la tasa de embarazo clínico resultante fue de 37,1% en el inmediato vs. 28,13% en el diferido siendo la OR de 1,28 con unos IC entre 1,12-1,14, obteniendo diferencias de significado estadístico ($p < 0,001$). (Figura 9)

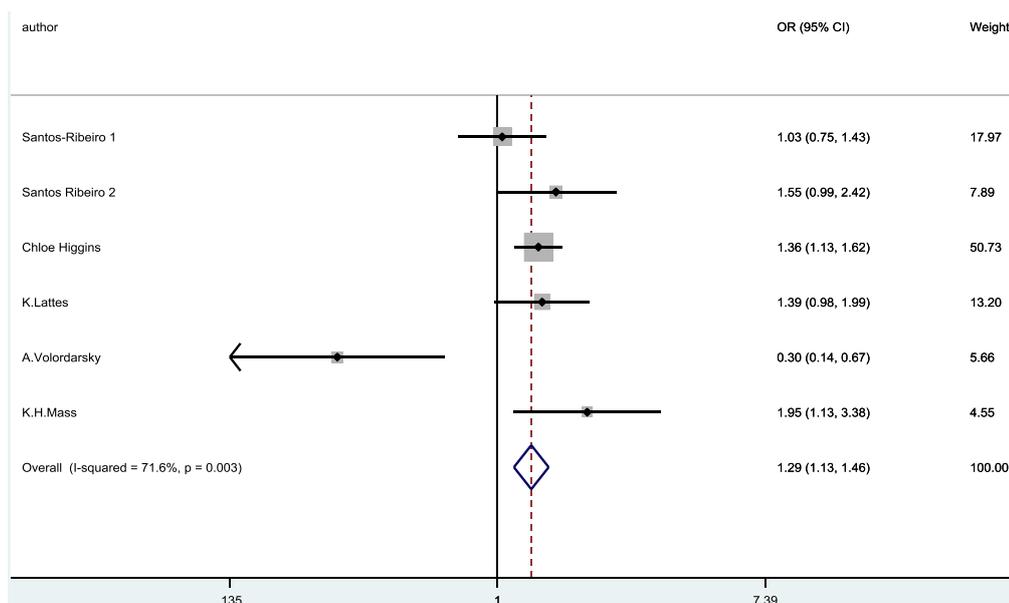


Figura 9. Meta-análisis de la tasa de embarazo clínico de los 6 estudios incluidos (grupo inmediato vs. grupo diferido). El inmediato obtuvo mejores resultados, ya que existe significación estadística ($p < 0,001$).

El estudio de la heterogenicidad obtuvo un valor de Chi^2 de 17,62, con una $p=0.003$. A su vez, se debe remarcar que hubo una heterogenicidad ($I^2=71,6\%$) entre estudios muy elevada. Se concluye por tanto que en cuanto a embarazo clínico se obtuvieron mejores resultados en el grupo inmediato.

5.5.7. Tasa de recién nacido vivo

De los 8 estudios analizados, 6 (Santos-Ribeiro et al.,2016¹, Higinis et al, 2017, Lattes et al.,2016, Volordarsky et al, 2017, Ozur et al, 2017, Kaye et al.,2018) han publicado datos sobre la tasa de recién nacido vivo (**Tabla 11**). Entre ellos existían muchas diferencias en los resultados, 2 obtuvieron tasas similares en el grupo inmediato vs grupo diferido, en dos los resultados fueron mejores en el diferido y en otros 2 al contrario, las tasas fueron mayores en el grupo inmediato.

Tabla 11. Valores de la FIV en función de la tasa de recién nacido vivo (grupo inmediato vs. grupo diferido), y tasa de recién nacido total para cada grupo. TRNV: tasa de recién nacido vivo.

TRNV	Inmediato			Diferido		
	Events	No events	Total	Events	No events	Total
Santos-Ribeiro et al(1)	48	149	197	238	748	986
Higgins et al.	175	460	635	936	3423	4359
Lattes et al.	99	164	263	68	181	249
Volordarsky et al.	9	58	67	20	42	62
Kaye et al.	34	34	68	118	91	209
Ozgur et al.	437	319	756	211	154	365
Total	802	1184	1986	1591	4639	6230
Tasa total	40,38%			25,53%		

El meta-análisis puso de manifiesto que la TRNV resultante fue de 40,38% en el grupo inmediato y 25,53% en el diferido, siendo la OR de 1,17, con unos IC entre 1,03-1,32, obteniendo diferencias de significado estadístico ($p=0,014$) a favor del inmediato. El estudio de la heterogenicidad obtuvo un valor de Chi^2 de 18,42, con una $p=0.002$. En este caso también hubo una alta heterogenicidad ($I^2=71,6\%$) entre los diferentes estudios (**Figura 9**). Se puede concluir, con unos resultados estadísticamente significativos que el grupo inmediato ha obtenido un mayor número de recién nacidos vivos en comparación con el diferido. (**Figura 10**).

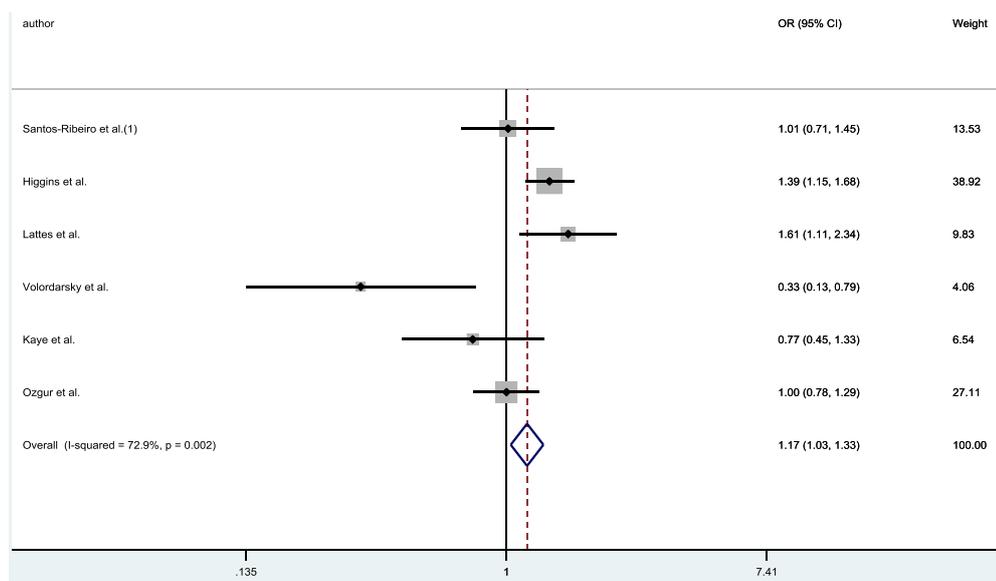


Figura 10. Meta-análisis de la tasa de recién nacido vivo (TRNV) de los 6 estudios incluidos (grupo inmediato vs. grupo diferido). El inmediato obtuvo mejores resultados, ya que existe significación estadística ($p=0,014$).

6. DISCUSIÓN

La práctica clínica de fertilización in vitro (FIV) ha variado significativamente a lo largo del tiempo, con un aumento dramático en las tasas de transferencia de embriones criopreservados (TEC). Desde el primer nacimiento vivo después de una TEC en 1983, la crioconservación y el aplazamiento de las transferencias de embriones ha aumentado progresivamente.

Entre las indicaciones para su uso tan extendido están la conservación de los embriones supernumerarios obtenidos tras una hiperestimulación ovárica controlada, patología uterina (como pólipos, miomas, endometrio fino..) que interfiere en la FIV o problemas que surgen durante ella, como son la hiperrespuesta ovárica (con el riesgo de SHO) y al ascenso prematuro de la progesterona, que también influenciarían negativamente en los resultados de la FIV. (Lattes et al.,2016). Otra de las indicaciones para la realización de TEC es el estudio genético preimplantacional.

Existe un nuevo concepto en reproducción asistida llamado "*Freeze-all*" (estrategia de congelación total), que permite aplazar de forma electiva la transferencia de embriones de un ciclo en fresco a un ciclo congelado. Numerosos centros han optado

por la congelación de embriones de manera electiva basados en las evidencias acumuladas de los beneficios potenciales de evitar la TE en fresco, entre los que se encuentra la teoría de que la estimulación ovárica podría causar un entorno menos fisiológico para la implantación embrionaria. De esta manera, el concepto de *Freeze-all* proporcionaría un entorno más natural para el embrión. Esto ha sido facilitado por mejoras técnicas de crioconservación, incluido el uso de vitrificación (Basilea, 2018).

Además, un creciente número de estudios refieren que la transferencia de embriones en fresco conlleva una mayor tasa de prematuridad, de neonatos con bajo peso al nacer y/u otros problemas obstétricos en comparación con la transferencia de embriones criopreservados, que por su parte conlleva una menor incidencia de embarazo ectópico, menores tasas de SHO en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, mayor seguridad materna, y mejores tasas de embarazo y resultados neonatales. (Lattes et al, 2016; Blockeel et al., 2016).

Por otra parte, no se ha establecido un momento óptimo para la realización de la TEC tras la estimulación ovárica controlada, y con frecuencia se retrasan para minimizar los efectos residuales sospechosos de la estimulación. Una preocupación particular es la concentración suprafisiológica de la exposición al estradiol y la progesterona, que se cree que tienen un impacto negativo en la receptividad endometrial.

Los resultados aparentemente mejores después de la TEC electiva en el contexto de una estrategia de congelación total pueden atribuirse, al menos parcialmente, a la falta de deterioro endometrial que se observa durante un ciclo estimulado. Así pues, el retraso de la TE puede conducir a una mejor sincronía entre el desarrollo embrionario y el ventana endometrial de implantación que resulta en mejores resultados para la FIV. (Lattes et al.,2016)

Si bien la estrategia de congelación total en sí ha llamado mucho la atención en la literatura reciente, el momento óptimo para realizar la TEC se ha pasado por alto o se ha postpuesto debido a las supuestas comentadas preocupaciones (Ozgun et al., 2015). Pero, aunque el efecto perjudicial de la superovulación en los resultados reproductivos y perinatales parece claro, ningún estudio sugiere cuánto demoran los

patrones de expresión de genes endometriales y el entorno inmune en volver a su funcionalidad de preestimulación. (Lattes et al.,2016). De esta manera, actualmente no está claro si el ciclo que sigue inmediatamente a la HOC da como resultado las mismas tasas de embarazo que los ciclos más alejados de la exposición a la estimulación y los medicamentos desencadenantes (Ozgun et al., 2018).

Como se ha comentado, retrasar la TE electivamente puede aumentar el estrés y la ansiedad que acompañan a un ciclo de FIV estándar. Por lo tanto, aunque la evidencia actual sugiere que una TEC diferida puede producir mejores resultados reproductivos en comparación con la TEC inmediata, faltan datos sobre el intervalo de tiempo óptimo entre la punción folicular y el TEC electivo.

Cuatro estudios recientes han evaluado preguntas similares relacionadas con el tiempo de TEC. Santos-Ribeiro et al.,2016¹ examinó los efectos de la duración del tiempo después de una nueva transferencia de embriones que no dio lugar al embarazo; . encontraron que no hubo diferencias en los resultados del embarazo entre los 1183 ciclos analizados, es decir, no hubo pruebas que sugirieran un beneficio en retrasar la TE más allá de un ciclo menstrual. Santos-Ribeiro et al.,2016² y Ozgun et al, 2018, sacaron las mismas conclusiones. Hubo un estudio, Lattes et al., cuyo análisis multivariable de los 512 ciclos analizados tampoco encontró diferencias entre el grupo inmediato y el diferido, pero el resultado del análisis univariable fue a favor de esperar tan solo 1 ciclo menstrual.

Por su parte, Volorsdarsky et al. 2017, concluyen que hay diferencias estadísticamente significativas a favor de realizar la TEC de forma diferida (2 ciclos menstruales o más), pero el número de ciclos analizados es muy inferior en comparación al resto de estudios (129 ciclos). En esta misma línea, Kaye et al.,2018, menciona encontrar ventaja clínicamente significativa pero no estadísticamente significativa a favor del retraso de la TEC.

En contraposición, existen 2 estudios cuyas conclusiones difieren de las anteriores. Maas et al. encontraban que la tasa de embarazo clínico fue ligeramente mayor en los pacientes que realizaron la TEC de forma inmediata tras la estimulación ovárica en comparación con los pacientes que se retrasaron, aunque los mecanismos para tales mayores tasas de implantación son desconocidos. Higgins et al, 2017 también

concluyeron que los resultados en términos de éxito de la FIV eran mejores en el grupo inmediato. Es este último estudio el que ha analizado un mayor número de ciclos, puesto que la recogida de datos transcurrió entre los años 2000-2014.

Como se puede comprobar, no hay consenso entre los diferentes estudios publicados sobre el momento óptimo para la realización de la TEC tras la estimulación ovárica controlada, lo cual fue razón para llevar a cabo nuestro meta-análisis.

Sobre 423 trabajos revisados, únicamente 8 cumplieron los requisitos de la búsqueda, y entre ellos existió una notable heterogenicidad metodológica: 3 estudios se hicieron tras TE en fresco fallida (Santos-Ribeiro et al.2016¹, Mass et al.,2008, Volordarsky et al.,2017), y 5 tras no realizar TE en el ciclo de la punción (Santos-Ribeiro et al.2016², Higgins et al.,2017, Lattes et al.,2016, Kaye et al.,2018, Ozgur et al.,2017). Debe destacarse que ninguno de los estudios fue prospectivo randomizado, ni tan siquiera prospectivo: todos correspondieron a estudios retrospectivos realizados en un único centro (a excepción de Santos-Ribeiro et al.,2016², en dos centros).

Además hubo importantes diferencias en cuanto al manejo del ciclo: tanto en el ciclo inicial ("fresco") como en el de la TE ("congelado"). Así en el ciclo con embriones criopreservados la preparación endometrial se realizó mayoritariamente con estradiol valerato y progesterona micronizada.

En nuestra revisión hemos totalizado 8887 ciclos, 2311 en el ciclo inmediato, y 6576 en el diferido. Queda definido como inmediato aquel grupo en el que la TEC se realizó durante el primer ciclo menstrual tras el punto de inicio (punción ovocitaria o congelación embrionaria), en cambio, y como diferido el grupo en el que la TEC se realizó durante al menos el segundo ciclo menstrual.

En cuanto a la homogeneidad de los grupos, analizamos tres factores que, al no ser los estudios randomizados, podrían condicionar el pronóstico: la edad materna, el número de ovocitos obtenidos y el número de embriones transferidos. No hubo diferencias en cuanto a la edad media materna, ya que en ambos grupos se encontró alrededor de los 33 años. El número de ovocitos también fue muy similar en ambos grupos (15 vs 14), por lo que no pudo influir en los resultados del meta-análisis. En

cambio el número de embriones transferidos fue ligeramente superior en el grupo diferido, por lo que pudiera propiciar un mejor desenlace en este grupo.

Respecto a la tasa de implantación, no hubo diferencias significativas entre el grupo inmediato y el diferido (OR 0,89; IC 0,68-1,16), si bien debe recordarse que en este apartado únicamente pudieron incluirse 3 estudios.

La tasa de embarazo bioquímico también fue analizada solo por 3 estudios, y el meta-análisis muestra que las OR fueron >1 para cada uno de ellos, siendo la OR global estadísticamente significativa, a favor del inmediato (OR 1,35; IC 1,04-1,76).

Referente a la tasa de embarazo clínico, en 5 de los 6 trabajos considerados, las OR fueron >1 , a favor del inmediato, siendo la OR resultante de 1,28 (IC 1,12-1,44), estadísticamente significativa a favor del inmediato ($p < 0,001$).

En consideración a la tasa de recién nacido vivo (TRNV) pudieron incluirse 7 de los 8 estudios. Es importante recordar que la TRNV es el indicador definitivo del resultado de las terapias de reproducción asistida, ya que estas se realizan para obtener recién nacidos sanos, no para producir meramente embarazos. Sobre la TRNV, en 2 de los estudios considerados la OR fue muy próxima a 1, en 2 mayor que 1, y en otros 2 menor que 1. La OR resultante fue 1,17 (IC= 1,03-1,32), a favor de la transferencia inmediata.

Así pues, los resultados demuestran una asociación negativa entre la duración del tiempo desde la estimulación ovárica hasta la transferencia embrionaria con embriones criopreservados, y se considera que no existe ningún beneficio en retrasar la TEC a pesar de los supuestos efectos beneficiosos teóricos (endometrio más receptivo, ovarios en reposo...). Asimismo, en nuestro estudio se ve que no solo no es mejor retrasar la transferencia, sino que es mejor realizarla en un tiempo inmediato, es decir, durante el primer ciclo menstrual post-punción folicular. Además evita efectos psicológicos de prologar el estrés sobre los futuros padres (angustia, depresión..) y en cualquier caso, retrasa bien el embarazo, o bien un nuevo intento si el intento actual no ha tenido éxito.

Por último, conviene tener en cuenta que existen limitaciones de los estudios incluidos, debido al carácter retrospectivo y no randomizado de los mismos.

7. CONCLUSIONES

1. Nuestra revisión sistemática de la literatura halló 8 trabajos que abordasen el tema de la influencia del intervalo entre ciclos en el resultado de la FIV, cuando se empleaban embriones criopreservados. Ninguno de ellos era prospectivo ni aleatorizado.
2. Nuestro meta-análisis totalizó una revisión de 8887 ciclos.
3. Respecto a los factores de confusión, el número de ovocitos y la edad de la mujer fueron semejantes en ambos grupos. Únicamente el número medio de embriones transferidos fue ligeramente superior (con significación estadística) en el grupo diferido, lo cual pudiera haber condicionado unos resultados algo mejores en el grupo diferido, que sin embargo tuvo peores resultados.
4. La tasa de implantación fue semejante en el grupo inmediato frente al grupo diferido (OR 0,89; IC= 0,68-1,16).
5. La tasa de embarazo bioquímico fue significativamente superior en el grupo inmediato (OR 1,35; IC=1,04-1,76).
6. La tasa de embarazo clínico fue significativamente superior en el grupo inmediato (OR 1,28; IC=1,12-1,44).
7. La tasa de recién nacido vivo fue significativamente superior en el grupo inmediato (OR 1,17; IC= 1,03-1,32).
8. A la vista de todo ello, se puede concluir que en base a la literatura existente, realizar la transferencia en el ciclo inmediato al de la punción folicular es la opción más recomendable en los ciclos con transferencia de embriones criopreservados, ya que se asocia a mejores resultados y además adelanta el desenlace del tratamiento, posibilitando en caso de su fracaso emprender antes otras terapias.

8. REFERENCIAS

1. Istat.it. (2019). *Indicatori demografici*. [online] Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/226919> [Accessed 22 Apr. 2019].
2. Instituto Nacional de Estadística. (2018). Encuesta de Fecundidad. Madrid. Retrieved from https://www.ine.es/prensa/ef_2018_a.pdf.

3. Coroleu Lletget, B. (2008). *Importancia de los aspectos emocionales en los tratamientos de reproducción asistida*. 1st ed. [Las Rozas, Madrid]: Imago Concept & Image Development, p.9.
4. SEF - Sociedad Española de Fertilidad [Internet]. Sefertilidad.net. 2019 [cited 22 March 2019]. Available from: <https://www.sefertilidad.net/index.php?seccion=biblioteca&subSeccion=recomendaciones>
5. Macpherson A. El 8% de los bebés nacen mediante fecundación in vitro [Internet]. La Vanguardia. 2018 [cited 22 March 2019]. Available from: <https://www.lavanguardia.com/vida/20181025/452541257858/fecundacion-in-vitro-tratamiento-nacimientos-reproduccion-asistida.html>
6. Informe estadístico de técnicas de reproducción asistida. (2015). Registro Nacional de actividad 2015-Registro SEF. [online] Madrid: Sociedad Española de Fertilidad. Available at: http://www.cnrha.mscbs.gob.es/registros/pdf/Informe_Global_Registro_actividad_2015.pdf [Accessed 9 Apr. 2019]
7. Fuentes, V. (2015). El 7% de los nacimientos en España son fruto de la reproducción asistida. Retrieved from <https://www.agenciasinc.es/Noticias/El-7-de-los-nacimientos-en-Espana-son-fruto-de-la-reproduccion-asistida>
8. Steptoe, P.C., Edwards, R.G. (1978). Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*, 312, 366-370.
9. Paulson, R. (2018). In vitro fertilization. UpToDate, Recuperado de: https://www.uptodate.com/contents/in-vitro-fertilization?search=ivf&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
10. Nuñez Calonge, R., & de la Fuente, A. (2016). *Manual de buena práctica clínica en reproducción asistida*. [Madrid]: Grupo de Interés de Ética y Buena Práctica de la Sociedad Española de Fertilidad.
11. Maheshwari A, Gibreel A, Siristatidis CS, Bhattacharya S. Gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols for pituitary suppression in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD006919.
12. Levy MI, Gindoff PH. The efficacy of natural versus stimulated cycle in IVF-ET. *Fertil Steril* 1991; 561. Supl: 515-6.
13. Evers JL, Larsen JF, Gnany GG, Sieck UV. Complications and problems in transvaginal sector scan-guided follicle aspiration. *Fertil Steril* 1988; 49:278.

14. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, et al. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 2015; 313:255.
15. Polanski LT, Coelho Neto MA, Nastri CO, et al. Time-lapse embryo imaging for improving reproductive outcomes: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44:394.
16. Meriano J, Weissman A, Greenblatt EM, Ward S, Casper RF. The choice of embryo transfer catheter affects embryo implantation after IVF. *Fertil Steril* 2000; 74: 678-82
17. Matorras R, Hernández J (eds): Estudio y tratamiento de la pareja estéril: Recomendaciones de la Sociedad Española de Fertilidad, con la colaboración de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción, de la Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Adalia, Madrid 2007.
18. Farhi J, Weissman A, Steinfeld, Shorer M, Nahum H, Levran D. Estradiol supplementation during the luteal phase may improve the pregnancy rate in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 2000; 73: 761-6.
19. Lattes K, Checa MA, Vassena R, Brassesco M, Vernaev V. There is no evidence that the time from egg retrieval to embryo transfer affects live birth rates in a freeze-all strategy. *Hum Reprod.* 2017;32(2):368–374. doi: 10.1093/humrep/dew306.
20. Mollo A, Stile A, Alviggi C, Granata M, De Placido G, Perrella A, d'Antonio A, Cicinelli E. Endometrial polyps in infertile patients: do high concentrations of interferon-gamma play a role? *Fertil Steril* 2011;96:1209 –1212
21. Bosteels J, Weyers S, Puttemans P, Panayotidis C, Van Herendael B, Gomel V, Mol BW, Mathieu C, D'Hooghe T. The effectiveness of hysteroscopy in improving pregnancy rates in subfertile women without other gynaecological symptoms: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010;16:1 –11.
22. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, Bontis J. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:395–399.
23. Daniela Galliano, José Bellver, César Díaz-García, Carlos Simón, Antonio Pellicer, ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation?, *Human Reproduction Update*, Volume 21, Issue 1, January/February 2015, Pages 13–38.
24. Shen MS, Wang CW, Chen CH, Tzeng CR. New horizon on successful management for a woman with repeated implantation failure due to unresponsive

thin endometrium: use of extended estrogen supplementation. *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:1092 –1094.

25. Pritts EA, ParkerWH,Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215 –1223.

26. Tiberi, F., Tropea, A., Apa, R., Romani, F., Lanzone, A. y Marana, R. Prokineticin 1 mRNA expresión en el endometrio de mujeres sanas y en el endometrio eutópico de mujeres con endometriosis. *Fertil Steril* . 2010 ; 93 : 2145–2149.

27. Freeze-all en reproducción asistida.Basilea, Natalia. *Rev. Perú ginecol. obstet* [en línea]. 2018, vol.64, n.2,pp.213-223. ISSN 2304 5132. <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v64i2081>.

28. Ozgur K, Bulut H, Berkkanoglu M, Humaidan P, Coetzee K. Frozen embryo transfer can be performed in the cycle immediately following the freeze-all cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2017;22:1–8.

29. Shapiro BS, Daneshmand ST, De Leon L, et al. Frozen-thawed embryo transfer is associated with a significantly reduced incidence of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2012; 98:1490.

30. Wong KM, van Wely M, Mol F, et al. Fresh versus frozen embryo transfers in assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3:CD011184.

31. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgård NG, et al. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5:e006592.

32. Domar AD, Broome A, Zuttermeister PC, et al. The prevalence and predictability of depression in infertile women. *Fertil Steril* 1992; 58:1158.

33. Steingold KA, Cedars M, Lu JK, et al. Treatment of endometriosis with a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *Obstet Gynecol* 1987; 69:403.

34. Baram D, Tourtelot E, Muechler E, Huang K. Psychological adjustment following unsuccessful in vitro fertilization. *J Psychosom Obstet Gynecol* 1988; 8:181.

35. Demyttenaere K, Bonte L, Gheldof M, et al. Coping style and depression level influence outcome in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69:1026.

36. Eugster A, Vingerhoets AJ. Psychological aspects of in vitro fertilization: a review. *Soc Sci Med* 1999; 48:575.

37. Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update* 2012; 18:652.
38. Domar A. UpToDate [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 22 March 2019]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/psychological-stress-and-infertility?search=in-vitro%20%20%20%20%20fertilization&topicRef=8394&source=see_link.
39. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfontouris IA, Tarlatzis BC, Lainas TG. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum Reprod* 2015;30:684–691.
40. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol*, recuperado de <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/PRISMAStatement>.
41. Santos-Ribeiro S, Siffain J, Polyzos NP, et al. To delay or not to delay a frozen embryo transfer after a failed fresh embryo transfer attempt? *Fertil Steril* 2016;105:1202–7. 10.1016/j.fertnstert.2015.12.140. ¹
42. Santos-Ribeiro S, Polyzos NP, Lan VT, et al. The effect of an immediate frozen embryo transfer following a freeze-all protocol: a retrospective analysis from two centres. *Hum Reprod* 2016;31:2541–8. 10.1093/humrep/dew194 ²
43. Volodarsky-Perel A, Eldar-Geva T, Holzer HE, et al. Cryopreserved embryo transfer: adjacent or non-adjacent to failed fresh long GnRH-agonist protocol IVF cycle. *Reprod Biomed Online* 2017;34:267–73. doi:10.1016/j.rbmo.2016.11.013.
44. Maas, K.H., Baker, V.L., Westphal, L.M., and Lathi, R.B. Optimal timing of frozen embryo transfer after failed IVF attempt. *Fertil Steril*. 2008; 90: S285.
45. Kaye L, Marsidi A, Rai P, et al. Frozen blastocyst transfer outcomes in immediate versus delayed subsequent cycles following GnRH agonist or hCG triggers. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(4):669–675. doi:10.1007/s10815-017-1111-3
46. Ozgur K, Bulut H, Berkkanoglu M, Humaidan P, Coetzee K. Frozen embryo transfer can be performed in the cycle immediately following the freeze-all cycle. *J Assist Reprod Genet*. 2017;35(1):135–142. doi:10.1007/s10815-017-1048-6.
47. Higgins, C. , Healey, M. , Jatkar, S. and Vollenhoven, B. (2018), Interval between IVF stimulation cycle and frozen embryo transfer: Is there a benefit to a

delay between cycles?. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 58: 217-221. doi:10.1111/ajo.12696

48. Reichman, D.E., Chung, P., Meyer, L., Greenwood, E., Davis, O., and Rosenwaks, Z. Consecutive gonadotropin-releasing hormone–antagonist in vitro fertilization cycles: does the elapsed time interval between successive treatments affect outcomes?. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1277–1282.

49. Li H, Li L, Lu X, Sun X, Ng EHY. Comparison of the effect of immediate versus delayed transfer following a stimulated IVF cycle on the ongoing pregnancy rate of frozen-thawed embryo transfer cycles: a study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2018 May 17;8(5):e020507. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020507.

50. Nouri K, Tempfer CB, Walch K, Promberger R, Dag S, Ott J. Predictive value of the time interval between embryo loading and transfer for IVF/ICSI success: a prospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:51. Published 2015 May 29. doi:10.1186/s12958-015-0048-6.

51. Bayoglu Tekin Y, Ceyhan ST, Kilic S, et al. The impact of the time interval on in-vitro fertilisation success after failure of the first attempt. *J Obstet Gynaecol* 2014; 1–4.

52. David Barad, Norbert Gleicher, Efecto de la dehidroepiandrosterona en el rendimiento de ovocitos y embriones, grado de embrión y número de células en la FIV, *Human Reproduction*, Volumen 21, Número 11, noviembre de 2006, páginas 2845–2849, <https://doi.org/10.1093/humrep/del254>.

53. Blockeel C, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, et al. A fresh look at the freeze-all protocol: a SWOT analysis. *Hum Reprod* 2016;31:491–7. 10.1093/humrep/dev339