

30. Fracaso de implantación

INTRODUCCIÓN

El fallo de implantación es actualmente el principal factor limitante del éxito en los ciclos de fecundación *in vitro* (FIV). La gran mayoría de tratamientos consiguen un número aceptable de embriones de cuatro a ocho células; sin embargo, tan sólo unos pocos consiguen sobrevivir tras ser transferidos dentro de la cavidad uterina.

En términos generales, clásicamente se considera fallo de implantación aquella situación en la que no hemos conseguido gestación tras transferir, en al menos tres ocasiones, tres embriones de buena calidad en un ciclo de FIV o de donación de ovocitos. Sin embargo, habida cuenta de la tendencia a transferir un número cada vez menor de embriones, posiblemente en el futuro deba modificarse dicha definición.

Se trata, por tanto, de un diagnóstico de exclusión: una vez obtenidos los ovocitos tras la estimulación ovárica, conseguida la fecundación mediante FIV convencional o bien mediante ICSI, comprobada la división embrionaria a las 24 horas y transferidos esos embriones de buena calidad, después de superadas estas dificultades, sólo queda que el endometrio materno y el trofoblasto embrionario se adhieran y ocurra la implantación. Cuando en tres ciclos con estas características no se consigue gestación, estamos ante un fallo de implantación.

RECOMENDACIONES DIAGNÓSTICAS

Ante la situación anteriormente descrita existen una serie de recomendaciones diagnósticas ampliamente aceptadas que deberían llevarse a cabo.

Estudio del cariotipo de la pareja

En muchos casos ya se habrá realizado antes de llevar a cabo la FIV, pero si no ha sido así, conviene recordar que hay estudios que han demostrado una incidencia superior de anomalías cromosómicas en alguno de los componentes de la pareja^(1,2).

Estudio de la cavidad uterina de la paciente mediante histeroscopia

Hay evidencias suficientes de la utilidad de esta técnica diagnóstica en el diagnóstico de patología endocavitaria en las pacientes con fallo de implantación. Se ha estimado que entre un 20 y un 50% de estas pacientes pueden presentar patología^(3,4).

Descartar presencia de hidrosalpinx

Se acepta que los resultados de la FIV-TE en pacientes con esterilidad de causa tubárica e hidrosalpinx son peores que en las tubáricas sin hidrosalpinx, en términos de tasa de gestación e implantación⁽⁵⁾.

No hay evidencia de que la detección de los anticuerpos antifosfolípidos sea significativamente superior en este grupo de pacientes⁽⁶⁾.

En los casos de fracaso de implantación, la evaluación diagnóstica debe incluir una histeroscopia.	B
En el fracaso de implantación está indicado realizar el cariotipo a los dos miembros de la pareja.	C
En el fracaso de implantación debe descartarse la presencia de hidrosalpinx.	C

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Salpinguectomía profiláctica

Las pacientes con esterilidad de causa tubárica en las que hay evidencia de hidrosalpinx deben ser tratadas quirúrgicamente, realizando si es posible una salpinguectomía, sin esperar a que se produzca un fallo de implantación embrionaria⁽⁷⁾.

En las pacientes en que se sospeche la presencia de hidrosalpinx debe realizarse una laparoscopia, con la intención de hacer salpinguectomía si esto es posible.	A
--	----------

Hatching asistido

La expansión completa del blastocisto acompañada del adelgazamiento natural de la zona pelúcida, con la eclosión o salida del embrión, por disolución de la zona pelúcida con enzimas proteolíticas, es un fenómeno importante en el proceso de la implantación. Se ha considerado que, en pacientes con fallos de implantación, este proceso podría estar alterado y el blastocisto no podría eclosionar de la zona pelúcida y posteriormente implantar. Por ello, se han desarrollado diferentes métodos de laboratorio que permitirían el *hatching in vitro*.

En la actualidad no se acepta este método como proceder sistemático en todas las pacientes de FIV-TE. Sin embargo, en los fallos de implantación sería una técnica recomendable⁽⁸⁻¹⁰⁾.

El hatching asistido es una técnica a considerar en el fracaso de implantación.

C

Screening genético preimplantacional

El estudio de aneuploidías en pacientes con fallos repetidos de implantación ha sido una de las últimas indicaciones del DGP, ya que en estas pacientes se ha observado un elevado porcentaje de embriones cromosómicamente anormales. Este *screening* ha demostrado su eficacia en pacientes de edad avanzada y en pacientes con historia de abortos de repetición. Sin embargo, en el fracaso de implantación su eficacia no ha sido totalmente evaluada.

Aunque ha sido recomendado por grupos de expertos⁽¹¹⁾ y en algún estudio ha demostrado su eficacia⁽¹²⁾, no hay evidencia suficiente como que el DPG pueda utilizarse de manera rutinaria en pacientes con fallos de implantación.

No hay evidencia de la utilidad del diagnóstico genético preimplantacional en los casos de fracaso de implantación.

C

Transferencia de blastocistos

Aunque existe consenso en la literatura en cuanto a la utilidad de la transferencia de blastocistos, para poder seleccionar mejor los embriones y disminuir el número a transferir, para una mejor sincronización utero-embrión y para mejorar el resultado en los ciclos con DGP, no hay evidencia suficiente para aceptar su utilización rutinaria en pacientes con fallos de implantación^(13,14).

No hay evidencia suficiente para hacer transferencia de blastocistos rutinaria en el fracaso de implantación.

C

Co-cultivos

En la misma línea que lo comentado en el apartado anterior, se puede afirmar que tanto la utilización de co-cultivos como de medios de cultivo secuenciales, tienen como objetivo mejorar la calidad de los embriones a transferir, que sería el objetivo fundamental en

las pacientes con fallos de implantación. No obstante, el hecho de tener que disponer de tres o más embriones de ocho células en día tercero de desarrollo embrionario para poder aplicar estos métodos, limita mucho su aplicación clínica.

La posibilidad de utilizar células del epitelio endometrial humano, como método de co-cultivo, parece que proporciona al embrión un ambiente más fisiológico para su división y puede suponer una mejora en las posibilidades de gestación de estas pacientes⁽¹⁵⁾.

La utilización células del epitelio endometrial humano como método de co-cultivo, parece que proporciona al embrión un ambiente más fisiológico para su división y puede suponer una mejora en las posibilidades de gestación pacientes con fracaso de implantación.

C

Está claro que los fallos de implantación representan una problemática no resuelta de las técnicas de reproducción asistida. Existen pocas opciones terapéuticas universalmente aceptadas y son necesarios amplios y rigurosos estudios que nos permitan sacar conclusiones claras. No obstante, la mejora de algunos aspectos técnicos (mejoras en las técnicas de FISH para DGP, de cultivos secuenciales, etc.) puede aportar datos que nos permitan dar opciones terapéuticas a las parejas antes de indicar una donación de ovocitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Kasterstein E, Strassburger D, Ron-El R. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2002;78:515-9.
2. Gekas J, Thepot F, Siffiori JP, Dadoune JP, Briault S, Rio M, Bourouillou G, Carre-Pigeon F, Wasels R, Benzacken B; Association des Cytogeneticiens de Langue Francaise. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. *Hum Reprod* 2001;16:82-90.
3. Shamma FN, Lee G, Gutmann JN, Lavy G. The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58:1237-9.
4. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, Dozortsev D, Nagy ZP, Abdelmassih R. Uterine cavity findings and hysteroscopic interventions in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer who repeatedly cannot conceive. *Fertil Steril* 2003; 80:1371-5.
5. Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, Philippe HJ. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999;14:1243-9.
6. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2000;73:330-3.
7. Strandell A, Lindhard A, Waldenström U, Thorburn J. Hydrosalpinx and IVF outcome: a prospective, randomized multicentre trial in Scandinavia on salpingectomy prior to IVF. *Hum Reprod* 1999;14:2762-9.

8. Nakayama T, Fujiwara H, Yamada S, Tastumi K, Honda T, Fujii S. Clinical application of a new assisted hatching method using a piezo-micromanipulator for morphologically low-quality embryos in poor-prognosis infertile patients. *Fertil Steril* 1999;71:1014-8.
9. Chao KH, Chen SU, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Ho HN. Assisted hatching increases the implantation and pregnancy rate of in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer (ET), but not that of IVF-tubal ET in patients with repeated IVF failures. *Fertil Steril* 1997;67:904-8.
10. Magli MC, Gianaroly L, Ferraretti AP, Fortini D, Aicardi G, Montanaro N. Rescue of implantation potential in embryos with poor prognosis by assisted zona hatching. *Hum Reprod* 1998;13:1331-5.
11. Thornhill AR, deDie-Smulders CE, Geraedts JP, Harper JC, Harton GL, Lavery SA, Moutou C, Robinson MD, Schmutzler AG, Scriven PN, Sermon KD, Wilton L; ESHRE PGD Consortium. ESHRE PGD Consortium 'Best practice guidelines for clinical preimplantation genetic diagnosis (PGD) and preimplantation genetic screening (PGS). *Hum Reprod* 2005;20:35-48.
12. Pehlivan T, Rubio C, Rodrigo L, Romero J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Impact of preimplantation genetic diagnosis on IVF outcome implantation failure patients. *Reprod Biomed Online* 2003;6:232-7.
13. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L, Schlenker T, Stevens J, Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1998;13:3434-40.
14. Alper MM, Brinsden P, Fischer R, Wikland M. To blastocyst or not to blastocyst? That is the question. *Hum Reprod* 2001;16:617-9.
15. Simon C, Mercader A, Garcia-Velasco J, Nikas G, Moreno C, Remohi J, Pellicer A. Coculture of human embryos with autologous human endometrial epithelial cells in patients with implantation failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2638-46.