

***Trabajo de fin de máster en biología y
tecnología aplicada a la reproducción humana
asistida***

**Procedimientos empleados para
optimizar la implantación embrionaria
en el laboratorio FIV**

Autor: Carlota González García-Gil

Tutor: David Gumbao Baños

Alcobendas, Septiembre 2025

Índice

Resumen.....	3
Abstract	4
Listado de abreviaturas	5
1. Introducción.....	6
Receptividad endometrial.....	7
Microbiota endometrial	8
Medio de transferencia embrionaria.....	9
Diagnóstico genético preimplantacional	10
Sistema Time-Lapse.....	11
2. Objetivos.....	13
3. Metodología.....	13
4. Resultados.....	14
4.1 Técnicas de evaluación de la receptividad endometrial	15
4.1.1 Test de receptividad endometrial	15
4.1.2 Microbiota endometrial.....	16
4.2 Mejora del medio de transferencia	18
4.3 Técnicas de mejora de la selección embrionaria	19
4.3.1 DGP	19
4.3.2 Sistema Time-Lapse.....	21
5. Discusión	22
6. Conclusión.....	28

Resumen

La implantación embrionaria representa uno de los principales desafíos en los tratamientos de fecundación in vitro (FIV), ya que el éxito del procedimiento no depende únicamente de la calidad embrionaria, sino también de diversos factores biológicos, técnicos y moleculares que influyen en la interacción entre el embrión y el endometrio. Este trabajo presenta una revisión bibliográfica actualizada sobre los principales procedimientos utilizados en el laboratorio de FIV para optimizar la implantación embrionaria y, con ello, aumentar las tasas de embarazo. Se han analizado técnicas enfocadas tanto en el embrión como en el endometrio, incluyendo la optimización del medio de transferencia embrionaria (especialmente mediante la incorporación de ácido hialurónico), el empleo de sistemas de monitorización embrionaria como el *time-lapse*, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP), y las estrategias dirigidas al estudio y mejora de la receptividad endometrial, como el test de receptividad endometrial y el análisis de la microbiota. A partir de la revisión de estudios científicos recientes, se concluye que, el uso de estas técnicas puede contribuir significativamente a mejorar los resultados reproductivos. Sin embargo, también se destaca la importancia de individualizar cada intervención en función del caso clínico. Si bien muchas de estas técnicas han mostrado resultados prometedores, su eficacia varía según el perfil del paciente y el contexto clínico. Por tanto, la aplicación individualizada de estas estrategias puede representar una vía efectiva para mejorar los resultados reproductivos en la práctica clínica.

Palabras clave: Implantación embrionaria; fecundación in vitro; test de receptividad endometrial; microbiota endometrial; medio de transferencia embrionaria; ácido hialurónico; diagnóstico genético preimplantacional; sistema *time-lapse*; selección embrionaria; reproducción asistida.

Abstract

Embryo implantation represents one of the main challenges in vitro fertilization (IVF) treatments, as the success of the procedure depends not only on embryo quality but also on various biological, technical, and molecular factors that influence the interaction between the embryo and the endometrium. This work presents an updated literature review of the main procedures used in the IVF laboratory to optimize embryo implantation and thereby increase pregnancy rates. The analysis includes techniques targeting both the embryo and the endometrium, such as the optimization of the embryo transfer medium (particularly through the addition of hyaluronic acid), the use of embryo monitoring systems like time-lapse technology, preimplantation genetic testing (PGT), and strategies aimed at evaluating and improving endometrial receptivity, such as the endometrial receptivity test and microbiota analysis. Based on the review of recent scientific studies, it is concluded that the use of these techniques can significantly contribute to improving reproductive outcomes. However, the importance of individualizing each intervention based on the clinical context is also emphasized. While many of these techniques have shown promising results, their effectiveness varies depending on the patient's profile and clinical scenario. Therefore, the personalized application of these strategies may represent an effective approach to enhancing reproductive success in clinical practice.

Key words: Embryo implantation; in vitro fertilization; endometrial receptivity test; endometrial microbiota; embryo transfer medium; hyaluronic acid; preimplantation genetic testing (PGT); time-lapse system; embryo selection; assisted reproduction.

Listado de abreviaturas

FIV: Fecundación in vitro

TRA: Tratamientos de reproducción asistida

FIR: Fallo de implantación recurrente

IA: Inteligencia artificial

DGP: Diagnóstico genético preimplantacional

SET: Transferencia única de embrión

TL: Time-Lapse

1. Introducción

Desde que en julio de 1978 se logró el primer nacimiento exitoso mediante fecundación in vitro (FIV), el uso de las tecnologías de reproducción asistida (TRA) ha crecido de forma continua, permitiendo el nacimiento de más de 10 millones de niños en todo el mundo. Pero, sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos en la fertilización in vitro, aún no se comprende por completo la fisiopatología de la implantación (Massarotti et al., 2023).

La implantación embrionaria es el proceso en el que el blastocisto se fija e invade el endometrio, dando lugar a la formación de la interfaz entre el feto y la madre. Por tanto, la implantación representa el inicio de la comunicación entre el embrión y el endometrio, siendo un proceso crucial para lograr un embarazo exitoso. Se considera que la implantación ha sido efectiva cuando se visualiza un saco gestacional dentro del útero mediante ecografía. Por tanto, uno de los principales aspectos determinantes que influyen en el éxito de la fecundación in vitro es que se produzca una correcta implantación embrionaria (Massarotti et al., 2023).

El fallo de implantación recurrente (FIR) se define como la ausencia de implantación tras la transferencia de múltiples embriones, afectando alrededor del 10% de las parejas que realizan tratamientos de fertilización in vitro y transferencia embrionaria. Existen diversos aspectos importantes que pueden influir en el fracaso del proceso de implantación; las razones pueden tener un origen embrionario, endometrial o ambos; por ejemplo, una receptividad endometrial alterada, edad materna avanzada con su consiguiente reducción de la calidad ovocitaria, microbioma, aneuploidía embrionaria o factores masculinos. Sin embargo, es posible que no exista una causa única, sino que diversos elementos actúen de manera conjunta, provocando el fallo de implantación. Además, cabe destacar la existencia de diversos factores de riesgo conocidos relacionados con la implantación. Estos factores incluyen: el índice de masa corporal, tabaquismo, estrés y consumo de alcohol (Coughlan et al., 2021).

Actualmente, para lograr la optimización del proceso de implantación se han desarrollado diversas técnicas encaminadas a mejorar tanto la calidad del embrión como la receptividad endometrial. Entre las técnicas emergentes podemos destacar: la incorporación de tecnologías de inteligencia artificial (IA) para la evaluación y selección

de embriones, desarrollo de métodos como la prueba de receptividad endometrial para optimizar el momento más idóneo para transferir el embrión, el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) con el fin de seleccionar embriones libres de alteraciones ligadas a la implantación y el desarrollo fetal y la modificación del medio que rodea al embrión en la transferencia para optimizar la interacción entre células embrionarias y endometriales (Coughlan et al., 2021).

Por tanto, debido a la gran complejidad del proceso de implantación embrionaria y la gran cantidad de factores que intervienen, es fundamental examinar y evaluar las técnicas disponibles y el desarrollo científico que intentan optimizar estos procesos tan complejos, con el objetivo de guiar nuevas investigaciones y mejorar los resultados clínicos en el ámbito de la reproducción asistida. Esta búsqueda de mejorar las tasas de implantación no sólo eleva las oportunidades de lograr un embarazo, sino que también disminuye la cantidad de ciclos requeridos, aliviando así la carga emocional, física y financiera para las parejas (Coughlan et al., 2021).

Receptividad endometrial

El proceso de regeneración cíclica del endometrio es esencial para que ocurra la implantación embrionaria, y depende de procesos como la estimulación hormonal, la respuesta inflamatoria, la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) y la restauración del epitelio uterino tras la menstruación. La habilidad que posee el endometrio para regenerarse de manera rápida, continua y sin formación de cicatrices durante la fase proliferativa constituye una propiedad distintiva de este tejido, y es fundamental para que pueda producirse la implantación embrionaria (Saad-Naguib et al., 2024).

Debido a que la implantación embrionaria consiste en la adhesión e invasión del endometrio por parte del embrión, se necesita una interacción compleja entre un embrión con capacidad de desarrollo y un endometrio preparado para recibirlo. Esta receptividad endometrial sólo se desarrolla durante una ventana temporal concreta después de la ovulación. Esta ventana de implantación se produce cuando las modificaciones genéticas y celulares en el tejido endometrial crean un ambiente favorable para que el embrión logre implantarse correctamente. Fuera de este intervalo temporal, el endometrio se vuelve no receptivo o refractario a la implantación, lo que impide que el embrión se adhiera y, por

tanto, imposibilita una implantación exitosa. Por tanto, es importante considerar el hecho de que exista una receptividad endometrial deficiente puede conducir a fallo de implantación a pesar de que el embrión a transferir sea de alta calidad (Saad-Naguib et al., 2024).

Actualmente, una de las técnicas utilizadas en el endometrio encaminadas a mejorar las tasas de implantación embrionaria son los test de receptividad endometrial. Estas técnicas han sido diseñadas para identificar el momento óptimo de la ventana de implantación en cada paciente. De esta forma, se permite personalizar el momento en el que se producirá la transferencia embrionaria y mejorar las tasas de éxito en tratamientos de fertilidad. Uno de los análisis más conocidos es el del test ERA® (Igenomix, Spain), esta prueba consiste en la evaluación de la expresión de 238 genes relacionados con la receptividad endometrial mediante una biopsia realizada en un ciclo simulado con el fin de poder clasificar el endometrio como receptivo, pre-receptivo o post-receptivo y de esta forma, conocer el momento óptimo para realizar la transferencia embrionaria (Ben Rafael, 2021).

Microbiota endometrial

El sistema reproductor femenino alberga diferentes comunidades bacterianas que conforman una microbiota continua, la cual varía desde la vagina hasta los ovarios. Las modificaciones en el microbioma vaginal se han asociado con diversas afecciones del aparato reproductor, como la vaginosis bacteriana, infecciones urinarias y complicaciones durante el embarazo. Esto sugiere que la microbiota podría desempeñar un papel relevante en distintas etapas del proceso de FIV, incluyendo la formación de gametos, la implantación embrionaria y el desarrollo del embarazo (Ma et al., 2023).

En condiciones normales, la flora vaginal y del endometrio está compuesta principalmente por bacterias del género *Lactobacillus*, que ejercen un efecto protector. Estas bacterias producen ácido láctico y ácidos grasos de cadena corta en concentraciones elevadas, lo que ayuda a mantener un pH ácido que impide la colonización de microorganismos patógenos. En mujeres con infertilidad, se ha observado una alteración de esta microbiota, y la presencia de *Ureaplasma* spp. en la vagina o *Gardnerella* spp. en el cuello uterino, lo cual se ha vinculado con problemas de implantación (Ma et al., 2023).

En los últimos años, el análisis de la microbiota endometrial ha ido consiguiendo una fuerte relevancia en el campo de la medicina reproductiva, en especial por su influencia

en el éxito de la implantación embrionaria. Tradicionalmente, se creía que el útero era un entorno estéril, pero, sin embargo, gracias a los avances en las técnicas de secuenciación genética se logró demostrar que existe una microbiota residente en el endometrio. Esta microbiota se encuentra compuesta principalmente por bacterias del género *Lactobacillus* junto con otras especies comensales (Cela et al., 2022).

Diversos estudios sugieren que la presencia predominante de bacterias del género *Lactobacillus* en el endometrio contribuye a mantener un entorno inmunológico estable, tolerante y favorable para la implantación embrionaria. Por el contrario, un desequilibrio en la microbiota endometrial, conocido como disbiosis, se ha relacionado con procesos inflamatorios locales, una menor receptividad del endometrio y un aumento del riesgo de fallo en la implantación, tanto en ciclos espontáneos como en tratamientos de fecundación in vitro. Por este motivo, la caracterización de la microbiota endometrial se considera un biomarcador de utilidad potencial para optimizar los resultados del proceso de implantación embrionaria. (Cela et al., 2022)

Los test EMMA® y ALICE® son pruebas diagnósticas desarrolladas para analizar la microbiota endometrial en mujeres que se someten a FIV. Se basan en tecnología de secuenciación genética y son utilizadas para identificar desequilibrios microbianos que puedan afectar la implantación embrionaria y el éxito reproductivo. Por un lado, el test EMMA® evalúa el equilibrio del microbioma determinando la proporción de bacterias beneficiosas, especialmente del género *Lactobacillus*, que se asocian a un entorno uterino saludable. Por otro lado, el test ALICE®, detecta bacterias patógenas e inflamatorias específicas relacionadas con endometritis crónica (como *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, entre otras). Ambas pruebas se realizan mediante una biopsia endometrial (similar a la del test ERA®) y según los resultados, se pueden personalizar tratamientos con antibióticos, probióticos o cambios en la planificación de la transferencia embrionaria (Iwami et al., 2025).

Medio de transferencia embrionaria

La composición del medio de cultivo que rodea al embrión durante la transferencia desempeña un papel relevante en el proceso de implantación. El ácido hialurónico es una macromolécula abundante en el endometrio humano y la expresión de este en el útero se

incrementa notablemente, alcanzando su nivel más alto durante la fase medio-proliferativa y entre la fase media y tardía de la etapa secretora Yung et al., 2021).

El ácido hialurónico es un componente clave que ha ganado relevancia en la formulación de medios de transferencia embrionaria debido a su capacidad para mejorar las tasas de implantación en tratamientos de fertilización in vitro. Este polisacárido natural, presente de forma abundante en el tejido uterino, cumple funciones esenciales en la adhesión celular y la modulación del ambiente extracelular, aspectos cruciales durante las primeras etapas de la implantación embrionaria. La incorporación de ácido hialurónico en el medio de transferencia permite crear un entorno más similar al fisiológico del endometrio, facilitando la interacción entre el embrión y la mucosa uterina. Además, el ácido hialurónico mejora la viscosidad del medio, lo que favorece la estabilidad y protección del embrión durante la manipulación y transferencia, reduciendo el estrés mecánico y el daño potencial (Yung et al., 2021).

Este hecho parece indicar que el ácido hialurónico resulta un elemento fundamental en la facilitación de la implantación embrionaria ya que, al generar un entorno más viscoso, ha demostrado favorecer el proceso de implantación al reducir el riesgo de expulsión del embrión desde la cavidad uterina. También, se ha observado que este componente contribuye a la regulación de factores inflamatorios y promueve un microambiente favorable para la comunicación celular necesaria en el proceso de implantación. Por todo ello, la optimización del medio de transferencia con ácido hialurónico se ha consolidado como una estrategia eficaz para incrementar las tasas de implantación y mejorar los resultados clínicos en los tratamientos de FIV, destacándose como una mejora sencilla pero significativa en el protocolo de transferencia embrionaria (Bhoi et al., 2024).

Diagnóstico genético preimplantacional

El diagnóstico genético preimplantacional (DGP) es una técnica avanzada empleada en los tratamientos de reproducción asistida, que consiste en analizar genéticamente los embriones antes de ser transferidos al útero materno. Esta herramienta ha evolucionado significativamente desde que se comenzó a implementar en la práctica clínica, convirtiéndose en una técnica fundamental en el campo de la medicina reproductiva (Ma et al., 2023).

Su objetivo es identificar embriones genéticamente anormales antes de realizar la transferencia embrionaria, consiguiendo así seleccionar aquellos con mayor potencial de implantación y menor riesgo de anomalías genéticas. La aneuploidía es muy común en los embriones humanos preimplantacionales y es la principal causa de fallo en la implantación del embrión y pérdida temprana del embarazo alcanzando hasta el 76% en abortos espontáneos recurrentes (Ma et al., 2023).

Por tanto, al seleccionar únicamente los embriones con mayor viabilidad genética, el DGP reduce el riesgo de abortos espontáneos y fallos de implantación, mejorando así las tasas de éxito en los tratamientos de fertilidad. Además, el DGP contribuye a disminuir la necesidad de transferir múltiples embriones para aumentar las probabilidades de embarazo, promoviendo así gestaciones más seguras y con menor riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el bebé (Greco et al., 2020).

Actualmente, la biopsia del trofotodermo para DGP ha sido adoptada ampliamente por programas de FIV en todo el mundo. En los EE. UU., las transferencias de embriones frescos sin DGP-A han ido disminuyendo gradualmente, mientras que las transferencias de embriones congelados con PGT-A se han duplicado de 2014 a 2017 (Ying et al., 2022)

Sistema Time-Lapse

La eficacia de un tratamiento de fecundación in vitro (FIV) está determinada por múltiples elementos, entre los que se incluyen un ambiente de cultivo adecuado, una correcta selección embrionaria y un endometrio con capacidad receptiva. La transferencia de un único embrión se está implementando con mayor frecuencia en los laboratorios de FIV con el objetivo de reducir la probabilidad de embarazos múltiples, lo que incrementa la importancia de seleccionar el embrión con mayor potencial (Giménez et al., 2023).

Habitualmente, esta selección se basa únicamente en criterios morfológicos evaluados en momentos puntuales, un enfoque que presenta un considerable grado de subjetividad. La morfología embrionaria no muestra una correlación sólida con el grado competencia embrionario, en gran parte debido a la considerable variabilidad tanto entre distintos observadores como en las evaluaciones de un mismo profesional. Esta falta de concordancia se atribuye a la ausencia de criterios bien definidos para clasificar los

diferentes estadios de los blastocistos y a la controversia existente respecto al momento más adecuado para su evaluación (Giménez et al., 2023).

También se ha observado que el estado del embrión puede experimentar cambios significativos en cuestión de horas, lo que implica que pueden pasarse por alto eventos importantes cuando las evaluaciones se realizan en momentos aislados. En teoría, aumentar la frecuencia de las observaciones permitiría obtener una visión más completa del desarrollo embrionario y, con ello, mejorar su valoración (Zhang et al., 2023). No obstante, un mayor número de manipulaciones y observaciones frecuentes implica exponer al embrión a variaciones no deseadas de temperatura, humedad y gases del medio de cultivo. Para superar esta limitación, en los últimos años se ha implementado el sistema Time-Lapse, una tecnología innovadora que permite realizar un seguimiento continuo del desarrollo embrionario sin necesidad de retirar los embriones del incubador y, por tanto, sin comprometer la estabilidad de las condiciones de cultivo. Este método no invasivo también permite registrar una gran cantidad de información morfocinética, reflejando en detalle la dinámica del embrión a lo largo de su desarrollo in vitro. Una de las ventajas distintivas del sistema Time-Lapse es su capacidad para anotar con precisión el momento exacto en que ocurren diversos eventos celulares, algo que no es posible mediante la incubación convencional (Guo et al., 2022).

En relación con la implantación embrionaria, esta tecnología se ha consolidado como una herramienta prometedora para optimizar la implantación embrionaria en los tratamientos de fecundación in vitro. Su principal ventaja radica en que permite la monitorización continua y no invasiva del desarrollo embrionario, evitando la necesidad de sacar los embriones del incubador para su evaluación, lo que ayuda a mantener estables las condiciones de cultivo y preservar la viabilidad embrionaria (Zhang et al., 2023).

Además, el sistema Time-Lapse registra con precisión los eventos morfocinéticos clave, como las divisiones celulares, la compactación y el inicio de la blastulación, proporcionando una cronología exacta del desarrollo. Esta información permite identificar patrones de desarrollo asociados a un mayor potencial de implantación, como la sincronía de divisiones celulares y los intervalos óptimos del ciclo celular. A partir de estos datos, se han desarrollado modelos algorítmicos de selección embrionaria, que superan la subjetividad de la evaluación morfológica tradicional. De esta forma, el sistema Time-Lapse (TL) mejora significativamente la capacidad de seleccionar el

embrión más competente, lo cual aumenta las tasas de implantación y facilita la implementación de estrategias de transferencia única (SET), reduciendo el riesgo de embarazos múltiples. En conjunto, esta tecnología representa un avance importante hacia una selección embrionaria más precisa y optimizada (Zhang et al., 2023)

2. Objetivos

Objetivo principal

Analizar la información y el conocimiento actual a cerca de algunas de las estrategias y herramientas empleadas con el fin de lograr una optimización en el proceso de implantación embrionaria en la fecundación in vitro (FIV).

Objetivos secundarios

- Evaluar la eficacia de los medios de cultivo y transferencia embrionaria enriquecidos en los resultados clínicos de tratamientos de fecundación in vitro.
- Evaluar la importancia de la receptividad endometrial y analizar las herramientas disponibles para su medición y evaluación.
- Describir las técnicas innovadoras empleadas en optimizar el proceso de selección embrionaria, como las pruebas genéticas preimplantacionales y la tecnología time-lapse

3. Metodología

En el presente estudio se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica actual con el objetivo de recopilar, analizar y sintetizar la evidencia científica más relevante y actual relacionada con las técnicas que buscan mejorar la implantación embrionaria en el contexto de la fecundación in vitro (FIV).

Estrategias de búsqueda y criterios de selección

La búsqueda de los diferentes artículos científicos se ha realizado utilizando bases de datos como Pubmed, Web of Science y Scopus. Una vez seleccionados los artículos adecuados, se ha realizado una lectura y análisis del contenido de cada artículo con el fin de destacar los hallazgos más relevantes. Esta búsqueda y selección de artículos se ha llevado a cabo imponiendo unos criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión establecidos fueron: artículos que presenten acceso completo al texto, artículos en inglés o español y que hayan sido publicados los últimos cinco años (período de búsqueda 2020-2025).

Para la búsqueda de información y artículos científicos relacionados con las técnicas que mejoran la implantación embrionaria en el laboratorio de fertilización in vitro (FIV), se ha utilizado una serie de palabras y términos relevantes que permitieron acceder a fuentes actualizadas y especializadas. Entre las palabras más utilizadas destacan: "implantación embrionaria", "fertilización in vitro", "técnicas de laboratorio FIV", "mejoras en la implantación", "diagnóstico genético preimplantacional (DGP)", "cultivo embrionario", "selección embrionaria", "transferencia embrionaria" y "optimización del ambiente embrionario". Estas palabras clave facilitaron la recopilación de estudios, revisiones y artículos científicos que abordan los avances y estrategias aplicadas para aumentar las tasas de implantación y mejorar los resultados en los tratamientos de reproducción asistida.

4. Resultados

Para la elaboración de este apartado se ha realizado una selección cuidadosa de artículos y estudios científicos que abordan las técnicas destinadas a mejorar la implantación embrionaria en el laboratorio de fertilización in vitro. La elección de estas fuentes se ha basado en su relevancia, actualidad y rigor científico, priorizando aquellos trabajos que presentan resultados claros, metodologías sólidas y aportes significativos al conocimiento en el campo de la reproducción asistida.

Además, se han seleccionado estudios que abarcan diferentes enfoques técnicos y estrategias, permitiendo así una visión amplia y completa de las herramientas disponibles para optimizar las tasas de implantación y, en consecuencia, los resultados clínicos de los tratamientos de FIV. Esta selección garantiza que los datos y conclusiones presentados sean representativos y útiles para el desarrollo y fundamentación del trabajo.

4.1 Técnicas de evaluación de la receptividad endometrial

4.1.1 Test de receptividad endometrial

Diversos estudios han demostrado que la aplicación del test de receptividad endometrial puede contribuir significativamente a la mejora de las tasas de implantación en pacientes que se someten a tratamientos de fertilización in vitro. Por ejemplo, el test de receptividad endometrial (ERA[®] (Igenomix, Spain)), ha surgido como una herramienta prometedora para personalizar el momento de la transferencia embrionaria y aunque tradicionalmente se ha utilizado en mujeres con fallos repetidos de implantación (Jia et al., 2024).

Estudios recientes han explorado su aplicación en pacientes sin antecedentes de complicaciones. Por ejemplo, un estudio multicéntrico publicado en *Fertility and Sterility* (Olive Fertility Centre, 2022) observó que, en mujeres sin fallos de implantación previos, la personalización del momento de la transferencia embrionaria con ERA[®] obtuvo una tasa de implantación del 70,3 % frente al 63,6 % en los ciclos estándar.

Uno de los estudios más relevantes sobre la eficacia del test de receptividad endometrial (ERA[®]) fue realizado por Jia et al. (2024), quienes evaluaron la eficacia de esta prueba en combinación con el perfil inmunológico endometrial en pacientes sometidas a tratamientos de fecundación in vitro. El estudio incluyó a mujeres que se sometieron al ERA+ profilado inmunológico y comparó sus resultados con los de un grupo control sin dicha prueba.

Los resultados mostraron que la combinación ERA + profilado inmunológico ofrecía mejores resultados que la realización solamente del test ERA (Tabla 1).

	No treatment (n = 51)	Immune profiling (n = 28)	ERA (n = 28)	ERA+Immune profiling (n = 65)	P-value
Implantation rate	22/60 (26.8%)	18/49 (36.7%)	17/43 (39.5%)	52/100 (52.0%) ^a	.007
Clinical pregnancy rate	19/51 (37.3%)	13/28 (46.4%)	15/28 (53.6%)	40/65 (61.5%)	.071

Tabla 1. Resultados estudio realizado por Jia et al., en 2024..

4.1.2 Microbiota endometrial

Diversos estudios han demostrado que una microbiota endometrial dominada por *Lactobacillus* se asocia significativamente con mejores resultados reproductivos. En un estudio multicéntrico prospectivo realizado por Moreno et al. (2021) se analizó la composición de la microbiota endometrial en 342 mujeres sometidas a FIV. Se empleó la técnica de secuenciación del gen 16S rRNA en muestras de fluido y biopsia endometrial y se identificó que una microbiota dominada por *Lactobacillus* se asociaba significativamente con mayores tasas de implantación. Por el contrario, la presencia predominante de géneros como *Atopobium*, *Gardnerella*, *Streptococcus* y *Klebsiella* se relacionó con resultados reproductivos desfavorables, incluyendo fallos de implantación y abortos espontáneos.

Un año más tarde, Cela et al. (2022) investigaron la relación entre disbiosis endometrial e inflamación en mujeres con fallos recurrentes de implantación. Los resultados mostraron que un endometrio con una microbiota no dominada por *Lactobacillus* se asociaba con un aumento de citocinas proinflamatorias como HIF-1 y COX-2 mientras que aquellas mujeres con una microbiota dominada por *Lactobacillus* presentaban concentraciones más altas de marcadores antiinflamatorios como IGF-1. Este desequilibrio inmunológico podría comprometer la receptividad endometrial y, en consecuencia, la implantación embrionaria (Figura 1).

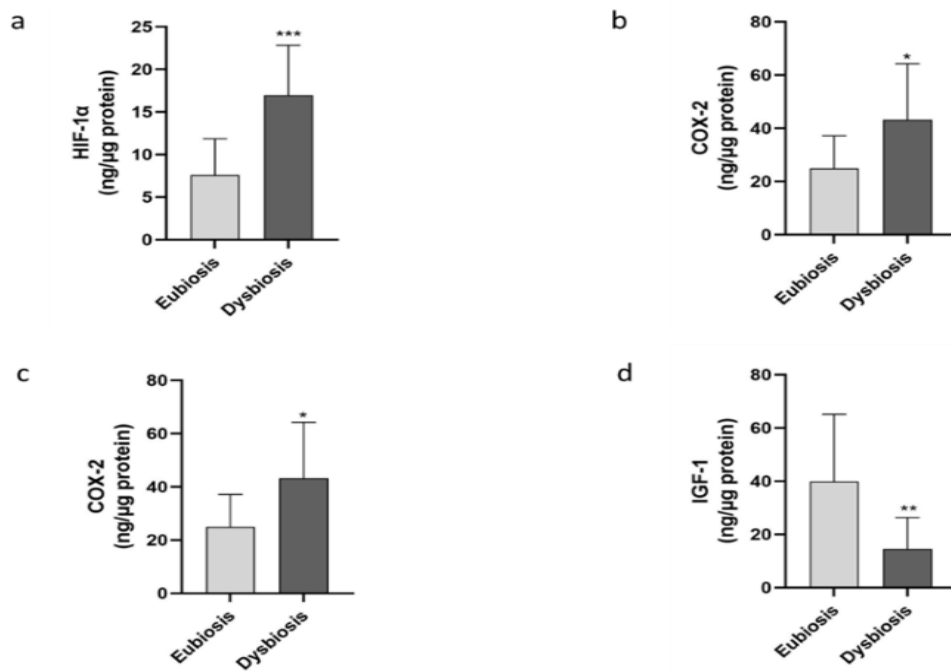


Figura 1. Resultados estudio realizado por Cella et al., en el 2022.

Por otro lado, Lüll et al. (2022) realizaron un estudio en 25 pacientes sometidas a FIV, identificando que aquellas con microbiota no dominada por *Lactobacillus* presentaban tasas inferiores de implantación, embarazo y nacimiento vivo respecto a las que sí lo estaban, subrayando el impacto directo de la composición microbiana sobre el éxito de la implantación.

Además, un estudio multicéntrico realizado por Iwami et al. (2025) basado en el empleo de los test EMMA/ALICE en pacientes con fracaso de implantación recurrente mostró que tratamientos personalizados con antibióticos y probióticos restauraron la microbiota y elevaron significativamente las tasas de embarazo en comparación con ciclos sin tratamiento.

En conjunto, estos hallazgos subrayan la importancia de evaluar la microbiota endometrial previamente a la realización de la transferencia embrionaria, especialmente en pacientes con antecedentes de fallos de implantación. La identificación de perfiles microbianos específicos podría permitir intervenciones personalizadas, como la administración de probióticos o antibióticos, para mejorar la receptividad endometrial y las tasas de éxito en tratamientos de reproducción asistida.

4.2 Mejora del medio de transferencia

Un estudio retrospectivo reciente realizado por Bhoi et al. (2024), evaluó el efecto del uso de un medio de transferencia enriquecido con ácido hialurónico (EmbryoGlue®) en ciclos de transferencia de embriones congelados. Se observaron diferencias significativas en los resultados reproductivos debido a que el grupo que recibió EmbryoGlue® presentó una tasa de implantación significativamente mayor, reflejada en una tasa de embarazo clínico del 69,5% frente al 57,6% en el grupo control y una tasa de nacimientos vivos del 60,6% frente al 47,5% (Tabla 2).

Variables	Standard treatment (n=649)	EmbryoGlue® (n=649)	P-value
Endometrial thickness at the day of P start, mm (mean ± SD)	8.94±1.24	9.05±1.00	0.079 [#]
Duration of progesterone administration, n (%)			0.808
Day 6	612(94.3%)	614(94.6%)	
Day 7	37(5.7%)	35(5.4%)	
Number of blastocysts transferred n (%)			0.298
1	97(14.9%)	84(12.9%)	
2	552(85.1%)	565(87.1%)	
Blastocyst morphology of SET, n (%)			0.071
Excellent + good	89(91.8%)	83(98.8%)	
Average	3(3.1%)	1(1.2%)	
Poor	5(5.2%)	0(0%)	
Blastocyst morphology of DET (first embryo), n (%)			0.179
Excellent + good	529(95.8%)	549(97.2%)	
Average	20(3.6%)	16(2.8%)	
Poor	3(0.5%)	0(0%)	
Blastocyst morphology of DET (second embryo), n (%)			0.200
Excellent + good	487(88.2%)	507(89.7%)	
Average	56(10.1%)	55(9.7%)	
Poor	9(1.6%)	3(0.5%)	
βHCG rate, n/n (%)	406/649(62.6%)	494/649(76.1%)	<0.001
Biochemical loss rate, n/n (%)	32/406(7.9%)	43/494(8.7%)	0.657
Clinical pregnancy rate, n/n (%)	373/649(57.6%)	451/649(69.5%)	<0.001
Clinical miscarriage rate, n/n (%)	65/373(17.4%)	58/451(12.9%)	0.067
Live birth rate, n/n (%)	308/649(47.5%)	393/649(60.6%)	<0.001
Multiple live birth rate, n/n (%)	100/649(15.4%)	132/649(20.3%)	0.021

Tabla 2. Resultados estudio realizado por Bhoi et al., en el 2024.

También, un estudio realizado por Adeniyi et al. (2021) encontraron que el medio EmbryoGlue® mejoró las tasas de embarazo clínico e implantación tanto en ciclos de transferencia de embriones frescos como en embriones congelados. Por tanto, los resultados obtenidos sugieren que la incorporación de ácido hialurónico en el medio de transferencia podría mejorar de forma significativa las tasas de implantación y los resultados clínicos en fecundación in vitro.

Otro estudio de carácter retrospectivo realizado por Sharma et al. (2020) comparó grupos de pacientes que habían padecido fallos previos de implantación y se obtuvo una tasa de implantación del 44 % en el grupo con medio enriquecido con ácido hialurónico, frente al 34,1 % en el grupo control. (Figura 2).

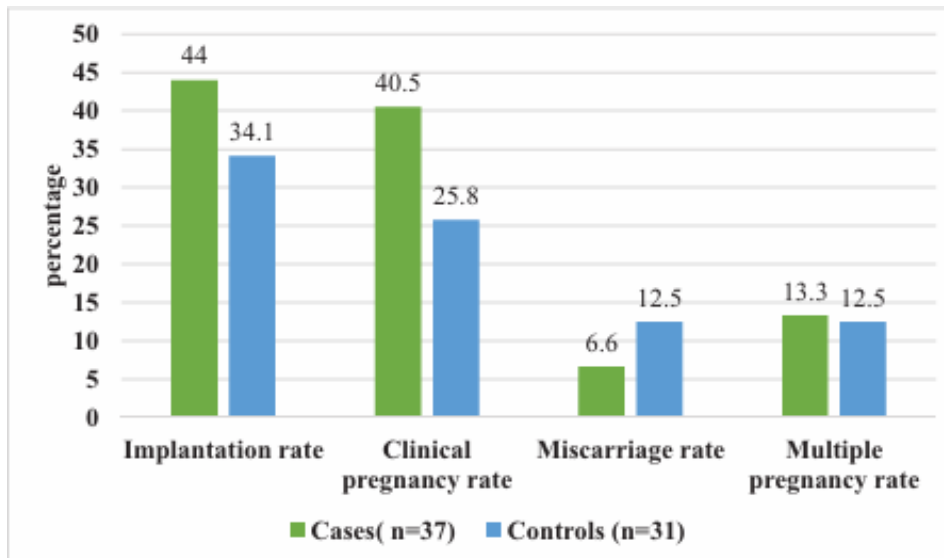


Figura 2. Resultados estudio realizado por Sharma et al., en el 2020.

4.3 Técnicas de mejora de la selección embrionaria

4.3.1 DGP

La implantación embrionaria es un proceso complejo que depende de múltiples factores, entre ellos, la viabilidad genética del embrión. Uno de los principales motivos por los que un embrión no llega a implantarse o da lugar a una pérdida gestacional temprana es la presencia de alteraciones cromosómicas. En este contexto, el Diagnóstico Genético Preimplantacional para Aneuploidías (DGP-A) se ha convertido en una herramienta clave dentro de los tratamientos de fecundación in vitro. En los últimos años, diversos estudios han evaluado la eficacia de esta técnica, analizando y avalando que el uso de DGP aumenta la tasa de implantación embrionaria.

Esta relevancia clínica del DGP ha sido demostrada por varios autores, entre ellos, Ying et al. (2022) realizaron un análisis retrospectivo de 181 609 ciclos, en los que se obtuvo una mayor tasa de implantación en pacientes que usaron DGP-A, alcanzando un 63,9 % en comparación con el 59,5 % del grupo sin prueba genética en embriones congelados y

con el 55,6% del grupo sin prueba genética en embriones transferidos en fresco (Figura 3).

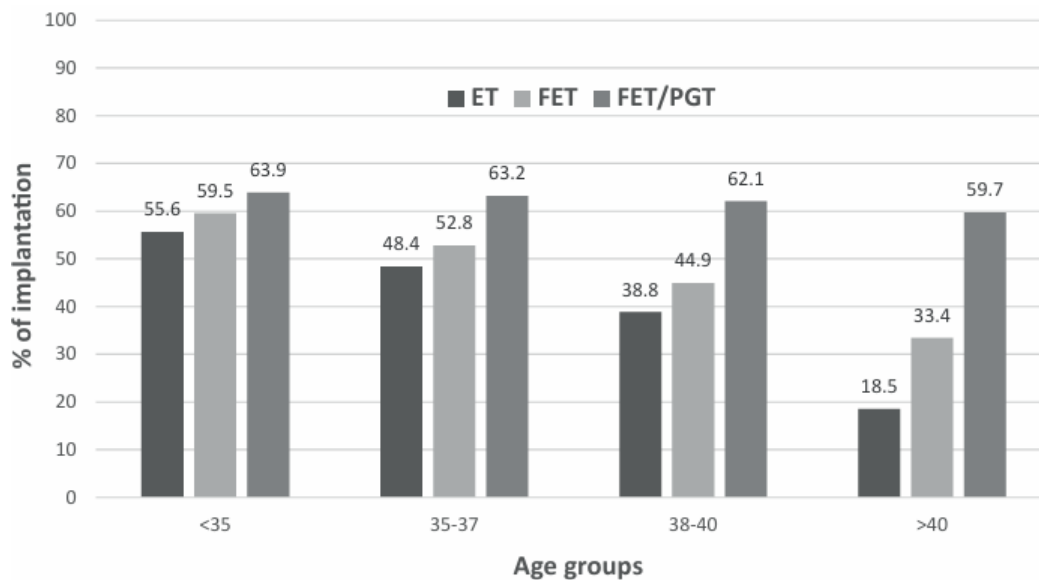


Figura 3. Resultados estudio realizado por Ying et al., en el 2022.

Shi et al. (2023) mediante la realización de un estudio retrospectivo que evaluó la eficacia del DGP-A en pacientes con fallo de implantación idiopático y FIR. El grupo tratado con DGP-A experimentó una significativa mejora en la tasa de implantación (64,2 % frente a 38,2 %), así como en la tasa de embarazo clínico (57,5 % vs. 33,3 %) y nacidos vivos (45 % vs. 28,4 %). Estos hallazgos respaldan la aplicabilidad del DGP-A como herramienta eficaz para mejorar la implantación especialmente en mujeres con pérdida gestacional previa.

También, un estudio realizado por Ma et al. (2023) ha reforzado la importancia del DGP-A (diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías) en contextos de FIR. En su estudio sobre las causas y tratamientos del fallo de implantación, los autores defienden que una proporción considerable de los embriones humanos, incluso aquellos con buena morfología, presentan anomalías cromosómicas que afectan negativamente su capacidad de implantación.

Los autores señalaron que la aplicación del DGP no solo mejora las tasas de implantación, sino que además disminuye el número de transferencias embrionarias fallidas, lo que reduce el tiempo necesario para conseguir que se produzca una gestación viable. Este aspecto posee una gran relevancia en cuanto a mujeres de edad materna avanzada, las cuales poseen una incidencia de embriones aneuploides bastante más alta.

4.3.2 Sistema Time-Lapse

Diversos estudios recientes han evaluado si el uso del sistema TL puede traducirse en un aumento de las tasas de implantación.

Un amplio ensayo aleatorizado multicéntrico llevado a cabo por Zhang et al. (2022) comparó incubadores con tecnología TL frente a métodos convencionales. Se incluyeron 1224 pacientes y se obtuvo una tasa de implantación del 52,4 % en el grupo TL frente al 47,1 % en el control. Un año más tarde, Lahav-Baratz et al. (2023) realizaron un estudio retrospectivo en el que se demostró que los embriones con menor fragmentación, identificados mediante modelos morfocinéticos dentro del sistema TL, estaban correlacionados con mayores tasas de implantación y embarazo clínico.

Posteriormente, un estudio reciente realizado por Valera et al. (2023), perteneciente al grupo de Meseguer et al., en IVI Valencia; evaluó el impacto clínico de un algoritmo automático de clasificación embrionaria basado en datos obtenidos mediante sistemas de incubación TL. En este estudio se analizaron más de 21.000 embriones en estadio de segmentación y el algoritmo asignaba una puntuación de potencial en función de parámetros morfocinéticos observados. Los resultados mostraron que los embriones clasificados como de alto potencial presentaron una tasa de implantación bastante mayor en comparación con los embriones clasificados como de bajo potencial. Además, en embriones que ya se sabía que eran euploides (se les había realizado el DGP), la diferencia fue aún más clara. Por tanto, aunque el algoritmo no interviene directamente en el desarrollo del embrión, sí permite identificar de forma más precisa aquellos con mayor capacidad de implantación, ayudando a optimizar la selección para la transferencia.

5. Discusión

A pesar de los avances en la selección embrionaria y en las condiciones de laboratorio, la implantación embrionaria sigue siendo uno de los principales desafíos en los tratamientos de FIV. Una gran proporción de embriones de buena calidad no logra implantarse, lo que ha motivado la investigación de múltiples estrategias para mejorar este proceso. En este trabajo se han revisado diferentes procedimientos empleados en el laboratorio de FIV con el objetivo de optimizar la implantación, abarcando tanto técnicas dirigidas al embrión como al endometrio, así como aquellas relacionadas con el entorno del cultivo embrionario.

Este apartado tiene como objetivo interpretar y analizar críticamente los hallazgos obtenidos en los diferentes artículos, evaluando la evidencia científica disponible sobre la eficacia real de cada técnica, sus posibles mecanismos de acción y las limitaciones detectadas en los estudios realizados. De este modo, se pretende ofrecer una visión crítica y fundamentada sobre la utilidad clínica de cada técnica en la mejora de la implantación embrionaria, teniendo en cuenta tanto los beneficios encontrados como las limitaciones metodológicas y contextuales de los diferentes estudios.

Test de receptividad endometrial

El test de receptividad endometrial ha surgido como una estrategia personalizada para optimizar el momento de la transferencia embrionaria en los tratamientos FIV. Mediante el análisis transcriptómico del endometrio, este test permite identificar la ventana de implantación específica de cada paciente, con el objetivo de aumentar la tasa de implantación y embarazo. No obstante, los resultados clínicos obtenidos hasta la fecha son heterogéneos y sugieren que su utilidad podría depender del contexto clínico en el que se aplica.

En este sentido, el estudio del Olive Fertility Centre (2022) evaluó el efecto del test ERA® en pacientes que se encontraban en su primer ciclo de transferencia embrionaria. Los resultados mostraron mejoría en la tasa de implantación, pero no diferencias significativas entre los grupos con y sin ERA®, lo que indica que su uso rutinario en mujeres sin antecedentes de fallo de implantación podría no aportar un beneficio clínico tangible. Este hallazgo refuerza la importancia de una indicación personalizada.

Por otro lado, el estudio de Jia et al. (2024) aporta evidencia más prometedora al centrarse en un subgrupo de pacientes con FIR. En este estudio se observó que la combinación del test ERA® con un análisis de perfil inmunológico endometrial se asoció con una mejora significativa en la tasa de implantación y embarazo clínico. Este enfoque combinado sugiere que el ERA® podría ser más eficaz cuando no se utiliza de forma aislada, sino como parte de una estrategia terapéutica que contemple otras posibles alteraciones del microambiente endometrial, como la respuesta inmune.

Entre las ventajas del test se encuentra su capacidad para ofrecer un diagnóstico molecular detallado y la posibilidad de personalizar el momento de la transferencia, lo que podría resultar clave en casos donde se sospecha una desincronía entre el embrión y el endometrio. Sin embargo, también se deben considerar sus limitaciones: la necesidad de realizar una biopsia, su elevado coste económico y su beneficio parece ser limitado en mujeres con buen pronóstico reproductivo.

Microbiota endometrial

En los últimos años, el estudio de la microbiota endometrial ha cobrado creciente interés como posible factor relacionado con la implantación embrionaria. Se considera que una microbiota endometrial con predominio del género *Lactobacillus* ayuda a generar un entorno inmunológico favorable para la implantación embrionaria, mientras que la disbiosis, se relacionaría con inflamación y fallos de implantación.

Gracias al estudio de Cela et al. (2022) se identificó una relación directa entre la disbiosis endometrial y la existencia de marcadores inflamatorios en mujeres con FIR. Estos resultados parecen indicar que el desequilibrio microbiano además de afectar a la microbiota, también promueven la aparición de inflamación endometrial, lo cual afecta negativamente a la implantación del embrión. De forma complementaria, Moreno et al. (2021) han podido demostrar que el tipo de microbiota presente en el endometrio influye de forma considerable en el pronóstico reproductivo concluyendo que las pacientes que presentan una microbiota dominada por *Lactobacillus spp.* dan lugar a tasas de implantación mayores comparándolas con aquellas pacientes que presentan una microbiota de carácter mixto. Gracias a estos hallazgos obtenidos se refuerza la hipótesis de que la microbiota actúa como un factor clave en la implantación del embrión.

Por su parte, Lüll et al. (2022) estudiaron la microbiota presente en muestras de líquido y tejido endometrial provenientes de mujeres con FIR y se pudo confirmar que una microbiota endometrial con menos presencia de *Lactobacillus* en ambos tipos de muestra se relaciona con menor éxito reproductivo.

Por último, el estudio realizado por Iwami et al. (2025) analizó la utilidad clínica del uso de los test EMMA® y ALICE®. Se pudo concluir que aquellas pacientes sometidas a un tratamiento personalizado según los datos de estos test obtuvieron mejores resultados reproductivos.

Sin embargo, existen algunas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, no existe una definición general y estandarizada de lo que se considera una microbiota endometrial normal. Por lo que este hecho hace que sea más difícil la comparación de los diferentes estudios. Además, existe un posible efecto contaminante de la microbiota vaginal que podría interferir en los resultados obtenidos. Asimismo, hacen falta más ensayos clínicos con tamaños muestrales grandes para poder generalizar los resultados.

Medio de transferencia

El medio de transferencia embrionaria enriquecido con ácido hialurónico ha sido considerado un método útil para optimizar el proceso de implantación embrionaria en los ciclos de FIV. Se ha sugerido que la adición del ácido hialurónico al medio de transferencia contribuye a una mejor fijación embrionaria al endometrio facilitando su retención intrauterina.

En este sentido, el estudio de Bhoi et al. (2024) estudió el efecto de emplear medio de transferencia embrionaria enriquecido con ácido hialurónico (comercialmente denominado *EmbryoGlue*®) y se obtuvo un aumento considerable en el número de recién nacidos vivos en aquel grupo que utilizó este tipo de medio enriquecido frente al grupo control. A pesar de que el objetivo clave del estudio se centraba en la tasa de nacimientos, los autores observaron además una mejora en la tasa de implantación, sugiriendo de esta forma el posible papel beneficioso del ácido hialurónico en el principio de la gestación. De forma similar, Adeniyi et al. (2021) realizaron un estudio en el que se realizaron más de 3.200 transferencias embrionarias y los resultados obtenidos se tradujeron en un incremento de la tasa de implantación debido al uso del medio de transferencia

enriquecido, particularmente en pacientes con fallos previos de implantación o de edad más avanzada.

Por otro lado, el estudio de Sharma et al. (2020) se centró específicamente en pacientes con FIR y de nuevo se obtuvieron unos resultados que evidencian que el uso de medios de transferencia embrionaria enriquecidos con ácido hialurónico mejora de manera significativa la tasa de implantación en comparación con el grupo control.

Pese a los resultados positivos obtenidos, existen limitaciones que impiden una generalización completa de los resultados. En primer lugar, no todos los estudios muestran un impacto clínico altamente significativo del ácido hialurónico cuando se emplea en pacientes que poseen un buen pronóstico, lo que podría indicar que la eficacia de este tipo de medio de transferencia podría estar condicionada por factores particulares de cada paciente. Por otra parte, a pesar de que el ácido hialurónico es un compuesto biológicamente compatible y seguro, su uso conlleva un coste adicional que debe ser valorado en el contexto de cada paciente.

Diagnóstico genético preimplantacional

El DGP se ha convertido en una de las herramientas más útiles en la selección embrionaria dentro de los tratamientos de FIV. Aunque es cierto que existen diferentes tipos (DGP-A, DGP-M y DGP-SR), los estudios más recientes revisados en este trabajo avalan con mayor solidez la eficacia clínica del DGP-A, el cual se basa en la identificación de aneuploidías, como estrategia encaminada a optimizar la tasa de implantación embrionaria.

En este sentido, el estudio de Ying et al. (2022) analizó más de 181.000 ciclos de FIV de pacientes con edad avanzada y los resultados obtenidos pudieron demostrar que el empleo del DGP-A mejoraba significativamente la tasa de implantación en todos los grupos de edad, algo especialmente relevante en pacientes de edad materna avanzada, donde la incidencia de aneuploidías es mayor. Estos resultados logran demostrar que el DGP-A es una herramienta útil para disminuir la transferencia de embriones no viables consiguiendo reducir el número de intentos para lograr el embarazo.

De forma similar, Shi et al. (2023) también observaron una influencia beneficiosa del DGP-A. Pero en este caso, el estudio se centraba en pacientes con FIR y pérdida gestacional de causa desconocida. Los resultados obtenidos demostraron una mejora tanto en la tasa de implantación como en el embarazo clínico en el grupo que se sometió a DGP-A frente al grupo control. Este hecho refuerza la idea de que su aplicación no se limita únicamente a mujeres con edad avanzada, sino que también puede aportar beneficios cuando no se conoce con certeza la causa del problema. Por su parte, Ma et al. (2023) identificaron el DGP-A como una herramienta prometedora en el abordaje del FIR, aunque subrayaron la importancia de adaptar su uso a cada caso, ya que en mujeres jóvenes con óvulos de buena calidad su beneficio clínico podría ser reducido.

Por otro lado, con relación a las otras dos modalidades de DGP, el DGP-M (para enfermedades monogénicas) y el DGP-SR (para reordenamientos estructurales), su utilidad clínica es incuestionable para evitar la transmisión de patologías hereditarias. Sin embargo, beneficio clínico sobre la implantación embrionaria es menos evidente. El DGP-M permite seleccionar embriones libres de enfermedades genéticas, lo cual previene embarazos inviables, pero no influye directamente en el proceso de implantación si el embrión es euploide. En el caso del DGP-SR, sí se ha documentado una mejora en la tasa de implantación en portadores de alteraciones estructurales, ya que permite descartar embriones con desequilibrios genéticos severos. Sin embargo, su aplicabilidad está restringida a un grupo muy específico de pacientes.

A pesar de sus beneficios, el DGP-A no está libre de limitaciones. El coste económico, el uso de tecnología altamente especializada, junto con el riesgo de obtener falsos positivos o la aparición de diagnósticos inciertos, como los mosaicos, dificultan una evaluación uniforme de los datos obtenidos. Además, la aplicación de esta técnica continúa generando controversia tanto en el ámbito ético como clínico, especialmente en contextos donde su indicación no está claramente justificada.

Sistema Time- Lapse

El sistema time-lapse se ha convertido en un avance significativo para la medicina reproductiva, ya que permite una monitorización continua y no invasiva del desarrollo embrionario dentro del incubador sin necesidad de extraer el embrión. Su implementación

en el ámbito clínico se basa en que, al disponer de datos objetivos sobre el desarrollo embrionario, se mejora el proceso de selección embrionaria y, con ello, las probabilidades de implantación.

En este sentido, el estudio realizado por Zhang et al. (2022) compara los resultados entre incubadoras estándar y aquellas con tecnología TL. Los autores observaron que los embriones cultivados en incubadores TL mostraban posteriormente una tasa de implantación significativamente mayor que los embriones que se habían desarrollado en incubadores convencionales. Esto se atribuye, en parte, a la capacidad del TL para seleccionar con mayor precisión los embriones con patrones de división óptimos, permitiendo una selección más eficaz sin comprometer su viabilidad durante el cultivo ya que los embriones no se extraen del incubador.

Otro enfoque relevante es el que aporta el estudio realizado por Lahav-Baratz et al. (2023), el cual se centra en el potencial de implantación de embriones fragmentados, tradicionalmente considerados de peor pronóstico. Gracias a la observación dinámica y continua del sistema TL, se pudieron identificar embriones que presentaban fragmentación, pero con mayor probabilidad de implantación, lo que cuestiona la valoración basada únicamente en criterios morfológicos y mejora el proceso de selección.

Por último, el estudio de Valera et al. (2023) destaca el potencial de la tecnología TL cuando se combina con algoritmos de clasificación automática, capaces de predecir la probabilidad de blastulación, euploidía e implantación. En este estudio, los embriones clasificados como de alto potencial presentaron una tasa de implantación bastante mayor en comparación con los embriones clasificados como de bajo potencial. Por tanto, mediante el empleo de estos algoritmos junto con el sistema TL se puede lograr una selección embrionaria mucho más eficaz, lo cual conduce a una gran mejora de los resultados reproductivos incluida la implantación.

No obstante, a pesar de estos resultados tan prometedores, es importante recalcar que el sistema time-lapse no aumenta de forma directa la tasa de implantación del embrión, ya que no modifica ni mejora las condiciones biológicas del mismo. Sin embargo, sí mantiene un entorno estable para el embrión. Su beneficio clínico se da de forma indirecta, al proporcionar una técnica más precisa y óptima para evaluar el desarrollo embrionario y, por tanto, seleccionar aquellos embriones con mayor potencial

implantatorio. Esta selección se lleva a cabo sin realizar ningún tipo de manipulación al embrión, lo que preserva su integridad.

Aun así, la eficacia de esta técnica puede variar en función del algoritmo de selección utilizado, lo cual dificulta la estandarización de resultados entre distintos centros. Además, también se suma el hecho de que la implementación del sistema TL conlleva una inversión económica considerable.

6. Conclusión

Después de las discusiones presentadas en este trabajo, se puede concluir de forma general que la mejora de la implantación embrionaria en los tratamientos de FIV es posible, pero requiere una combinación de herramientas diagnósticas y técnicas empleadas tanto en el embrión como sobre el endometrio. Además, son herramientas en constante innovación, precisando la realización de continuas investigaciones e inversiones tecnológicas.

A continuación, se resumen las principales conclusiones según cada técnica analizada:

- El test de receptividad endometrial ha demostrado utilidad para personalizar el momento óptimo de la transferencia embrionaria, especialmente en mujeres con fallos de implantación previos. No obstante, su aplicación en ciclos sin antecedentes de fallo aún requiere más respaldo científico.
- La evaluación de la microbiota endometrial permite detectar desequilibrios que podrían interferir con la implantación. Sin embargo, su implementación clínica aún necesita mayor validación y estandarización.
- El uso de medio de transferencia embrionaria enriquecido con ácido hialurónico se ha asociado con una mejor adhesión del embrión al endometrio, lo que podría traducirse en un aumento de la tasa de implantación.
- El DGP, concretamente DGP-A, ha demostrado mejorar la tasa de implantación en pacientes con edad materna avanzada o alteraciones reproductivas. Sin embargo, su utilidad debe evaluarse de forma individual para evitar tratamientos innecesarios.

- El sistema TL contribuye de forma indirecta a la mejora de la implantación, al permitir una selección embrionaria más precisa mediante una observación continua y no invasiva, sin alterar al embrión, lo que produce mejores resultados clínicos.

5. Bibliografía

- Adeniyi, T., Horne, G., Ruane, P. T., Brison, D. R., & Roberts, S. A. (2021). Clinical efficacy of hyaluronate-containing embryo transfer medium in IVF/ICSI treatment cycles: a cohort study. *Human reproduction open*, 2021(1), hoab004. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab004>
- Ben Rafael, Z. (2021). *Endometrial receptivity analysis (ERA) test: an unproven technology*. Human Reproduction Open, 2021(2), hoab010. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab010>
- Bhoi, N. R., Murdia, N., Murdia, K., Chandra, V., Suwalka, I., Mistari, W., Aggrawal, R., Shah, N., & Kumar, D. (2024). Efecto de los medios de transferencia que contienen ácido hialurónico (EmbryoGlue®) sobre la tasa de nacidos vivos en ciclos de transferencia de embriones congelados y descongelados. *Cureus*, 16(1), e52713. <https://doi.org/10.7759/cureus.52713>
- Cela, V., Daniele, S., Obino, M. E. R., Ruggiero, M., Zappelli, E., Ceccarelli, L., Papini, F., Marzi, I., Scarfò, G., Tosi, F., Franzoni, F., Martini, C., & Artini, P. G. (2022). Endometrial Dysbiosis Is Related to Inflammatory Factors in Women with Repeated Implantation Failure: A Pilot Study. *Journal of clinical medicine*, 11(9), 2481. <https://doi.org/10.3390/jcm11092481>
- Coughlan, C., Ledger, W., Wang, Q., Liu, F., Demirel, A., Gurgan, T., Cutting, R., Ong, C., Sallam, H., Simpson, P., & Li, T. C. (2021). A review of the pathophysiology of recurrent implantation failure. *Fertility and Sterility*, 117(3), 653–660. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.009>
- Giménez, C., Conversa, L., Murria, L., & Meseguer, M. (2023). Time-lapse imaging: Morphokinetic analysis of in vitro fertilization outcomes. *Fertility and sterility*, 120(2), 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.06.015>
- Greco, E., Litwicka, K., Minasi, M. G., Cursio, E., Greco, P. F., & Barillari, P. (2020). Preimplantation Genetic Testing: Where We Are Today. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4381. <https://doi.org/10.3390/ijms21124381>
- Guo, Y.-h., Liu, Y., Qi, L., Song, W.-y., & Jin, H.-x. (2022). Can Time-Lapse Incubation and Monitoring Be Beneficial to Assisted Reproduction Technology Outcomes? A Randomized Controlled Trial Using Day 3 Double Embryo Transfer. *Frontiers in Physiology*, 12, 794601. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.794601>
- Iwami, N., Komiya, S., Asada, Y., Tatsumi, K., Habara, T., Kuramoto, T., Seki, M., Yoshida, H., Takeuchi, K., Shiotani, M., Mukaida, T., Odawara, Y., Mio, Y., & Kamiya, H. (2025). "Acorramiento del tiempo hasta el embarazo en mujeres infértiles mediante la personalización del tratamiento del desequilibrio microbiano a través de Emma & Alice: Un estudio prospectivo multicéntrico". *Medicina reproductiva y biología*, 24(1), e12634. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12634>
- Jia, Y., Dong, Y., Sha, Y., Cai, S., Diao, L., Qiu, Z., Guo, Y., Huang, Y., Ye, H., & Liu, S. (2024). Exploring the effectiveness of endometrial receptivity array and immune profiling in patients with multiple implantation failure: A retrospective cohort study based on propensity score matching. *American Journal of Reproductive Immunology*, 87(3), e13513. <https://doi.org/10.1111/aji.13513>
- Lahav-Baratz, S., Blais, I., Koifman, M., Dirnfeld, M., & Oron, G. (2023). Evaluation of fragmented embryos implantation potential using time-lapse technology. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 49(6), 1560–1570. <https://doi.org/10.1111/jog.15639>

- Lüll, K., et al. (2022). *Differences in microbial profile of endometrial fluid and tissue samples in women with in vitro fertilization failure are driven by Lactobacillus abundance*. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 101(5), 567–576.
- Ma, J., Gao, W., & Li, D. (2023). Recurrent implantation failure: A comprehensive summary from etiology to treatment. *Frontiers in endocrinology*, 13, 1061766. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061766>
- Massarotti, C., Makieva, S., & Stigliani, S. (2023). Editorial: Desafíos en el éxito de la fertilización y la implantación. *Fronteras en biología celular y del desarrollo*, 11, 1268635. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1268635>
- Moreno, I., Codoñer, F. M., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J. F., Jimenez-Almazán, J., ... & Simón, C. (2021). Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*, 9(1), 1-15. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
- Olive Fertility Centre. (2022). Effect of Endometrial Receptivity Analysis in first embryo transfer cycles. *Fertility and Sterility*, 118(3), e46. [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(22\)00635-5/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(22)00635-5/fulltext)
- Saad-Naguib, M. H., Kenfack, Y., Sherman, L. S., Chafitz, O. B., & Morelli, S. S. (2024). Impaired receptivity of thin endometrium: therapeutic potential of mesenchymal stem cells. *Frontiers in endocrinology*, 14, 1268990. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1268990>
- Sharma, N., Nayar, K. D., Singh, M., Gupta, S., & Bhattacharya, R. (2020). Effect of hyaluronan-rich medium for embryo transfer on IVF outcome in patients with recurrent implantation failure. *Fertility Science and Research*, 7(2), 169–174. https://doi.org/10.4103/fsr.fsr_28_20
- Shi, X., Tang, Y., Liu, C., Li, W., Lin, H., Mao, W., Huang, M., Chu, Q., Wang, L., Quan, S., Xu, C., Ma, Q., & Duan, J. (2023). Effects of NGS-based PGT-a for idiopathic recurrent pregnancy loss and implantation failure: a retrospective cohort study. *Systems biology in reproductive medicine*, 69(5), 354–365. <https://doi.org/10.1080/19396368.2023.2225679>
- Valera, M. A., Aparicio-Ruiz, B., Pérez-Albalá, S., Romany, L., Remohí, J., & Meseguer, M. (2023). *Clinical validation of an automatic classification algorithm applied on cleavage stage embryos: analysis for blastulation, euploidy, implantation, and live-birth potential*. **Human Reproduction**, 38(6), 1060–1075. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead058>
- Ying, L. Y., Baron, J., Sanchez, M. D., & Ying, Y. (2022). Preimplantation genetic testing significantly improves in vitro fertilization outcome in all patient age groups: An analysis of 181,609 cycles from SART National Summary Report. *Clinical Obstetrics & Gynecology & Reproductive Medicine*, 7. <https://doi.org/10.15761/COGRM.1000339>
- Yung, S. S. F., Lai, S. F., Lam, M. T., Lui, E. M. W., Ko, J. K. Y., Li, H. W. R., Wong, J. Y. Y., Lau, E. Y. L., Yeung, W. S. B., & Ng, E. H. Y. (2021). Hyaluronic acid-enriched transfer medium for frozen embryo transfer: a randomized, double-blind, controlled trial. *Fertility and sterility*, 116(4), 1001–1009. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.02.015>
- Zhang, X. D., Zhang, Q., Han, W., Liu, W. W., Shen, X. L., Yao, G. D., Shi, S. L., Hu, L. L., Wang, S. S., Wang, J. X., Zhou, J. J., Kang, W. W., Zhang, H. D., Luo, C., Yu, Q., Liu, R. Z., Sun, Y. P., Sun, H. X., Wang, X. H., Quan, S., ... Huang, G. N. (2022). Comparación del potencial de implantación embrionaria entre incubadoras de lapso de tiempo e incubadoras estándar: un estudio controlado aleatorizado. *Biomedicina reproductiva en línea*, 45(5), 858–866. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.06.017>

- Zhang, X., Wang, Y., & Shen, H. (2023). Time-lapse imaging: Morphokinetic analysis of in vitro fertilization outcomes – A systematic review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 49(12), 2792–2803. <https://doi.org/10.1111/jog.15797>