



ORIGINAL

Indicadores de calidad del laboratorio de reproducción: Manual de Buena Práctica Clínica de la SEF versus Grupo de Interés de Calidad de ASEBIR



Miriam Iglesias^a, M. Carmen Gonzalvo^b, Ana Clavero^b, M. Luisa López-Regalado^{b,*}, José Muñoz^c, Luis Martínez-Granados^b, Purificación Navas-Bastida^b, Nereida Ortiz^d, José A. Castilla^{b,e,f} y Grupo Interés de calidad de ASEBIR

^a Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

^b Unidad de Reproducción Humana, UGC Laboratorio Clínico y UGC Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (IIBG), Granada, España

^c Instituto Madrileño de Fertilidad, Madrid, España

^d Instituto Europeo de Fertilidad, Madrid, España

^e CEIFER Biobanco, Granada, España

^f Departamento de Anatomía y Embriología Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido el 6 de abril de 2017; aceptado el 16 de junio de 2017

Disponible en Internet el 21 de octubre de 2017

PALABRAS CLAVE

Indicadores calidad;
Buena práctica
clínica;
Estandarización

Resumen Desde el comienzo de la utilización de forma rutinaria de las técnicas de reproducción asistida humana, la necesidad de optimizar los resultados en los laboratorios ha ido aumentando. El establecimiento de indicadores y estándares de calidad ha pasado a ser un pilar fundamental para lograr este objetivo. Por esta razón, se han publicado en 2016 textos de referencia como el cuaderno de Indicadores de Calidad del Laboratorio de Embriología elaborado por el Grupo de Interés de Calidad de ASEBIR (GICa-ASEBIR) y, más recientemente, el Manual de Buena Práctica Clínica en Reproducción Asistida del grupo de interés de ética y buenas prácticas de la SEF (MBP-SEF). Creemos útil determinar qué indicadores y cuáles tienen en común estos dos documentos. Hemos clasificados los indicadores según dos variables. En primer lugar, según el tipo (efectividad y seguridad), y en segundo lugar, según coincidencia entre ambos documentos: similares (presentes en ambos documentos y similar definición), discrepantes (presentes en ambos documentos pero definición discordantes) y únicos (solo se describen en uno de los dos documentos). Al analizar ambos textos, hemos visto que 8 indicadores de efectividad son similares y 3 discrepantes. También se ha encontrado un indicador de seguridad discrepante, dos indicadores fueron únicos en el documento del GICa-ASEBIR y cinco en el

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marisalopezregalado@gmail.com (M.L. López-Regalado).

MBP-SEF. En base a estos resultados, vemos grandes diferencias en los indicadores de calidad propuestos y creemos necesaria una mayor estandarización.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Quality indicators;
Good clinical
practice;
Standardisation

Quality indicators of the reproduction laboratory: Manual of Good Clinical Practice of the SEF versus ASEBIR Quality Interest Group

Abstract Since the use of assisted reproduction techniques became routine, needs have changed in the quest to optimise laboratory results, and the establishment of quality indicators and standards is now of fundamental importance. For this reason, various reference texts have been published in 2016, such as the Embryology Laboratory Indicator Quality Guidelines issued by the ASEBIR Quality Interest Group (GICa-ASEBIR) and, more recently, the Handbook of Good Clinical Practice in Assisted Reproduction issued by the SEF Ethics and Good Practices interest group (MBP-SEF). We believe it would be useful to scrutinise these indicators and determine which ones are common to the two documents. To do so, we have classified the indicators according to two variables. Firstly, by type (effectiveness and safety) and secondly, by degree of coincidence: similar (present in both documents and similarly defined); discrepant (present in both documents but with discordant definitions); and unique (only described in one of the two documents). Our analysis of the two texts shows that eight indicators of effectiveness are similar and three are discrepant. In addition, one safety indicator was found to be discrepant, two indicators were unique to the GICa-ASEBIR document and five were unique to the MBP-SEF. These results highlight the presence of significant differences in the quality indicators proposed and the need, in our opinion, for greater standardisation.

© 2017 Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Sociedad Española de Fertilidad. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El constante aumento de las técnicas de reproducción asistida (TRA) se ha basado en parte en la mejora tecnológica, en la mejora continua en protocolos y recursos humanos, y en la búsqueda perseverante de la excelencia de los laboratorios. Por esto último, se ha hecho especialmente necesario prestar atención a la calidad, tanto a su gestión como a su puesta en práctica. Con este fin, ya se han elaborado documentos de referencia en el ámbito del laboratorio de reproducción, como la Norma [UNE 179007 \(2013\)](#)⁷, fruto del consenso entre las sociedades científicas principales de esta área asistencial, centros de reproducción humana asistida, expertos y autoridades. Otros documentos publicados en este sentido son la guía de Buenas Prácticas en el Laboratorio de FIV publicada por *ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs* (ESHRE) ([De los Santos et al., 2016](#)) y el cuaderno de Indicadores de Calidad del Laboratorio de Embriología elaborado por el Grupo de Interés de Calidad de ASEBIR (GICa-ASEBIR) ([Castilla et al., 2016](#)). La reciente publicación del Manual de Buena Práctica Clínica en Reproducción Asistida del Grupo de Interés de Ética y Buenas Prácticas de la SEF (MBP-SEF) ([Manual, 2016](#)) recomienda, al igual que el documento comentado del GICa-ASEBIR, la utilización de indicadores de calidad. En este estudio, y con el objetivo de facilitar la labor de los profesionales a la hora de utilizar los indicadores de calidad como herramienta de trabajo, nos proponemos comparar

los indicadores de calidad de laboratorio de RA propuestos en estos dos documentos del GICa-ASEBIR y la MBP-SEF.

Material y métodos

Los indicadores del GICa-ASEBIR son 14, que desglosados por técnica resultan 43. Los indicadores del MBP-SEF relacionados con el laboratorio son 26, que desglosados por técnica son 54. Aparte, el MBP-SEF describe 31 indicadores no relacionados con el laboratorio que no son objeto de análisis. Aunque en el MBP-SEF muchos indicadores, que podrían ser comunes a varias técnicas, son solo citados en una, se consideran aplicables a técnicas afines a efectos de este estudio. Los indicadores se clasificaron como: similares (presentes en ambos documentos y similar definición), discrepantes (presentes en ambos documentos pero definiciones discordantes) y únicos (solo se describen en uno de los dos documentos).

Resultados

Indicadores de efectividad

Los dos documentos analizados incluyen como indicadores la tasa de fecundación normal (2 pronúcleos) y el porcentaje de ovocitos degenerados post-ICSI. Ambos describen también el indicador de calidad porcentaje de ciclos con

Tabla 1 Comparativa entre los indicadores de calidad (similares y discrepantes) entre el Manual de Buenas Prácticas (MBP-SEF) y los del GICa-ASEBIR

Tipo indicador	GICa-ASEBIR	Manual de Buenas Prácticas (MBP_SEF)	Comparativa de indicadores	Comentarios
Efectividad	Porcentaje de fecundación normal FIV/ICSI	Tasa de fecundación (2PN/MII) N° ovocitos desvitrificados que fecundan/n° de ovocitos desvitrificados	Similar	MBP-SEF incluye: Tasa fecundación en 3PN (3PN/MII)
Efectividad	Porcentaje fallo total de fecundación normal	Tasa fallo fecundación FIV (ciclos con 0 fec/ciclos FIV) Tasa fallo fecundación en ICSI (ciclos 0 fec/ciclos ICSI)	Similar	
Efectividad	Porcentaje de ovocitos degenerados post-ICSI	Ovocitos degenerados tras ICSI (deg/microinyectados)	Similar	
Efectividad	Porcentaje de gestación clínica por transferencia	Tasa de gestación clínica (ciclos con embriones con latido cardiaco/ciclos iniciados) Tasa gestación clínica (n.° ciclos con saco/n.° ciclos totales)	Discrepante	MBP-SEF también incluye tasa gestación bioquímica, tasa nacido, nacido vivo, nacido sano, de niño en casa
Efectividad	Tasa de implantación	Tasa de implantación (n.° embriones implantados/embriones transferidos)	Similar	
Efectividad	N.° de preembriones transferidos por embarazo	\sum Embriones transferidos/embarazo	Similar	
Efectividad	Porcentaje de preembriones utilizados	Tasa de utilización embrionaria (embriones transferidos + embriones congelados/embriones totales)	Similar	
Efectividad	Porcentaje de supervivencia ovocitaria tras descricioconservación	N.° de ovocitos que sobreviven a la desvitrificación/n.° de ovocitos desvitrificados	Similar	
Efectividad	Porcentaje de supervivencia preembrionaria tras descricioconservación	Tasa de supervivencia embrionaria a la descongelación (por día de congelación)	Similar	
Seguridad	Tasa de gestación múltiple	Tasa de gestaciones dobles (n.° de gestaciones dobles/total de gestaciones) Tasa de triples (n.° de gestaciones triples/ n.° de gestaciones) Tasa de grandes múltiples (gestaciones cuádruples o más/n.° de gestaciones)	Discrepante	
Efectividad	N.° medio de preembriones por transferencia en fresco	N.° embriones transferidos/ciclo	Discrepante	
Efectividad	Porcentaje de preembriones crioconservados por ciclo	Porcentaje de ciclos con congelación de embriones respecto del total (por técnicas)	Discrepante	

fallo total de fecundación; sin embargo, el MBP-SEF sitúa en el numerador de dicho indicador «ciclos con 0 fecundados» y el GICa-ASEBIR «ciclos con 0 ovocitos con fecundación normal». Solo el MBP-SEF incluye el indicador tasa de ovocitos fecundados con 3 pronúcleos (tabla 1).

EL MBP-SEF define de 7 maneras diferentes el resultado de una TRA: gestación bioquímica, clínica (visualización de saco o saco con latido cardíaco), nacido, nacido vivo, nacido vivo sano o niño en casa. Sin embargo, el GICa-ASEBIR solo utiliza la de gestación clínica como presencia de saco embrionario. Del mismo modo, el denominador utilizado en MBP-SEF puede ser o ciclo o transferencias, y en el GICa-ASEBIR, solo transferencias. El MBP-SEF define la tasa de aborto (número de abortos/gestaciones) como indicador; sin embargo, el GICa-ASEBIR no incluye este indicador.

Otros indicadores de efectividad son similares en ambas técnicas, como tasa de implantación, número de preembriones transferidos por embarazo y porcentaje de preembriones utilizados. Sin embargo, el número de embriones transferidos se define de manera diferente: número de embriones transferidos por ciclo en el MBP-SEF y número medio de preembriones por transferencia en el GICa-ASEBIR (tabla 1).

En cuanto a indicadores de efectividad del programa de criopreservación, ambos documentos coinciden en utilizar la tasa de supervivencia de ovocitos y embriones, no así en la de espermatozoides, que solo es descrita por el GICa-ASEBIR. Sin embargo, sí existe una gran diferencia a la hora de intentar definir la utilización de criopreservación embrionaria, ya que el MBP-SEF se decanta por el porcentaje de ciclos con congelación de embriones respecto del total de ciclos, y el GICa-ASEBIR por el porcentaje de preembriones crioconservados del total de embriones. Es de destacar la terminología diferente al referirse al almacenamiento de embriones sobrantes (congelación en MBP-SEF o crioconservación en el GICa-ASEBIR).

Los indicadores de efectividad que solo son incluidos en un documento son en el MBP-SEF: tasa de ovocitos maduros, tasa de división embrionaria, tasa de formación de blastocisto, tasa de ciclos sin transferencia, media de ovocitos recuperados por donante y ovocitos desvitrificados por ovocitos vitrificados (en ovocitos de donante). Y en el documento del GICa-ASEBIR: porcentaje de supervivencia espermática tras descriptoconservación y porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles (tabla 2).

Indicadores de seguridad

Los dos documentos analizados presentan la tasa de gestación múltiple como indicador de seguridad. Sin embargo, el MBP-SEF desglosa en dobles, triples y grandes múltiples (superior a tres). La tasa de aborto solo es incluida en el MBP-SEF, y se define como número de abortos por gestaciones.

Estándares de calidad

Solo se establece un estándar de calidad en el MBP-SEF en supervivencia tras descongelación para ovocitos y embriones, siendo este del 80-90%. En cuanto a estos indicadores, el estándar del GICa-ASEBIR contempla de forma independiente ovocitos y embriones, y diferencia

Tabla 2 Indicadores de calidad únicos en el MBP-SEF o GICa-ASEBIR

GICa-ASEBIR	Manual de Buenas Prácticas (MBP-SEF)
Porcentaje de supervivencia espermática tras descriptoconservación	Tasa ovocitos maduros (MII/ovocitos totales)
Porcentaje de recuperación de espermatozoides móviles progresivos	Tasa de división (Emb divididos/2PN) Tasa formación blasto (emb blasto/embs totales) Tasa de ciclos sin transferencia (ciclos sin transfer/n.º ciclos con punción) Σ Ovocitos recuperados/Σ donante (solo en ovodón)

si son ovocitos propios o donados. Los estándares de supervivencia ovocitaria con ovocitos propios son 91,1% óptimo, 75,2% deseable, 35,9% mínimo, y con ovocitos donados, 89,8% óptimo, 80,0% deseable, 52,4% mínimo. Los de supervivencia de preembriones procedentes de ovocitos propios son 84,5% óptimo, 60,8% deseable, 45,7% mínimo, y los procedentes de ovocitos donados 88,0% óptimo, 66,8% deseable, 52,0% mínimo. Además, determina que en el caso de tratarse de blastocistos la supervivencia en cada caso debe ser un 15% superior a la observada en embriones.

Discusión

Los indicadores de efectividad de las TRA que podemos encontrar en la literatura presentan una alta heterogeneidad. Así, recientemente [Wilkinson et al. \(2016\)](#), tras analizar 142 ensayos clínicos, encontraron más de 800 maneras de expresar el resultado de las TRA. Como demuestran nuestros resultados, esta heterogeneidad se encuentra presente en el MBP-SEF, al contrario que en los indicadores del GICa-ASEBIR. Creemos que es fundamental tener indicadores no solo concretos y objetivos, sino también eficientes, es decir, que el esfuerzo en conseguirlo esté equilibrado con su utilidad. Y este puede ser el caso de los indicadores de resultado de las TRA que comentamos. Aunque el punto final de un tratamiento en reproducción asistida suele ser un embarazo evolutivo, este no garantiza el nacimiento de un niño ([Min et al., 2004](#)). Por esto muchos autores, como [Land y Evers \(2003\)](#), han propuesto que la tasa de nacido vivo sea la medida primaria en los ensayos clínicos de TRA. No obstante, como demostraron [Nyboe Andersen et al. \(2009\)](#), datos como aborto y nacido vivo son para centros y registros difíciles de conseguir, lo que en cierta manera hace que indicadores ideales (tasa de aborto, tasa nacido vivo) se conviertan en indicadores no válidos, pues dependen de factores no controlados por los centros, como la voluntad de la paciente de reportar el resultado de la gestación, muchas veces controlados fuera de las clínicas de reproducción. Ante este problema, [Clarke et al. \(2010\)](#) demostraron, analizando 67 revisiones sistemáticas, una relación directa entre tasa de embarazo clínico y tasa de nacido vivo (una

diferencia entre ambas tasas del 5,5% en valor absoluto y del 10% en valor relativo), dejando en evidencia que la eficacia de un tratamiento en RA basado en embarazo clínico o nacido vivo es comparable. Además, actualmente se considera como indicador de calidad de efectividad ideal aquel que recoja la tasa de gestación acumulada, es decir, las gestaciones obtenidas tras transferencia con embriones frescos y con embriones criopreservados obtenidos en una punción (McLernon et al., 2016), y ninguno de los dos documentos comenta este aspecto. No obstante, la dificultad de obtener este indicador con todos los embriones generados en un ciclo es muy alta, pues obligaría a esperar a la descrioconservación de todos los embriones obtenidos, lo que demoraría su cálculo y disminuiría su utilidad como indicador clínico.

En cuanto al denominador a utilizar para un indicador de calidad de efectividad de FIV (ciclos, punciones o transferencias), creemos que debe ser la transferencia como propone el GICa-ASEBIR, pues los otros dos generarían indicadores de calidad no válidos al verse influidos por la políticas de congelación de cada centro, tipo «freeze-all» (De Geyter et al., 2016). Esto mismo sucedería si utilizáramos como indicador de utilización de criopreservación embrionaria el propuesto por el MBP-SEF (porcentaje de ciclos con congelación de embriones respecto del total de ciclos) en vez del descrito por ASEBIR (porcentaje de preembriones criopreservados del total de embriones).

Creemos importante destacar, además de la alta heterogeneidad de los indicadores de efectividad de las TRA en el MBP-SEF, que entre estos se propone la tasa de gestación bioquímica por ciclo como un indicador válido. En nuestra opinión, consideramos este indicador carente de objetividad, como se demuestra en un estudio para determinar si una única medición temprana de la hCG puede discriminar entre embarazos bioquímicos o clínicos (Charles et al., 2012). La determinación de hCG es totalmente subjetiva dependiendo del día de la realización y la técnica empleada. Estos hallazgos invalidarían su uso como indicador de calidad.

En relación con la valoración de la fecundación, el MBP-SEF resalta la valoración de las fecundaciones anómalas en tres pronúcleos en la técnica de FIV con ovocitos propios. Consideramos que, tal y como opinan otros autores (Scott, 2003), la valoración de la fecundación se debe referir a la presencia de dos pronúcleos, y no es relevante destacar las fecundaciones anómalas, y más específicamente la de tres pronúcleos que da lugar a embriones triploides (Joergensen et al., 2015). Aunque para la valoración individual de la pareja es relevante, no lo es para la evaluación de la calidad del laboratorio de reproducción. De la misma manera, y dado que el destino de los cigotos de 1PN se deja a criterio del embriólogo según el cuaderno de embriología de Criterios de Valoración Ovocitaria y Embrionaria elaborado por ASEBIR (2015), no creemos adecuado su uso como indicador de calidad global del laboratorio.

Publicaciones posteriores no tienen en cuenta si las fecundaciones anómalas constan de uno, tres o más pronúcleos (Petersen et al., 2016), y dan importancia únicamente a las fecundaciones correctas y que muestran dos pronúcleos. De la misma manera, el Registro Nacional de Actividad-Registro de la SEF tampoco solicita a los centros participantes el dato de las fecundaciones anómalas, en ninguna de sus variantes, ni en ninguna de las técnicas

registradas, por lo que no creemos que la medición de la fecundación en 3PN sea de utilidad clínica, debiéndose utilizar solo como indicador de fecundación la aparición de 2PN.

Por otro lado, la discrepancia observada en el único estándar publicado por el MBP-SEF y los estándares del GICa-ASEBIR se debe a la metodología utilizada (basada en consenso para el MBP-SEF; y basada en el estado del arte para el GICa-ASEBIR), por lo que creemos necesario un consenso nacional para establecer las especificaciones de calidad de cualquier indicador, como han realizado en el ámbito del laboratorio clínico diferentes sociedades científicas españolas (Buño et al., 2008). Como sabemos, los indicadores de calidad se pueden calcular de distintas maneras, y entre ellas está la basada en el estado del arte de las técnicas. El uso del estado del arte ha sido propuesto por muchos grupos, entre ellos la Sociedad Francesa de Biología Clínica (Vassault et al., 1999) y la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) (Calafell et al., 2002). El estado del arte, como se evidencia de las Pruebas de Aptitud o de los Programas de Evaluación Externa de la Calidad, ha sido defendido ampliamente como especificación de la calidad, particularmente cuando las prestaciones alcanzadas por los mejores laboratorios, típicamente el mejor 20%, se toma como valor diana. El estado del arte hace referencia al nivel más alto de desarrollo conseguido en un momento dado sobre cualquier aparato, técnica o campo científico. El concepto subyacente es que, si uno de cada cinco laboratorios puede conseguir este nivel de calidad, entonces la tecnología y la metodología son suficientes para que todos los laboratorios puedan conseguir el mismo nivel de prestación analítica. En el GICa-ASEBIR, para establecer las Especificaciones de Calidad basadas en el estado del arte se utilizan los datos anuales del Registro Nacional de Actividad-Registro SEF (Zamora et al., 2014; Prados et al., 2014).

Con respecto a los términos utilizados en la definición de almacenamiento en N₂ líquido de los embriones, creemos necesaria una homogenización de la terminología empleada y recomendamos seguir lo referido en la única norma aprobada por la Asociación Española de Normalización y Certificación (AENOR) en el ámbito de la reproducción asistida (Norma UNE 179007, 2013), utilizando el término «crioconservación» de embriones.

Por último, no tiene sentido hablar de número medio de embriones transferidos por ciclo, debe ser por transferencia, puesto que, de lo contrario, las malas respondedoras o fallos de fecundación hacen que el indicador se vea afectado por problemas que no tienen nada que ver con la política de transferencia embrionaria del laboratorio, es decir, hablar de número medio de embriones transferidos por ciclo resta valor a dicho indicador.

En conclusión, nuestro estudio pone de manifiesto grandes discrepancias entre los dos documentos analizados. Parece necesaria una estandarización de los indicadores de calidad de los procesos del LRHA que permita evaluar concretamente las distintas actividades (ejemplo: estimulación ovárica, punción ovárica, laboratorio). Esta estandarización debería estar en línea con los documentos de calidad del laboratorio de reproducción humana asistida de entidades certificadoras nacionales como la UNE 179007 (2013).

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

Todos los autores contribuyeron a la concepción y diseño del estudio, al análisis e interpretación de los datos, a la redacción del artículo, a la revisión crítica de los contenidos, y dieron su aprobación final a la versión que se publicará.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. Cuadernos de Embriología Clínica. 2015. 3.ª edición. Madrid.
- Buño, A., Calafell, R., Morancho, J., Ramón, F., Ricós, C., Salas, A., 2008. *Consenso sobre especificaciones mínimas de la calidad analítica. Revista del Laboratorio Clínico.* 1, 35–39.
- Calafell, R., Domingo, J., Fernández, C., Fernández, E., Goya, R., Guardiola, J., 2002. *Especificaciones de calidad analítica. Análisis Clínicos.* 27, 5–100.
- Castilla, J.A., Mantilla, A., Ardoy, M., Ebert, M., González, A.L., López, M.L., et al., 2016. *Indicadores de calidad del laboratorio de embriología: definición y especificaciones. Cuadernos de Embriología Clínica, ASEBIR, Madrid.*
- Charles, M., Bonilla-Guerrero, R., Zhang, K., Doody, K., Tourgeman, D., Alvero, R., et al., 2012. *The sensitivity and specificity of hyperglycosylated hCG (hhCG) levels to reliably diagnose clinical IVF pregnancies at 6 days following embryo transfer. Journal of Assisted Reproductive and Genetics.* 29, 609–614.
- Clarke, J., van Rumste, M., Farquhar, C., Johnson, N., Mol, B., Herbinson, P., 2010. *Measuring outcomes in fertility trials: Can we rely on clinical pregnancy rates? Fertility and Sterility.* 94, 1647–1651.
- De Geyter, C., Wyns, C., Mocanu, E., de Mouzon, J., Calhaz-Jorge, C., 2016. *Data collection systems in ART must follow the pace of change in clinical practice. Human Reproduction.* 31, 2160–2163.

- De los Santos, M.J., Apter, S., Coticchio, G., Debrock, S., Lundin, K., Plancha, C.E., et al., ESHRE Guideline Group on Good Practice in IVF Labs, 2016. *Revised guidelines for good practice in IVF laboratories 2015. Human Reproduction,* 31685–31686.
- Joergensen, M., Labouriau, R., Hindkjaer, J., Stougaard, M., Kolevraa, S., Bolund, L., et al., 2015. *The parental origin correlates with the karyotype of human embryos developing from tripronuclear zygotes. Clinical and Experimental Reproductive Medicine.* 42, 14–21.
- Land, J., Evers, J., 2003. *Risks and complications in assisted reproduction techniques: Report of an ESHRE consensus meeting. Human Reproduction.* 18, 455–457.
- Manual de Buena Práctica Clínica en Reproducción Asistida. Sociedad Española de Fertilidad (SEF). 2016. 1.ª edición. Madrid.
- McLernon, D., Maheshwari, A., Lee, A., Bhattacharya, S., 2016. *Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: A population-based study of linked cycle data from 178 898 women. Human Reproduction.* 31, 572–581.
- Min, J., Breheny, S., MacLachlan, V., Healy, D., 2004. *What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? The singleton, term gestation, live birth rate per cycle initiated: The BEST endpoint for assisted reproduction. Human Reproduction.* 19, 3–7.
- Nyboe Andersen, A., Goossens, V., Bhattacharya, S., Ferraretti, A.P., Kupka, M.S., de Mouzon, J., et al., 2009. *Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe 2005 results generated from European registers by ESHRE: ESHRE The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Human Reproduction.* 24, 1267–1287.
- Petersen, B., Boel, M., Montag, M., Gardner, D.K., 2016. *Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on day 3. Human Reproduction.* 31, 2231–2244.
- Prados, F., Vidal, E., Hernández, J., Marqueta, J., Herrero, J., Cabello, Y., et al., 2014. *Registro de fecundación in vitro e inyección espermática intracitoplasmática de la Sociedad Española de Fertilidad de los años 2010 y 2011. Medicina Reproductiva y Embriología Clínica.* 1, 33–42.
- Scott, L., 2003. *Pronuclear scoring as a predictor of embryo development. Reproductive Biomedicine Online.* 6, 201–214.
- UNE 179007:2013. *Health services. Systems of quality management for assisted reproduction laboratories. AENOR, Spain.* 2013.
- Vassault, A., Grafmeyer, D., de Graeve, J., Cohen, R., Beaudonnet, A., Bienvenu, J., 1999. *Analyses de biologie médicale: Spécification et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques. Ann Biol Clin.* 57, 685–695.
- Wilkinson, J., Roberts, S., Showell, M., Brison, D., Vail, A., 2016. *No common denominator: A review of outcome measures in IVF RCTs. Human Reproduction.* 31, 2714–2722.
- Zamora, S., de Andrés, M., Herrero, J., Cabello, Y., Prados, F., Vidal, E., et al., 2014. *Registro de inseminaciones intrauterinas (conyugales y de donante) de la Sociedad Española de Fertilidad. Años 2010 y 2011. Medicina Reproductiva y Embriología Clínica.* 1, 43–49.