

ARTICULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Efecto de la estimulación endometrial en la Tasa de éxito en pacientes sometidas a fertilización in vitro

[Effect of endometrial stimulation on success rate in patients submitted to in vitro fertilization]

L.M. Frazer Moreira<sup>1</sup>, F.A. Morales Martinez<sup>2</sup>, M.E. Monrreal Alanís<sup>3</sup>, O.H. Valdés Martinez<sup>4</sup>, C.D. Castro Reyes<sup>1</sup>, L.H. Sordia Hernández<sup>4</sup>.

1) Médico Residente del programa de Biología de la Reproducción Humana de la Universidad Nacional Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, México; 2) Director y coordinador del Programa de Biología de la Reproducción Humana de la Universidad Nacional Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Monterrey, México; 3) Médico adscrito del Departamento de Biología de la reproducción humana, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, México; 4) Médico adscrito y profesor del Programa de Biología de la reproducción humana de la Universidad Nacional Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Monterrey, México.

Resumen

Introducción: A pesar de los avances en las técnicas de reproducción asistida, la tasa de éxito en fertilización in vitro (FIV) sigue siendo modesta. La lesión endometrial, mediante histeroscopia o biopsia, previo a un ciclo de FIV, ha sido propuesta como una técnica que aumenta la probabilidad de implantación exitosa y embarazo en mujeres sometidas a FIV. Objetivo: Estudiar el efecto de la estimulación endometrial en la tasa de éxito de FIV. Métodos: Se realizó un estudio unicéntrico observacional, en pacientes sometidas a su primer ciclo de FIV. Se incluyeron mujeres entre las edades de 18-40 años que planeaban someterse a FIV con sus propios ovocitos sin exposición reciente a procedimientos disruptivos uterinos. Las pacientes elegibles se dividieron en 3 grupos. El primer grupo incluyó las que se sometieron a una

histeroscopia diagnóstica previa a su ciclo de FIV, el segundo grupo incluyó aquellas que se sometieron a biopsia endometrial con cánula de Pipelle previo al ciclo de FIV y el tercer grupo incluyó a las pacientes sin intervención endometrial. Resultados: Se estudiaron un total de 68 pacientes (10 en el grupo 1, 27 en el grupo 2 y 31 en el grupo 3). La tasa de embarazo clínico fue estadísticamente similar en los tres grupos (33.3% para el primer grupo, 15.7% para el segundo y 16.6% para el tercero,  $p = 0.93$ ). Conclusión: La estimulación endometrial antes del primer ciclo de FIV no ofreció beneficios adicionales en relación con implantación exitosa y/o tasas clínicas de embarazo.

Abstract

Background: Despite advances in assisted reproduction techniques, the in vitro fertilization (IVF) success rate still remains modest. Endometrial injury, through hysteroscopy or biopsy, prior to an IVF cycle, has been proposed as a technique that increases the likelihood of successful implantation and pregnancy in women undergoing IVF. Objective: To study the effect of endometrial stimulation on the

**Autor corresponsal:** Dra. Lorna M. Frazer Moreira

**Correo electrónico:** [lornifrazer@gmail.com](mailto:lornifrazer@gmail.com)

**Palabras claves:** lesión endometrial, fertilización in vitro, implantación, infertilidad, nacido vivo

**Key words:** endometrial injury, in vitro fertilization, implantation, infertility, live birth

**Disponibilidad de datos:** Los datos utilizados para respaldar los hallazgos de este estudio están disponibles a través del autor correspondiente, previa solicitud.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran que no existe conflicto de intereses con respecto a la publicación de este documento.

**Declaración de Financiamiento:** No recibimos apoyo financiero para la investigación o publicación de este artículo.

**Fecha de Recibido:** 31 de enero, 2020

**Fecha de Publicado:** 29 de mayo, 2020

success rate of IVF. Methods: An ambispective observational unicentric study was conducted in patients undergoing their first IVF cycle. Women between the ages of 18-40 who planned to undergo IVF with their own oocytes without recent exposure to uterine disruptive procedures were included. Eligible patients were divided into 3 groups. The first group included those who underwent a diagnostic hysteroscopy prior to their IVF cycle, the second group included those who underwent endometrial biopsy with a Pipelle cannula prior to the IVF cycle and the third group included patients without endometrial intervention. Results: A total of 68 patients were studied (10 in group 1, 27 in group 2 and 31 in group 3). The clinical pregnancy rate was statistically similar in the three groups (33.3% for the first group, 15.7% for the second group and 16.6% for the third group,  $p = 0.93$ ). Conclusion: Endometrial stimulation before the first IVF cycle did not offer additional benefits in relation to successful implantation and / or clinical pregnancy rates.

## Introducción

Las técnicas de reproducción asistida (TRA) se usan ampliamente para el tratamiento de la infertilidad, pero las tasas de éxito siguen siendo relativamente bajas, informaron que aproximadamente el 25-30% de los ciclos resultan en un nacimiento vivo<sup>1</sup>. Un factor determinante en el éxito del tratamiento es la implantación del embrión, que depende de dos factores: calidad embrionaria y receptividad endometrial.

Hasta la fecha, se han realizado muchos esfuerzos para mejorar la tasa de implantación en los ciclos de FIV, que se han centrado principalmente en factores embrionarios (cultivo embrionario extendido, selección y transferencia en blastocisto, incubación asistida y detección de aneuploidías previas a la implantación)<sup>2</sup>. En contraste, se han propuesto intervenciones limitadas para mejorar la receptividad endometrial, a pesar de la evidencia de que hasta dos tercios de la falla de implantación podrían ser secundarias a una receptividad insuficiente<sup>3,4</sup>.

Una de las intervenciones propuestas para promover el desarrollo de un endometrio receptivo es inducir una lesión endometrial local antes de comenzar un ciclo de FIV<sup>5-7</sup>. Curiosamente, los estudios publicados han demostrado que los pacientes que se someten a una biopsia endometrial histeroscópica están asociados con mayor número de implantaciones exitosas, embarazos clínicos y nacidos vivos entre mujeres que experimentaron repetidas fallas de implantación, aunque sin defectos endometriales evidentes. Estos hallazgos sugieren que un procedimiento histeroscópico y/o una intervención endometrial en el ciclo anterior podría ser beneficioso para mejorar las tasas de embarazo en los ciclos posteriores de FIV<sup>6-10</sup>.

La capacidad del sistema reproductivo femenino para remodelarse después de cada ciclo menstrual tiene características similares a la reparación de un tejido lesionado<sup>7</sup>, implicando la participación de células epiteliales, mediadores inflamatorios, tejido conectivo y factores vasculares<sup>11-13</sup>. Hemos sabido durante varias décadas que la manipulación mecánica del útero se ha asociado con la formación de nuevo tejido decidual<sup>3</sup>. Por lo tanto, el éxito de la implantación con manipulación uterina se puede atribuir a una reacción inflamatoria inducida por la lesión, promoviendo la proliferación endometrial, la migración y la diferenciación celular que conduce a la adquisición teórica de una mayor receptividad endometrial y mejora en la implantación<sup>13-15</sup>.

Un gran número de estudios han reportado mayores tasas de éxito con la técnica mencionada, pero esta evidencia permanece en conflicto debido a múltiples errores metodológicos encontrados en dichos estudios (ej.: tamaño de muestra inadecuado, métodos poco claros de asignación al azar y ocultamiento de las tareas del grupo de ensayo, e incluso algunos han sido publicados solo como resúmenes de congresos)<sup>1</sup>. Es importante también mencionar que todavía no existe un protocolo y/o consenso sobre la cantidad y el momento óptimo de las intervenciones endometriales para lograr una mejoría en la implantación. A pesar de lo dicho anteriormente, la lesión endometrial previa a un ciclo de FIV continúa siendo una práctica frecuente y costosa, sin demostrar evidencia clara de beneficio<sup>1</sup>. Por esta razón, el objetivo de nuestro estudio, fue evaluar el efecto de la estimulación endometrial por medio de histeroscopia y/o biopsia antes de un ciclo de FIV, sobre las tasas de embarazo clínico. De la misma manera, determinar los parámetros ideales para la realización de dicha intervención.

## Materiales y Métodos

Se ejecutó un estudio observacional, ambiespectivo y unicéntrico con pacientes que asistieron al Centro de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" en busca de asesoramiento sobre fertilidad. Antes de aceptar su participación en el estudio y firmar el consentimiento informado, todas las pacientes recibieron una explicación exhaustiva de todo el proceso al que estarían por someterse.

Se incluyeron aquellas pacientes diagnosticadas con infertilidad, sin ciclos previos de FIV, que tenían entre 18 y 40 años, candidatas para FIV/ICSI, que usarían sus propios ovocitos, cuyos exámenes de laboratorio e imagen requeridos estaban dentro de lo normal (perfil hormonal e infeccioso, ultrasonido vaginal, histerosalpingografía y espermograma) y que habían firmado voluntariamente el consentimiento informado. Se excluyeron todas las pacientes con una patología intrauterina y/o que fueron sometidos a procedimientos de intervención uterina en los 6 meses previos. Se eliminaron las pacientes que solicitaron suspender el tratamiento antes de la punción folicular, aquellas con incapacidad de contactar después del tratamiento de FIV o que no respondieron a la estimulación folicular. La estimulación ovárica basada en folitropina recombinante fue la misma para todas las pacientes; se realizó FIV/ICSI en todos los casos incluidos.

Las pacientes elegibles fueron divididas en 3 grupos. El primer y segundo grupo fueron pacientes tratadas en nuestro centro entre febrero y octubre del año 2015. El primer grupo incluyó pacientes que se sometieron a histeroscopia bajo sedación antes del inicio del protocolo de estimulación ovárica. El segundo grupo incluyó pacientes que se sometieron a estimulación endometrial con una cánula Pipelle (biopsia) el día del inicio de la estimulación ovárica. El tercer grupo fue el grupo control, obtenido de los archivos del Departamento de Biología Reproductiva del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Este grupo incluyó pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, que recibieron atención médica en el período comprendido entre febrero 2013 y diciembre 2014 y que NO se sometieron a intervención uterina antes del ciclo de FIV.

La aleatorización de los pacientes del primer y segundo grupo se realizó en un caso consecutivo. Todas las pacientes atendidas entre febrero 2013 y diciembre 2014, que cumplieran con los criterios de inclusión, fueron elegidas para su estudio como parte del grupo 3. Los criterios de éxito se basaron en la tasa de implantación y la tasa de embarazo clínico confirmado.

Para el análisis estadístico, se utilizó el software IBM SPSS statistics v24.0, con el cual se realizó un análisis descriptivo para obtener la mediana de las variables cuantitativas, la media para las variables continuas y las frecuencias para las variables nominales. En el análisis comparativo de las variables cualitativas, se utilizaron tablas de contingencia con el valor de chi-cuadrado, con la prueba exacta de Fisher para evaluar su significación estadística. En cuanto a las variables cualitativas, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnoff, en base a la cual se utilizó la prueba t de Student para las variables paramétricas y la prueba de MannWhitney u en las variables no paramétricas, así como el análisis de regresión logística multivariante en aquellas variables que lo merecieron, tomando como significación estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Los pacientes se distribuyeron en tres grupos en función del tratamiento recibido, estos son: 10 pacientes en el grupo 1, 27 pacientes en el grupo 2 y 31 pacientes en el grupo 3. No hubo exclusiones en ningún grupo y se eliminaron 5 pacientes (4 del grupo de control y 1 del grupo de histeroscopia) por no responder a la estimulación ovárica. La edad promedio de las pacientes fue de 35 años, con un rango mínimo y máximo de 20 a 40 años. Entre los grupos, no se observaron diferencias significativas con respecto a la edad o al tipo de infertilidad (Tabla 1). El detalle de los factores de infertilidad se describe en la tabla 2.

### Estimulación ovárica

La estimulación ovárica controlada se realizó en todas las pacientes siguiendo el mismo programa de tratamiento, basado en Gonal-f (folitropina alfa recombinante) usando dosis de 150-300 mUI diaria y Merapur (menotropinas urinarias) a una dosis de 75-150 mUI diaria. El promedio de días de

Tabla 1. Edad y tipo de infertilidad según grupo

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Edad, N (rango)	37 (34-40)	35 (29-40)	34 (20-40)	0.11
Tipo de infertilidad				0.16
Primaria, N (%)	4 (40%)	20 (74%)	20 (65%)	
Secundaria, N (%)	6 (60%)	7 (26%)	11 (35%)	

Tabla 2 Factor de infertilidad según grupo

Factor de infertilidad	Grupo No. 1	Grupo No. 2	Grupo No. 3	TOTAL
Baja reserva ovárica	1	4	5	10
Endometriosis	3	8	10	21
Factor Masculino	2	9	3	14
Hipotiroidismo	1	2	1	4
Miomectomía	0	0	1	1
OTB*	3	4	11	18

\* Oclusión tubárica bilateral

estimulación en general fue de 10 días con un rango de 5 a 13 días. En el primer grupo, la estimulación media fue de 10 (7-11) días, en el segundo grupo fue de 9 (5-13) días y en el tercer grupo fue de 9 (7-12) días, con un valor de chi cuadrado de  $p = 0,681$ .

### Recuperación de ovocitos

Se comparó el número de ovocitos recuperados para la fertilización, obteniendo un promedio global de 8 ovocitos (1-40). La media de ovocitos recuperados fue de 5 (2-9) en el primer grupo, 8 (1-31) en el segundo grupo y 9 (2-40) en el tercer grupo ( $p = 0.223$ ).

### Transferencia de embriones

Después de la fertilización, se realizó la transferencia de embriones, con un promedio de dos embriones transferidos por paciente (1-4). Sus características se describen en la Tabla 3.

### Tasa de embarazo

La prueba inmunológica de embarazo se realizó el día 14 después de la transferencia de embriones; los resultados se muestran en la Tabla 4. De las 58 pacientes que recibieron transferencia de embriones, 20 (34.5%) obtuvieron resultados positivos y 38 (65.5%) resultados negativos. No se encontró diferencias significativas entre los tres grupos ( $p = 0.933$ ).

## Discusión

La lesión endometrial se sugirió por primera vez hace más de una década como un procedimiento simple para mejo-

Tabla 3 Características de los embriones transferidos

Grupos	No. de embriones	Embriones transferidos	Edad embrionaria
Grupo No. 1	1	4c1	2
	2	5c2, 5c3	2
	3	2c1, 3c2, 8c2	2
	2	6c1, 7c1	2
	1	2c2	2
	3	8c1, 8c1, 8c2	3
	3	6c1, 7c1, 7c2	3
	1	3c2	2
	3	6c1, 7c2, 8c1	3
	3	4c1, 4c1, 4c1	2
Grupo No. 2	3	5c2, 5c2, 7c1	3
	4	6c2, 8c2, 8c3, 11c2	3
	2	7c2, 10c2	3
	3	3 c2, 4c1, 4c2	2
	2	9c2, 2c2	3
	2	4c1, 2c1	2
	3	7c2, 8c1, 8c2	3
	3	8c1, 13c1, 6c1	3
	1	4c1	2
	2	3c1, 5c1	2
	3	5c1, 8c1, 12c1	3
	3	7c1, 8c1, 10c1	3
	2	4c2, 5c1	2
	2	8c2, 6c2	3
	2	8c2, 9c1	3
	2	8c1, 8c2	3
	1	Mx2	4
	3	6c2, 7c2, 8c2	3
Grupo No. 3	2	2c2, 3c2	3
	2	5c1, 5c2	3
	2	4c1, 4c2	2
	3	7c1, 7c2, 12c1	3
	3	4c1, 4c2, 6c1	2
	3	3c1, 3c2	2
	1	Mx2	4
	1	2c2	2
	3	6c2, 8c1, 9c2	3
	2	6c1, 4c1	3
	2	2c1, 4c1	2
	2	8c1, 13c1	3
	2	3c2, 4c2	2
	2	5c2, 2c2	3
	2	7c1, 8c1	3
	1	8c2	3
	2	4c1, 2c2	2
	3	4c1, 4c1, 4c1	2
	2	8c1, 10c2	3
	2	2c1, 3c2	2
	2	4c1, 4c2	2
	3	4c1, 4c1, 4c2	2
	2	7c1, 8c1	3
	3	4c1, 4c1, 5c2	2
	3	8c3, 7c2, 3c3	3
	2	BA, BB	5
	2	4c1, 4c2	2
	2	4c1, 5c2	2
	2	7c1, 8c1	3
	1	3c1	3

Tabla 4. Resultado de prueba Inmunológica de embarazo según grupo

	Grupo No. 1	Grupo No. 2	Grupo No. 3	p
Positivo	3 (33.3%)	6 (31.6%)	11 (36.7%)	0.93
Negativo	6 (66.6%)	13 (68.4%)	19 (63.3%)	

rar la receptividad endometrial en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida. En 2003, Barash y colaboradores, informaron en un grupo de 134 pacientes, definidas como buenas respondedoras a la estimulación hormonal, que no pudieron concebir durante uno o más ciclos de FIV, que dicho tratamiento precedido por biopsia endometrial duplica la posibilidad de un nacido vivo<sup>16</sup>.

Del mismo modo, Potdar y colaboradores realizaron un meta-análisis en 2012 que incluyó a 2062 pacientes, encontrando evidencia a favor de la lesión endometrial (RR 2,32; IC del 95%: 1,72 a 3,13)<sup>17</sup>. En el mismo año, otro meta-análisis publicado por El-Toukhy y colaboradores lograron incluir 901 pacientes y también encontraron resultados favorables en el grupo de intervención endometrial (RR, 2,63, IC 95% 1.39–4.96)<sup>18</sup>. Sin embargo, ambos meta-análisis presentaron limitaciones en la selección inadecuada de los estudios incluidos. Muchos de estos presentaron criterios de inclusión y variación no concordantes en el momento en que se realizó la intervención endometrial.

Es importante mencionar que no todas las publicaciones han sido positivas. Existen varias que no han demostrado ningún beneficio con la intervención endometrial. Yeung y col. (2014)<sup>19</sup> asignaron al azar a 300 pacientes infértiles sometidos a TRA, que, similar a nuestro estudio, no encontraron diferencias estadísticamente significativas (RR 0,833; IC del 95%: 0,585 a 1,187); también, Baum et al. presentaron un estudio de casos y controles de 36 pacientes, donde la mitad de ellos se sometieron a una biopsia endometrial y la otra mitad fueron controles. No encontraron diferencias estadísticas en las tasas de embarazo e implantación entre los grupos<sup>20</sup>. En un ensayo clínico publicado por Lensen y colaboradores en el 2019, tampoco se encontró beneficio con la lesión endometrial en lo que respecta a mayores tasas de éxito en FIV1, respaldando los resultados presentados en el presente estudio.

Actualmente, se pueden encontrar más de 300 publicaciones sobre este tema, por lo que muchos especialistas continúan adoptando esta estrategia, aunque todavía no hay consenso sobre su beneficio real y sobre el momento óptimo para realizar la intervención<sup>1</sup>. La edad promedio para

los tres grupos estudiados fue de 35 años ( $p = 0,105$ ), lo que respalda el hallazgo de una respuesta adecuada a la estimulación hormonal. El factor de edad, como se esperaba, también ha sido abrumador en los resultados satisfactorios. Las pacientes jóvenes con intervención mínima tuvieron tasas de embarazo más altas.

Más de la mitad de los pacientes vinieron por infertilidad primaria; y en al menos el 30% de los casos, este diagnóstico fue secundario a endometriosis y baja reserva ovárica, comprometiendo significativamente las tasas de éxito, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0.158$ ). Dada la diversidad de entidades clínicas directamente relacionadas con la infertilidad, no hemos podido determinar si el procedimiento está realmente exento de un beneficio adicional a las tasas de éxito durante los tratamientos de reproducción asistida, o si la complejidad de los diagnósticos incluidos interfirió con los resultados desfavorables.

Los resultados positivos de  $\beta$ -hCG fueron principalmente entre pacientes cuyos diagnósticos no comprometían la calidad de los ovocitos, tanto en los grupos de intervención como en el grupo control. A pesar de esto, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables por grupo de intervención (33,3% de histeroscopia versus 31,6% de biopsia endometrial,  $p = 0,933$ ) aunque no se puede descartar que el pequeño tamaño de la muestra determinara la falta de poder en los resultados. No se puede ignorar la falta de consenso sobre el tiempo adecuado para realizar la intervención, ya que tampoco podemos confirmar beneficios adicionales con el estímulo endometrial al comienzo del tratamiento para la hiperestimulación ovárica controlada.

## Conclusiones

En el presente estudio se concluye que la lesión endometrial antes de un primer ciclo de FIV no ofreció beneficios adicionales en relación con las tasas clínicas de embarazo. Debido a la falta de consenso sobre la técnica específica, el tiempo de realización y el grupo de pacientes que se beneficiarían directamente de este procedimiento, se necesitan ensayos clínicos aleatorios de adecuado diseño y muestra para poder hacer recomendaciones sólidas.



## Referencias

1. Lensen S, Osavlyuk D, Armstrong S, et al. A Randomized Trial of Endometrial Scratching before In Vitro Fertilization. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):325-334.
2. Nastri CO, Ferriani RA, Raine-Fenning N, Martins WP. Endometrial scratching performed in the non-transfer cycle and outcome of assisted reproduction: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(4):375-382.
3. Karimzade MA, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Local injury to the endometrium on the day of oocyte retrieval has a negative impact on implantation in assisted reproductive cycles: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;281(3):499-503.
4. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(2):151-161. Zeyneloglu HB, Onalan G. Remedies for recurrent implantation failure. *Semin Reprod Med*. 2014;32(4):297-305.
5. Simón C, Bellver J. Scratching beneath "The Scratching Case": systematic reviews and meta-analyses, the back door for evidence-based medicine. *Hum Reprod*. 2014;29(8):1618-1621.
6. Almog B, Shalom-Paz E, Dufort D, Tulandi T. Promoting implantation by local injury to the endometrium. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2026-2029.
7. Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R, Friedler S. Favorable influence of local injury to the endometrium in intracytoplasmic sperm injection patients with high-order implantation failure. *Fertility and Sterility*. 2007;87(1):198-201.
8. Gibreel A, Badawy A, El-Refai W, El-Adawi N. Endometrial scratching to improve pregnancy rate in couples with unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2013;39(3):680-684.
9. Nastri CO, Lensen SF, Gibreel A, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (3):CD009517.
10. Dekel N, Gnainsky Y, Granot I, Mor G. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(1):17-21.
11. Li R, Hao G. Local injury to the endometrium: its effect on implantation. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(3):236-239.
12. Kalma Y, Granot I, Gnainsky Y, et al. Endometrial biopsy-induced gene modulation: first evidence for the expression of bladder-transmembrane uroplakin Ib in human endometrium. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1042-1049, 1049.e1-9.
13. Narvekar SA, Gupta N, Shetty N, Kottur A, Srinivas M, Rao KA. Does local endometrial injury in the nontransfer cycle improve the IVF-ET outcome in the subsequent cycle in patients with previous unsuccessful IVF? A randomized controlled pilot study. *J Hum Reprod Sci*. 2010;3(1):15-19.
14. Gnainsky Y, Granot I, Aldo PB, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2030-2036.
15. Barash A, Dekel N, Fieldust S, Segal I, Schechtman E, Granot I. Local injury to the endometrium doubles the incidence of successful pregnancies in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003;79(6):1317-1322.
16. Potdar N, Gelbaya T, Nardo LG. Endometrial injury to overcome recurrent embryo implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(6):561-571.
17. El-Toukhy T, Sunkara S, Khalaf Y. Local endometrial injury and IVF outcome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(4):345-354.
18. Yeung TWY, Chai J, Li RHW, Lee VCY, Ho PC, Ng EHY. The effect of endometrial injury on ongoing pregnancy rate in unselected subfertile women undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2014;29(11):2474-2481.
19. Baum M, Yerushalmi GM, Maman E, et al. Does local injury to the endometrium before IVF cycle really affect treatment outcome? Results of a randomized placebo controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):933-936.