



<https://doi.org/10.24245/gom.v92i7.9700>

Análisis de 5,789 biopsias de trofoectodermo: desenlaces clínicos y probabilidad de embarazo en ciclos con prueba genética preimplantacional para aneuploidias

Analysis of 5,789 trophectoderm biopsies: clinical outcomes and pregnancy probability in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles.

Anna Calull Bagó,¹ Claudia González Ortega,² Patricia Cancino Villarreal,³ Ariana Arlen Ramírez Macías,⁴ Ana Mireya Gutiérrez Gamíño,⁴ Antonio Martín Gutiérrez Gutiérrez⁵

Resumen

OBJETIVO: Analizar la tasa de euploidia, los desenlaces clínicos y la probabilidad de lograr un embarazo en función de la edad de la madre, los blastocistos biopsiados y la calidad embrionaria.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo y descriptivo efectuado para evaluar las biopsias de trofoectodermo de los ciclos con prueba genética preimplantacional para aneuploidias de pacientes atendidas en Vida Genetics (León, Guanajuato) de noviembre de 2017 a marzo de 2023.

RESULTADOS: Se evaluaron 5789 biopsias de trofoectodermo de 1442 ciclos de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias mediante secuenciación masiva en mujeres de 18 a 48 años. Tasa global de euploidia por ciclo: 36.3%, aneuploidia: 57.2% y mosaicismmo: 6.5%. La tasa de euploidia disminuyó con el incremento de la edad de las madres (75% en 18 años, 0% en 47-48 años). Los embriones de buena calidad tuvieron mayores tasas de euploidia (50%) comparados con calidad regular (47%) y mala calidad (31.7%) ($p < 0.0001$). Los embriones con biopsia en día 5 tuvieron tasas de euploidia mayores (42.7%) comparados con los de día 6 (32%) y día 7 (27.2%) ($p < 0.0001$). La tasa de embarazo clínico fue del 60.4%, implantación 57.2% y aborto espontáneo 11.2%. La probabilidad de lograr, al menos, un embrión euploide fue mayor en las pacientes con mayor cantidad de blastocistos con biopsia. La probabilidad de lograr un embarazo con un embrión euploide se vio afectada por la calidad del embrión transferido.

CONCLUSIONES: Se corrobora la asociación entre la edad materna avanzada y la tasa de aneuploidia. Destaca la repercusión de la calidad embrionaria y el día en que se toma la biopsia en los desenlaces de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias y la importancia de la calidad del embrión en las tasas de éxito del tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Probabilidad; embarazo; edad materna; biopsias; pruebas genéticas; aneuploidia; blastocisto.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze the rate of euploidy, clinical outcomes, and the probability of achieving pregnancy as a function of maternal age, biopsied blastocysts, and embryo quality.

¹ Vida Genetics, León, Guanajuato.

² Directora.

³ Embrióloga.

⁴ Bióloga de la reproducción humana.

⁵ Director general.

Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida y Vida Genetics, León, Guanajuato.

Recibido: marzo 2024

Aceptado: junio 2024

Correspondencia

Anna Calull Bagó
a.calull@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Calull-Bagó A, González-Ortega C, Cancino-Villarreal P, Ramírez-Macías AA, Gutiérrez-Gamíño AM, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Análisis de 5,789 biopsias de trofoectodermo: desenlaces clínicos y probabilidad de embarazo en ciclos con prueba genética preimplantacional para aneuploidias. Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (7): 275-284.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective and descriptive study performed to evaluate trophectoderm biopsies from cycles with preimplantation genetic testing for aneuploidy of patients seen at Vida Genetics (León, Guanajuato) from November 2017 to March 2023.

RESULTS: 5,789 trophectoderm biopsies from 1,442 cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy by massive sequencing were evaluated in women aged 18 to 48 years. The overall euploidy rate per cycle was 36.3%, aneuploidy 57.2%, and mosaicism 6.5%. The euploidy rate decreased with increasing maternal age (75.0% at 18 years, 0% at 47-48 years). Good quality embryos had a higher euploidy rate (50.0%) compared to fair quality (47.0%) and poor quality (31.7%) ($p < 0.0001$). Embryos biopsied on day 5 had higher euploidy rates (42.7%) compared to day 6 (32.0%) and day 7 (27.2%) ($p < 0.0001$). The clinical pregnancy rate was 60.4%, implantation 57.2% and miscarriage 11.2%. The probability of achieving at least one euploid embryo was higher in patients with a higher number of biopsied blastocysts. The probability of achieving pregnancy with a euploid embryo was influenced by the quality of the transferred embryo.

CONCLUSIONS: The association between advanced maternal age and the rate of aneuploidy is confirmed. The influence of embryo quality and day of biopsy on the outcome of preimplantation genetic testing for aneuploidy and the importance of embryo quality for treatment success rates are highlighted.

KEYWORDS: Probability; Pregnancy; Maternal age; Biopsies; Genetic testing; Aneuploidy; Blastocyst.

ANTECEDENTES

La prueba genética preimplantacional para aneuploidias es una técnica para detectar anomalías cromosómicas en los embriones creados *in vitro* antes de la implantación. Las aneuploidias son una de las principales causas de falla en los ciclos de fertilización *in vitro* que provocan bloqueo embrionario, disminución en la implantación y aumento de abortos.¹⁻⁶ El objetivo principal de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias es identificar embriones cromosómicamente normales (euploides) para su transferencia, lo que aumenta las tasas de implantación y de nacido vivo y reduce la tasa de aborto, el tiempo para lograr el embarazo y prevenir el nacimiento de niños con una cromosomopatía.

Hoy día son numerosas las publicaciones que demuestran las ventajas de la prueba genética

preimplantacional para aneuploidias, sobre todo en pacientes de edad avanzada, pero también en las parejas con pérdida gestacional recurrente o falla recurrente en la implantación.⁷⁻¹³ En este trabajo se exponen los resultados de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias mediante secuenciación masiva de 5,789 biopsias de trofoectodermo. El objetivo fue: analizar la tasa de euploidia, los desenlaces clínicos y la probabilidad de lograr un embarazo en función de la edad de la madre, los blastocistos biopsiados y la calidad embrionaria

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo en el que se incluyeron todos los ciclos con prueba genética preimplantacional para aneuploidias practicados en Vida Genetics (León, Guanajuato) de noviembre de 2017 a marzo de 2023. Las biopsias de trofoectodermo se recibieron



de 22 centros de reproducción asistida y se procesaron en el laboratorio de genética preimplantacional y prenatal.

La prueba genética preimplantacional para aneuploidias se ofreció a todas las parejas infértiles atendidas en los diferentes centros de reproducción asistida, en particular a las pacientes con edad materna avanzada (35 años o más), con pérdida gestacional recurrente o falla reiterada en la implantación. No obstante, se recibieron biopsias de parejas con otras indicaciones: factor masculino severo, selección de sexo embrionario, balance familiar o parejas que quisieron asegurar la transferencia de un embrión euploide, independientemente de su edad (prueba genética preimplantacional para aneuploidias electiva) entre otras. Los casos de prueba genética preimplantacional para rearrreglos estructurales (PGT-SR) o para enfermedades monogénicas (PGT-M) se excluyeron del estudio.

Todas las parejas incluidas tuvieron uno o más ciclos de hiperestimulación ovárica siguiendo el protocolo adecuado a criterio de cada médico. Posteriormente a la punción folicular, todos los ovocitos maduros se fertilizaron mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides y cultivaron hasta el día 5, 6, 7 u 8 de desarrollo, dependiendo del grado de expansión de los blastocistos y su calidad morfológica. En el día de la biopsia se tomaron de 5 a 10 células del trofoectodermo y se depositaron en tubos de PCR con 2.5 µL de PBS 1X (Gibco™, USA). Las biopsias se congelaron a -20°C hasta su envío y los blastocistos se vitrificaron siguiendo los protocolos de cada laboratorio de fertilización in vitro a la espera de los reportes del estudio. El procedimiento para el tamizaje de aneuploidias mediante secuenciación masiva a partir de células del trofoectodermo está ampliamente descrito en publicaciones previas.^{14,15}

Los embriones se clasificaron en euploides, aneuploides o mosaicos (o embriones con

número de copias cromosómicas intermedias) siguiendo los criterios de referencia para la interpretación de los resultados de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias mediante secuenciación masiva de blastocistos.¹⁴ Los embriones con aneuploidias y a la vez cromosomas en mosaico se clasificaron como aneuploides. Las biopsias en las que no se observó ADN en el gel de agarosa posterior a la lisis y amplificación se reportaron con falla en la amplificación.

Se calcularon las tasas globales de euploidia, aneuploidia y mosaicismo por ciclo practicado. Se analizaron estos mismos resultados en función de si los ciclos se practicaron con óvulos propios o donados así como en función de la edad de las pacientes en el caso de los ciclos con óvulos propios. También se evaluó el porcentaje de embriones euploides, aneuploides y mosaicos dependiendo de la calidad embrionaria definida como buena (3, 4, 5 y 6 AA, AB o BA), regular (3, 4, 5 y 6 BB, AC o CA) y mala (inferior a 3BB)¹⁶ en el momento de la biopsia; y dependiendo del día de biopsia (5, 6, 7 u 8). Además, se calculó la probabilidad de obtener al menos un embrión euploide en función de la edad de la paciente, la cantidad de blastocistos biopsiados y la probabilidad de embarazo en función de la edad y de la calidad morfológica del embrión transferido.

Para finalizar, se obtuvieron los reportes clínicos de todos los embriones euploides transferidos. La tasa de implantación se definió como la cantidad de sacos gestacionales observados entre la cantidad de embriones transferidos. La tasa de gestación se definió como la cantidad de embarazos diagnosticados solo por una fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana mayor de 20 mUI/mL entre la cantidad total de transferencias practicadas. La tasa de embarazo clínico se definió como la cantidad de embarazos diagnosticados por ultrasonido en el que se observaron uno o más sacos gestacionales entre la cantidad total de transferencias efectuadas. Y, por último, la tasa de aborto se definió como la

cantidad total de pérdidas espontáneas de un embarazo intrauterino antes de las 22 semanas de gestación entre el total de embarazos clínicos.

El análisis estadístico se procesó en el programa IBM SPSS Statistics v.24 (IBM, USA). Todos los análisis estadísticos se consideraron significativos con $p < 0.05$. Para evaluar diferencias estadísticamente significativas se utilizó ANOVA para las cuantitativas y χ^2 para variables cualitativas.

RESULTADOS

Se analizaron 5789 blastocistos de los que en 5464 se obtuvo un diagnóstico, por lo que la tasa de falla en la amplificación fue del 5.6%. Se incluyeron 1442 ciclos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides con prueba genética preimplantacional para aneuploidias practicada en 1102 pacientes. El 84.2% ($n = 4600$) de los blastocistos analizados en los que se obtuvo un resultado provenían de óvulos propios y el 15.8% (864) de óvulos donados (**Cuadro 1**). La edad media de las pacientes en el día de la aspiración folicular fue de 37.2 ± 4.7 años (límites 18 y 48) y la edad media de las donantes 25.0 ± 3.4 (límites 18 y 34). La edad materna avanzada fue la principal indicación y representó el 51.9% de los ciclos, seguida de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias electiva en un

15.3%, la selección de sexo o balance familiar en el 12.1%, pérdida gestacional recurrente en el 7.9%, falla recurrente en la implantación en el 7.3% y el 5.5% de los ciclos se practicaron por otras indicaciones: factor masculino severo, antecedentes de embarazo trisómico, postergar la maternidad, edad paterna avanzada y pacientes con cariotipo XXY.

De los 5464 embriones con diagnóstico, la tasa global de euploidia por ciclo de prueba genética preimplantacional para aneuploidias fue del 36.3%, la tasa de aneuploidia del 57.2% y la tasa de mosaicismo del 6.5%. Cuando se analizaron estas tasas en función de los ciclos con óvulos propios y donados, se observó una mayor tasa de euploidia en los ciclos de ovodonación: 57.4 en comparación con 33.2% en óvulos propios ($p < 0.0001$). En los ciclos con óvulos propios, las tasas de euploidia por grupos etarios fueron: menores de 35: 52.3%; 35-37: 40.8%; 38-40: 29.7%; 41-42: 17.3% y más de 42: 7.9% ($p < 0.0001$). **Figura 1**

La tasa de mosaicismo permaneció constante, excepto en el grupo de más de 42 años con una tasa de mosaicismo del 1.6% ($p < 0.001$). Esta disminución se debió a que en ese grupo de pacientes la mayoría de embriones eran aneuploides. No obstante que se tuvieron cromosomas con características intermedias,

Cuadro 1. Resultados globales del test genético preimplantacional para aneuploidias de los ciclos incluidos en este estudio. Tasa de euploidia, aneuploidia y mosaicismo en ciclos de óvulos propios y óvulos donados, así como por grupos etarios (solo ciclos con óvulos propios)

	Global	Óvulos propios	Ovo-donación	p	<35	35-37	38-40	41-42	>42	p
Ciclos (n)	1,442	1,258	184	NA	317	241	367	199	134	NA
Blastocistos biopsiados (n)	5,464	4,600	864	NA	1,391	914	1,341	596	358	NA
Tasa de euploidia por ciclo (%)	36.3	33.2	57.4	<0.0001	52.3	40.8	29.7	17.3	7.9	<0.0001
Tasa de aneuploidia por ciclo (%)	57.2	60.6	33.6	<0.0001	40.0	50.7	65.1	77.2	90.5	<0.0001
Tasa de mosaicismo por ciclo (%)	6.5	6.2	9.0	0.03	7.7	8.5	5.3	5.6	1.6	<0.001

NA: no aplica.

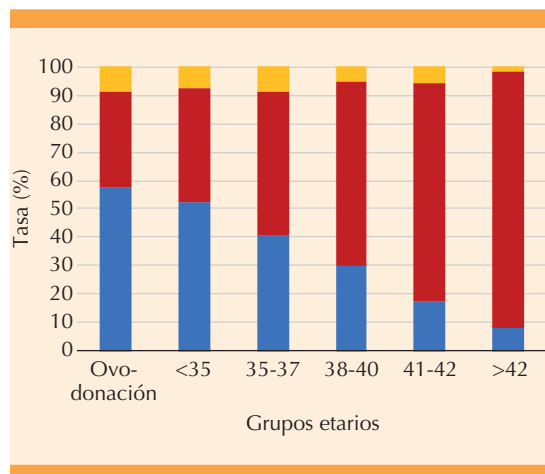


Figura 1. Resultados del test genético preimplantacional para aneuploidias representados en tasa de euploidia (azul), tasa de aneuploidia (rojo) y tasa de mosaicismo (amarillo) por ciclo realizado. Se muestran los resultados de los ciclos con óvulos donados y los ciclos con óvulos propios representados por grupo etario.

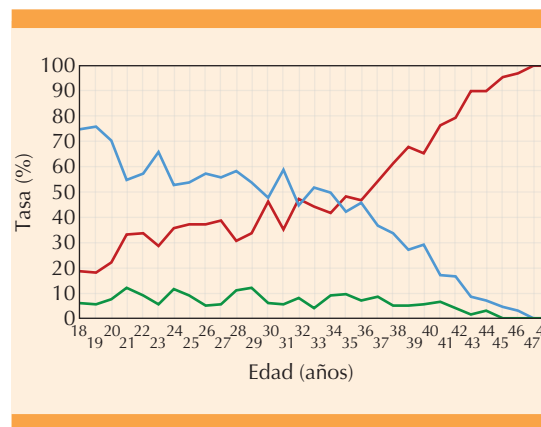


Figura 2. Tasa de euploidia (azul), aneuploidia (rojo) y mosaicismo (amarillo) por ciclo en función de la edad de las pacientes (edad mínima 18 años, máxima 48 años).

los embriones se clasificaron aneuploides (**Cuadro 1**). En la **Figura 2** se muestran las tasas de euploidia, aneuploidia y mosaicismo representadas por cada una de las edades de las pacientes incluidas en este estudio (18 a 48 años). La tasa de euploidia en las pacientes de 18 años fue del 75% y disminuyó al 0% en las pacientes de 47 y 48 años. Las tasas obtenidas en los 47 y 48 años provienen de 3 y 1 ciclo, respectivamente.

Se analizó la relación entre los reportes de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias y la calidad embrionaria. El 16.4% (n = 898) de los blastocistos tuvieron calidad buena en el momento de la biopsia, el 50.4% (n = 2754) fueron de calidad regular y el 33.2% (n = 1812) de mala calidad. En el grupo de buena calidad, el 50% de los blastocistos fueron euploides, en el grupo de calidad regular los blastocistos euploides representaron el 47% y en el de mala calidad el 31.7% (p < 0.0001). **Figura 3**

Al evaluar los resultados de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias en función del día de la toma de biopsia embrionaria (5, 6, 7 u 8), el 73.1% (n = 3,995) de los blastocistos se biopsiaron en día 5, el 25.4% (n = 1,386) en día 6, un 1.5% (n = 81) en día 7 y un 0.04% (n = 2) en día 8. En los embriones biopsiados en día 5 se obtuvo un mayor porcentaje de embriones euploides (42.7%) comparado con los embriones biopsiados en día 6 (32%) y día 7 (27.2%) (p < 0.0001) (**Figura 4**). Además, se tomó una biopsia a 2 embriones en día 8: uno euploide y el otro aneuploide.

En cuanto a los resultados clínicos, se obtuvo información de 1324 de los 1442 ciclos practicados. Se transfirieron 1103 blasocistos euploides distribuidos en 586 (69.7%) transferencias de embrión único, 248 (29.5%) de 2 embriones y 7 (0.8%) de 3 embriones. Se practicaron, en total, 841 transferencias con una media de 1.3 embriones por transferencia. La tasa de gestación fue del 62.3% y la de embarazo clínico del 60.4% (se reportaron 16 embarazos bioquímicos). La tasa de implantación fue del 57.2% y la de aborto espontáneo del 11.2%. Además, a los abortos

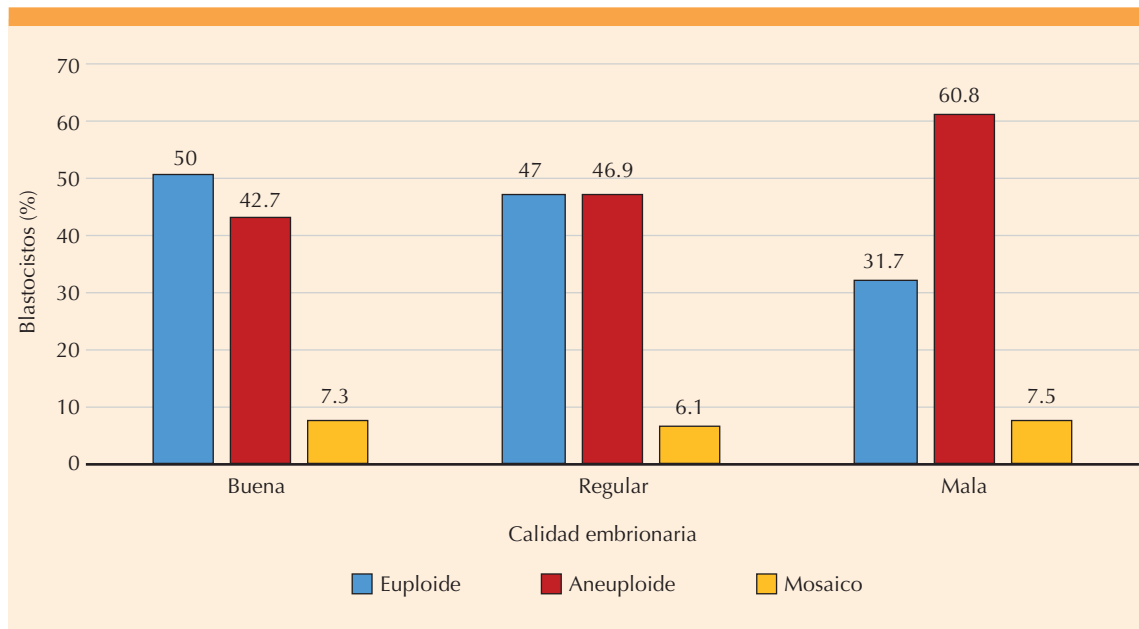


Figura 3. Porcentaje de blastocistos euploides, aneuploides y mosaico en función de la calidad embrionaria en el momento de la biopsia. Calidad embrionaria representada en 3 grupos: buena (3, 4, 5 y 6 AA, AB o BA), regular (3, 4, 5, o 6 BB, AC o CA) y mala (menos de 3BB).

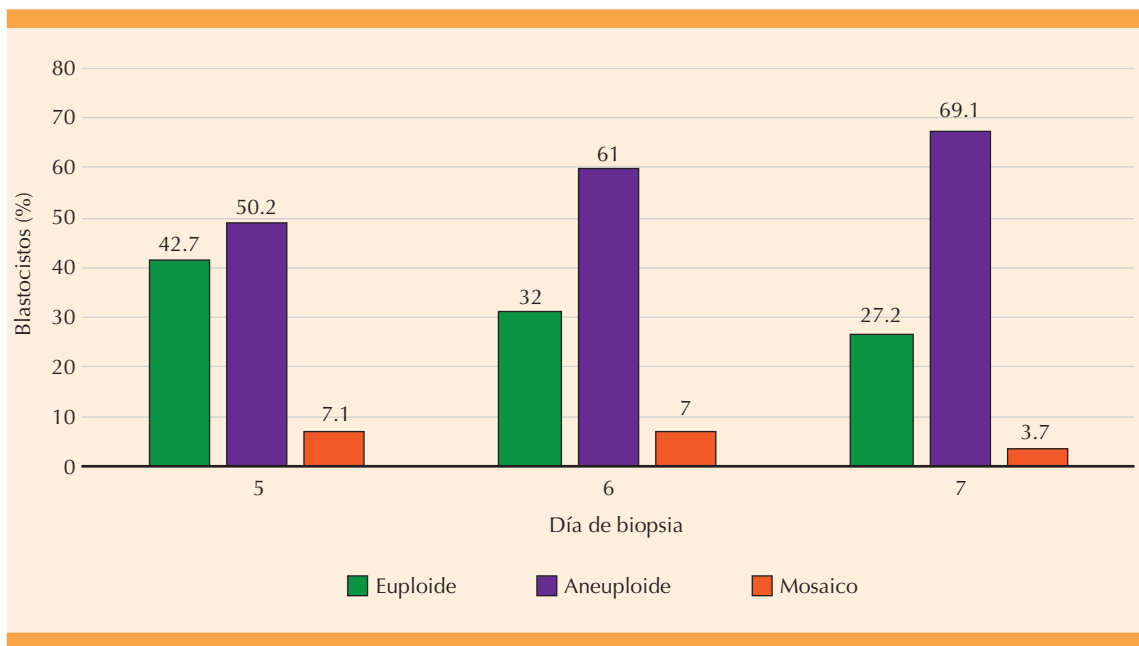


Figura 4. Porcentaje de blastocistos euploides, aneuploides y mosaico en función del día de la biopsia embrionaria.



espontáneos reportados se les efectuaron dos intervenciones por embarazo ectópico. **Cuadro 2**

Por último, se calculó la probabilidad estimada de lograr un embarazo en función de la edad de la paciente, la cantidad de blastocistos biopsiados y la calidad morfológica del embrión transferido. Para ello se hicieron dos subanálisis: 1) cálculo de la probabilidad de obtener al menos un embrión euploide en función del grupo etario y la cantidad de blastocistos biopsiados (**Figura 5**); 2) cálculo de la probabilidad de embarazo en función del grupo etario y la calidad embrionaria del blastocisto transferido (**Figura 6**). Esta última probabilidad se obtuvo de las 586 transferencias de embrión único. A modo de ejemplo, si una paciente de 40 años a la que se le tomó una biopsia a 5 blastocistos, la probabilidad de embarazo si se transfiere un embrión de buena calidad es: $(0.79 \times 0.63) \times 100 = 49.8\%$. La probabilidad de esta paciente de obtener un embrión euploide y embarazarse por ciclo de prueba genética preimplantacional para aneuploidias en las condiciones mencionadas es del 49.8%.

Si se analiza la **Figura 5** se advertirá que si en todos los ciclos se lograra biopsiar un mínimo de 10 blastocistos se tendría un 100% de probabilidad de obtener, al menos, un embrión euploide, independientemente de la edad de la paciente. Sin embargo, esta probabilidad disminuye conforme aumenta la edad de la paciente y decrece la cantidad de blastocistos biopsiados. La **Figura 6** muestra cómo la tasa de embarazo máxima se logró cuando se transfirieron embriones de buena calidad procedentes de ciclos de ovodonación y se alcanzó una tasa de embarazo del 80%. Se observó una tasa de embarazo mayor a ésta (86%) en el grupo de pacientes entre 41 y 42 años a las que se les transfirió un embrión euploide de buena calidad. No obstante, estos resultados podrían estar sesgados por las pocas transferencias efectuadas en este grupo. Las transferencias de pacientes de más de 42 años se excluyeron del cálculo de la tasa de embarazo total por una cantidad de transferencias aún más reducida. La tasa total de embarazo clínico fue del 69% cuando se transfirieron embriones euploides de buena calidad, del 58% cuando se transfirieron embriones euploides de calidad

Cuadro 2. Resultados clínicos de las transferencias de embriones euploides

Parámetros analizados	Valores
Cantidad de ciclos practicados	1,442
Cantidad de ciclos con información	1,324
Embriones transferidos	1,103
Transferencias efectuadas	841
Única (%)	586 (69.7%)
Doble (%)	248 (29.5%)
Triple (%)	7 (0.8%)
Media de embriones por transferencia	1.3
Tasa de embarazo por transferencia (%)	524 (62.3%)
Tasa de embarazo clínico por transferencia (%)	508 (60.4%)
Tasa de implantación (%)	631 (57.2%)
Tasa de aborto espontáneo por transferencia (%)	57 (11.2%)

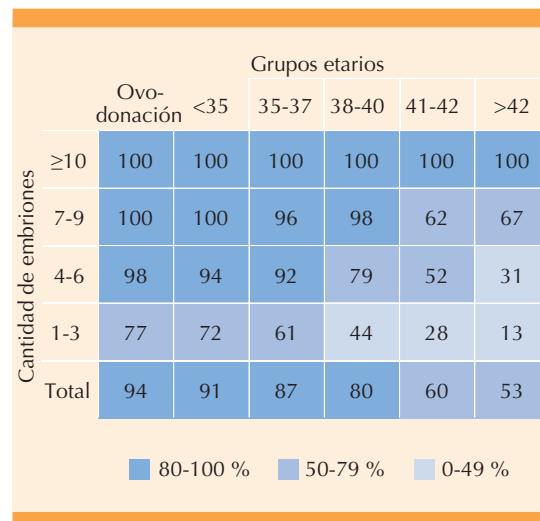


Figura 5. Probabilidad de obtener al menos un embrión euploide (expresado en porcentaje) en función del grupo etario y cantidad de blastocistos biopsiados.

Calidad embrionaria	Ovo-donación	Grupos etarios					Total
		<35	35-37	38-40	41-42	>42	
Buena	80	64	54	63	86	0	69
Regular	66	65	47	52	61	25	58
Mala	55	53	39	43	49	57	48

■ 70-100 %
■ 50-69 %
■ 0-49 %
■ Pocos casos

Figura 6. Probabilidad de embarazo clínico (expresado en porcentaje) en función del grupo etario y la calidad embrionaria del blastocisto euploide transferido.

regular y del 48% cuando se transfirieron embriones euploides de mala calidad.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que la tasa global de euploidia por ciclo de prueba genética preimplantacional para aneuploidias fue del 36.3%, la tasa de aneuploidia del 57.2% y la tasa de mosaicismo del 6.5%. La tasa de euploidia disminuyó conforme aumentó la edad de las pacientes. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones anteriores que respaldan la asociación entre la edad materna avanzada y mayores tasas de embriones aneuploides.^{17,18,19}

En cuanto a la calidad morfológica, el estudio demuestra que los embriones de buena calidad tienen una tasa más alta de euploidia (50%) en comparación con los embriones de calidad regular (47%) o mala calidad (31.7%). Esto respalda la idea de que los embriones morfológicamente superiores tienen más probabilidades de ser cromosómicamente normales.^{20,21} No obstante, casi un tercio de embriones de mala calidad son euploides por lo que es importante valorar su biopsia en determinadas situaciones, como por ejemplo en ciclos de prueba genética

preimplantacional para aneuploidias con pocos blastocistos disponibles para biopsiar.

En este estudio también se analizó la repercusión del día de la biopsia en las tasas de euploidia. Los resultados mostraron una tasa más alta de euploidia en los embriones biopsiados en día 5 (42.7%) en comparación con el día 7 (27.2%). Este hallazgo es consistente con estudios anteriores donde se sugiere que el día de la blastulación se correlaciona con el estado de ploidía embrionaria.^{18,22,23}

En cuanto a los desenlaces clínicos, en este trabajo se obtuvo una tasa de embarazo del 62.3%, una tasa de embarazo clínico del 60.4%, una tasa de implantación del 57.2% y una tasa de aborto espontáneo del 11.2%. Estos resultados son una media de los 22 centros de los que se recibieron biopsias por lo que, en ciertos centros, estos valores fueron superiores y en otros inferiores. No obstante, están en línea con gran parte de los estudios anteriormente publicados que evaluaron la eficacia de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias y son superiores a las tasas de transferencia de embriones congelados sin la prueba para aneuploidias reportadas en el informe nacional emitido por la Sociedad de Técnicas de Reproducción Asistida y el registro Latinoamericano de Reproducción Asistida, ambos del 2017.^{8,11,18,24}

Por último, también proporcionamos la probabilidad estimada de lograr un embarazo según la edad de la paciente, la cantidad de blastocistos biopsiados y la calidad morfológica del embrión transferido. Creemos que estos datos pueden ser sumamente útiles como recurso al discutir con las pacientes las posibilidades de éxito de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el análisis efectuado se limita a transferencias de embrión único y la valoración morfológica sigue siendo un parámetro muy subjetivo. Sería importante confirmar estos resul-



tados con métodos de clasificación embrionaria basados en inteligencia artificial.²⁵ Las tasas de éxito pueden variar según diversos factores: características individuales de las pacientes, técnicas utilizadas en cada laboratorio y los criterios aplicados para el diagnóstico de los embriones.^{14,26,27}

CONCLUSIÓN

Este estudio corrobora la asociación entre la edad materna avanzada y el incremento en las tasas de aneuploidia. Además, destaca la repercusión de la calidad del embrión y el día de la biopsia en los resultados de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias. Y, de forma más relevante, destaca la importancia de la calidad morfológica del embrión euploide en las tasas de éxito del tratamiento.

REFERENCIAS

- Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2001; 2: 280-91. <https://doi.org/10.1038/35066065>
- Macklon NS, Geraedts JPM, Fauser BCJM. Conception to ongoing pregnancy: The "black box" of early pregnancy loss. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 333-43. <https://doi.org/10.1093/humupd/8.4.333>.
- Kort DH, Chia G, Treff NR, Tanaka AJ, et al. Human embryos commonly form abnormal nuclei during development: A mechanism of DNA damage, embryonic aneuploidy, and developmental arrest. *Hum Reprod* 2016; 31: 312-23. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev281>
- Ottolini CS, Kitchen J, Xanthopoulou L, Gordon T, et al. Tripolar mitosis and partitioning of the genome arrests human preimplantation development in vitro. *Sci Rep* 2017; 7: 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09693-1>
- Capalbo A, Rienzi L, Ubaldi FM. Diagnosis and clinical management of duplications and deletions. *Fertil Steril* 2017; 107: 12-8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.002>
- Capalbo A, Poli M, Jallas C, et al. On the reproductive capabilities of aneuploid human preimplantation embryos. *Am J Hum Genet* 2022; 109: 1572-81. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2022.07.009>
- Forman EJ, Tao X, Ferry KM, Taylor D, et al. Single embryo transfer with comprehensive chromosome screening results in improved ongoing pregnancy rates and decreased miscarriage rates. *Hum Reprod* 2012; 27: 1217-22. <https://doi.org/10.1093/humrep/des020>
- Scott RT, Upham KM, Forman EJ, Hong KH, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 100: 697-703. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.04.035>
- Harton GL, Munné S, Surrey M, Grifo J, et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* 2013; 100: 1695-703. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.2002>
- Simon AL, Kiehl M, Fischer E, Proctor JG, et al. Pregnancy outcomes from more than 1,800 in vitro fertilization cycles with the use of 24-chromosome single-nucleotide polymorphism -based preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril* 2018; 110: 113-21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.03.026>
- Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, Child T, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril* 2019; 112: 1071-79.e7. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346>
- Pirtea P, De Ziegler D, Tao X, Sun L, et al. Rate of true recurrent implantation failure is low: results of three successive frozen euploid single embryo transfers. *Fertil Steril* 2021; 115: 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.07.002>
- Bhatt SJ, Marchetto NM, Roy J, Morelli SS, et al. Pregnancy outcomes following in vitro fertilization frozen embryo transfer (IVF-FET) with or without preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) in women with recurrent pregnancy loss (RPL): a SART-CORS study. *Hum Reprod* 2021; 36: 2339-44. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab117>
- Calull Bagó A, Izaguirre Hernández MT, Cancino Villarreal P, González Ortega C, et al. The importance of standardizing criteria for PGT-A interpretation of blastocysts analyzed by next-generation sequencing. *J BRA Assist Reprod* 2023; 27 (3): 453-62. <https://doi.org/doi:10.5935/1518-0557.20230011>
- Calull Bagó A, Coyotecatl Ramírez C, Piña Aguilar RE, Cancino Villarreal P, Gutiérrez Gutiérrez AM. Análisis del mosaicismo en blastocistos mediante secuenciación masiva: cromosomas afectados y relación con la edad materna. *Reprod* 2020; 11: 1-8. <https://doi.org/https://doi.org/10.24245/rmmr.v11id.4037>
- Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, et al. Reprint of: Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril* 2019; 112: e81-4. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.08.077>

17. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril* 2014; 101. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.004>
18. Walters-Sen L, Neitzel D, Bristow SL, Mitchell A, et al. Experience analysing over 190,000 embryo trophectoderm biopsies using a novel FAST-SeqS preimplantation genetic testing assay. *Reprod Biomed Online* 2022; 44: 228-38. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2021.06.022>
19. Ata B, Kaplan B, Danzer H, Glassner M, et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online* 2012; 24: 614-20. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.02.009>
20. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: An observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. *Hum Reprod* 2014; 29: 1173-81. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu033>
21. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, Ruberti A, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: A consecutive case series study. *Hum Reprod* 2016; 31: 2245-54. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew183>
22. Rubio C, Rodrigo L, Garcia-Pascual C, Peinado V, et al. Clinical application of embryo aneuploidy testing by next-generation sequencing. *Biol Reprod* 2019; 101: 1083-90. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz019>
23. Tong J, Niu Y, Wan A, Zhang T. Comparison of day 5 blastocyst with day 6 blastocyst: Evidence from NGS-based PGT-A results. *J Assist Reprod Genet* 2022; 39: 369-77. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02397-0>
24. Zegers-Hochschild F, Crosby JA, Musri C, de Souza M do CB, Martinez AG, et al. Assisted reproductive technology in Latin America: the Latin American Registry, 2017. *Reprod Biomed Online* 2020; 41: 44-54. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.004>
25. Farias AFS, Chavez-Badiola A, Mendizabal-Ruiz G, Valencia-Murillo R, et al. Automated identification of blastocyst regions at different development stages. *Sci Rep* 2023; 13: 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26386-6>
26. Munné S, Alikani M, Ribustello L, Colls P, et al. Euploidy rates in donor egg cycles significantly differ between fertility centers. *Hum Reprod* 2017; 32: 743-9. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex031>
27. Treff NR, Marin D. The “mosaic” embryo: misconceptions and misinterpretations in preimplantation genetic testing for aneuploidy. *Fertil Steril* 2021; 116: 1205-11. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.06.027>

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015>*

* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).