

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



**TECNOLOGICO
DE MONTERREY®**

**“Análisis de los factores que afectan la euploidía de los blastocistos sometidos
a fertilización in vitro y pruebas genéticas de preimplantación”**

Presentada por:

DR. ÁLVARO RAMOS REYES

Para obtener el grado de:

“ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA”

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Secretaría de Salud Nuevo León

Monterrey, Nuevo León, Septiembre, a 25 de Septiembre de 2023

Los integrantes del Comité aprueban la tesis del Dr. Álvaro Ramos Reyes, que presenta
para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Comité de Tesis

Dr. Fernando Ayala Aguilera
Director de Comité de Sinodales

Dr. Daniel Humberto Méndez Lozano
Sinodal

Dr. Carlos Alberto Hernández Nieto
Sinodal

Dra. María Elizabeth Fraustro Ávila
Director Académico del Programa en
Ginecología y Obstetricia

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	5
AGRADECIMIENTOS	5
GLOSARIO	6
ÍNDICE DE TABLAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	8
ORGANIZACIÓN	9
AUTORIZACIÓN Y ÉTICA	10
RESUMEN	11
CAPÍTULO 1. Planteamiento del problema	12
Objetivo Principal.....	13
Objetivos Secundarios.....	13
Hipótesis.....	13
CAPÍTULO 2. Marco Teórico	14
Antecedentes.....	14
Justificación.....	19
CAPÍTULO 3. Metodología	21
Diseño del estudio.....	21
Población.....	21
Criterios de selección.....	21
Procedimientos.....	22
Cuadro de Variables.....	22
Técnicas de análisis estadístico.....	24
Plan de análisis de resultados.....	24
Recursos materiales.....	24
CAPÍTULO 4. Resultados	25
CAPÍTULO 5. Discusión	34
CAPÍTULO 6. Conclusiones	41

REFERNCIAS.....	42
CURRICULUM VITAE.....	50

Dedicatoria

Agradezco a mi novia, familia y amigos que estuvieron acompañándome en el camino de la residencia, animándome, cuidándome, dándome alegría e impulsándome a lograr mis metas.

Agradecimientos

Agradezco a mis profesores, al Tecnológico de Monterrey y al Programa Multicéntrico de Residencias Médicas, por sus enseñanzas y formación durante estos 12 años como estudiante, médico y especialista.

GLOSARIO

FIV	Fecundación In Vitro
TRA	Tecnologías de Reproducción Asistida
PGT-A	Prueba Genética de Preimplantación para la Aneuploidía
MCI	Masa Celular Interna
TE	Trofoectodermo
WGA	Amplificación del Genoma Completo
PGR	Pérdida Gestacional Recurrente
ICSI	Inyección intracitoplasmática espermática
LAH	Eclosión asistida por láser

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes.....	25
Tabla 2. Niveles hormonales basales de las pacientes.....	26
Tabla 3. Protocolos y técnicas de fertilización empleadas.....	27
Tabla 4. Evolución de las técnicas de fertilización aplicadas en las pacientes.....	27
Tabla 5. Asociación del grupo etario materno con el número de embriones totales, embriones aneuploides y la tasa de aneuploidía.....	28
Tabla 6. Asociación de aneuploidía embrionaria con características demográficas, infertilidad y antecedentes gineco-obstétricos de la pareja.....	30
Tabla 7. Asociación de aneuploidía embrionaria con los niveles hormonales séricos basales de la madre.....	31
Tabla 8. Asociación de aneuploidía embrionaria con el tipo de protocolo o técnica de fertilización y con la recolección y evolución de los óvulos.....	32
Tabla 9. Asociación de aneuploidía embrionaria con el número de óvulos inseminados y fertilizados y con la evolución embrionaria, el sexo genético del embrión y el requerimiento de rebiopsia.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tasa de aneuploidía por grupo etario materno.....	29
--	----

ORGANIZACIÓN

Investigador Principal

Dr. Álvaro Ramos Reyes. Médico Residente de Cuarto Año del Programa Multicéntrico de Residencia Médicas, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey

Director de Tesis

Dr. Fernando Ayala Aguilera. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Subespecialista en Biología de la Reproducción

Co-director de Tesis

Dra. María Elizabeth Fraustro Avila. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Subespecialista en Biología de la Reproducción

Asesor estadístico

Dr. Daniel Humberto Méndez Lozano. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Subespecialista en Biología de la Reproducción

Departamentos Participantes

CREASIS (Centro de Reproducción Asistida de San Pedro)

Instituciones Participantes

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey

Área de Investigación

Biología de la Reproducción, Ginecología y Obstetricia

AUTORIZACIÓN Y ÉTICA

Se solicitó autorización del Comité de Ética e Investigación de la Escuela Nacional de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

Clasificación de la Investigación

Investigación con Riesgo mínimo Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17.

Riesgos previsibles y probables

No existe riesgo al ser un estudio de índole retrospectiva.

Consentimiento Informado

Al ser un estudio retrospectivo se realizó la revisión de expedientes de pacientes a las cuales ya se realizó el procedimiento de fertilización in vitro y PGT-A previamente, incluyendo sólo pacientes de índole retrospectiva. Durante la revisión de expedientes se revisó que en el expediente se contara con el consentimiento informado de PGT-A, procedimiento de reproducción asistida realizado en CREASIS con su respectiva firma del paciente.

En este consentimiento informado se describe al paciente que al firmarlo acepta el uso de información del expediente clínico para fines académicos, de investigación médica y generación de tesis. Dichos consentimientos se firmaron en su momento de atención clínica previo al procedimiento de PGT-A, y se corroboró su presencia previa a la recopilación de datos para la realización de éste estudio retrospectivo, pudiendo así ser incluidas dichas pacientes como participantes cumpliendo dicho criterio de inclusión.

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar los factores que afectan a la euploidía de los blastocistos sometidos a fertilización in vitro/ICSI y PGT-A

MATERIAL Y MÉTODOS: Se efectuó en el Centro de Reproducción Asistida de San Pedro (CREASIS) un estudio retrospectivo en 428 embriones entre Septiembre 2020 y Julio 2022. Se incluyeron 98 pacientes que se sometieron a FIV/ICSI realizando una biopsia de trofooctodermo para PGT-A. Para el análisis bivariado, se compararon las variables categóricas por medio de la prueba de chi cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher. Las variables numéricas se compararon por medio de la prueba de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes. Se consideró una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS: De un total de 428 embriones, se documentaron 182 (42.5%) aneuploides y 246 (57.5%) euploides. Se realizaron los análisis consecuentes partiendo a los embriones en estos dos grupos. Se encontró una mayor edad materna asociada con aneuploidía embrionaria (mediana de edad materna de 36.2 en embriones aneuploides vs. 34.7 años en embriones euploides, $P=0.001$). Además, en pacientes ≤ 36 años fue mayor la proporción de embriones euploides 63.8% vs. 51.5% de embriones aneuploides ($P=0.011$). No se encontró asociación de la aneuploidía embrionaria con edad paterna, tabaquismo, niveles hormonales maternos, características clínicas y antecedentes ginecoobstétricos.

CONCLUSIONES: Existe una asociación significativa de una mayor edad materna con el desarrollo de aneuploidía. Interesantemente, no se asoció con alguna otra característica de la paciente, niveles hormonales o edad paterna, por lo que parece que la edad materna sigue siendo el indicador más importante para predecir aneuploidía embrionaria.

CAPÍTULO 1. Planteamiento del problema

El primer embarazo tras la fecundación in vitro (FIV) de un óvulo humano y el primer nacimiento de un bebé por FIV se registraron en 1976 y 1978, respectivamente^{1,2}. Desde entonces, se han producido más de ocho millones de embarazos en todo el mundo, y cada año se suman otros 500.000 partos por FIV y sus modificaciones.³

El número de parejas que buscan ayuda en las tecnologías de reproducción asistida (TRA) aumenta progresivamente y en la actualidad se realizan alrededor de 1.5 millones de ciclos al año; a pesar de los notables avances de las TRA en las últimas décadas, la tasa de nacimientos vivos se mantiene en torno al 45%.⁴

Las anomalías cromosómicas embrionarias o aneuploidía embrionaria se considera la causa más importante de baja tasa de embarazo en la FIV, ya que puede conducir directamente a la implantación de un embrión anormal lo que da lugar a un aborto prematuro, un aborto tardío o el nacimiento de un niño afectado.⁵ Por este motivo, las pruebas de aneuploidía en las biopsias de embriones, conocidas como pruebas genéticas de preimplantación para la aneuploidía (PGT-A), se incorporaron a los programas de FIV con el objetivo de mejorar las tasas de embarazo por transferencia y disminuir las tasas de aborto espontáneo en las parejas infértiles.⁶

El poder estudiar los efectos de las características clínicas de los pacientes y de laboratorio de los embriones biopsiados permite tener la oportunidad de conocer los factores de riesgos relacionados a aneuploidía embrionaria, para de esta manera contar con una mejor base teórica para el manejo clínico de estos casos y un adecuado asesoramiento de los pacientes.

Objetivos de la Investigación e Hipótesis

Objetivo Principal

Conocer los principales factores que afectan la euploidía de los blastocistos sometidos a fertilización in vitro/ inyección intracitoplasmática espermática y pruebas genéticas de preimplantación.

Objetivo Secundario

Conocer las características clínicas de los pacientes cuyos blastocistos son sometidos a FIV/ICSI y PGT-A

Conocer las características de los protocolos de estimulación ovárica en pacientes sometidos a FIV/ICSI y PGT-A

Conocer las características embriológicas y de laboratorio de blastocistos sometidos a FIV/ICSI y PGT-A

Hipótesis

Edad materna avanzada se asocia a mayor aneuploidía embrionaria.

CAPÍTULO 2. Marco Teórico

Antecedentes

La FIV es una técnica de reproducción asistida la cual su tasa de éxito depende de diferentes factores entre los que se encuentran: estimulación ovárica controlada, aspiración ovocitaria, cultivo embrionario y transferencia embrionaria. En este proceso, la implantación embrionaria es uno de los puntos más importantes y su transferencia a un endometrio receptivo es indispensable para lograr un embarazo en un ciclo de reproducción asistida.

A pesar de los grandes avances tecnológicos al día de hoy, tanto el embrión como el endometrio, son dos componentes que no se han terminado de entender por completo lo que se ve reflejado en la tasa de nacidos vivos en TRA que se mantiene como un proceso inefectivo al mantenerse en torno al 45%.⁴

A pesar de las múltiples causas que pueden estar involucradas en la etiología de la infertilidad en TRA, múltiples estudios han demostrado que la aneuploidía embrionaria es la causa más importante de FIV fallida, recalando de esta manera el valor de las PGT-A como un método de selección de embriones sanos.⁷

Las PGT-A se desarrollaron como una herramienta clínica para mejorar las tasas de implantación y disminuir el riesgo de aborto. Si se tiene en cuenta que el 60% de los abortos espontáneos y de los productos óbito son consecuencia de la aneuploidía, las pruebas de detección de estas anomalías cromosómicas pueden reducir en gran medida el índice de pérdidas de embarazos.⁸

Sin embargo, el PGT-A requiere la obtención de biopsias de células de embriones preimplantatorios. El blastocisto se compone de dos tipos de células diferentes: la masa celular interna (MCI), que desarrollará los tejidos fetales, y el trofoectodermo (TE), considerado el precursor de la futura placenta.⁹

Las ventajas correspondientes a la biopsia del TE son principalmente tres: en primer lugar, el TE no participa en la formación del feto, ya que formará tejidos extraembrionarios; la segunda ventaja es que los embriones en fase de blastocisto ya han activado su genoma, lo que permite un análisis más preciso; finalmente, se necesita una muestra de unas cinco-ocho células para la prueba, determinando una pérdida de tan sólo aproximadamente el 10% de todas las células que forman el blastocisto.¹⁰

Sin embargo, el uso de estas técnicas no es inocuo ya que la biopsia del TE puede reducir la tasa de nacidos vivos en un 5%.¹⁰ En cuanto al momento de realización de la biopsia, esta se debe realizar cuando los blastocistos alcanzan su tamaño completo (>160 μm) siendo idealmente en día 5.¹¹ Finalmente, de las técnicas más utilizadas en la actualidad consiste en abrir la zona pelúcida con eclosión asistida por láser cuando el blastocisto está completamente expandido y esperar a que se produzca la herniación del TE, para en este momento realizar la toma de la biopsia de TE.¹²

Después de realizarse la biopsia embrionaria debe realizarse el tamizaje genético embrionario. Una sola célula contiene 6 pg de ADN, lo que no es adecuado para pruebas. En el contexto de las biopsias de trofoectodermos multicelulares el material inicial que debe ser amplificado es de 30-50 pg de ADN.

Por lo tanto, la amplificación del genoma completo (WGA) se realiza inicialmente antes de las técnicas moleculares para PGT que incluyen matriz de hibridación genómica comparativa (aCGH), matriz de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) y secuenciación de próxima generación (NGS).¹³ La técnica de WGA más utilizada es la reacción polimerasa en cadena (PCR) mediada por ligadura.

Con la técnica de PCR, el ADN genómico se fragmenta aleatoriamente por calentamiento en longitudes de 400 pares de bases de longitud. Los cebadores adaptadores se unen a los extremos de los fragmentos para crear una biblioteca. Estas secuencias adaptadoras se utilizan como objetivos de los cebadores de PCR para amplificar la biblioteca con una polimerasa de alta fidelidad, siendo capaz de amplificar el 99% del ADN genómico.¹⁴

En la actualidad, la técnica molecular más utilizada para el PGT-A es la NGS porque tiene tiempos de prueba más cortos y es más rentable.¹⁵ La NGS aprovecha un complejo proteico que se encuentra de forma natural en las bacterias denominado transposón Tn5. En la naturaleza, esta proteína reubica segmentos de ADN a diferentes cromosomas y es responsable del desarrollo de la resistencia a los antibióticos en bacterias.¹⁶

Mediante ingeniería molecular, un transposón Tn5 escinde aleatoriamente el ADN objetivo en fragmentos de 300-500 pares de bases y añade un cebador adaptador de oligonucleótidos en un proceso denominado etiquetado.¹⁷ Los fragmentos se unen a una placa mediante oligonucleótidos fijos complementarios al cebador adaptador, momento en el que se utiliza la PCR en un proceso denominado amplificación en

punte. Posteriormente, los fragmentos se secuencian en la placa y se comparan con el ADN normal conocido.¹⁵ De ésta manera se realiza el análisis molecular genético embrionario.

Existen diferentes indicaciones para la realización de PGT-A en la pareja infértil, dentro de las más importantes se encuentran edad materna avanzada, pérdida gestacional recurrente (PGR), falla de implantación recurrente (FIR) e infertilidad masculina. En cuanto a la edad materna avanzada, ésta tiene un fuerte impacto en la incidencia de aneuploidía, y es el factor que más contribuye a la alta incidencia de aneuploidías en las mujeres conforme avanza la edad, al encontrarse alrededor de 20% a los 26 años y pudiendo llegar a un 85% a los 43 años.^{18,19}

Además, una proporción importante de embriones aneuploides presentan una buena morfología y calidad hasta en 44% de los casos, he ahí la utilidad de PGT-A en estos casos.²⁰ La PGR es un trastorno del embarazo que experimentan aproximadamente el 2.5% de las mujeres que intentan concebir, y se define como el fracaso de dos o más embarazos reconocidos clínicamente antes de las 20-24 semanas de gestación e incluye pérdidas embrionarias y fetales.²¹

Por otra parte, la FIR se define como la ausencia de saco gestacional en la ecografía a las cinco o más semanas después transferencias embrionarias fallidas; al no existir una definición universal aceptada, existe variación en el número de transferencias, embriones y edad materna para considerar FIR.²² Ambas patologías son de etiología multifactorial y de difícil abordaje diagnóstico y terapéutico.

Sin embargo, considerando que las aneuploidías embrionarias podrían ser la causa de las pérdidas, el uso de PGT-A en casos adecuadamente seleccionados puede incrementar la tasa de embarazo.^{23,24} Finalmente, la aneuploidía espermática ha sido descrita como factor contribuyente a la aneuploidía embrionaria, por lo que debe ser considerado el uso de PGT-A en casos de infertilidad masculina seleccionados.²⁵

Justificación

La importancia del estudio de los factores que afectan la euploidía de los blastocistos sometidos a fertilización in vitro y pruebas genéticas de preimplantación, se debe a diferentes razones. Primeramente, los TRA se han extendido tanto por todo el mundo que más del 1% de todos los nacimientos son ahora producto de TRA, con porcentajes aún mayores en los países nórdicos.²⁶

Dado que las tasas de embarazo están condicionadas por las limitaciones técnicas, poblacionales e inherentes a la reproducción humana, existen indicadores de éxito en TRA que permiten guiar la toma de decisiones y manejo clínico, entre los que se encuentra la evaluación de embriones genéticamente normales o euploides.

La importancia de la euploidía embrionaria comenzó a tomar mayor importancia desde la instauración de los criterios de POSEIDON para bajo respondedoras, donde se propuso como nuevo indicador de éxito en TRA la capacidad de obtener un número específico de ovocitos necesarios para conseguir al menos un blastocisto euploide para la transferencia.²⁷

Como resultado, la transferencia de blastocitos euploides se convirtió en un medida de éxito esencial en la evaluación de los ciclos de estimulación ovárica y transferencias embrionarias. Debido a que la transferencia de un embrión genéticamente normal es clave para el éxito de la FIV/ICSI, es imprescindible valorar la euploidía embrionaria para poder llevar a cabo un adecuado asesoramiento genético, y es por ello que se encuentra como objetivo principal de este estudio.

Por otra parte, las anormalidades genéticas que llevan a la aneuploidía embrionaria se debe a diferentes factores. Entre estos factores se encuentran edad materna avanzada, pérdida gestacional recurrente, falla recurrente de la implantación, infertilidad masculina y la presencia de anormalidades cromosómicas en la pareja.

Es por ello que en los casos donde existe la presencia de infertilidad en conjunto con los factores anteriormente mencionados, la realización de PGT-A es indispensable para poder guiar el manejo clínico y lograr la meta final que es obtener un nacido vivo sano.

En este contexto, al investigar los efectos de las características clínicas y los datos embrionarios sobre la euploidía de los blastocistos sometidos a FIV/ICSI y PGT-A, este estudio puede ayudar con sus resultados a proporcionar un sustento fiable para uso futuro tanto para el asesoramiento de los pacientes como para la toma de decisiones clínicas en los TRA, sin ningún riesgo al tratarse de un análisis retrospectivo.

CAPÍTULO 3. Metodología

Diseño del Estudio

Original, Observacional, Transversal, Descriptivo, Retrospectivo.

Población

Pacientes que acudieron a consulta de Ginecología y Obstetricia e Infertilidad en el Centro Médico Zambrano Hellión y posteriormente al Centro de Reproducción Asistida de San Pedro (CREASIS). El muestreo fue no probabilístico a conveniencia incluyendo a todas las pacientes que cumplieron el muestreo por conveniencia y que fueron atendidas en este periodo de tiempo.

Criterios de selección

Inclusión:

Pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria sometidos a FIV/ICSI y PGT-A por edad materna avanzada, infertilidad de factor masculino severa, pérdida gestacional recurrente y/o falla de implantación recurrente contando con la autorización previa por parte del paciente del uso información del expediente clínico con fines de investigación tanto en la consulta de Ginecología y Obstetricia e Infertilidad en el Centro Médico Zambrano Hellión como en el Centro de Reproducción Asistida de San Pedro.

Exclusión:

Embriones de pacientes sometidos a pruebas genéticas de implantación por reordenamientos cromosómicas estructurales (PGT-SR) ó enfermedades monogénicas (PGT-M).

Procedimientos

Se recabó información de manera retrospectiva de 428 embriones obtenidos de 98 pacientes sometidas a fertilización in vitro y pruebas genéticas de preimplantación para aneuploidía (PGT-A) en el Centro de Reproducción Asistida de San Pedro de Septiembre de 2020 a Julio de 2022.

Los colaboradores involucrados en la investigación compartieron la información clínica recabada de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio retrospectivo. Se hizo uso del expediente clínico para llevar a cabo el análisis de éste, con la finalidad de conocer los factores que afectan la euploidía de los blastocistos sometidos a fertilización in vitro y pruebas genéticas de preimplantación. Además, es importante mencionar que la información encontrada no influyó en el manejo y tratamiento del paciente, ya que fue de índole retrospectiva.

Se documentó en una base de datos de forma codificada, la información relevante para el estudio y posteriormente se realizó un análisis estadístico para la obtención de resultados.

Cuadro de Variables

Información General			
Variable	Definición Operacional	Escala de Medición	Valor
Número de paciente	Palabra que sirve para designar a las participantes del estudio	Númerica	Continua en cantidad
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de consulta	Numérica	Continua en años

Edad paterna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de consulta	Numérica	Continua en años
Peso materno	Medición del peso	Numérica	Continua en kilogramos
Talla materno	Medición de longitud	Numérica	Continua en metros
IMC materno	Índice obtenido mediante peso y talla	Numérica	Continua en peso (kg)/talla (m ²)
Diagnóstico de Infertilidad	Presencia de Infertilidad	Categórica dicotómica	0 = No 1 = Si
Infertilidad Primaria o Secundaria	Tipo de infertilidad presentada	Categórica dicotómica	0 = Primaria 1 = Secundaria
Tiempo de Infertilidad	Tiempo de infertilidad presentado	Numérica	Continua en años
Paridad	Número de embarazos	Numérica	Continua en cantidad
Número de embarazos perdidos	Número de embarazos perdidos	Numérica	Continua en cantidad
Número de ciclos de estimulación ovárica controlada	Número de ciclos de estimulación ovárica controlada	Numérica	Continua en cantidad
Tipo de protocolo de estimulación ovárica utilizado	Tipo de protocolo de estimulación ovárica utilizado	Categórica Nominal	0 = Largo 1 = Corto 2 = Antagonista 3 = Otro
Número de ovocitos aspirados	Número de ovocitos aspirados	Numérica	Continua en cantidad
Número de ovocitos maduros por aspiración	Número de ovocitos maduros por aspiración	Numérica	Continua en cantidad
Número de embriones obtenidos por aspiración	Número de embriones obtenidos por aspiración	Numérica	Continua en cantidad
Número de blastocistos por ciclo	Número de blastocistos por ciclo	Numérica	Continua en cantidad
Ploidía embrionaria	Ploidía embrionaria	Categórica dicotómica	0 = Euploide 1 = Aneuploide

Técnicas de análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables categóricas por medio de frecuencias y porcentajes, n (%), y en el caso de las variables cuantitativas, se realizaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de los datos. Las variables cuantitativas fueron descritas en media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartil, de acuerdo con la prueba anterior.

Para el análisis bivariado, se compararon las variables categóricas por medio de la prueba de chi cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher. Las variables numéricas se compararon por medio de la prueba de Mann-Whitney o t de Student para muestras independientes. Se consideró una $P < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Plan de análisis de los resultados

Los datos se recopilaron y procesaron en el paquete MS Excel 2017, y se analizaron por medio del paquete IBM SPSS versión 25.

Recursos materiales

Acceso a los expedientes clínicos de las pacientes para obtener información recabada de protocolos de estimulación ovárica e indicadores embriológicos de laboratorio de manera retrospectiva, corroborando consentimiento informado firmado de PGT-A.

CAPÍTULO 4. Resultados

Se incluyeron un total de 98 pacientes, con una media de edad de 35.3 ± 4.6 años (40.8% con más de 36 años), y con cónyuges con una media 37.8 ± 5.8 años (22.4% mayores de 40 años). En la tabla 1 se describen las características demográficas de los pacientes. Del total, 49% tenían sobrepeso u obesidad, la mediana de infertilidad fue de 31 (13-48) meses, siendo primaria en la mayoría (65.3%). Se han presentado más de 1 aborto en 17.3% de las pacientes y las pacientes han sido sometidas a una mediana de 2 (1-3) ciclos EOC.

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes.

Variable	Global
Edad materna	35.3 ± 4.6
Edad materna ≤ 36 años	-
Sí	58 (59.2%)
No	40 (40.8%)
Edad paterna	37.8 ± 5.8
Edad paterna < 40 años	-
Sí	76 (77.6%)
No	22 (22.4%)
Peso materno (kg)	65.5 ± 10.7
Talla materna (m)	160.8 ± 5.2
IMC materno (kg/m ²)	25.3 ± 3.7
IMC materno < 25 kg/m ²	-
Sí	50 (51%)
No	48 (49%)
Duración de infertilidad (meses)	31 (13-48)
Infertilidad < 2 años	-
Sí	36 (36.7%)
No	62 (63.3%)
Tipo de infertilidad	-
Primaria	64 (65.3%)
Secundaria	34 (34.7%)
Número de embarazos	0 (0-2)
Número de abortos	0 (0-1)
< 2 abortos	-
Sí	81 (82.7%)
No	17 (17.3%)
Números de ciclos EOC realizados	2 (1-3)
Tabaquismo	12 (12.2%)

*Media \pm desviación estándar

**Mediana (rango intercuartil)

Los datos descriptivos de los niveles hormonales se presentan en la tabla 2. La mediana de hormona antimülleriana fue de 2.1 (1-3.8) ng/ml. La mediana de FSH sérica basal fue de 8.4 (5.8-16.2), siendo menor o igual a 6.7 mIU/mL en la mayoría (49%).

La mediana de niveles de LH sérica basal fue de 4.4 (2.4-7.2) mIU/mL, siendo menor o igual a 3.1 en 36.7% y mayor de 5.4 mIU/mL en 26.5%. Respecto a los niveles de E2 basal, la mediana fue de 50.3 (34.9-78.7) pg/ml, siendo menor o igual a 50.2 pg/ml en la mayoría (52%).

Tabla 2. Niveles hormonales basales de las pacientes.

Variable	Global
Hormona antimülleriana (ng/ml)	2.1 (1-3.8)
FSH basal (mUI/ml)	8.4 (5.8-16.2)
Niveles de FSH sérica basal	-
≤6.7	48 (49%)
6.7-8.0	12 (12.2%)
8.0-9.3	19 (19.4%)
>9.3	19 (19.4%)
LH basal (mUI/ml)	4.4 (2.4-7.2)
Niveles de LH sérica basal	-
≤3.1	36 (36.7%)
3.1-4.2	19 (19.4%)
4.2-5.4	17 (17.3%)
>5.4	26 (26.5%)
E2 basal (pg/ml)	50.3 (34.9-78.7)
Niveles de E2 sérica basal	-
≤50.20	51 (52%)
50.21-64.8	18 (18.4%)
64.81-82	11 (11.2%)
>82	18 (18.4%)

*Mediana (rango intercuartil)

Se aplicó protocolo antagonista en la mayoría de las pacientes (97.9%). La técnica de fertilización más empleada fue ICSI-BIOP en 94.9% (tabla 3).

Tabla 3. Protocolos y técnicas de fertilización empleadas.

Variable	Global
Tipo de protocolo	-
Agonista	2 (2.1%)
Antagonista	96 (97.9%)
Técnica	
FIV-BIOP	1 (1%)
ICSI-BIOP	93 (94.9%)
ICSI-D-BIOP*	3 (3.1%)
PICSI-BIOP*	1 (1%)

*ICSI-D-BIOP: realización de ICSI en óvulos donados.

*PICSI: Physiological Intracytoplasmic Sperm Injection.

La mediana de óvulos obtenidos fue de 14 (9-21). De estos, fueron maduros una mediana de 8 (5-12). Se recolectaron 6 o menos ovocitos MII en 36.7% y 7-10 en 29.6%. La tasa de ovocitos MII fue de 0.86 o mayor en 13.3% de las pacientes.

La mediana de ovocitos inseminados fue de 10 (7-14) y fertilizados en 8 (5-10). El total de embriones fueron 4 (3-5), siendo aneuploides 2 (1-3) La tasa de aneuploidia fue de 42.8% (22.5%-66.7%) (tabla 4).

Tabla 4. Evolución de las técnicas de fertilización aplicadas en las pacientes.

Variable	Global
Óvulos	14 (9-21)
Número de óvulos obtenidos	
≤8	20 (20.4%)
9-13	27 (27.6%)
14-19	22 (22.4%)
>19	29 (29.6%)
Maduros	8 (5-12)
Número de ovocitos MII maduros	
≤6	36 (36.7%)
7-10	29 (29.6%)
11-16	17 (17.3%)

>16	16 (16.3%)
Tasa de oocitos MII	
<0.86	85 (86.7%)
≥0.86	13 (13.3%)
Intermedios	3 (1-4)
Inmaduros	3 (1-5)
Post maduros	3 (3.1%)
Inseminación ICSI	10 (7-14)
Fertilización ICSI	8 (5-10)
Número total de embriones congelados	7 (4-10)
Número total de embriones congelados	-
≤2	10 (10.2%)
>2	88 (89.8%)
Embriones congelados	4 (3-6)
Número de embriones	4 (3-5)
Número de aneuploides	2 (1-3)
Tasa de aneuploidia (%)	42.8 (22.5-66.7)

*Mediana (rango intercuartil)

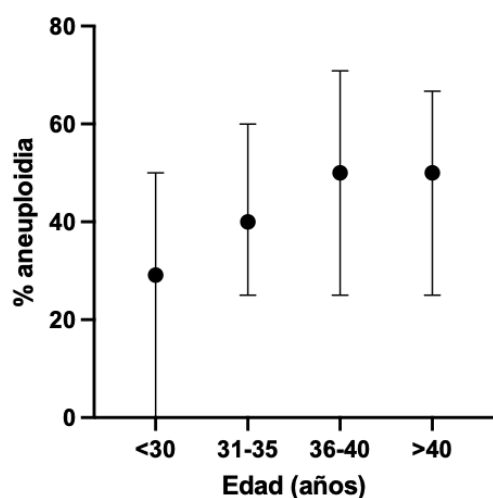
No encontramos diferencias en el número de embriones logrados, el número de embriones aneuploides identificados ni en la tasa de aneuploidía por grupo etario de la madre (tabla 5). En la figura 1 se representa gráficamente la tasa de aneuploidía por grupo etario.

Tabla 5. Asociación del grupo etario materno con el número de embriones totales, embriones aneuploides y la tasa de aneuploidía.

Grupo etario materno	No. de embriones	No. de aneuploides	Tasa de aneuploidia (%)
<30 años	4 (3-5)	1 (0-2)	29.1 (0-50)
31-35 años	4 (3-5)	2 (1-2)	40 (25-60)
36-40 años	4 (3-5)	2 (1-3)	50 (25-70.8)
>40 años	4 (3-6)	2 (1-3)	50 (25-66.7)
P	0.992	0.171	0.208

*Mediana (rango intercuartil)

Figura 1. Tasa de aneuploidía por grupo etario materno.



De un total de 428 embriones identificados, se documentaron 182 (42.5%) embriones aneuploides y 246 (57.5%) embriones euploides. Se realizaron los análisis consecuentes partiendo a los embriones en estos dos grupos. Encontramos una mayor edad materna asociada con aneuploidía embrionaria (mediana de edad materna de 36.2 en embriones aneuploides vs. 34.7 años en embriones euploides, $P=0.001$). Además, en pacientes ≤ 36 años fue mayor la proporción de embriones euploides 63.8% vs. 51.5% de embriones aneuploides ($P=0.011$).

Sin embargo, no encontramos asociación de la aneuploidía embrionaria con características demográficas de la madre, la presencia de infertilidad, el antecedente de tabaquismo u otros antecedentes obstétricos (tabla 6).

Tabla 6. Asociación de aneuploidia embrionaria con características demográficas, infertilidad y antecedentes gineco-obstétricos de la pareja.

Variable	Global	Aneuploide	Euploide	P
Edad materna*	35.3 ± 4.6	36.2 ± 4.5	34.7 ± 4.6	0.001
Edad materna ≤36 años	-			0.011
Sí	251 (58.6%)	94 (51.6%)	157 (63.8%)	
No	177 (41.4%)	88 (48.4%)	89 (36.2%)	
Edad paterna*	37.6 ± 5.4	38.1 ± 5.7	37.3 ± 5.2	0.142
Edad paterna <40 años				0.567
Sí	328 (76.6%)	137 (75.3%)	191 (77.6%)	
No	100 (23.4%)	45 (24.7%)	55 (22.4%)	
Peso materno (kg)*	66.3 ± 12.9	66.7 ± 14	66.1 ± 12.1	0.602
Talla materna (m)*	161.5 ± 5.5	161 ± 5.3	161.8 ± 5.6	0.132
IMC materno (kg/m2)*	25.3 ± 4.3	25.6 ± 4.6	25.1 ± 3.9	0.248
IMC materno <25 kg/m2				0.964
Sí	231 (54%)	98 (53.8%)	133 (54.1%)	
No	1997 (46%)	84 (46.2%)	113 (45.9%)	
Duración de infertilidad (meses)**	35 (16-48)	36 (17-48)	32 (13-48)	0.585
Infertilidad <2 años				0.185
Sí	142 (33.2%)	54 (29.7%)	88 (35.8%)	
No	286 (66.8%)	128 (70.3%)	158 (64.2%)	
Tipo de infertilidad	-			0.104
Primaria	259 (60.5%)	102 (56%)	157 (63.8%)	
Secundaria	169 (39.5%)	80 (44%)	89 (36.2%)	
Número de embarazos**	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0.228
Número de abortos**	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.394
<2 abortos				0.779
Sí	346 (80.8%)	146 (80.2%)	200 (81.3%)	
No	82 (19.2%)	36 (19.8%)	46 (18.7%)	
Números de ciclos EOC realizados**	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.159
Tabaquismo	48 (11.2%)	24 (13.2%)	24 (9.8%)	0.266

*Media ± desviación estándar. Variables comparadas con prueba de T de Student para muestras independientes

**Mediana (rango intercuartil). Variables comparadas con prueba de Mann-Whitney

Nota: el resto de las variables categóricas se reportan como frecuencia y porcentaje. Variables comparadas con pruebas de chi cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher según aplique.

Tampoco encontramos una asociación de aneuploidía con los niveles hormonales séricos basales de la madre (tabla 7).

Tabla 7. Asociación de aneuploidia embrionaria con los niveles hormonales séricos basales de la madre.

Variable	Global	Aneuploide	Euploide	P
Hormona antimulleriana (ng/ml)*	2.2 (1.2-4.2)	1.8 (1.1-3.7)	2.3 (1.2-4.2)	0.102
FSH basal (mUI/ml)*	8.3 (5.8-14.9)	7.7 (5.9-12.3)	8.3 (5.7-15.1)	0.913
Niveles de FSH sérica basal	-			0.77
≤6.7	217 (50.7%)	95 (52.2%)	122 (49.6%)	
6.7-8.0	49 (11.4%)	18 (9.9%)	31 (12.6%)	
8.0-9.3	71 (16.6%)	32 (17.6%)	39 (15.9%)	
>9.3	91 (21.3%)	37 (20.3%)	54 (22%)	
LH basal (mUI/ml)*	4.4 (2.4-7.4)	4.3 (2-7.4)	4.4 (2.4-7.1)	0.749
Niveles de LH sérica basal	-			0.169
≤3.1	155 (36.2%)	71 (39%)	84 (34.1%)	
3.1-4.2	87 (20.3%)	37 (20.3%)	50 (20.3%)	
4.2-5.4	58 (13.6%)	17 (9.3%)	41 (16.7%)	
>5.4	128 (29.9%)	57 (31.3%)	71 (28.9%)	
E2 basal (pg/ml)*	50.3 (36.1-77.5)	50.3 (34.1-75.1)	50.3 (36.1-80.4)	0.791
Niveles de E2 sérica basal	-			0.901
≤50.20	221 (51.6%)	96 (52.7%)	125 (50.8%)	
50.21-64.8	79 (18.5%)	34 (18.7%)	45 (18.3%)	
64.81-82	48 (11.2%)	21 (11.5%)	27 (11%)	
>82	80 (18.7%)	31 (17%)	49 (19.9%)	

*Mediana (rango intercuartil). Variables comparadas con prueba de Mann-Whitney

Nota: el resto de las variables categóricas se reportan como frecuencia y porcentaje. Variables comparadas con pruebas de chi cuadrada de Pearson.

No se encontró una asociación entre el tipo de protocolo, técnica de fertilización con la aneuploidía embrionaria, número de óvulos obtenidos y número de óvulos maduros. (tabla 8).

Tabla 8. Asociación de aneuploidia embrionaria con el tipo de protocolo o técnica de fertilización y con la recolección y evolución de los óvulos.

Variable	Global	Aneuploide	Euploide	P
Tipo de protocolo	-			0.785
Agonista	6 (1.4%)	2 (1.1%)	4 (1.6%)	
Antagonista	422 (98.5%)	180 (98.9%)	242 (98.3%)	
Técnica				0.405
FIV-BIOP	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.4%)	
ICSI-BIOP	406 (94.9%)	176 (96.7%)	230 (93.5%)	
ICSI-D-BIOP	14 (3.3%)	4 (2.2%)	10 (4.1%)	
PICSI-BIOP	6 (1.4%)	1 (0.5%)	5 (2%)	
Óvulos*	15 (10-22)	14 (9-20)	15 (11-23)	0.078
Número de óvulos obtenidos	-			0.114
≤8	64 (15%)	28 (15.4%)	36 (14.6%)	
9-13	107 (25%)	49 (26.9%)	58 (23.6%)	
14-19	120 (28%)	58 (31.9%)	62 (25.2%)	
>19	137 (32%)	47 (25.8%)	90 (36.6%)	
Maduros*	9 (6-13)	8 (6-12)	9 (6-14)	0.201
Número de ovocitos MII maduros	-			0.354
≤6	123 (28.7%)	59 (32.4%)	64 (26%)	
7-10	145 (33.9%)	63 (34.6%)	82 (33.3%)	
11-16	86 (20.1%)	33 (18.1%)	53 (21.5%)	
>16	74 (17.3%)	27 (14.8%)	47 (19.1%)	
Tasa de oocitos MII	-			0.76
<0.86	374 (87.4%)	158 (86.8%)	216 (87.8%)	
≥0.86	54 (12.6%)	24 (13.2%)	30 (12.2%)	
Intermedios*	3 (1-4)	3 (1-4)	3 (1-4)	0.766
Inmaduros*	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (2-5)	0.355
Post maduros	12 (2.8%)	6 (3.3%)	6 (2.4%)	0.595

*Mediana (rango intercuartil). Variables comparadas con prueba de Mann-Whitney

Nota: el resto de las variables categóricas se reportan como frecuencia y porcentaje. Variables comparadas con pruebas de chi cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher según aplique.

No se encontraron diferencias significativas asociadas con el número de óvulos inseminados y fertilizados, ni con la evolución embrionaria, sexo genético del embrión, día de biopsia y requerimiento de rebiopsia (tabla 9).

Tabla 9. Asociación de aneuploidía embrionaria con el número de óvulos inseminados y fertilizados y con la evolución embrionaria, el sexo genético del embrión y el requerimiento de rebiopsia.

Variable	Global	Aneuploide	Euploide	P
Inseminación ICSI*	12 (8-15)	11 (8-14)	12 (8-15)	0.325
Fertilización ICSI*	8 (6-12)	8 (6-12)	9 (6-13)	0.175
Número total de embriones*	8 (5-10)	8 (4-10)	8 (5-10)	0.714
Número total de embriones	-			0.634
≤2	41 (9.6%)	16 (8.8%)	25 (10.2%)	
>2	387 (90.4%)	166 (91.2%)	221 (89.8%)	
Embriones congelados*	5 (4-6)	5 (3-6)	5 (4-7)	0.038
Estadio embrión congelado	-			0.384
Blastocisto	379 (88.6%)	164 (90.1%)	215 (87.4%)	
Combinado	49 (11.4%)	18 (9.9%)	31 (12.6%)	
Día				0.663
5+	315 (73.6%)	133 (73.1%)	182 (74%)	
6+	112 (26.2%)	49 (26.9%)	63 (25.6%)	
7+	1 (0.2%)	0 (0%)	1 (0.4%)	
Sexo				0.452
Femenino	223 (52.1%)	97 (53.3%)	126 (51.2%)	
Masculino	204 (47.7%)	84 (46.2%)	120 (48.8%)	
NA	1 (0.2%)	1 (0.5%)	0 (0%)	
Rebiopsia	17 (4%)	5 (2.7%)	12 (4.9%)	0.264

*Mediana (rango intercuartil). Variables comparadas con prueba de Mann-Whitney

Nota: el resto de las variables categóricas se reportan como frecuencia y porcentaje. Variables comparadas con pruebas de chi cuadrada de Pearson o test exacto de Fisher según aplique.

CAPÍTULO 5. Discusión

La identificación de aneuploidía embrionaria es un factor muy importante en el abordaje de una paciente sometida a técnicas de reproducción asistida. Su identificación se asocia con posibilidades reducidas de implantación exitosa, conduciendo a ciclos fallidos, fallas repetidas de implantación y aborto espontáneo; mayor riesgo de anomalías cromosómicas; tiempo, esfuerzo y recursos desperdiciados; y un impacto psicológico importante para la paciente, debido a que se puede generar estrés, ansiedad y depresión.^{28,29}

La PGT-A se ha convertido en un método para aumentar la eficiencia de la FIV mediante la identificación precisa de embriones euploides para transferir, a fin de lograr el objetivo de reducir la cantidad de embriones transferidos y mejorar las tasas de nacidos vivos. Incluso, varios ensayos controlados aleatorizados han confirmado la eficacia clínica de la detección completa de cromosomas que promueve el objetivo de la transferencia de un solo embrión euploide con mejores resultados de nacidos vivos.^{30,31}

Sin embargo, la identificación de factores predictores y pronósticos asociados pueden ser útiles para poder determinar en qué pacientes se desarrollarán aneuploidías embrionarias y poder prever este tipo de resultados inesperados, así como poder personalizar de mejor manera la consejería preconcepcional a la paciente. Debido a ello, en nuestro estudio, nos enfocamos a conocer los principales factores que afectan la euploidía de los blastocistos sometidos a fertilización in vitro y pruebas genéticas de preimplantación.

Se incluyeron a un total de 98 pacientes y 428 embriones correspondientes. De las madres, se identificó infertilidad primaria en 65.3%, y una mediana de 31 meses de infertilidad. De ellas, se obtuvieron una mediana de 14 óvulos, siendo maduros una mediana de 8, con una tasa de 0.86 o más de madurez en 13.3%. No encontramos una asociación entre el número de embriones logrados, el número de embriones aneuploides identificados ni en la tasa de aneuploidía por grupo etario de la madre.

De los embriones, se identificó aneuploidía en 182 (42.5%) de ellos. De manera característica, encontramos una asociación significativa de una mayor edad materna con el desarrollo de aneuploidía. No se asoció con alguna otra característica de la paciente, de los antecedentes obstétricos, niveles hormonales o las técnicas de fertilización realizadas.

Las mujeres de edad materna avanzada (≥ 35 años) tienen un mayor riesgo de errores de segregación cromosómica durante la meiosis. Los errores que afectan la segregación cromosómica pueden ocurrir en cualquier etapa durante el desarrollo del ovocito y dentro de las etapas meióticas prenatales a postnatales del desarrollo del ovocito, se han identificado cuatro procesos como particularmente vulnerables.

Entre estos se encuentran la recombinación meiótica y sinapsis en el ovario fetal, la formación de folículos durante el segundo trimestre del desarrollo fetal, el crecimiento de ovocitos y adquisición de competencia durante el crecimiento folicular en el ovario adulto y la reanudación de la maduración que conduce a la finalización de MI, detención en la metafase II y fertilización.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la mayor incidencia de aneuploidía de ovocitos en mujeres mayores, incluidos la falla de recombinación meiótica, la deterioro de la cohesión cromosómica, los defectos en el mecanismo del punto de control del ensamblaje del husillo, la alteración de la modificación postraduccional de histonas y tubulina y la disfunción mitocondrial.^{32,33,34}

La aneuploidía aumenta con la edad materna teniendo tasas más elevadas de aneuploidías y un mayor riesgo de aneuploidías más complejas, y el diagnóstico genético preimplantacional permite detectar con éxito estas anomalías.¹⁸ En embriones humanos normales desde el punto de vista morfológico y del desarrollo, la aneuploidía en etapa de división aumenta significativamente con la edad materna. Esto ha sido probado en múltiples estudios.

Entre los más importantes, Franasiak et al realizaron un análisis de 15,169 biopsias embrionarias de trofoectodermo en pacientes de entre 22 a 49 años, donde encontraron que la aneuploidía aumentó predeciblemente después de los 26 años de edad, siendo la tasa de embriones aneuploides más baja (2% a 6%) en las mujeres de 26 a 37 años, en comparación del 33% a los 42 años y del 53% a los 44 años.¹⁸

Otro estudio en 1730 blastocistos encontró este mismo patrón, al observar que la tasa de aneuploidía embrionaria aumenta en aproximadamente ~10% por año de edad de la mujer.³⁵ De manera similar en nuestro estudio se encontró una asociación significativa de una mayor edad materna con el desarrollo de aneuploidía (mediana de edad materna de 36.2 vs. 34.7 años, $P=0.001$; 51.6% pacientes menores de 36 años vs. 63.8%). Por otra parte, se observó también un incremento en la tasa de aneuploidía

embrionaria con la edad materna, que a pesar de no ser significativo, reafirma lo observado en otros estudios.

Los resultados de los autores sugieren que el fracaso de la implantación en mujeres mayores podría deberse en gran medida a la aneuploidía. Incluso, de acuerdo con algunos autores, el paradigma de que el efecto del tamizaje genético preconcepcional está determinado por el riesgo de aneuploidía embrionaria de una mujer parece incorrecto, encontrando que no tiene ningún beneficio clínico sobre la FIV/ICSI estándar en mujeres de edad materna avanzada, independientemente de su riesgo de aneuploidía embrionaria.

En su estudio, Twisk et al. encontraron que no hubo un beneficio o efecto significativo de este tamizaje de acuerdo con la edad materna, el número de abortos previos, la calidad del semen, la dosis de FSH recombinante, o el número de embriones con mejor calidad.³⁶

Por su parte, un estudio reciente, similar a lo que se realizó en nuestro trabajo, encontró que solo la edad de la paciente se correlacionó significativamente con la ploidía del embrión. El agente desencadenante de la ovulación, el diámetro del folículo en el momento de la extracción, el número total de óvulos recolectados y el día de formación del blastocisto no se correlacionaron significativamente con la ploidía del embrión, lo cual parecen ser hallazgos muy similares a lo encontrado en nuestro estudio.³⁷

Existe cierta controversia acerca de que la edad paterna puede tener un impacto también en la euploidía del embrión³⁸, aunque estudios recientes niegan esta asociación^{39,40}; de manera similar, en nuestro estudio este hallazgo no fue significativo. Esto pudiera asociarse con que los cónyuges tenían una edad similar a la materna, y que quizá un grupo de padres de mayor edad podría ser más representativo de esta conjetura.

Por su lado, en un estudio reciente de Dviri et al, se documentó que no se encontró asociación entre la edad paterna y las tasas de aneuploidía en embriones derivados de ciclos de FIV utilizando donantes de ovocitos jóvenes, después de ajustar las características del donante, el espermatozoides y el ciclo de FIV, similar a nuestros hallazgos. Sin embargo, encontraron que la edad paterna avanzada ≥ 50 años, en comparación con las edades paternas más jóvenes, se asoció con una menor tasa de fertilización y una mayor tasa de aberraciones segmentarias⁴⁰.

Se ha reportado que el aborto espontáneo recurrente se asocia con una mayor incidencia de embriones cromosómicamente anormales. La FIV más diagnóstico prenatal genético pareciera ser en este sentido un paso importante en el manejo de estas parejas.⁴¹ En nuestro estudio, no encontramos que el aborto tuviera alguna influencia sobre la ploidía del embrión. Estos resultados son consistentes con lo reportado en otros estudios, donde se ha determinado que igualmente el número de pérdidas de embarazo no es un factor independiente que determine la euploidía de los blastocistos.^{42,43}

Otro factor importante que ha sido estudiado son los niveles de hormona antimülleriana (AMH) y su asociación con aneuploidía embrionaria. Un estudio encontró que las mujeres con disminución de la reserva ovárica tenían un 24% menos

de probabilidades de que un blastocisto biopsiado fuera euploide en comparación con las mujeres sin reserva ovárica disminuida.⁴⁴ Otro estudio por Li et al., encontraron que ajustando por edad y número de embriones biopsiados, la AMH predijo de forma independiente la probabilidad de obtener ≥ 1 embrión euploide para transferencia en ciclos FIV con PGT-A.⁴⁵

En contraste, en nuestro estudio se encontraron niveles globales de AMH en embriones aneuploides de 1.8 ng/ml vs. 2.3 ng/ml en embriones euploides, sin ser una diferencia significativa ($P=0.102$). De manera similar, en un estudio reciente reportado por Stovesky et al., no se encontró ninguna relación entre la AMH y la proporción de embriones euploides, mosaicos o aneuploides en 2 grandes cohortes de pacientes sometidas a FIV con PGT-A (pacientes infértiles) o PGT-A y PGT-M (pacientes no infértiles).⁴⁶

En cuanto a las características demográficas de los pacientes como el tabaquismo e IMC, en este estudio no se encontró que algunos de estos se asociaran específicamente con el desarrollo de aneuploidía. Tomando como referencia un IMC de 25, no se encontró diferencias en la probabilidad de obtener embriones euploides vs. aneuploides, semejante a lo reportado en estudios recientes.^{47,48}

El tabaquismo, ha sido un tema más profundamente estudiado en la ploidia de espermatozoides; A pesar de los efectos negativos que puede tener el tabaquismo y obesidad en la capacidad reproductiva al incrementar la probabilidad de errores meióticos,^{49,50} estos parecen ser independientes del estado de ploidía embrionaria. En nuestro estudio, no encontramos que el tabaquismo se asociara específicamente con el

desarrollo de aneuploidía; sin embargo, es un tema que debe seguir estudiándose, y que podría ajustarse a otras variables de la paciente, incluyendo la edad materna.

Finalmente, debido a los avances tecnológicos se ha podido indagar más sobre los efectos que pueden tenerse al realizar rebiopsia en caso de obtener resultados insuficientes en un primer intento o biopsia de trofoectodermo en día 5 o 6. En nuestro estudio no se encontraron diferencias significativas en estos aspectos.

De acuerdo a Neal et al., la rebiopsia de blastocistos sin resultado arroja un resultado euploide en más de la mitad de las ocasiones, sin que el ciclo adicional de vitrificación/calentamiento que conlleva influya en la supervivencia de los blastocistos.⁵¹ Asimismo, aunque la tasa de euploidia puede ser superior en día 5 vs. día 6, tras la transferencia de un único embrión euploide los resultados clínicos pueden ser comparables.⁵²

Es por ello que una vez que se obtiene un embrión euploide, independientemente de su origen y técnica utilizada, su potencial reproductivo es franco, aunque se requieren mayores estudios para confirmarlo.

CAPÍTULO 6. Conclusiones

Con nuestros hallazgos, podemos concluir que existe una asociación significativa de una mayor edad materna con el desarrollo de aneuploidía. Interesantemente, y similar a otros reportes recientes en la literatura, no se asoció con alguna otra característica de la paciente, de los antecedentes obstétricos, niveles hormonales o las técnicas de fertilización realizadas. Por lo tanto, parece que la edad materna sigue siendo el indicador más importante para predecir aneuploidía embrionaria.

Sin embargo, sería interesante captar una mayor cantidad de pacientes para determinar de manera representativa y exacta un corte de edad asociado con mayor riesgo de aneuploidía o bajas tasas de euploidía en las pacientes.

REFERENCIAS

1. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet (London, England)*. 1976;1(7965):880-882. doi:10.1016/S0140-6736(76)92096-1
2. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet (London, England)*. 1978;2(8085):366. doi:10.1016/S0140-6736(78)92957-4
3. Fauser BC. Towards the global coverage of a unified registry of IVF outcomes. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):133-137. doi:10.1016/J.RBMO.2018.12.001
4. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J, et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril*. 2018;110(2):185-324.e5. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.06.005
5. Desai N, Ploskonka S, Goodman LR, Austin C, Goldberg J, Falcone T. Analysis of embryo morphokinetics, multinucleation and cleavage anomalies using continuous time-lapse monitoring in blastocyst transfer cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(1):54. doi:10.1186/1477-7827-12-54
6. Neal SA, Morin SJ, Franasiak JM, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertil Steril*. 2018;110(5):896-904. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.06.021
7. Dahdouh EM, Balayla J, García-Velasco JA. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online*. 2015;30(3):281-289. doi:10.1016/J.RBMO.2014.11.015
8. Subramaniyam S, Pulijaal V, Mathew S. Double and multiple chromosomal

- aneuploidies in spontaneous abortions: A single institutional experience. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(4):262-268. doi:10.4103/0974-1208.147494
9. Schmutzler AG. Theory and practice of preimplantation genetic screening (PGS). *Eur J Med Genet.* 2019;62(8). doi:10.1016/J.EJMG.2019.103670
 10. Aoyama N, Kato K. Trophectoderm biopsy for preimplantation genetic test and technical tips: A review. *Reprod Med Biol.* 2020;19(3):222. doi:10.1002/RMB2.12318
 11. Sato T, Sugiura-Ogasawara M, Ozawa F, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: a comparison of live birth rates in patients with recurrent pregnancy loss due to embryonic aneuploidy or recurrent implantation failure. *Hum Reprod.* 2019;34(12):2340-2349. doi:10.1093/HUMREP/DEZ229
 12. Alteri A, Viganò P, Maizar AA, Jovine L, Giacomini E, Rubino P. Revisiting embryo assisted hatching approaches: a systematic review of the current protocols. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(3):367. doi:10.1007/S10815-018-1118-4
 13. Harris BS, Bishop KC, Kuller JA, Alkilany S, Price TM. Preimplantation genetic testing: a review of current modalities. *F&S Rev.* 2021;2(1):43-56. doi:10.1016/J.XFNR.2020.10.001
 14. Barker DL, Hansen MST, Faraqi AF, et al. Two Methods of Whole-Genome Amplification Enable Accurate Genotyping Across a 2320-SNP Linkage Panel. *Genome Res.* 2004;14(5):901. doi:10.1101/GR.1949704
 15. Poli M, Girardi L, Fabiani M, et al. Past, Present, and Future Strategies for Enhanced Assessment of Embryo's Genome and Reproductive Competence in Women of Advanced Reproductive Age. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10(MAR):154. doi:10.3389/FENDO.2019.00154

16. Aziz RK, Breitbart M, Edwards RA. Transposases are the most abundant, most ubiquitous genes in nature. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(13):4207-4217. doi:10.1093/NAR/GKQ140
17. Picelli S, Björklund ÅK, Reinius B, Sagasser S, Winberg G, Sandberg R. Tn5 transposase and tagmentation procedures for massively scaled sequencing projects. *Genome Res.* 2014;24(12):2033-2040. doi:10.1101/GR.177881.114
18. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, 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(3). doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2013.11.004
19. Rubio Lluesa C, Rienzi LF, Navarro Sanchez L, et al. Origin of false positives and false negatives in non-invasive preimplantation genetic testing for aneuploidies. *Fertil Steril.* 2018;110(4):e412. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.07.1182
20. Yang Z, Liu J, Collins GS, et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1). doi:10.1186/1755-8166-5-24
21. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kutteh WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Prim* 2020 61. 2020;6(1):1-19. doi:10.1038/s41572-020-00228-z
22. Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: A Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline. *Reprod Biomed Online.* 2020;41(5):819-833. doi:10.1016/J.RBMO.2020.08.007
23. Fodina V, Dudorova A, Erenpreiss J. Evaluation of embryo aneuploidy (PGT-

- A) and endometrial receptivity (ERA) testing in patients with recurrent implantation failure in ICSI cycles. <https://doi.org/101080/0951359020212006466>. 2021;37(S1):17-20. doi:10.1080/09513590.2021.2006466
24. Kim JG, Murugappan G, Lathi RB, et al. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) reduces miscarriage and improves live birth rates in recurrent pregnancy loss patients. *Fertil Steril*. 2019;112(3):e401. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.1141
25. Tarozzi N, Nadalini M, Lagalla C, Coticchio G, Zacà C, Borini A. Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(10):2047. doi:10.1007/S10815-019-01584-W
26. Scott RT, de Ziegler D. Introduction: Key performance indicators in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2020;114(1):4-5. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.04.057
27. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105(6):1452-1453. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.02.005
28. Scott RT, Upham KM, Forman EJ, 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(3):697-703. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2013.04.035
29. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, et al. The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertil Steril*.

- 2011;95(2):520-524. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2010.04.003
30. Yang Z, Liu J, Collins GS, et al. Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study. *Mol Cytogenet.* 2012;5(1). doi:10.1186/1755-8166-5-24
 31. Forman EJ, Hong KH, Ferry KM, et al. In vitro fertilization with single euploid blastocyst transfer: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2013;100(1). doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2013.02.056
 32. Jones KT, Lane SIR. Molecular causes of aneuploidy in mammalian eggs. *Development.* 2013;140(18):3719-3730. doi:10.1242/DEV.090589
 33. Hassold T, Hunt P. Maternal age and chromosomally abnormal pregnancies: what we know and what we wish we knew. *Curr Opin Pediatr.* 2009;21(6):703-708. doi:10.1097/MOP.0B013E328332C6AB
 34. Hunt PA, Hassold TJ. Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends Genet.* 2008;24(2):86-93. doi:10.1016/j.tig.2007.11.010
 35. Minasi MG, Colasante A, Riccio T, et al. Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: a consecutive case series study. *Hum Reprod.* 2016;31(10):2245-2254. doi:10.1093/HUMREP/DEW183
 36. Twisk M, Mastenbroek S, Hoek A, et al. No beneficial effect of preimplantation genetic screening in women of advanced maternal age with a high risk for embryonic aneuploidy. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2813-2817. doi:10.1093/HUMREP/DEN231
 37. Shapiro BS, Rasouli MA, Raman A, et al. FACTORS AFFECTING EMBRYO ANEUPLOIDY. *Fertil Steril.* 2021;116(3):e396.

- doi:10.1016/j.fertnstert.2021.07.1060
38. Colaco S, Sakkas D. Paternal factors contributing to embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(11):1953-1968. doi:10.1007/S10815-018-1304-4
 39. Bonus ML, McQueen DB, Ruderman R, et al. Relationship between paternal factors and embryonic aneuploidy of paternal origin. *Fertil Steril.* 2022;118(2):281-288. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2022.04.020
 40. Dviri M, Madjunkova S, Koziarz A, et al. Is there a correlation between paternal age and aneuploidy rate? An analysis of 3,118 embryos derived from young egg donors. *Fertil Steril.* 2020;114(2):293-300. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2020.03.034
 41. Rubio C, Pehlivan T, Rodrigo L, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Embryo aneuploidy screening for unexplained recurrent miscarriage: a minireview. *Am J Reprod Immunol.* 2005;53(4):159-165. doi:10.1111/J.1600-0897.2005.00260.X
 42. Dai R, Xi Q, Wang R, et al. Chromosomal copy number variations in products of conception from spontaneous abortion by next-generation sequencing technology. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(47). doi:10.1097/MD.00000000000018041
 43. Zhang Z, Zhang L, Wang Y, et al. Logistic regression analyses of factors affecting the euploidy of blastocysts undergoing in vitro fertilization and preimplantation genetic testing. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(26):E29774. doi:10.1097/MD.00000000000029774
 44. Jaswa EG, McCulloch CE, Simbulan R, Cedars MI, Rosen MP. Diminished ovarian reserve is associated with reduced euploid rates via preimplantation genetic testing for aneuploidy independently from age: evidence for concomitant reduction in oocyte quality with quantity. *Fertil Steril.* 2021;115(4):966-973.

- doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2020.10.051
45. Li HJ, Seifer DB, Tal R. AMH independently predicts aneuploidy but not live birth per transfer in IVF PGT-A cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023;21(1). doi:10.1186/S12958-023-01066-W
 46. Stovezky YR, Romanski PA, Bortoletto P, Spandorfer SD. Antimüllerian hormone is not associated with embryo ploidy in patients with and without infertility undergoing in vitro fertilization with preimplantation genetic testing. *Fertil Steril.* 2023;119(3):444-453. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2022.11.018
 47. Hughes LM, McQueen DB, Jungheim ES, Merrion K, Boots CE. Maternal body mass index is not associated with increased rates of maternal embryonic aneuploidy. *Fertil Steril.* 2022;117(4):783-789. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2021.12.031
 48. Stovezky YR, Romanski PA, Bortoletto P, Spandorfer SD. Body mass index is not associated with embryo ploidy in patients undergoing in vitro fertilization with preimplantation genetic testing. *Fertil Steril.* 2021;116(2):388-395. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2021.02.029
 49. Viotti M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes (Basel).* 2020;11(6). doi:10.3390/GENES11060602
 50. Capalbo A, Hoffmann ER, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):706-722. doi:10.1093/HUMUPD/DMX026
 51. Neal SA, Sun L, J alas C, Morin SJ, Molinaro TA, Scott RT. When next-generation sequencing-based preimplantation genetic testing for aneuploidy

- (PGT-A) yields an inconclusive report: diagnostic results and clinical outcomes after re biopsy. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(10):2103. doi:10.1007/S10815-019-01550-6
52. 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(2):369-377. doi:10.1007/S10815-022-02397-0

ÁLVARO RAMOS REYES

Médico Cirujano

DATOS PERSONALES



IDIOMAS

Español: ★★★★★

Inglés: ★★★★★



HERRAMIENTAS

Office: ★★★★★

Pubmed: ★★★★★



CURSOS

Soporte Vital Básico

Soporte Cardiovascular Avanzado

Acreditados Febrero 2019

CURRICULUM VITAE

FORMACIÓN ACADÉMICA



Educación Profesional
Agosto 2012 – Febrero 2024



+ Médico Cirujano de la Escuela de Medicina y Ciencias de las Salud, Tecnológico de Monterrey
+ Promedio general obtenido de 92.56
+ MPSS Departamento Ginecología y Obstetricia, Tecnológico de Monterrey
+ Residente de Cuarto Año de Ginecología y Obstetricia, Tecnológico de Monterrey

Prácticas Clínicas
Junio 2016 – Junio 2018



+ Hospital Zambrano Hellió, Tecsalud
+ Hospital San José, Tecsalud
+ Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad
+ Hospital Metropolitano "Dr. Bernardo Sepúlveda"
+ Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
+ Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
+ Instituto Nacional de Cancerología
+ Instituto Nacional de Rehabilitación
+ University of California at San Diego
+ Texas Children's Hospital

Rotaciones Electivas
Marzo 2018 – Noviembre 2023



Mount Sinai Fertility
Sinai Health



SIU MEDICINE
FERTILITY & IVF CENTER

+ Hospital Universitario Dexeus, Reproducción Humana, Noviembre 2023.

+ University of Toronto, Mount Sinai Fertility, Reproductive Endocrinology and Infertility, November 2022.

+ Hospital Universitario "Dr. Jose Eleuterio Gonzalez", Biología de la Reproducción, Julio 2022.

+ RMA of New York at Mexico City, Reproductive Endocrinology and Infertility, June 2018.

+ Southern Illinois University, Reproductive Endocrinology and Infertility, April – May 2018.

INVESTIGACIÓN



Estancias de Investigación
Enero 2014 – Julio 2015



Cleveland Clinic

+ EMCS Tecnológico de Monterrey, Departamento de Crecimiento y Desarrollo del ser Humano, Enero Mayo 2014.

+ University of Texas at San Antonio, Department of Biology, "Neurobiology of Reproduction", June - July 2014.

+ American Center for Reproductive Medicine at Cleveland Clinic, June - July 2015.

PUBLICACIONES



- 1.LCAT deficiency and pregnancy: Case report. September 2020. *Obstetric Medicine* 14(3). DOI: 10.1177/1753495X20950574
- 2.Modifiable risk factors for breast cancer: A comparison between women younger and older than 40 years-old. March 2020. *Ginecología y obstetricia de México* 88(3):131-138. DOI: 10.24245/gom.v88i3.3727
- 3.Impact of smoking on female and male fertility. August 2019. *Reproducción*. DOI: 10.24245/rmmr.v10i1d.3375
- 4.Abusive Behavior Silently Increases Low Self-esteem and Depression in Teenage Pregnancy Patients: A Mexican Cohort. April 2019. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 32(2):193. DOI: 10.1016/j.jpag.2019.02.002
- 5.Social Determinants of Health and Its Association with Adolescent Pregnancy. April 2019. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* 32(2):216-217. DOI: 10.1016/j.jpag.2019.02.058

MÉRITOS ACADÉMICOS



+ Subjefe de Residentes de Ginecología y Obstetricia del Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas del Tecnológico de Monterrey