

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**ASOCIACIÓN DE LA MORFOLOGÍA EMBRIONARIA CON EL RESULTADO
DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT) EN
PACIENTES DE EDAD MATERNA AVANZADA**

Por

DR. ELEAZAR ISAÍAS PÉREZ VELÁZQUEZ

**Como requisito para obtener el Grado de SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

Febrero, 2023

**ASOCIACIÓN DE LA MORFOLOGÍA EMBRIONARIA CON EL RESULTADO
DEL DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL (PGT) EN
PACIENTES DE EDAD MATERNA AVANZADA**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Profesor del Departamento de Ginecología y Obstetricia
Subdirector de Estudios de Posgrado
Director de Tesis



Dr. med. Abel Guzmán López
Jefe del Departamento de
Ginecología y Obstetricia



Dr. Oscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador de investigación
Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Lezmes Dionicio Valdez Chapa
Jefe de enseñanza del Departamento
de Ginecología y Obstetricia

DEDICATORIA

A mis padres por haberme forjado en el hombre que soy en la actualidad, por siempre creer en mi a pesar de las adversidades y por acompañarme en este camino desde el comienzo hasta el último día. Por enseñarme el valor del esfuerzo y el mérito al trabajo duro, que no hay límites ni fronteras que puedan detener una mente inquebrantable. Por esto y más, cada uno de mis logros serán suyos también.

A mis hermanos por ser compañeros y consejeros fieles en cada fase y camino recorrido.

AGRADECIMIENTOS

Especial agradecimiento a mi director de tesis el Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez, por ser un pilar fundamental en la elaboración de este trabajo, por brindarme todo el apoyo y sabiduría no solo en este trabajo sino también durante mi formación como médico residente.

A mis maestros por su consejería, enseñanza y paciencia, por creer en nosotros y forjarnos durante esta etapa.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	10
Capítulo II	
2. ANTECEDENTES	12
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
2.2 JUSTIFICACIÓN	16
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	18
4.1 OBJETIVO PRINCIPAL	18
4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	22
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	28
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	32

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA	33
-----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	37
----------------------------------	----

LISTA DE TABLAS

Página

TABLA 1. Resultados ICSI por grupo de edad

..... 24

LISTA DE FIGURAS

	Página
FIGURA 1. Comparación de edad por grupo.....	24
FIGURA 2. Comparación de IMC por grupo	24
FIGURA 3. Resultado de PGT-A por grupo de edad	27
FIGURA 4. Asociación entre morfología embrionaria y euploidia.....	28
FIGURA 5. Asociación de la clasificación morfológica del embrión con respecto al resultado de PGT-A por grupo	28

LISTA DE ABREVIATURAS

TRA: Tecnologías de Reproducción Asistida

FIV: Fertilización in vitro

ICSI: Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

PGT-A: Test Genético Preimplantacional para la detección de Aneuploidías

IMC: Índice de masa corporal

EOC: Estimulación ovárica controlada

MII: Metafase II

ASEBIR: Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción

CAPÍTULO I

1. RESUMEN

Objetivo: Asociar las características morfológicas de los blastocistos con la presencia de aneuploidías detectadas por PGT-A en mujeres con edad materna avanzada.

Material y métodos: Estudio analítico, retrospectivo y transversal, realizado en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL. El estudio incluyó los resultados de PGT-A de 13 pacientes femeninas con una edad igual o mayor a 35 años que acudieron al Centro de Medicina Reproductiva en la ciudad de Monterrey, NL, y que fueron sometidas a tratamientos de reproducción asistida ICSI con pruebas de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), entre el 1 de Marzo del 2019 y el 31 de Agosto del 2022. Se excluyeron a aquellas con infertilidad por factor masculino severo, antecedente de cirugía ovárica previa, patología sistémica o endocrinológica crónica.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software GraphPad Prism versión 8.4.2. Entre las variables de estudio se incluyeron la edad materna al inicio del protocolo de estimulación ovárica controlada (EOC), el índice de masa corporal (IMC), número de ovocitos maduros en metafase II (MII) recuperados, tasa de fertilización, tasa de formación de blastocisto, y resultado del PGT-A. La valoración morfológica de los blastocistos se realizó siguiendo los criterios de la Asociación para el estudio de la Biología de la reproducción (ASEBIR).

Resultados: Las pacientes se agruparon en dos grupos siendo el grupo A aquellas con una edad entre 35 a 38 años y en el B aquellas de más de 38 años. Por lo que se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.003$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en el IMC en ambos grupos ($p=0.8423$). Con respecto a los ovocitos recuperados en el grupo A fue de 14.3 y de 13.8 para el grupo B y de ovocitos en metafase II 11.1 y 9.8 respectivamente. Se encontró una diferencia en las tasas de fertilización entre los grupos (87.9% vs 100%), de la misma forma que la tasa de conversión a blastocisto (48.4% vs 38%). A pesar de una mayor tasa de fertilización en el grupo B, el grupo A presentó una mayor proporción de conversión a blastocisto. No se observó asociación entre la calidad del blastocisto, dada por la evaluación morfológica y la euploidia de los embriones analizados por PGT-A en el grupo de edad A en contraste con el grupo B donde si se reporta evidencia.

Conclusiones: Se determinó que independientemente a su capacidad para lograr el desarrollo a blastocisto, la morfología de estos no se correlaciona con su euploidia. Por lo que el uso del PGT-A en pacientes con mayor riesgo de desarrollar embriones con aneuploidías como lo son pacientes con edad materna avanzada podría mejorar en mayor medida la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida al evaluar el estado de euploidia embrionaria en comparación con la evaluación morfológica embrionaria, la cual carece de una precisión diagnóstica similar al PGT-A en términos de euploidia a pesar de una morfología embrionaria óptima.

Palabras clave: ICSI, PGT-A, aneuploidía, euploidía, morfología embrionaria

CAPÍTULO II

2. ANTECEDENTES

Una de las principales causas del fracaso de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) se debe a la transferencia de embriones aneuploides (1), donde la edad materna es un factor decisivo que se encuentra relacionado con la generación de alteraciones cromosómicas en el embrión; de modo que a partir de los 35 años la tasa de embriones euploides es significativamente menor en comparación con mujeres más jóvenes. (2)

En la búsqueda por optimizar los resultados reproductivos en TRA, la clasificación morfológica de los embriones continúa siendo el método más utilizado en las técnicas de Fertilización in vitro (FIV) para evaluar y estadificar la calidad embrionaria, sin embargo, este método se limita a evaluar características morfológicas que no necesariamente están relacionadas con la presencia de euploidía (3).

La evolución de las TRA y los avances de la biología molecular han permitido el desarrollo de nuevas técnicas para analizar el número de cromosomas y establecer la ploidía embrionaria, en la búsqueda de optimizar la transferencia de embriones cromosómicamente sanos (4).

Entre estas destacan las pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidía (PGT-A), las cuales son una herramienta ideal en la selección de embriones por motivos de euploidía. (5)

La FIV es uno de los procedimientos más utilizados para el tratamiento de la infertilidad. Posterior a un ciclo de FIV, es posible realizar una biopsia de los embriones en etapa de blastocisto. El material obtenido, en este caso células del trofoectodermo son posteriormente analizados mediante pruebas moleculares, previas a la transferencia de los embriones con la finalidad de detectar aneuploidías e identificar aquellos embriones cromosómicamente normales o euploides (6,7).

Sin el uso de pruebas genéticas previas a la implantación, los embriones transferidos pueden ser aneuploides y, a pesar de contar con una morfología optima, es posible que no se implanten de forma adecuada, lo que podría ocasionar un ciclo de FIV fallido. Mientras que, en los casos en los que embriones aneuploides se implantaran, podría resultar en la pérdida del embarazo, finalización o, rara vez, un recién nacido con aneuploidías (8).

Idealmente, la decisión sobre el uso de PGT-A se toma después de considerar varios factores clínicos, incluida la edad del paciente y el asesoramiento exhaustivo del paciente sobre los posibles beneficios (9).

A pesar de sus limitaciones, PGT-A a menudo se emplea con el objetivo de mejorar los resultados del embarazo y permitir la selección de embriones para una posterior transferencia en pacientes con infertilidad (10,11).

2.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La PGT-A es una herramienta que permite la selección de embriones euploides, y esta recomendada principalmente para una cohorte distintiva de pacientes entre las que se encuentran: pacientes de edad materna avanzada, pacientes con diagnóstico de falla de implantación recurrente y/o pérdida gestacional recurrente (12).

Sin embargo, su efectividad aún no está clara, especialmente considerando que requiere el sometimiento de los embriones a una técnica invasiva y los altos costos de la prueba. Por lo que la evidencia actualmente disponible es insuficiente para apoyar el PGT-A en la práctica clínica habitual.

2.2. JUSTIFICACIÓN

La evidencia disponible acerca de las ventajas de la realización de PGT-A con respecto a los resultados reproductivos de las pacientes es aún controversial.

Por lo que surge la necesidad de buscar alternativas menos invasivas, de menor costo y enfocadas en mejorar los resultados de las TRA. Una alternativa podría ser, el establecer una asociación entre las características morfológicas embrionarias con los resultados de las pruebas genéticas preimplantacionales para aneuploidías, con la finalidad de optimizar los resultados reproductivos en pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida, principalmente en aquellas con edad materna avanzada.

CAPÍTULO III

3. HIPÓTESIS

En pacientes de edad materna avanzada las características morfológicas de los blastocistos se asocian con la euploidia obtenida de su evaluación por PGT-A.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo principal

Asociar las características morfológicas de los blastocistos analizados por PGT- A con la presencia de aneuploidías en mujeres con edad materna avanzada.

Objetivos secundarios

1. Describir el tipo y factor de infertilidad en las pacientes que se realizaron PGT-A a una edad materna avanzada
2. Reportar la tasa de desarrollo embrionario a blastocisto en pacientes con edad materna avanzada que se sometieron a PGT-A
3. Describir las características morfológicas de los embriones aneuploides y euploides por grupo de edad.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal, con pacientes femeninas que acudieron al Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y que fueron sometidas a tecnologías de reproducción asistida, específicamente ICSI y pruebas de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A), entre el 1 de Marzo del 2019 y el 31 de Agosto del 2022.

El presente estudio fue autorizado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” de la UANL, con el número de registro **GI19-00013**.

Se accedió a la base de datos del Centro Universitario de Medicina Reproductiva donde se obtuvieron los datos de las pacientes que fueron sometidas a ICSI con PGT-A.

Se consideraron elegibles para el presente estudio, pacientes de sexo femenino con una edad igual o mayor a 35 años que fueron sometidas a un protocolo de estimulación ovárica controlada (EOC) para ICSI, y que además se les haya realizado a los embriones obtenidos, pruebas de PGT-A.

Por otro lado, se excluyeron a aquellas pacientes con el diagnóstico de infertilidad por factor masculino severo, antecedente de cirugía ovárica previa, patología

sistémica o endocrinológica crónica, así como aquellas que contaban con expediente clínico con registros incompletos.

Para este estudio, no se realizó cálculo de tamaño de muestra debido a que es un estudio poblacional que incluyó a todas las pacientes que cumplían con los criterios de selección en el intervalo de tiempo previamente mencionado.

Se utilizó la información recabada previamente del expediente clínico de las pacientes seleccionadas que acudieron al servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” para realizar al menos un ciclo de FIV/ICSI, junto a pruebas de diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A).

Para el análisis estadístico las pacientes se estratificaron en 2 grupos de acuerdo con la edad materna, el grupo A incluyó a aquellas pacientes de 35-38 años mientras que el grupo B incluyó pacientes mayores de 39 años. Cada uno de estos se subdividió en dos grupos dependiendo del resultado del PGT-A (embrión euploide y embrión aneuploide). Además, se realizó una segunda subdivisión de acuerdo con la caracterización morfológica de los blastocistos siguiendo los criterios de la Asociación para el estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), la cual fue realizada por la embrióloga titular del Centro Universitario de Medicina Reproductiva.

Entre las variables de estudio se incluyeron la edad materna al inicio del protocolo de estimulación ovárica controlada (EOC), el índice de masa corporal (IMC), número de ovocitos maduros (MII) recuperados, tasa de fertilización, tasa de formación de blastocisto, y resultado del PGT-A.

Para el análisis estadístico los resultados se expresaron como frecuencias y porcentajes en el caso de variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron como medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango intercuartil), previa valoración de la distribución de las variables por medio de la prueba de Kolmogórov-Smirnov.

- Se compararon las variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se compararon grupos por medio de la prueba de T-student y/o U de Mann Whitney para grupos independientes.
- Un valor de $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron usando el software GraphPad Prism versión 8.4.2.

CAPÍTULO VI

6.RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 13 pacientes, quienes cumplieron los criterios de selección, con una media de edad de 37.7 (rango 35-42 años). Se evaluaron los resultados de PGT-A de 43 biopsias de trofoectodermo, las cuales fueron realizadas en embriones en etapa de blastocisto, de los cuales 25 fueron embriones de día 5 y 18 de día 6 de desarrollo embrionario.

Con la finalidad de evaluar el impacto de la edad materna en los resultados reproductivos, las pacientes se categorizaron en 2 grupos a acuerdo a la edad materna al momento de su evaluación.

Por lo que se observó una diferencia significativa ($p=0.003$) al comparar la edad materna de ambos grupos, siendo para el grupo A ($n=8$) de 36.63 ± 0.9 años y para el grupo B de 39.6 ± 1.34 años (Figura 1).

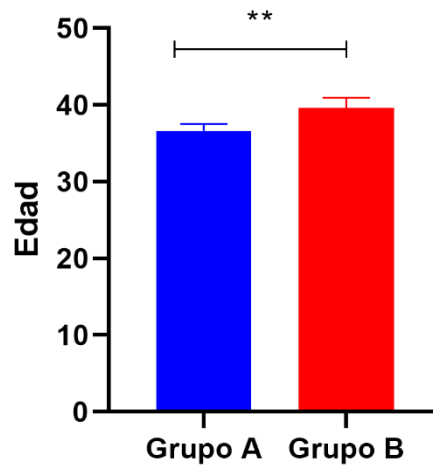


Figura 1. Comparación de edad por grupos

Con relación al IMC de las participantes no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0.8423$), por lo que ambos grupos son comparables con respecto a esta variable (Figura 2).

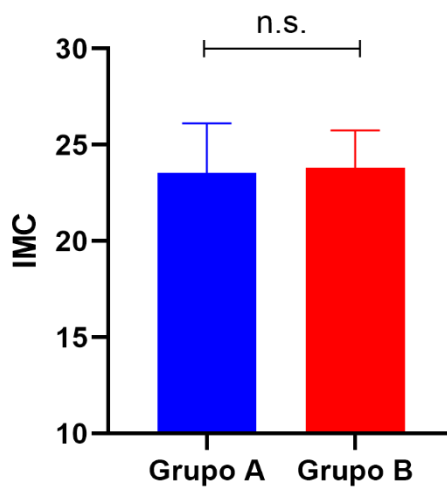


Figura 2. Comparación de IMC por grupo

Con relación a los resultados obtenidos para las TRA (Tabla 1), la media de ovocitos recuperados por ciclo para las pacientes en el grupo A fue de 14.3 mientras que para el grupo B fue de 13.8 óvulos. Específicamente en cuanto al número de ovocitos maduros o en metafase II, fue de 11.1 y 9.8 para los grupos A y B, respectivamente.

En cuanto a la fertilización, esta se evaluó entre 16 y 22 horas post-ICSI, corroborando la presencia de 2 cuerpos polares y 2 pronúcleos. Al comparar las tasas de fertilización normal de ambos grupos (Grupo A=87.9% vs Grupo B=100%) no se encontró una diferencia significativa ($p=0.07$).

De manera similar, la tasa de conversión a blastocisto del Grupo A fue mayor a la del Grupo B=38.0%, sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.21$).

	<i>Grupo A</i>	<i>Grupo B</i>	<i>Prueba</i>	<i>Valor de p</i>
<i>Óvulos</i>	14.3 ± 7.96	13.8 ± 12.3	Welch's t-test	0.94
<i>MII</i>	11.1 ± 5.96	9.8 ± 11.4	Mann-Whitney test	0.27
<i>MII inyectados</i>	10.1 ± 4.32	9.8 ± 11.4	Mann-Whitney test	0.27
<i>Fecundados normales</i>	9.0 ± 4.34	9.40 ± 10.3	Welch's t-test	0.93
<i>% Fec. ICSI</i>	87.9 ± 15.1	100 ± 0	Mann-Whitney test	0.07
<i>D2</i>	7.5 ± 2.98	8.60 ± 10.6	Mann-Whitney test	0.40
<i>% D2</i>	87.8 ± 13.8	85.6 ± 22.1	Mann-Whitney test	0.92
<i>D3</i>	4.0 ± 2.07	5.80 ± 8.53	Mann-Whitney test	0.34
<i>% Div D3</i>	61.1 ± 30	58.8 ± 29.5	Welch's t-test	0.89
<i>% Div D3 (FN)</i>	54.9 ± 29.8	58.8 ± 29.5	Welch's t-test	0.82
<i>D5</i>	4.13 ± 2.42	2.0 ± 1.41	Mann-Whitney test	0.07
<i>% Div D5 (FN)</i>	48.4 ± 17.9	38.0 ± 35.4	Mann-Whitney test	0.21

Tabla 1. Resultados ICSI por grupo

En cuanto a los resultados del PGT-A, de los 43 embriones evaluados, 13 fueron clasificados como euploides, 27 presentaron algún tipo de aneuploidía y en 3 no se obtuvo resultado debido a una cantidad de muestra insuficiente. Posteriormente los resultados se agruparon de acuerdo a la edad materna, no se encontró diferencia significativa ($p=0.99$) en el número de embriones euploides con respecto al grupo de edad de la paciente (Figura 3).

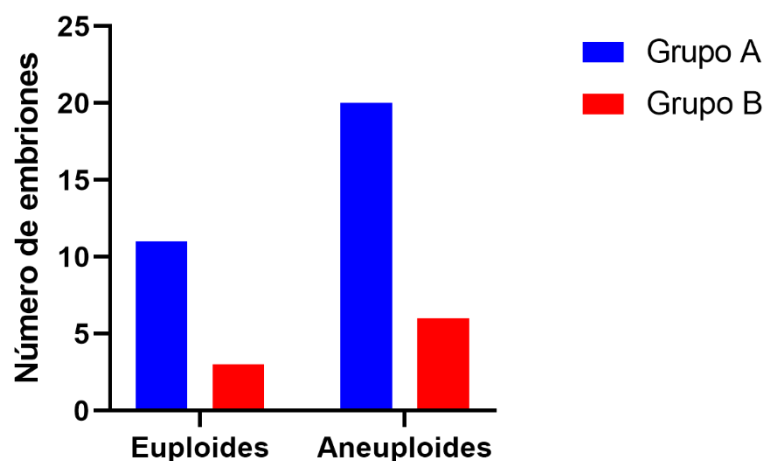


Figura 3. Resultado de PGT-A por grupo de edad

Con respecto a la evaluación morfológica embrionaria, 12 embriones fueron clasificados con una morfología optima “1”, 13 como de buena calidad “2”, 13 de morfología regular “3” y 5 con una morfología deficiente “4”. Posteriormente, para evaluar su impacto con respecto a la edad materna. La clasificación morfológica se reclasifico en solamente dos categorías, la primera incluyo embriones con morfología optima y buena y la segunda incluyo a aquellos embriones de morfología regular y deficiente.

En relación con el objetivo principal de este estudio, la asociación de la morfología embrionaria con los resultados del PGT-A en embriones en etapa de blastocisto, se evidencio una asociación significativa ($p = 0.04$) entre la clasificación morfológica del embrión con la euploidia de los embriones analizados por PGT-A (Figura 4).

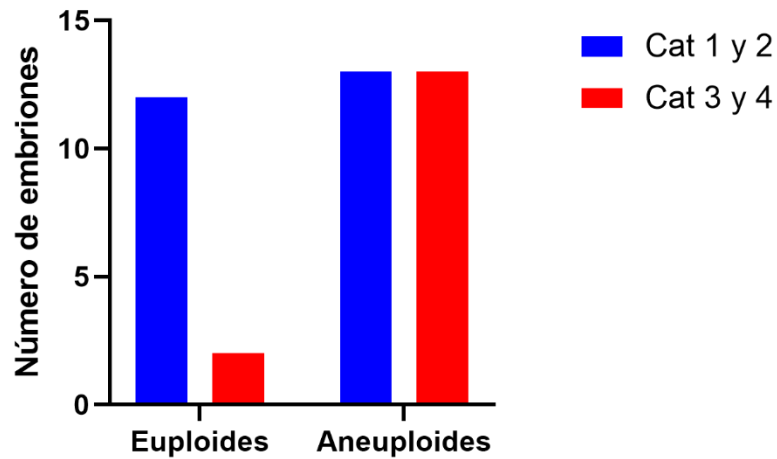


Figura 4. Asociación entre morfología embrionaria y euploidia

Al reagrupar los datos con respecto a los grupos de edad de las pacientes se observó que no hubo una asociación en aquellos que pertenecían al grupo A ($p=0.4290$) mientras que si se evidencio en el Grupo B ($p=0.0119$). El riesgo relativo (RR) para el Grupo A fue de 1.259 con un IC 95% (0.754 - 1.981), mientras que para el grupo B fue de $RR = \infty$ con un IC 95% (2 - ∞).

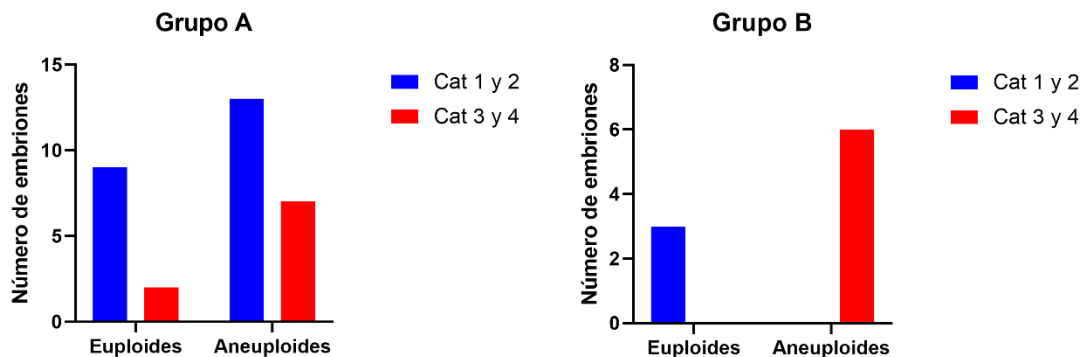


Figura 5. Asociación de la clasificación morfológica del embrión con respecto al resultado de PGT-A por grupo

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

La evaluación morfológica ha sido el método principal para seleccionar los embriones obtenidos por TRA para una posterior transferencia, sin embargo, el estado cromosómico de los embriones cultivados in vitro no se puede determinar con precisión mediante una evaluación morfológica estática o dinámica (13).

La implantación exitosa es el principal atributo relacionado con la calidad embrionaria, y la morfología y el estado de escisión son utilizados para evaluar el potencial de desarrollo embrionario antes de la transferencia uterina (14).

La evaluación precisa del potencial de implantación del embrión se vuelve crucial cuando se trata de mejorar el resultado del embarazo y reducir las complicaciones obstétricas y neonatales. Por otro lado, la apariencia morfológica y la tasa de crecimiento de los embriones, que se pueden observar con técnicas no invasivas, se usan comúnmente como parámetros para juzgar la calidad del embrión.

Sin embargo, el poder predictivo general de estos indicadores es débil; incluso cuando solo se considera la transferencia de embriones de buena calidad, la correlación con el embarazo se mantiene relativamente baja. Por lo tanto, aunque el análisis de división y morfología son técnicas no invasivas para la evaluación de la calidad embrionaria, su aplicación es limitada. Por lo que es necesario

buscar otros indicadores o biomarcadores para estimar con mayor certeza el potencial de implantación (15).

El PGT-A, anteriormente conocido como test de detección genética preimplantacional (PGS), se ha propuesto como un método para la selección de embriones con la finalidad de obtener el mayor potencial de implantación posible (16).

Con las mejoras en los cultivos de blastocistos, la vitrificación de embriones y las técnicas moleculares para evaluar el número de copias de todos los cromosomas, varios estudios clínicos aleatorizados (ECA), realizados en la última década han mostrado una mejora significativa en las tasas de embarazo en curso (OPR) por procedimiento de transferencia de embriones (17, 18).

El objetivo principal del PGT-A es realizar una transferencia embrionaria que maximice el potencial de implantación al mismo tiempo que minimice el riesgo de pérdida gestacional (19).

A pesar de que la aplicación de PGT-A se ha utilizado durante casi 30 años, todavía existe una controversia sobre su eficacia. En 2019, la Comunidad Internacional de Diagnóstico Genético Preimplantacional (PGDIS) publicó una declaración de posición en la que concluyó que el PGT-A mejora las tasas de implantación, embarazo y nacidos vivos (20).

Sin embargo, todavía existe una gran controversia con respecto a la eficiencia de PGT-A. La naturaleza multifacética del PGT-A es una limitación a la hora de interpretar los resultados. Al informar sobre el éxito por ciclo de PGT-A, se debe distinguir entre la eficiencia del diagnóstico y el resultado con respecto a lograr un embarazo que conduzca a un nacido vivo sano (21).

En múltiples estudios se ha evaluado y confirmado la existencia de una relación lineal entre el aumento de la edad materna y la tasa de desarrollo de embriones aneuploides, siendo esta más marcada a partir de los 35 años. Para el análisis de resultados en el presente estudio se realizó una división de las participantes en dos grupos de acuerdo a la edad al inicio del protocolo de EOC: el primer grupo formado por pacientes con una edad de entre 35 a 38 años de edad y un segundo grupo con una edad ≥ 39 años.

Los resultados de este estudio mostraron una cantidad mayor de ovocitos recuperados en el grupo de 35-38 años, en comparación con el grupo de mayor edad, de la misma forma que la proporción de ovocitos MII recuperados por ciclo, sin embargo esta diferencia entre los grupos no fue significativa.

De forma similar la diferencia en la tasa de fertilización normal, así como la tasa de desarrollo embrionario a etapa de blastocisto de día 5 no evidenció una diferencia significativa entre grupos en relación con la edad materna.

A pesar de una mayor tasa de desarrollo de embriones aneuploides en el grupo de mayor edad, esta diferencia no fue significativa al comparar ambos grupos de edad.

Por otro lado, no se encontró una asociación entre la morfología embrionaria y el estado de euploidia sin importar el grupo de edad materna.

Por otro lado, ante una morfología embrionaria clasificada como regular o deficiente se evidencio una asociación estadísticamente significativa con el estado de aneuploidía.

Sin embargo, los resultados de este estudio deben ser tomados con cautela, debido al número limitado de participantes, por lo que son necesarios estudios con un número mayor de participantes que respalden estos resultados.

CAPÍTULO VIII

8.CONCLUSIÓN

A pesar de una correlación existente entre la evaluación morfológica embrionaria con los resultados reproductivos en TRA, se determinó que la morfología de los blastocistos independiente de su capacidad para llegar a un desarrollo embrionario de día 5 y 6 no presentaron una correlación directa con el estado de euploidia, determinando que los resultados del estado de euploidia por el PGT-A no presenta una relación directa con la evaluación de la morfología embrionaria.

Por lo que el uso del PGT-A en pacientes con mayor riesgo de desarrollar embriones con aneuploidías como lo son pacientes con edad materna avanzada podría mejorar en mayor medida la eficacia de los tratamientos de reproducción asistida al evaluar el estado de euploidia embrionaria en comparación con la evaluación morfológica embrionaria, la cual carece de una precisión diagnóstica similar al PGT-A en términos de euploidia a pesar de una morfología embrionaria óptima.

Sin embargo debido al número limitado de participantes, se necesitan más estudios para poder corroborar los resultados obtenidos en este estudio.

CAPÍTULO IX

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004;364(9446):1678–83.
2. Bosch F., Lorincz A., Muñoz N., Meijer C. J. L. M., Shah K. V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* [Internet]. 2002;55(4):244–65.
3. Organization IA for R on CWH. IARC Handbooks of Cancer Prevention. volume 10. Press I, editor. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2005. p 234
4. Ghosh I, Mittal S, Banerjee D, Chowdhury N, Basu P. Study of correlation of cervical epithelial thickness with the grade of colposcopic abnormality. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(3):269–74.
5. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(10):721–8.
6. Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial

- neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2016;132(3):266–71.
7. Follen Mitchell M, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol*. 1998;92(5):737–44.
 8. Jiang Y, Chen C, Li L. Comparison of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision for cervical adenocarcinoma in situ (ACIS): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):1–12.
 9. Castle PE, Murokora D, Perez C, Alvarez M, Quek SC, Campbell C. Treatment of cervical intraepithelial lesions. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;138:20–5.
 10. Organization IA for R on CWH. *Pathology & Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Tavassoli FA, Devilee P, editors. Lyon: IARC Press; 2003.
 11. Perlman SE, Lubianca JN, Kahn JA. Characteristics of a group of adolescents undergoing loop electrical excision procedure (LEEP). *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2003;16(1):15–20.
 12. Prabhu RB. Pregnancy Outcome Following LLETZ. *J Obstet Gynecol India*. 2010;60(2):149–51.
 13. Roa B, Eutimio; Osorio F, Eduardo; Lizana C, Sergio; Herrera Z R. *Revista Chilena De Obstetricia Y Ginecolog*. *Rev Chil Obstet y Ginecol*. 2006;71(1):161–219.
 14. Ayhan A, Boynukalin FK, Guven S, Dogan NU, Esinler I, Usubutun A. Repeat LEEP conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia

- grade 3 and positive ectocervical margins. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105(1):14–7.
15. Jing L, Dan W, Zhunan L, Ying X, Yi C. Residual lesions in uterine specimens after loop electrosurgical excision procedure in patients with CIN. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(4):805–12.
 16. Witt BL, Factor RE, Jarboe EA, Layfield LJ. Negative loop electrosurgical cone biopsy finding following a biopsy diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesion frequency and clinical significance. *Arch Pathol Lab Med*. 2012;136(10):1259–61.
 17. Papalia N, Rohla A, Tang S, Nation J, Nelson G. Defining the short-term disease recurrence after loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *BMC Womens Health*. 2020;20(1):1–6.
 18. Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, Yang XS. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. *Med (United States)*. 2018;97(41).
 19. Moore BC, Higgins R V., Laurent SL, Marroum MC, Bellitt P. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(2):361–8.
 20. Lu CH, Liu FS, Tseng JJ, Shih-Chu Ho E. Predictive factors for residual disease in subsequent hysterectomy following conization for CIN III. *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):284–8.
 21. Chinchilla González, A ; Cerdas Salas, O; Salazar Sandí, A. Persistencia

- de lesión cervical premaligna posterior a conización por LEEP en el Hospital San Juan de Dios en el año 2005. *Rev Centroam Obstet y Ginecol*. 2008;13(12):49–52.
22. Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):250–4.
23. Hanau CA, Bibbo M. The case for cytologic follow-up after LEEP. *Acta Cytol*. 1997;41(3):731–6.
24. Sandweiss L, Thompson A, Natarajan S. Cervical LEEP margin status and post-LEEP Pap smear follow-up. *Int J Gynecol Obstet*. 2008;100(3):284–5.
25. Malapati, R; Chaparala, S; Cejtin HE. Factors Influencing Persistence or Recurrence of Cervical Intraepithelial Neoplasia after Loop Electrosurgical Excision Procedure. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2011;15(3):177–9.
26. Hernández-Alemán FR, Ornelas-Bernal LA, Apresa-García T, Sánchez-Garduño S, Martínez-Rodríguez O A, Hernández-Hernández DM. Motivos de abandono en el proceso de atención médica de lesiones precursoras de cáncer cervicouterino. *Rev invest clín [Internet]*. 2006;58(3):217–27.

CAPÍTULO X

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. Eleazar Isaías Pérez Velázquez

Candidato para el Grado de Subespecialidad en Biología de la
Reproducción Humana

Tesis: Asociación de la morfología embrionaria con el resultado del diagnóstico genético preimplantacional (PGT) en pacientes de edad materna avanzada

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido en Ciudad Constitución, Baja California Sur, el 26 de enero de 1990, hijo de Fernando Pérez Valdéz y María Guadalupe Velázquez de Luna

Egresado de la Universidad Autónoma de Coahuila de la carrera Médico Cirujano y Partero en el año 2016

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León Ginecología y Obstetricia en el año 2021