



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

“CRITERIOS DE MORFOLOGÍA EMBRIONARIA COMO PARÁMETRO DE ÉXITO EN CICLOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN EL HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL”

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DRA. GABRIELA AYALA MONTOYA

DIRECTOR DE TESIS

DR. HÉCTOR SALVADOR GODOY MORALES

ASESOR METODOLÓGICO

DR. DANIEL PASCAL PONTON

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	5
ANTECEDENTES.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
RESULTADOS.....	10
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	19
ANEXOS.....	22

RESUMEN

Introducción.

El principal objetivo de las técnicas de reproducción asistida es identificar un embrión con alto potencial de implantación para así lograr un solo recién nacido sano. Se deben considerar varios aspectos que podrían afectar la selección clínica de embriones en blastocistos euploides. La evaluación morfológica suele ser uno de los parámetros considerados de vital importancia para realizar una transferencia embrionaria en nuestro centro; por lo tanto, buscamos determinar la relación que guarda la graduación morfológica de embriones en día 5 ó 6 de desarrollo con el éxito en las técnicas de reproducción asistida, evaluando la graduación morfológica y su relación con las tasas de embarazo bioquímico, clínico y recién nacidos vivos.

Objetivo.

El objetivo principal de este estudio es evaluar el valor pronóstico de la graduación morfológica y su relación con las tasas de éxito en embarazo bioquímico, clínico y nacidos vivos de acuerdo a los criterios de Gardner y Schoolcraft.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y transversal en el Hospital Ángeles del Pedregal, por lo que se ingresó al expediente clínico para contar con los resultados presentados.

Resultados.

En este estudio obtuvimos dos poblaciones principales, el subgrupo de pacientes en las cuales se realizó transferencia en fresco (n=26) y las pacientes en las que se realizó transferencia embrionaria por desvitrificación (n=61).

En ambos grupos de pacientes (tanto transferencias en fresco como por desvitrificación) se observó un porcentaje acumulado de embarazo clínico del 31.3%, presentándose únicamente tres embarazos que no tuvieron como resultado un recién nacido vivo posterior a presentar un embarazo bioquímico y clínico.

Las transferencias embrionarias de dos embriones, representaron un 58.6% de todas las transferencias realizadas; en cuanto a la calidad embrionaria, los embriones de excelente calidad representaron un 43.1% de todos los embriones transferidos y un 50% de todas las transferencias embrionarias que concluyeron con un recién nacido vivo.

Conclusiones

En este estudio concluimos que la calidad embrionaria excelente (AA) y buena (BB) fue la más prevalente tanto en los ciclos de transferencia embrionaria en fresco y por desvitrificación; así mismo, los embriones de esta calidad fueron los más presentes en las transferencias que dieron lugar a embarazos bioquímicos, clínicos y recién nacidos vivos.

ABSTRACT

Introduction.

The main objective of assisted reproductive techniques is to identify an embryo with a high implantation potential in order to achieve a single healthy newborn. Several aspects that could affect the clinical selection of embryos in euploid blastocysts must be considered. Morphological evaluation is usually one of the parameters considered of vital importance to carry out an embryo transfer in our center; Therefore, we seek to determine the relationship between the morphological grading of embryos on day 5 or 6 of development with the success of assisted reproductive techniques, evaluating the morphological grading and its relationship with the biochemical, clinical and newborn pregnancy rates. alive.

Objective.

The main objective of this study is to evaluate the prognostic value of morphological graduation and its relationship with the success rates in biochemical and clinical pregnancy and live births according to the Gardner and Schoolcraft criteria.

Material and methods

An observational, retrospective and cross-sectional study was carried out at Hospital Ángeles del Pedregal, so the clinical file was entered to have the results sent.

Results.

In this study we obtained two main populations, the subgroup of patients in whom fresh transfer was performed (n = 26) and the patients in whom embryo transfer was performed by devitrification (n = 61).

In both groups of patients (both fresh transfers and devitrification) an accumulated percentage of clinical pregnancy of 31.3% was observed, with only three pregnancies that did not result in a live newborn after presenting a biochemical and clinical pregnancy.

The embryo transfers of two embryos represented 58.6% of all the transfers carried out; Regarding embryo quality, excellent quality embryos represented 43.1% of all transferred embryos and 50% of all embryo transfers that concluded with a live newborn.

Conclusions

In this study, we concluded that excellent (AA) and good (BB) embryo quality was the most prevalent both in fresh embryo transfer cycles and by devitrification; Likewise, embryos of this

quality were the most present in the transfers that gave rise to biochemical, clinical and live newborn pregnancies.

ANTECEDENTES

El objetivo principal de las técnicas de reproducción asistida (TRA) es identificar un embrión con un alto potencial de implantación para lograr un solo nacimiento vivo sano (1).

Todavía existe un considerable desacuerdo con respecto a qué parámetros son útiles para predecir la formación de un blastocisto, su potencial de implantación y el estado de ploidía de los embriones (2)

Se pueden considerar diferentes estrategias para alcanzar este objetivo. Una estrategia implica el cultivo hasta la etapa de blastocisto, lo que permite la autoselección de embriones capaces de proceder a la blastulación (3)

La calidad del embrión siempre se ha considerado un predictor importante del éxito de la implantación y el embarazo y la evaluación morfológica estándar ha sido el enfoque más ampliamente adoptado para la selección de embriones y sigue siendo la estrategia más común (4).

El esquema de parámetros morfológicos de Gardner y Schoolcraft implica grados de expansión junto con la evaluación individual de la masa celular interna (MCI) y trofotodermo. Una mayor calidad general de blastocistos euploides se correlaciona fuertemente con resultados óptimos del embarazo. Por lo tanto, es probable que los grados morfológicos de trofotodermo y la MCI sean parámetros complementarios efectivos a considerar durante la selección de embriones (5).

CALIDAD MORFOLÓGICA Y EUPLOIDIA EMBRIONARIA

Al relacionar la evaluación morfológica embrionaria en embriones euploides se ha demostrado que los embriones euploides calificados como excelentes se asocian con tasas de implantación y embarazo en curso estadísticamente significativamente más altas, en comparación con los embriones euploides calificados como buenos, promedio o malos. Además, los embriones calificados como pobres se asocian con una tasa de aborto espontáneo estadísticamente significativa más alta que los embriones calificados como promedio, buenos o excelentes. De las evaluaciones realizadas la evaluación de la masa celular interna se ha calificado como la de mayor impacto hacia las tasas de embarazo en curso y aborto espontáneo. (6)

En cuanto a la relación que guarda la mejor graduación embrionaria y la ploidia, dos estudios han demostrado que esta aceveración puede ser cierta especialmente en mujeres jóvenes, ya que se ha demostrado que los embriones con buena morfología tienen dos veces más probabilidades de ser euploides que los embriones con mala morfología en mujeres menores de 40 años (7)

Así mismo Lou H. et al demostraron que al tomar únicamente en cuenta la morfología embrionaria, se demostro que los blastocistos euploides de buena calidad tienen tasas de implantación más altas que los blastocistos de mala calidad, de igual modo este aumento solo fue evidente en pacientes menores de 35 años. (8).

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE BLASTOCISTOS

Existen diversos sistemas de clasificación para los blastocistos, pero el método más usado es el de su evaluación de acuerdo a su morfología. Gardner y Schoolcraft (1999) propusieron un sistema de clasificación que tiene en cuenta tres parámetros morfológicos; la expansión del blastocele y la forma tanto de la MCI como la cohesión del TE. Para esta clasificación, dieron una puntuación numérica (1-6) a los blastocistos según su expansión blastocélica y su estado de eclosión (Figura 1), así como las características de la masa celular interna y el trofoectodermo (9). (Figura 2).

El objetivo principal de este estudio es evaluar el valor pronóstico de la graduación morfológica y su relación con las tasa de éxito acuerdo a los criterios de Gardner y Schoolcraft.

DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

Los métodos iniciales para cribar embriones en busca de aneuploidía se realizaron mediante hibridación fluorescente in situ en biopsia de embriones en etapa de escisión (10).

Cuando se inicio el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) con el uso de hibridación genómica comparativa (aCGH) y secuenciación de nueva generación (NGS) para la selección de embriones euploides, para la transferencia embrionaria en fresco, el grado morfológico no fue un predictor confiable de implantación o resultado precoz del embarazo (7).

Yang y col. (11) reclutaron pacientes con buen pronóstico (sin aborto espontáneo previo y <35 años) sometidas a su primer ciclo de FIV; las pacientes que se sometieron a la transferencia

de un solo blastocisto de día 6 después del DGP tuvieron tasas de embarazo clínico y en curso estadísticamente significativamente más altas en comparación con las pacientes cuyos embriones se seleccionaron para la transferencia únicamente en función de su morfología (11).

En general, el DGP permite una disminución en el número de transferencia de embriones, tasas de implantación más altas por transferencia y una tasa más baja de aborto espontáneo una vez que ocurre la implantación para pacientes mayores que se someten a FIV (6).

Se ha demostrado que los parámetros morfológicos de los blastocistos se correlacionan con la tasa de implantación de embriones que no se prueban con DGP (12).

USO DE OTRAS TÉCNICAS UTILIZADAS PARA LA SELECCIÓN EMBRIONARIA

TIME-LAPSE

Recientemente, el monitoreo con el uso de la tecnología de time-lapse se ha introducido como una estrategia no invasiva para la selección de embriones. Esta tecnología, que integra la captura frecuente de imágenes en condiciones de cultivo inalteradas, permite una evaluación morfológica embrionaria más precisa combinada con el análisis del cinético del desarrollo embrionario. A pesar de los estudios llevados a cabo relacionados con el uso de esta tecnología continúa habiendo desacuerdo acerca de cuales parámetros son útiles para predecir la formación de blastocistos, el potencial de implantación y el estado de ploidía de los embriones (13).

A si mismo no se puede omitir el hecho de que no todos los centros de reproducción cuentan con este tipo de tecnología y los que lo utilizan suelen utilizar evaluaciones de acuerdo con sus propios protocolos y procedimientos (14).

Así mismo la mayoría de los algoritmos de predicción de implantación, utilizados por esta herramienta hasta ahora, se han desarrollado sobre una base de datos relativamente pequeños, lo que hace cuestionable su aplicación clínica en la rutina diaria de los laboratorios de reproducción asistida (15)

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se obtuvieron los registros de las pacientes atendidas en la clínica de fertilidad del Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México, desde enero de 2017 hasta septiembre de 2021, utilizando los expedientes del archivo clínico. Los criterios de inclusión fueron pacientes de 20 a 40 años con diagnóstico de infertilidad (primaria o secundaria), de origen endocrino (anovulación), anatómico (uterino o cervical), inexplicada o por factor masculino. Dichas pacientes debían contar con al menos una transferencia embrionaria de blastocistos de día 5 o 6 de desarrollo, se consideraron los ciclos con técnica de fertilización in vitro (FIV) e Inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). Se correlacionó la calificación embrionaria de acuerdo a la clasificación de Gardner y Schoolcraft y la tasa de embarazo bioquímico, clínico y nacidos vivos. Se excluyeron a las pacientes que no cumplían los criterios de inclusión así como pacientes que lograron el embarazo por ovodonación o que contaban con diagnóstico de endometriosis.

Protocolo de estimulación

Se consideraron pacientes con protocolo de análogos de la GnRH tanto de protocolos largos de agonistas, en las cuales se inició el análogo el día 21 del ciclo previo al inicio de la estimulación, así como protocolos con antagonistas, en las que se inició dicho manejo al observar al menos un folículo mayor a 14 mm; en todas las pacientes se inició la estimulación ovárica en día 2 ó 3 y se usó protocolo de estimulación con gonadotropinas, recombinantes urinarias ultra purificadas (Gonal F / Merional). La dosis se estableció en función de las características basales de la paciente, (edad, peso, FSH, hormona Antimülleriana y conteo folicular antral) y se ajustó a partir del sexto día de estimulación en función de los controles ecográficos. La maduración ovocitaria final se realizó 36 horas previas a la punción folicular utilizando HCG urinaria o análogo de GnRH a dosis de 0.2 mg.

Para la recolección de la información y análisis de la misma se utilizó el programa de Microsoft Excel 2020.

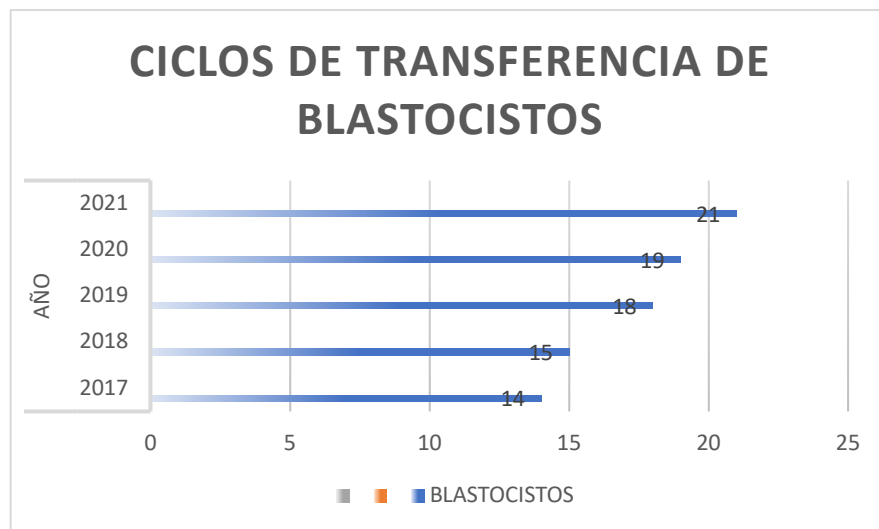
RESULTADOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, se obtuvieron los registros de las pacientes atendidas en la clínica de fertilidad del Hospital Ángeles Pedregal de la Ciudad de México, desde enero de 2017 hasta septiembre de 2021

Se obtuvo una muestra total de 87 pacientes considerando ciclos de transferencia embrionaria en fresco y por desvitrificación.

La distribución por año de estos ciclos fue la siguiente: en el año 2017 se llevaron a cabo 14 (16.3%) ciclos de transferencia de blastocistos, que cumplieron con los criterios de inclusión de este estudio, en el año 2018 fueron 17.2%, en el 2019 fueron 20.6%, por otro lado, en el 2020 fueron 21.8% y por último el mayor porcentaje de ciclos que cumplieron los criterios de inclusión fueron realizados en el 2021, con un 24.1% de los ciclos. (Gráfica 1)

Gráfica 1



Se decidió separar a la población posteriormente de acuerdo en el que se realizó la transferencia embrionaria (en fresco o por desvitrificación).

La muestra de pacientes de ciclos por desvitrificación fue de 61 pacientes, con un rango de edad de 24 a 40 años, con un promedio de edad de 35 años, la edad promedio de los hombres en esta muestra 37 años.

CICLOS DE TRANSFERENCIA POR DESVITRIFICACIÓN

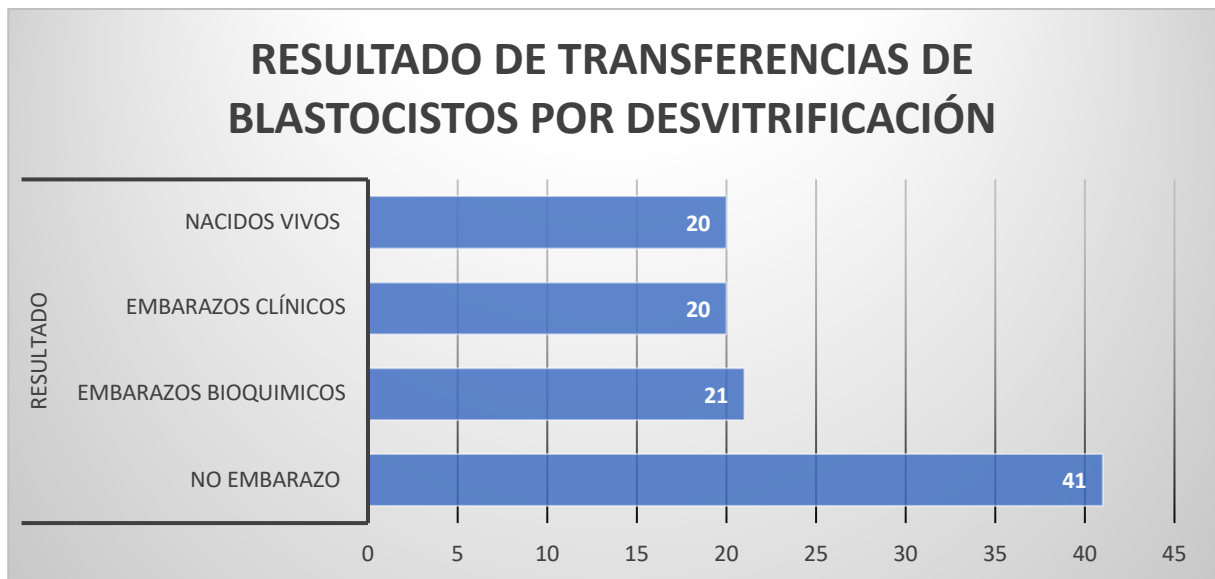
En cuanto a la transferencia embrionaria un 55.7% (n=34) fueron transferencia de dos embriones y el 44.3% (n=27) fueron transferencia de un solo embrión. (Gráfica 2)

Gráfica 2



Se logró un porcentaje de 34.4% de embarazos bioquímicos (n=21) y un 32.7% (n=20) de embarazos clínicos y recién nacidos vivos. Con un porcentaje de pérdida gestacional del 4.8% (n=1). (Gráfica 3)

Gráfica 3



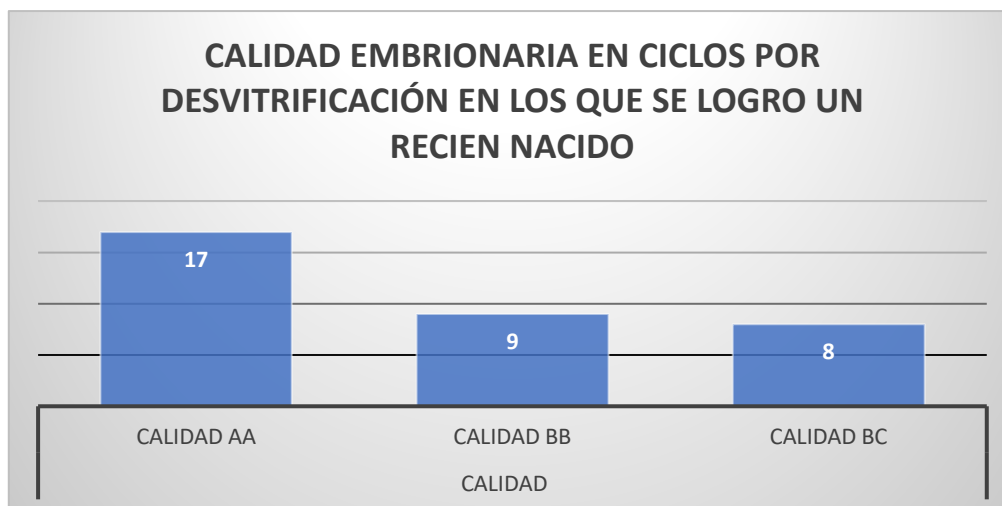
Del total de embriones transferidos en estas pacientes (n=95) el 43.1% (n=41) correspondían a embriones catalogados como de excelente calidad (AA), mientras que el 30% (n=28) correspondían a embriones de calidad moderada (BB) y el 27% (n= 26) fueron de mala calidad. (Gráfica 4).

Gráfica 4



En cuanto a las pacientes en las que se logro obtener un recién nacido vivo en este grupo de población se observo que los embriones de excelente calidad (AA) fueron los más frecuentes con un 50% (n=17), el segundo lugar en frecuencia correspondio a los embriones de calidad buena con un 26.4% (n=9) y por último los embriones de mala calidad fueron los menos prevalentes con un 23.6% (n=8). (Gráfica 5).

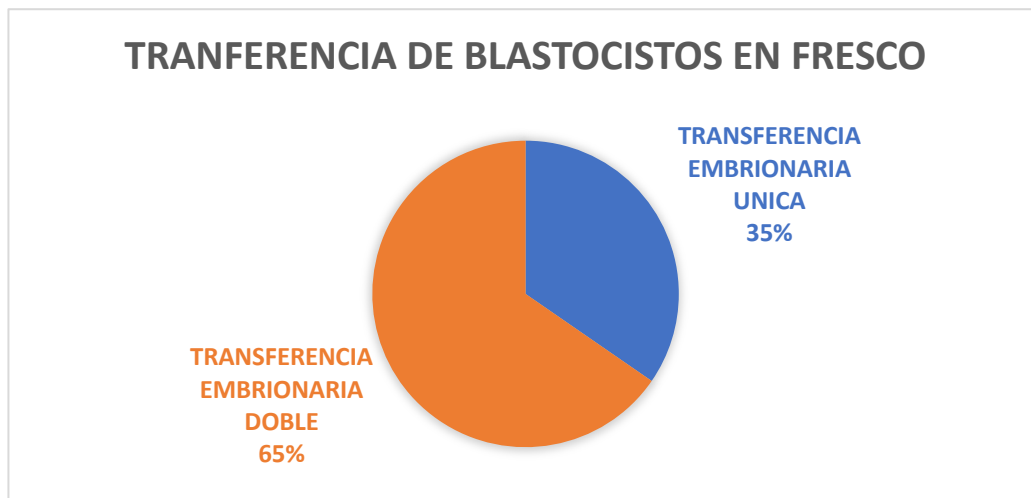
Gráfica 5



Por otro lado, la muestra de pacientes con ciclos de transferencia embrionaria en fresco fue de 26 pacientes, con un rango de edad de 27 a 40 años, con un promedio de edad de 35 años, la edad promedio de los hombres en esta muestra 38 años.

En cuanto a la transferencia embrionaria un 65% (n=17) fueron transferencia de dos embriones y el 35% (n=9) fueron transferencia de un solo embrión. (Gráfica 6)

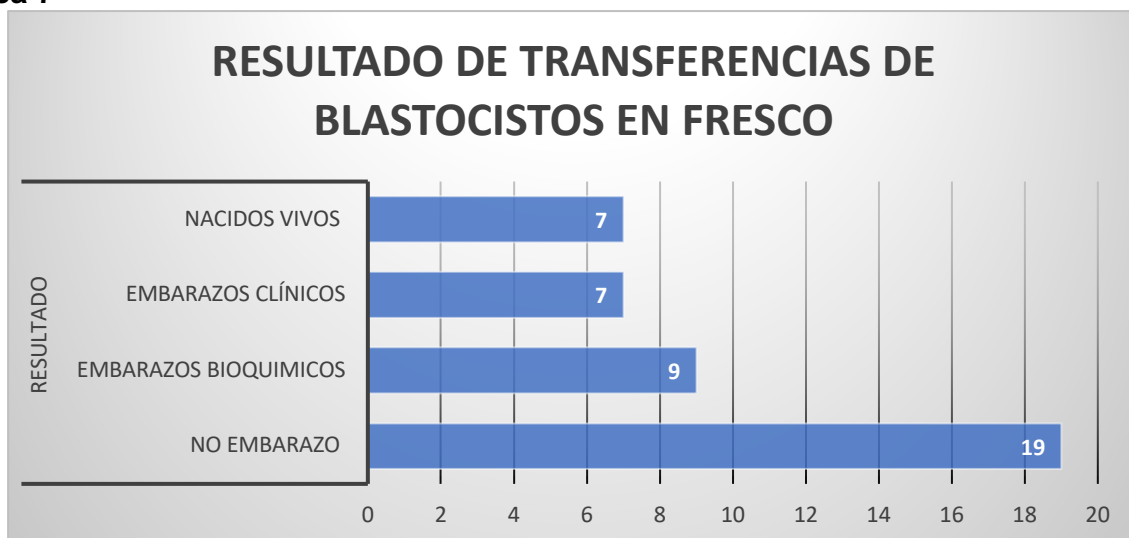
Gráfica 6



Se logró un porcentaje de 34.6% de embarazos bioquímicos y clínicos (n=9), con un 26.9% (n=7) de recién nacidos vivos; con un porcentaje de pérdida gestacional del 22.3% (n=2).

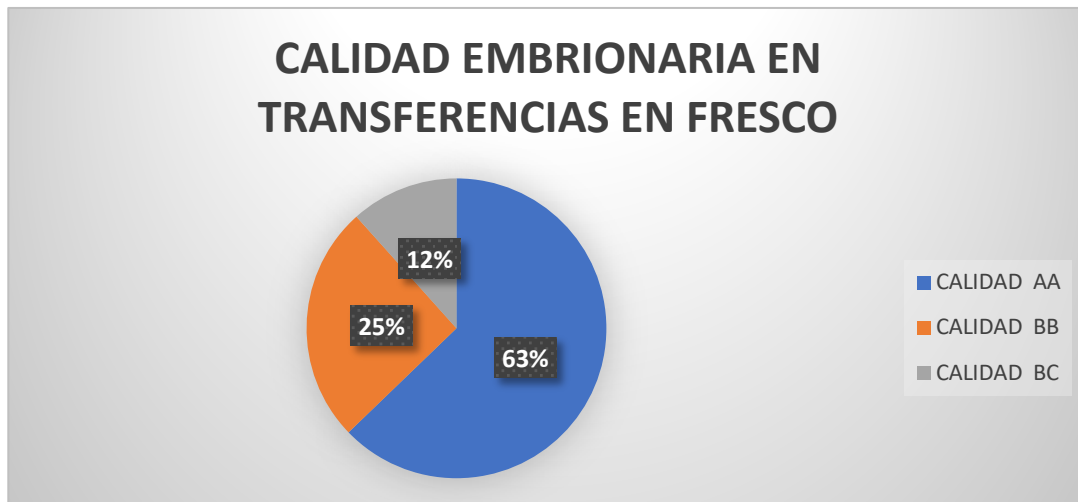
En cuanto a la transferencia embrionaria un 65.3% (n=17) fueron transferencia de dos embriones y el 34.6% (n=9) fueron transferencia de un solo embrión. (Gráfica 7)

Gráfica 7



Del total de embriones transferidos en estas pacientes (n=43), el 63% (n=27) correspondían a embriones catalogados como de excelente calidad (AA), mientras que el 25% (n=11) correspondían a embriones de calidad moderada (BB) y el 12% (n= 5) fueron de mala calidad. (Gráfica 8)

Gráfica 8



En cuanto a las pacientes en las que se logro obtener un recién nacido vivo, al igual que en las pacientes en las que se realizo transferencia por desvitrificación se observo que los embriones de excelente calidad (AA) fueron los más frecuentes con un 91% (n=11), el segundo lugar en frecuencia correspondio a los embriones de calidad buena con un 9% (n=1), mientras que no hubo embriones de mala calidad en este subgrupo de pacientes. (Gráfica 9)

Gráfica 9



DISCUSIÓN

Con las mejoras en las técnicas de cultivo in vitro, ha habido un cambio constante en la práctica para transferir embriones en la etapa de blastocisto (16).

Como se puede advertir en los resultados presentados, las transferencias embrionarias en estadio de blastocisto han ido en incrementando en la Clínica de Reproducción asistida del Hospital Ángeles del Pedregal.

Según ECA individuales, la mejor evidencia de una mayor probabilidad de nacidos vivos después de la transferencia de blastocistos frescos en comparación con los embriones en etapa de escisión existe en pacientes con buen pronóstico (definido por factores como la edad, el número de intentos fallidos anteriores, la respuesta ovárica y el número de pacientes y la calidad de los embriones (17). En este estudio el promedio de edad de las mujeres incluidas en este estudio fue de 35 años en ambos grupos, con un rango de edad desde los 24 hasta los 40 años.

En este estudio obtuvimos dos poblaciones principales, el subgrupo de pacientes en las cuales se realizó transferencia en fresco (n=26) y las pacientes en las que se realizó transferencia embrionaria por desvitrificación (n=61). Observando una mayor tendencia a realizar transferencia por desvitrificación.

La FIV sin transferencia de embriones frescos, por lo tanto, con transferencia de embriones congelados-descongelados solamente (estrategia congelar todo), se utiliza cada vez más en la práctica clínica en mujeres que se someten a FIV en un intento por aumentar sus posibilidades de embarazo (18).

En ambos grupos de pacientes (tanto transferencias en fresco como por desvitrificación) se observó un porcentaje acumulado de embarazo clínico del 31.3%, presentándose únicamente tres embarazos que no tuvieron como resultado un recién nacido vivo posterior a presentar un embarazo bioquímico y clínico.

Tanto en los ciclos de transferencia en fresco como en los de desvitrificación se encontró que en la mayoría de los casos se decide realizar una transferencia de dos embriones, esto representando un 58.6% de todas las transferencias realizadas, lo cual podría deberse en esencia a la edad de las pacientes.

Se determinó que se decidió en la mayoría de estas pacientes, la transferencia embrionaria fue de embriones de excelente calidad, representando un 43.1% de los embriones

transferidos, siendo los embriones de calidad buena y mala calidad los de menor representación en estas pacientes.

Del mismo modo, en las pacientes en las cuales se obtuvo un recién nacido vivo, fue más frecuente la transferencia de embriones de buena calidad, representando un 50% de los embriones en este subgrupo.

CONCLUSIONES

En este estudio concluimos que la calidad embrionaria excelente (AA) y buena (BB) fue la más prevalente tanto en los ciclos de transferencia embrionaria en fresco y por desvitrificación; así mismo, los embriones de esta calidad fueron los más presentes en las transferencias que dieron lugar a embarazos bioquímicos, clínicos y recién nacidos vivos.

Como conclusiones secundarias observamos que con el paso del tiempo se ha ido incrementando la transferencia embrionaria en estados más tardíos del desarrollo (día 5 ó 6 de desarrollo) vs. Día 2 ó 3 de desarrollo, esto pudiendo ser reflejo de las mejoras en las condiciones de laboratorio y específicamente de cultivo embrionario.

Así mismo concluimos que tanto en los grupos de transferencia en fresco como en los de desvitrificación se ha optado por una transferencia de dos embriones vs. Transferencia de un solo embrión, esto probablemente asociado al incremento en la edad de las pacientes sometidas a ciclos de reproducción asistida.

Por último, es de vital importancia comentar las limitaciones de este estudio; las cuales fueron principalmente que al tratarse de un estudio retrospectivo se dependía del registro correcto en el expediente clínico de las variables aquí presentadas.

Por otro lado, las fortalezas que presenta este estudio es que puede fungir como base para continuar un estudio de mayor extensión temporal y por ende de mayor impacto, al contar con una población mayor de estudio.

BIBLIOGRAFÍA

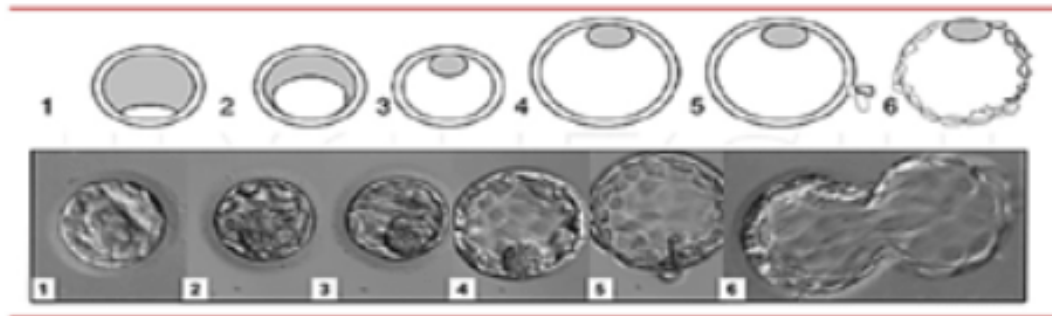
1. Cimadomo D, Delgado A, Fabozzi G, Gallego RD, Minasi MG, Rienzi L, et al. (2019). Time of morulation and trophectoderm quality are predictors of a live birth after euploid blastocyst transfer: a multicenter study. *Fertil Steril*;112(6), 1080–93.
2. Gardner DK, Meseguer M, Rubio C, Treff NR. (2015). Diagnosis of human preimplantation embryo viability. *Hum Reprod Update*; 21:727–747
3. Forman EJ, Franasiak JM, Goodman LR, Juneau CR, Morin SJ, Neal SA, et al. (2018). Preimplantation genetic testing for aneuploidy is cost-effective, shortens treatment time, and reduces the risk of failed embryo transfer and clinical miscarriage. *Fertil Steril*; 110(5): 896–904.
4. Gardner DK, Lane M, Meldrum DR, Schlenker T, Schoolcraft WB. (1999). Blastocyst culture and transfer: analysis of results and parameters affecting outcome in two in vitro fertilization programs. *Fertil Steril.*;72(4):604–9.
5. Yu Y, Zhang XW, Zhao YY. (2018). Overall blastocyst quality, Trophectoderm grade, and inner cell mass grade predict pregnancy outcome in Euploid blastocyst transfer cycles. *Chin Med J.*;131(11):1261–7.
6. Irani M, Reichman D, Robles A, Melnick A, Davis O, Zaninovic N, Xu K, Rosenwaks Z. (2017). Morphologic grading of euploid blastocysts influences implantation and ongoing pregnancy rates. *Fertil Steril*;107(3):664-670. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.11.012. Epub 2017 Jan 6. PMID: 28069172.
7. Abramov, Rina & Antes, Ran & Kuznyetsov, Valeriy & Zaver, Shirin & Balakier, Hanna & Madjunkova, Svetlana & Librach, Clifford. (2017). Morphological blastocyst grade is not a determinant for implantation of euploid embryos. Conference: 16th International Conference on Preimplantation Genetic Diagnosis (PGDIS). At: Valencia.

8. Lou H, Li N, Guan Y, Zhang Y, Hao D, Cui S. (2021). Association between morphologic grading and implantation rate of Euploid blastocyst. *J Ovarian Res.* Jan 23;14(1):18. doi: 10.1186/s13048-021-00770-8. PMID: 33485390; PMCID: PMC7827997.
9. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, Stevens J, Gutiérrez-Mateo C, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe MG, Wells D. (2011). The relationship between blastocyst morphology, chromosomal abnormality, and embryo gender. *Fertil Steril*; 95(2):520-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.04.003. Epub 2010 May 26. PMID: 20537630.
10. Fritz MA. (2008). Perspectives on the efficacy and indications for preimplantation genetic screening: where are we now? *Hum Reprod*; 23: 2617–21.
11. Yang Z, Liu J, Collins GS, Salem SA, Liu X, Lyle SS, et al. (2012). 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*; 5:24.
12. Van den Abbeel E, Balaban B, Ziebe S, Lundin K, Cuesta MJ, Klein BM, et al. (2013). Association between blastocyst morphology and outcome of single-blastocyst transfer. *Reprod Biomed Online*;27:353–61.
13. Kaser DJ, Racowsky C. (2014). Clinical outcomes following selection of human preimplantation embryos with time-lapse monitoring: a systematic review. *Hum Reprod Update*; 20:617–631.
14. Campbell A, Fishel S, Bowman N, Duffy S, Sedler M, Thornton S. (2013). Retrospective analysis of outcomes after IVF using an aneuploidy risk model derived from time-lapse imaging without PGS. *Reprod Biomed Online*; 27:140–146.
15. Petersen BM, Boel M, Montag M, Gardner DK. (2016). Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on day 3. *Hum Reprod*;31(10):2231–44. DOI:101093/humrep/dew188.

16. Neuhausser, W.M., Vaughan, D.A., Sakkas, D. *et al.* Non-inferiority of cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in poor prognosis IVF patients (PRECiSE trial): study protocol for a randomized controlled trial. (2020). *Reprod Health* **17**, 16 <https://doi.org/10.1186/s12978-020-0870-y>
17. Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro RA, Alvarez SC, Blake D. (2016). Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*; 6:CD002118.
18. Barnhart KT. (2014). Introduction: are we ready to eliminate the transfer of fresh embryos in in vitro fertilization? *Fertil Steril*; 102:1–2.

ANEXO 1

Figura 1



1.- Blastocisto temprano:

Blastocelo representa menos de la mitad del volumen del embrión.

2.- Blastocisto:

Blastocelo ocupa más de la mitad del volumen del embrión.

3.- Blastocisto completo

El blastocelo llena el embrión por completo.

4.-Blastocisto expandido

El blastocelo es más grande que el embrión temprano y la zona pelúcida empieza a adelgazarse.

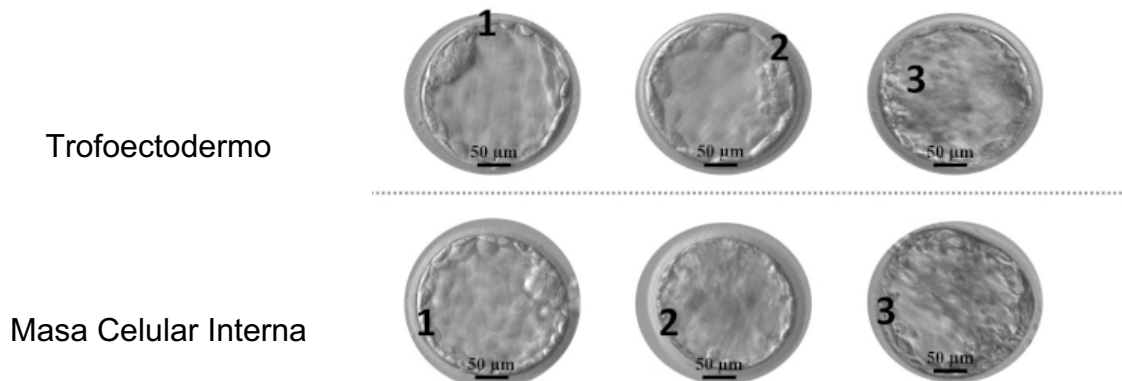
5.- Blastocisto en eclosión:

Células del trofocotodermo (TE) han comenzado a herniarse

6.- Blastocito eclosionado:

El blastocisto ha escapado completamente de la zona pelúcida.

Figura 2



Trofo

A: Muchas células forman un epitelio cohesivo

B: Pocas células forman un epitelio suelto

C: Pocas células grandes lateralizadas.

Masa Celular linterna

A: Empaquetado con muchas celdas

B: Células agrupadas libremente.

C: Células no identificables.