Artículo original
Ginecol Obstet Mex 2023; 91 (2): 100-108.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i2.8276

Repetición de la biopsia ante una falla en la amplificación

Repeat biopsy in case of amplification failure.

Anna Calull-Bagó,[1] María Teresa Izaguirre-Hernández,[1] Alejandra Victores-Monroy,[2] Isabela Martínez-Robles,[2] Claudia González-Ortega,[3] Antonio Martín Gutiérrez-Gutiérrez[1,3]

Resumen

OBJETIVO: Analizar los posibles factores asociados con las fallas en la amplificación, los desenlaces de la euploidia y clínicos entre los embriones con repetición de la biopsia y los de una sola (grupo control).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo y multicéntrico de análisis de biopsias de blastocistos practicadas en 22 centros de reproducción asistida (noviembre 2017 a febrero 2022). Se analizaron 4,106 blastocistos procedentes de 1,007 ciclos de ICSI con prueba genética para aneuplidias previa a la implantación. En los blastocistos reportados con falla en la amplificación se analizó el Centro donde se practicó la biopsia, el día en que ésta se tomó, la calidad embrionaria y la incidencia de complicaciones durante el procedimiento. Los resultados se compararon con la prueba genética para aneuploidias previa a la implantación y los desenlaces clínicos entre los embriones con repetición de la biopsia y el grupo control.

RESULTADOS: En el 96.0% (3,942) de los embriones se obtuvo resultado y en el 4.0% (n = 164) se reportó falla en la amplificación. La biopsia se repitió en las 99 fallas en la amplificación y se obtuvo resultado en el 83.8% de los casos. Las tasas de euploidia fueron similares entre embriones con repetición de la biopsia y los controles (34.9 en comparación con 39.7%; $p > 0.05$). El Centro fue el único factor que mostró diferencias en las tasas de falla en la amplificación ($p < 0.05$). No se observaron diferencias en el día de la biopsia o la calidad embrionaria. Las tasas de embarazo (51.0 en comparación con 58.3%), implantación (63.9 en comparación con 61.5%) y aborto (16.9 en comparación con 28.6%) fueron similares entre embriones con una sola biopsia o repetición de ésta, respectivamente.

CONCLUSIONES: El Centro fue el principal factor que influyó en las fallas en la amplificación. Las tasas de euploidia y los desenlaces clínicos no difirieron entre el grupo control y los embriones con repetición de la biopsia; por consiguiente, se recomienda repetir la biopsia en los embriones con falla en la amplificación.

PALABRAS CLAVE: Falla en la amplificación; PGT-A; repetición de la biopsia; blastocisto.

Abstract

OBJECTIVE: To analyze possible factors associated with amplification failures, euploidy and clinical outcomes between repeat and single biopsy embryos (control group).

MATERIALS AND METHODS: Retrospective multicenter study involving 4,106 blastocysts from 1,007 ICSI cycles with preimplantation genetic testing for aneuploidy performed by next generation sequencing. In case of DNA amplification failure, the IVF center where biopsies were performed, the day of biopsy, the embryo quality and the incidence of complications during biopsy were analyzed. Preimplantation genetic testing for aneuploidy results and clinical outcomes were compared between re-biopsied embryos and the control group.

[1] Directora del laboratorio de Vida Genetics
Vida Genetics, León, Guanajuato. [2]Vida Instituto de Reproducción Humana del Noroeste, Tijuana, Baja California.
[3] Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida, León, Guanajuato.

Recibido: octubre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia
Anna Calull Bagó
a.calull@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Calull-Bagó A, Izaguirre-Hernández MT, Victores-Monroy A, Martínez-Robles I, González-Ortega C, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Repetición de la biopsia ante una falla en la amplificación. Ginecol Obstet Mex 2022; 91 (2): 100-108.

RESULTS: Of the 4,106 blastocysts included in this study, 96.0% (3,942) obtained a result while 4.0% (164) had an amplification failure. Ninety-nine embryos with amplification failure were re-biopsied and 83.8% resulted in an informative diagnosis. Euploidy rates were equivalent between re-biopsied and control blastocysts (34.9% vs 39.7%, P>0.05). The only factor significantly affecting the amplification failure rates was the IVF center. No differences were observed between biopsy days or embryo quality. Pregnancy (51.0% vs 58.3%), implantation (63.9% vs 61.5%) and miscarriage rates (16.9% vs 28.6%) were similar between single and repeat biopsied embryos, respectively.

CONCLUSIONS: The centre was the main factor influencing amplification failures. Euploidy rates and clinical outcomes did not differ between the control group and repeat biopsied embryos; therefore, repeat biopsy is recommended for embryos with amplification failure.

KEYWORDS: Amplification failure; PGT-A; Repeat biopsy; Blastocyst.

ANTECEDENTES

La prueba genética previa a la implantación se utilizó, inicialmente, a principios del decenio de 1990, con el propósito de evitar la trasmisión de enfermedades genéticas con herencia ligada al cromosoma X.[1] Posteriormente, al comprobarse la relación de las aneuploidias con los pobres desenlaces reproductivos en los ciclos de fertilización in vitro en pacientes de edad avanzada,[2,3] la prueba genética preimplantacional se empezó a utilizar como herramienta de tamizaje cromosómico para evitar la trasferencia de embriones aneuploides y mejorar los desenlaces de los ciclos de fertilización in vitro.[4]

Todas las técnicas disponibles hoy en día para practicar una prueba genética preimplantacional para aneuploidias permiten analizar los 23 pares de cromosomas; todas comparten el mismo paso inicial. Este consiste en la lisis de las células tomadas en la biopsia seguida de una amplificación del ADN procedente de estas células para conseguir una cantidad de ADN suficiente para poder llevar a cabo el estudio. No obstante, cuando no se logra obtener el ADN embrionario para practicar la prueba genética preimplantacional para aneuploidias se denomina falla en la amplificación.

Se han descrito posibles factores que pueden contribuir a esa falla con resultados contradictorios: calidad embrionaria, el día de la biopsia, cantidad de células obtenidas en la biopsia, cantidad de pulsos de láser utilizados para la biopsia y la técnica utilizada.[5-9]

El objetivo de este estudio fue: analizar los posibles factores asociados con las fallas en la amplificación y los desenlaces de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias de los embriones en los que se repitió la biopsia. Además, evaluar los desenlaces clínicos de sus transferencias en comparación con los embriones a los que solo se les realizó una biopsia (grupo control).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y multicéntrico de análisis de biopsias de blastocistos practicados en 22 centros de reproducción asistida (noviembre 2017

a febrero 2022). Se analizaron 4,106 blastocistos procedentes de 1,007 ciclos de ICSI con prueba genética preimplantacional para aneuploidias que se practicaron a 771 parejas (edad materna media: 35.9 ± 6.1, límites de edad 18 y 49 años). Todas las biopsias practicadas en los diferentes centros se enviaron al laboratorio de genética en donde se llevó a cabo la prueba genética preimplantacional para aneuploidias mediante secuenciación masiva siguiendo la metodología descrita.[10]

Los posibles diagnósticos de los embriones analizados fueron: *1)* euploide: se detectó el número esperado de cromosomas (46) y no se detectaron ganancias o pérdidas de material genético; *2)* aneuploide: se detectó una cantidad anormal de cromosomas o un exceso (duplicación) o falta (deleción) de material genético; *3)* mosaico: se detectaron cromosomas con una cantidad intermedia de copias; *4)* falla en la amplificación: no fue posible obtener un resultado a partir de la muestra recibida. Se reportó una falla en la amplificación cuando después de la amplificación del ADN y posterior electroforesis de los productos de la amplificación, no se observó una banda fluorescente en el gel de agarosa (ausencia de ADN procedente del embrión).

Las parejas con reporte de falla en la amplificación decidieron, conjuntamente con su médico, repetir o no la biopsia tomada al embrión. En los casos en que se decidió repetir la biopsia, los embriones se desvitrificaron, se volvió a tomar la biopsia, volvieron a vitrificarse y a analizar. Los que se diagnosticaron euploides se consideraron idóneos para la transferencia uterina.

De los blastocistos que dieron lugar a falla en la amplificación, se analizaron los siguientes parámetros: *1)* día de la biopsia (5, 6 o 7); *2)* centro de reproducción asistida donde se tomó la biopsia*; 3)* calidad embrionaria y *4)* incidencia de complicaciones y observaciones reportadas por los embriólogos durante la biopsia.

Para el estudio de los centros se analizaron los desenlaces de los siete que tomaron biopsias de embriones (centros 1 al 7) y se agruparon los de menos biopsias tomadas en un solo grupo (otros centros). Para el estudio de la calidad embrionaria, los embriones se clasificaron en tres grupos (buena, regular y mala) con base en la clasificación de Gardner y Schoolcraft.[11] Por último, para analizar la incidencia de complicaciones durante la biopsia en los embriones que resularon con falla en la amplificación, se revisaron todos los comentarios que los embriólogos registraron en el formulario de la biopsia embrionaria y se clasificaron en: *1)* relacionados con la calidad de la biopsia o embrión; *2)* relacionados con complicaciones durante el *tubing*; y *3)* los que incluyeron la calidad afectada de la biopsia o embrión además de problemas durante el *tubing*.

Además, se evaluaron los desenlaces clínicos de las transferencias de los embriones en los que se repitió la biopsia y se compararon con un grupo control. Éste incluyó la cohorte de embriones transferidos con repetición de la biopsia y vitrificados una sola vez. Se obtuvo la tasa de embarazo bioquímico (total de transferencias con fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica humana mayor de 5 mUI/mL entre la cantidad total de transferencias practicadas), la tasa de implantación (cantidad de sacos gestacionales con latido fetal entre la cantidad total de blastocistos transferidos) y la tasa de aborto (porcentaje de embarazos clínicos que espontáneamente se abortaron antes de la semana 12 de gestación entre el total de embarazos obtenidos).

Para evaluar diferencias estadísticamente significativas se utilizó ANOVA en las variables continuas y χ^2 en las variables categóricas. Todos los análisis estadísticos se procesaron en el programa IBM SPSS Statistics versión 24. Las diferencias se consideraron significativas cuando la p fue menor de 0.05.

https://doi.org/10.24245/gom.v91i2.8276

RESULTADOS

La prueba genética preimplantacional para aneuploidias se practicó en 4,106 blastocistos. De 3,942 (96.0%) embriones se obtuvo un resultado y 164 (4.0%) dieron lugar a una falla en la amplificación. De los embriones con resultado, el 39.7% se diagnosticaron euploides, el 53.6% aneuploides y el 6.7% mosaicos. **Figura 1**

De los 164 embriones con falla en la amplificación, se repitió la biopsia en el 60.4% (99/164). De estos, en el 83.8% (83/99) de los casos se logró obtener un resultado mientras que el 16.2% (16/99) permanecieron sin éste. Los diagnósticos de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias de los 83 embriones en que se logró obtener un resultado fueron: 34.9% (29/83) euploides, 57.8% (48/83) aneuploides y 7.2% (6/83) mosaicos (**Figura 1**). No se encontraron diferencias significativas en los reportes de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias entre el grupo control (con una sola biopsia) y los embriones en los que se repitió la biopsia (p = 0.065).

Al analizar las tasas de falla en la amplificación por centro se observó una gran variabilidad con un valor mínimo de 2.2% en el centro 3 hasta un 9.5% en el centro 7. Los centros 1, 2, 3 y 4 tuvieron tasas de falla de amplificación por debajo de la media (3.7, 2.6, 2.2 y 2.7% respectivamente), mientras que los centros 5, 6, 7 y el grupo de otros centros, reportaron una tasa superior a la media (6.2, 4.9, 9.5 y 6.6%, respectivamente). Esto coincidió con que los centros 1, 2, 3 y 4 fueron los laboratorios que tomaron la biopsia a mayor cantidad de embriones, excepto en el

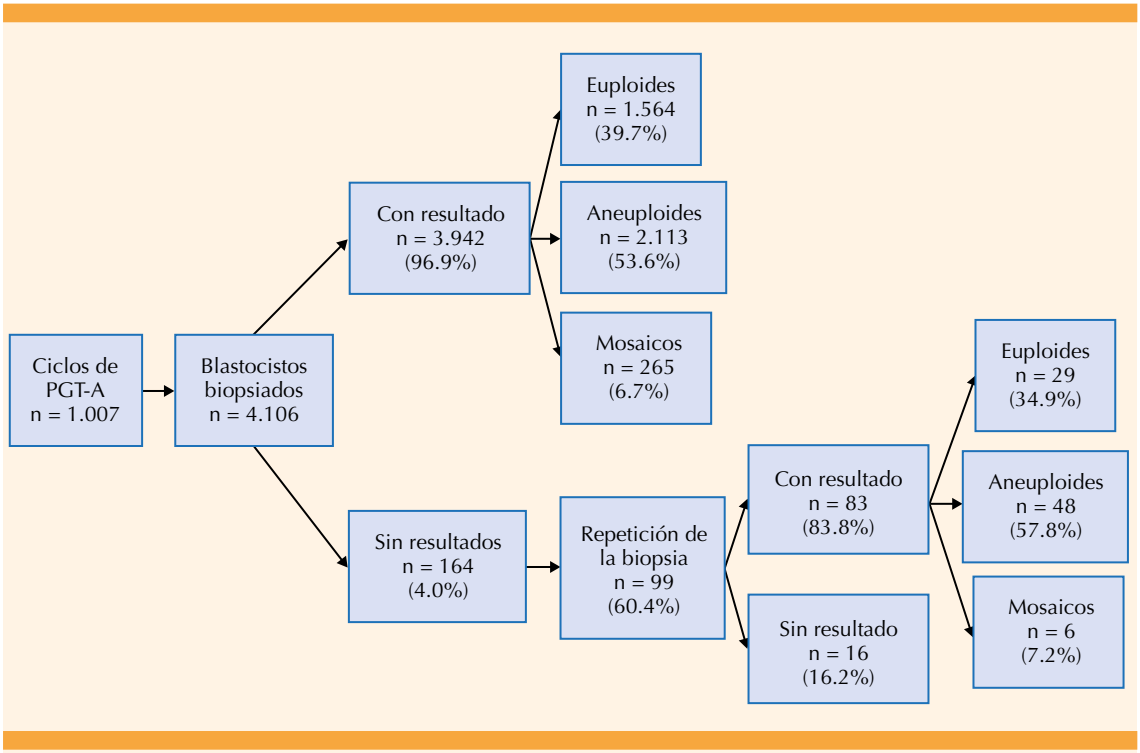


Figura 1. Ciclos con prueba genética para aneuploidias previos a la implantación, blastocistos analizados, reportes de la prueba y embriones con repetición de la biopsia.

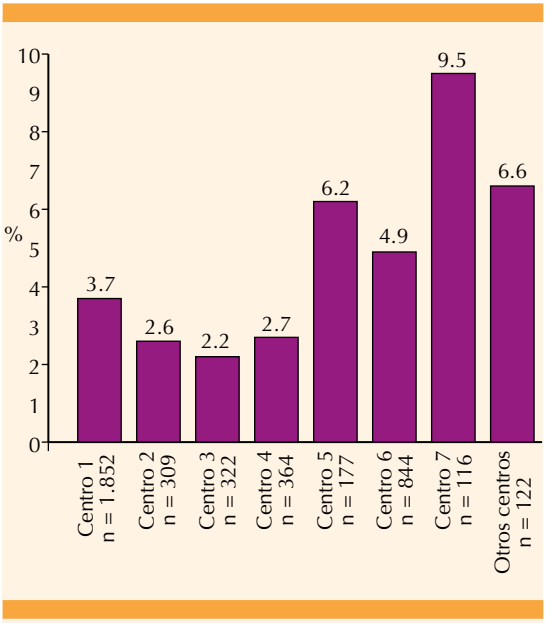


Figura 2. Tasas de falla en la amplificación por centro en los que se tomaron las biopsias embrionarias. n = total de blastocistos biopsiados.

centro 6, que se encuentra en segundo lugar en la frecuencia de embriones analizados. Las diferencias observadas en las tasas de falla en la amplificación entre centros fueron significativas (p = 0.045).

Se evaluó la correlación entre la morfología de los 4,106 blastocistos incluidos en este estudio y los resultados de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias. La tasa de euploidia fue del 50.1, 46.0 y 30.1% en los grupos de buena, regular y mala calidad, respectivamente. La proporción de blastocistos con falla en la amplificación fue muy similar entre los diferentes grupos de calidad, sin diferencias significativas (p = 0.372). **Figura 3**

Tampoco se observaron diferencias significativas en la tasa de falla en la amplificación observadas por el día en que se tomó la biopsia. La tasa de falla en la amplificación del total de embriones a los que se tomó biopsia en día 5 fue del 3.9% (117/3,030), en día 6 del 4.2% (43/1,022) y en día 7 del 7.4% (4/54) (**Figura 4**). En día 7, el porcentaje de falla fue ligeramente superior, aunque la diferencia en comparación con los días 5 y 6 de biopsia no fue significativa (p = 0.363). Quizá esto se debió a que en este grupo hubo menos cantidad de embriones comparada con los otros dos días de biopsia. De los 164 embriones que dieron lugar a una falla en la amplificación, a 117 (71.3%) la biopsia se tomó en día 5, 43 (26.2%) en día 6 y 4 (2.4%) blastocistos en día 7 (7.4%).

Se revisaron las observaciones y los comentarios de los embriólogos en los formularios de biopsia embrionaria en los embriones que dieron como resultado falla en la amplificación. De los 164 embriones, en 112 (68.3%) los embriólogos no reportaron ningún comentario por lo que, aparentemente, no hubo complicación durante la biopsia del blastocisto, mientras que en 52 (31.7%) de los embriones escribieron algún comentario en referencia a la biopsia. El 71.2% (37/52) de los comentarios hicieron referencia a la calidad de la biopsia o del embrión, como por ejemplo: células oscuras, blastocisto vacuolado, biopsia disgregada, pocas células, etc. El 19.2% (10/52) de los comentarios hicieron referencia a complicaciones durante el *tubing*, por ejemplo: *tubing* regular o no se observó la biopsia durante el *tubing*. Por último, en el 9.6% (5/52) de los casos, los comentarios mencionaron problemas con el *tubing* además de calidad subóptima de la biopsia o blastocisto.

De los 29 embriones euploides obtenidos después de repetir la biopsia, 13 fueron desvitrificados y transferidos: 11 en transferencias de un único embrión y 2 en una transferencia doble. Las tasas de embarazo (7/12, 58.3%), de implantación (8/13, 61.5%) y de aborto (2/7, 28.6%) de los embriones euploides con repetición de la biopsia no difirieron de los embriones euploides

https://doi.org/10.24245/gom.v91i2.8276

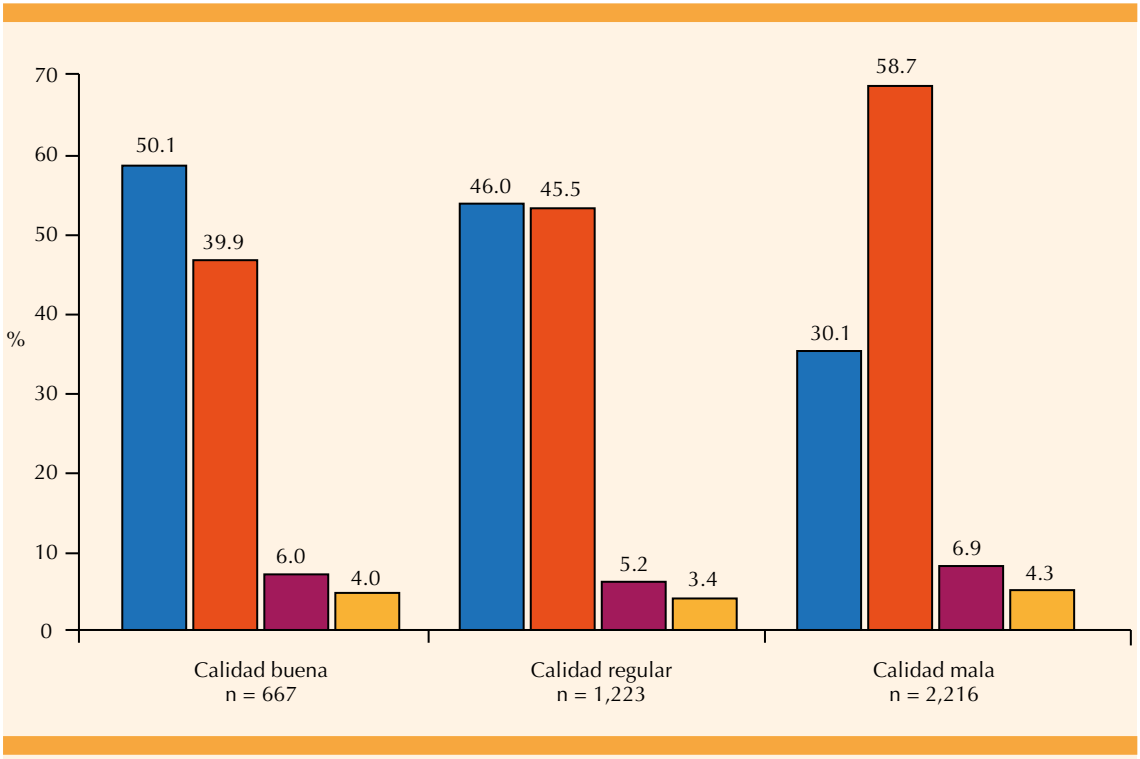


Figura 3. Reportes de la prueba genética previa a la implantación para aneuploidias en función de la calidad morfológica de los 4,106 blastocistos analizados. Azul: tasa de euploidia, naranja: tasa de aneuploidia, gris: tasa de mosaicismo, amarillo: tasa de falla en la amplificación. Calidad embrionaria representada en 3 grupos: buena (3, 4, 5 y 6 AA, AB o BA), regular (3, 4, 5, o 6 BB, AC o CA) y mala (<3BB).

del grupo control, con biopsia y vitrificación únicas (51.0%, 63.9%, y 16.9% respectivamente) (**Cuadro 1**). Hasta la fecha hay cuatro nacidos vivos sanos de embriones con repetición de la biopsia y un embarazo en curso. No se reportaron complicaciones obstétricas ni perinatales.

DISCUSIÓN

Las tasas de falla en la amplificación reportadas en la bibliografía van del 2 al 6%.[12-17] No obstante, las causas por las que se originan esas fallas aún no se conocen con exactitud.

En cuanto a la variabilidad entre centros y embriólogos, en un estudio de Capalbo y colaboradores[5] se analizaron las tasas de falla en la amplificación de 7 embriólogos procedentes de 3 centros de reproducción asistida. Ellos mencionan que no se observaron diferencias entre operadores; sin embargo, la tasa de falla en la amplificación de uno de ellos fue tres veces superior al resto. En este trabajo, en la mayoría de los casos se observaron menores tasas de falla en la amplificación en los laboratorios en los que se tomó la biopsia a mayor cantidad de blastocistos y que, por lo tanto, tienen más experiencia.

Hoy en día se sabe que la morfología es el principal factor predictor de euploidia y de potencial de implantación y de embarazo.[11] Sin embargo, existe una proporción nada despreciable de blastocistos de excelente buena calidad que pueden ser aneuploides (43.6 y 60.9%, respectivamente)

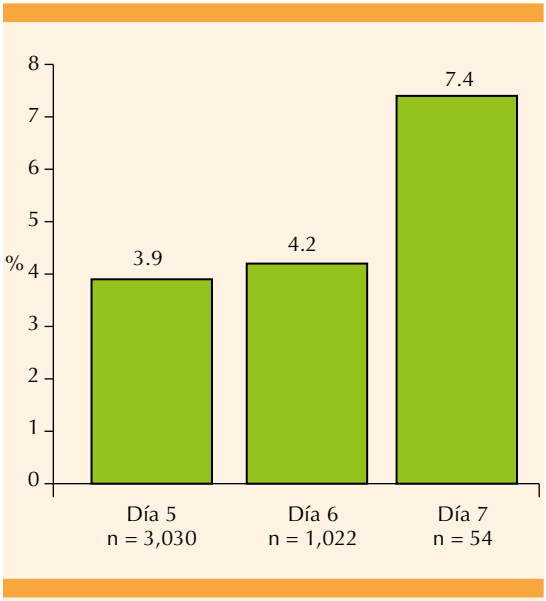


Figura 4. Tasas de falla en la amplificación en función del día en que se realizó la biopsia embrionaria.

así como embriones de mala calidad que pueden llegar a ser euploides (25.5%).[18] En nuestro estudio, como era de esperar, se obtuvo una mayor tasa de euploidia (50.1%) en los embriones con buena calidad embrionaria mientras que en los de calidad regular y mala fue menor (46.0 y 30.1%, respectivamente). A pesar de ello no se observaron diferencias significativas en las tasas de amplificación en embriones de distintas calidades, lo que fue un hallazgo de este ensayo. Sin embargo, Cimadomo y colaboradores[8] también obtuvieron los mismos resultados. En su estudio, la calidad morfológica de los blastocistos no se correlacionó con el riesgo de falla en la amplificación, lo que sugiere que las células obtenidas de embriones de mala calidad contienen ADN íntegro que justifica su biopsia.

También en el estudio de Cimadomo[8] observaron una mayor tasa de fallas en la amplificación en la biopsia de embriones en día 5 bajo la premisa de menor cantidad de células en el trofoectodermo comparada con los blastocistos de día 6 y 7. No obstante, un año después, Neal y colaboradores publicaron una investigación en la que no observaron diferencias en función del día de la biopsia en una muestra mucho mayor de blastocistos analizados.[19] De la misma manera que Neal, en este trabajo, las tasas de falla en la amplificación fueron similares entre los diferentes días de biopsia con una tendencia a una mayor tasa de fallas en los embriones con toma de biopsia en día 7.

Hasta donde pudimos saber, este es el primer estudio que analiza los comentarios y observa-

Cuadro 1. Reportes clínicos de las transferencias de embriones euploides con repetición de la biopsia comparados con los del grupo control (con una sola biopsia y vitrificación) (biopsiados y vitrificados una sola vez)

	Biopsia única de blastocistos (grupo control)	Repetición de biopsia	Valor de p
Total de embriones transferidos	663	13	NA
Total de transferencias Única Doble Triple	498 338 155 5	12 11 1 0	NA
Tasa de embarazo (%) Resultado positivo-transferencia	51.0 (254/498)	58.3 (7/12)	0.407
Tasa de implantación (%) Embriones implantados/transferidos	63.9 (424/663)	61.5 (8/13)	0.531
Tasa de aborto (%) Abortos-desenlaces positivos	16.9 (43/254)	28.6 (2/7)	0.109

https://doi.org/10.24245/gom.v91i2.8276

ciones de los embriólogos durante el proceso de biopsia embrionaria. De los 164 embriones con falla en la amplificación, en el 31.7% de los casos se reportó alguna complicación. La mayoría de los comentarios hicieron referencia a una calidad subóptima del embrión o de las células biopsiadas con células disgregadas, oscuras o pegajosas. Estos comentarios podrían considerarse mejores predictores de las fallas en la amplificación que la calidad embrionaria basada en la morfología o el día de la toma de la biopsia.

Uno de los factores que sí parece ser determinante para obtener mayor o menor cantidad de embriones sin resultado, es la cantidad de células a las que se toma biopsia. En la publicación de Capalbo[5] observaron que los embriones que resultaron con falla en la amplificación tenían una media de células con biopsia inferior en comparación con los embriones con resultado (2.1 en comparación con 7.5 células, respectivamente).

En otro estudio llevado a cabo por Zhang y colaboradores[7] también encontraron una relación entre la cantidad de células con biopsia y la tasa de falla en la amplificación. En sus resultados reportaron una tasa de falla en la amplificación del 14% cuando la biopsia de trofoectodermo era de 1 sola célula mientras que esta tasa fue inferior al 2% cuando se tomó biopsia de 5 o más células. En nuestro estudio no fue posible analizar la cantidad de células a las que se tomó la biopsia en relación con la tasa de falla en la amplificación porque no se dispuso del dato en todas las biopsias. Tomando en cuenta lo anterior existe la posibilidad que los embriones con falla en la amplificación en los que no se registró ninguna complicación durante la biopsia, tuvieran una baja cantidad de células.

La tasa de euploidia (34.9%) obtenida en los embriones en los que se repitió la biopsia no difirió del grupo control (39.7%), en concordancia con investigaciones previas,[12,14,17] lo que demuestra que repetir la biopsia no afecta los reportes de la prueba genética preimplantacional para aneuploidias.

En sincronía con lo asentado en la bibliografía, también fue posible reafirmar que repetir la biopsia no afecta los desenlaces clínicos en los embriones euploides y transferidos, con tasas de implantación y de embarazo muy similares al grupo control.[20] En nuestro estudio, la tasa de aborto fue ligeramente superior a la del grupo control (28.6 en comparación con 16.9%); sin embargo, esta tasa se calculó a partir de 7 embarazos de los que 2 abortaron. Es necesario revisar este dato con una mayor muestra de embarazos procedentes de embriones con repetición de la biopsia.

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, los datos disponibles relacionados con las fallas en la amplificación siguen siendo limitados. Este trabajo aporta nueva información de las posibles causas y factores asociados con los embriones sin resultado en la prueba genética preimplantacional para aneuploidias. En este estudio, el principal factor asociado con la tasa de fallas en la amplificación fue el centro en donde se tomó la biopsia. Además, una calidad subóptima de la biopsia o del proceso de *tubing* pueden afectar adversamente la tasa de resultados informativos. Puesto que las tasas de euploidia y desenlaces clínicos no difirieron del grupo control, se recomienda repetir la biopsia de los embriones sin resultado.

REFERENCIAS

1. Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML. Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. Nature 1990; 344 (6268): 768-70. https://doi.org/10.1038/344768a0
2. Navot D, Drews MR, Bergh PA, Guzman I, Karstaedt A, Scott Jr RT, et al. Age-related decline in female fertility is not due to diminished capacity of the uterus to sustain embryo

implantation. Fertil Steril 1994; 61 (1): 97-101. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56459-0

3. Dyban A, Freidine M, Severova E, Cieslak J, Ivakhnenko V, Verlinsky Y. Detection of aneuploidy in human oocytes and corresponding first polar bodies by fluorescent in situ hybridization. J Assist Reprod Genet 1996; 13 (1): 73-78. https://doi.org/10.1007/BF02068874
4. Harton GL, Harper JC, Coonen E, Pehlivan T, Vesela K, Wilton L. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD. Hum Reprod 2011; 26: 25-32. https://doi.org/10.1093/humrep/deq230
5. Capalbo A, Ubaldi FM, Cimadomo D, Maggiulli R, Patassini C, Dusi L, et al. Consistent and reproducible outcomes of blastocyst biopsy and aneuploidy screening across different biopsy practitioners: a multicentre study involving 2586 embryo biopsies. Hum Reprod 2016; 31 (1): 199-208. https://doi.org/10.1093/humrep/dev294
6. Neal SA, Franasiak JM, Forman EJ, Werner MD, Morin SJ, Tao X, et al. High relative deoxyribonucleic acid content of trophectoderm biopsy adversely affects pregnancy outcomes. Fertil Steril 2017; 107 (3): 731-736. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.11.013
7. Zhang S, Luo K, Cheng D, Tan Y, Lu C, He H, et al. Number of biopsied trophectoderm cells is likely to affect the implantation potential of blastocysts with poor trophectoderm quality. Fertil Steril 2016; 105 (5): 1222-27. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.01.011
8. Cimadomo D, Rienzi L, Romanelli V, Alviggi E, Levi-Setti PE, Albani E, et al. Inconclusive chromosomal assessment after blastocyst biopsy: prevalence, causative factors and outcomes after re-biopsy and re-vitrification. A multicenter experience. Hum Reprod 2018; 33 (10): 1839-46. https://doi.org/10.1093/humrep/dey282
9. Herrero Grassa L, Cascales Romero L, Ortiz Salcedo JA, Aparicio González M, Ten Morro J, Bernabeu Pérez R. Does the trophectoderm biopsy technique affect the result of the genetic analysis in PGT-A cycles? Hum Reprod Abstract book 2019; 34 (Supplement 1): 0-248 i111
10. Calull A, Coyotecatl C, Piña RE, Cancino P, González C, Gutiérrez AM. Análisis del mosaicismo en blastocistos mediante secuenciación masiva: cromosomas afectados y relación con la edad materna. Reproducción (México) 2020; 11: 1-8. https://doi.org /10.24245/rmmr.v11id.4037
11. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. Fertil Steril 2020; 73 (6): 1155-58. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(00)00518-5
12. Brower M, Hill D, Danzer H, Surrey M, Ghadir S, Chang W, et al. 'No diagnosis' embryos after PGS should not be discarded: rebiopsy and reanalysis demonstrate the majority are euploid. Fertil Steril 2014; 102: e31. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.114
13. Zhang S, Tan K, Gong F, Gu Y, Tan Y, Lu C, et al. Blastocysts can be rebiopsied for preimplantation genetic diagnosis and screening. Fertil Steril 2014; 102: 164-45. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.09.018
14. Kaing A, Kroener L, Brower M, HIll D, Danzer H, Barritt J. Rebiopsy and preimplanation genetic screening (PGS) reanalysis demonstrate the majority of originally 'no diagnosis' embryos are euploid with comparable pregnancy rates. Fertil Steril 2015; 104: e277. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.869
15. Swain JE, Schoolcraft WB, Katz-Jaffe M. Dual trophectoderm biopsy on the same blastocyst does not impair clinical outcomes. Fertil Steril 2015; 104: e186. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.07.577
16. Lee H, McCulloh DH, Olivares R, Goldstein-Tufaro A, McCaffrey C, Grifo J. Live births after transfer of rebiopsy and revitrification of blastocyst that had 'no diagnosis' following trophectoderm biopsy. Fertil Steril 2016; 106: e164. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.483
17. Neal SA, Forman EJ, Juneau CR, Morin J, Molinaro T, Sun L, et al. Rebiopsy and preimplantation genetic screening (PGS) reanalysis for embryos with an initial non-diagnostic result yields a euploid result in the majority of cases. Fertil Steril 2017;108: e276. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.07.821
18. Capalbo A, Rienzi L, Cimadomo D, Maggiulli R, Elliott T, Wright G, et al. Correlation between standard blastocyst morphology, euploidy and implantation: an observational study in two centers involving 956 screened blastocysts. Hum Reprod 2014; 29 (6): 1173-181. https://doi.org/10.1093/humrep/deu033
19. Neal SA, Sun L, Jalas 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): 2103-109. https://doi.org/10.1007/s10815-019-01550-6
20. Bradley CK, Livingstone M, Traversa MV, McArthur SJ. Impact of multiple blastocyst biopsy and vitrification-warming procedures on pregnancy outcomes. Fert Steril 2017; 108 (6): 999-1006. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.013

https://doi.org/10.24245/gom.v91i2.8276