

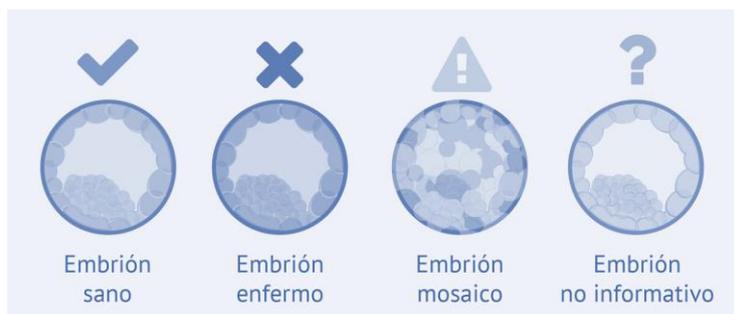


Universidad de Oviedo  
*Universidá d'Uviéu*  
University of Oviedo

## MÁSTER UNIVERSITARIO DE BIOLOGÍA Y TECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

# “SITUACIÓN ACTUAL DE LOS EMBRIONES MOSAICOS”

---



AUTORA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER:

**María Àngels Serra Moyá**

TUTORA:

**María Fernández Díaz**

**Julio 2020**

## AGRADECIMIENTOS

Tras finalizar estos intensos meses de dedicación al máster y al presente trabajo no puedo hacer más que agradecer a todas las personas que han hecho todo esto posible, tanto profesional como personalmente.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias a mi tutora, María Fernández Díaz, directora de la Clínica Ergo y responsable del departamento de Reproducción Asistida, por apoyarme el tema del trabajo cuando te lo propuse, y por tu paciencia y disponibilidad, a pesar de tener trabajo las 24 horas del día y de lo difícil que lo ha puesto esta situación actual.

En segundo lugar, y uno de los agradecimientos más importante, a Elena Díaz Rodríguez, coordinadora y profesora del máster. Gracias por estar para y por nosotros las 24 horas del día, por comprendernos y hacer todo lo posible para que estemos a gusto en el máster y en Asturias. En definitiva, agradecer tu entrega y dedicación, y ser más que una profesora cuando ha sido necesario.

También debo agradecer a mis compañeras/os de este máster por hacer de esta experiencia, una experiencia inolvidable. En Mallorca siempre habrá una casa para todos y cada uno de vosotros. Pero especial mención a mis dos compañeras, amigas y vecinas de Fuertes Acevedo, Noelia y Ángela, por echarme una mano cuando me han surgido dudas, por darme ánimos cuando me he venido abajo y por acompañarme durante toda esta etapa. Sois las que le habéis dado sentido a esta maravillosa etapa, sin vosotras esto no hubiera sido lo mismo.

Por supuesto, especial agradecimiento a mi familia (mamá, papá, Paula) por vuestro apoyo en todas mis decisiones y los ánimos cuando más lo he necesitado, haciéndome ver que todo esfuerzo tiene su recompensa. Sin vosotros todo esto no hubiera sido posible. Gracias de todo corazón.

También agradecimiento infinito a mi pareja, Miquel, por tu paciencia y compañía a pesar de la distancia, por estar siempre ahí, aunque sea detrás de una cámara. Por aguantar mis infinitos agobios y creer en mi incluso cuando ni yo misma lo hacía. Por ser un pilar en mi vida.

Y, finalmente, a toda esa familia y amigas que os habéis preocupado por mi durante toda esta etapa de mi vida. Sobre todo, a mi abuela y mi madrina por hacerme esa visita junto a mis padres, fue una dosis de energía muy buena. Y, finalmente, a mi perrita Ona por saludarme durante las videollamadas.

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** El mosaicismo embrionario se ha convertido en un fenómeno de gran interés en los últimos años; no obstante, se trata de un tema muy controvertido por su potencial viabilidad. En muchas clínicas de reproducción, los embriones mosaicos no se consideraban para la transferencia en los tratamientos de FIV debido a los posibles riesgos asociados con la presencia de anomalías cromosómicas en mosaico. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que algunos embriones mosaicos tienen la capacidad de desarrollo.

**OBJETIVO(S):** Esta revisión tiene como objetivo analizar los resultados de los estudios publicados entre 2017 y 2020 sobre la transferencia de embriones mosaicos. También se compararán los resultados con los embriones euploides, se analizarán las tasas de las diferentes categorías de mosaicismo y las prácticas actuales en las clínicas de reproducción asistida.

**MÉTODOS DE BÚSQUEDA:** La situación actual de los embriones mosaicos se determinó mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva a través de la base de datos *PubMed*. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda fueron las siguientes: *embryonic mosaicism, euploid/aneuploid embryo, mosaic embryo, mosaicism and IVF or ART, implantation and mosaic embryos, y transfer and mosaic embryos*. Se revisaron los artículos relevantes escritos en inglés y español publicados desde enero de 2017 hasta diciembre de 2020.

**RESULTADOS:** El análisis de los estudios ha mostrado que los embriones mosaicos tienen un potencial de implantación menor y una mayor tasa de aborto que los euploides, pero que una minoría tiene la capacidad de dar lugar a recién nacidos sanos. Se ha visto que tanto el tipo de aneuploidía involucrada en el mosaicismo como su extensión también influyen en los resultados clínicos. No obstante, pocas las clínicas de reproducción asistida han realizado transferencias de embriones mosaicos debido a la falta de un protocolo estandarizado.

**CONCLUSIÓN:** Los resultados obtenidos sugieren que los embriones mosaicos deben considerarse como una tercera categoría entre los embriones euploides y aneuploides ya que se ha demostrado su potencial viabilidad. Sin embargo, aún existe cierta incertidumbre entre los centros de reproducción asistida respecto a la transferencia de embriones mosaicos, por lo que se necesita más investigación para obtener un enfoque estandarizado.

**Palabras clave:** Mosaicismo embrionario / embrión diploide/aneuploide / blastocisto / trofoectodermo / masa celular interna / test genético preimplantacional de aneuploidías / resultado clínico / manejo clínico / clínica de fecundación *in vitro*

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** Embryonic mosaicism has become a phenomenon of great interest in recent years; however, it is a highly controversial issue due to its potential viability. In many reproductive clinics, mosaic embryos were not considered for transfer in IVF treatments due to the possible risks associated with the presence of mosaic chromosomal abnormalities. However, recent studies have shown that some mosaic embryos have developmental potential.

**OBJETIVE(S):** This review aims to analyze the results of studies published between 2017 and 2020 for the transfer of mosaic embryos. The results will also be compared with euploid embryos and the rates of the different categories of mosaicism and current practices in assisted fertilization clinics will be analyzed.

**SEARCH METHODS:** The current situation of mosaic embryos was determined via a thorough literature search through the PubMed database. The keywords used in the search were as follows: embryonic mosaicism, euploid/aneuploid embryo, mosaic embryo, mosaicism and IVF or ART, implantation and mosaic embryos, and transfer and mosaic embryos. Relevant articles written in English and Spanish and published from January 2017 up to December 2020 were reviewed.

**OUTCOMES:** Analysis of studies has shown that mosaic embryos have a lower implantation potential and a higher abortion rate than euploid embryos, but that a minority conduce to the birth of healthy newborns. Both the type of aneuploidy involved in mosaicism and its extent has also been shown to influence clinical outcomes. However, few assisted reproduction clinics have performed mosaic embryo transfers due to the lack of a standardized protocol.

**CONCLUSION:** The results obtained suggest that mosaic embryos should be considered as a third category between euploid and aneuploid embryos since their potential viability has been demonstrated. However, there is still some uncertainty among assisted reproduction centers regarding mosaic embryo transfer, so more research is needed to obtain a standardized approach.

**Key words:** Embryonic mosaicism / diploid/aneuploid embryo / blastocyst / trophoctoderm / inner cell mass / preimplantation genetic testing for aneuploidy / clinical outcome / clinical management / *in vitro* fertilization clinics

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
CONCEPTOS .....	1
MECANISMOS MOLECULARES QUE CONTRIBUYEN AL MOSAICISMO EMBRIONARIO .....	3
ORÍGENES DE LOS MECANISMOS .....	5
<i>Origen paterno</i> .....	5
<i>Origen materno</i> .....	5
FACTORES DE RIESGO .....	6
PREVALENCIA .....	6
CONSECUENCIAS DEL MOSAICISMO PARA EL DESARROLLO EMBRIONARIO .....	7
POSIBILIDADES DIAGNÓSTICAS .....	9
IMPACTO DEL MOSAICISMO EMBRIONARIO EN LOS RESULTADOS DE LA FIV .....	12
MANEJO CLÍNICO .....	14
<b>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS .....</b>	<b>17</b>
HIPÓTESIS .....	17
OBJETIVOS .....	17
<b>MATERIALES Y METODOLOGÍAS .....</b>	<b>18</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>20</b>
RESULTADOS CLÍNICOS Y COMPARACIÓN CON EL GRUPO CONTROL .....	20
RESULTADOS CLÍNICOS TRAS LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS PARA ANOMALÍAS QUE PODRÍAN LLEGAR A TÉRMINO .....	23
SEGUIMIENTO DE LOS EMBARAZOS TRAS LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS .....	24
PARÁMETROS DEL MOSAICISMO QUE AFECTAN EL RESULTADO CLÍNICO .....	25
PRÁCTICAS ACTUALES CON EMBRIONES MOSAICOS EN LAS CLÍNICAS DE REPRODUCCIÓN .....	31
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>49</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>FIGURA 1. TIPOS DE MOSAICISMO QUE AFECTAN A EMBRIONES EN ETAPAS PREIMPLANTACIONALES. PARA CADA GRUPO, LAS DESVIACIONES DE LA DIPLOIDÍA SE INDICAN CON EL NÚMERO DE HOMÓLOGOS MATERNO O PATERNO EXTRA O PERDIDOS. ADAPTADO DE MCCOY, R.C. (2017) <sup>4</sup>.</b>	2
<b>FIGURA 2. TIPOS DE MOSAICISMO EN BLASTOCISTOS SEGÚN EL LINAJE CELULAR AFECTADO. LAS CÉLULAS EUPLOIDES SE REPRESENTAN EN AZUL Y LAS CÉLULAS ANEUPLOIDES EN MARRÓN. ADAPTADO DE VERA-RODRÍGUEZ, M. (2017) <sup>12</sup>.</b>	3
<b>FIGURA 3. DIFERENTES MECANISMOS QUE CONDUCEN A LA MALA SEGREGACIÓN DE LOS CROMOSOMAS EN HUMANOS. PARA CADA FIGURA HAY DOS CROMOSOMAS DIFERENTES, EL CROMOSOMA NEGRO ES DE ORIGEN PATERNO Y EL BLANCO ES DE ORIGEN MATERNO. (A) SEGREGACIÓN ADECUADA DE LOS CROMOSOMAS DURANTE LA MITOSIS. (B) EVENTO MITÓTICO DE NO DISYUNCIÓN EN UN CROMOSOMA PATERNO. (C) EVENTO DE RETRASO EN LA ANAFASE QUE INVOLUCRA UN CROMOSOMA PATERNO. (D) EVENTO DE RESCATE TRISÓMICO QUE INVOLUCRA UN CROMOSOMA PATERNO. (E) EVENTO DE ENDOREPLICACIÓN QUE INVOLUCRA UN CROMOSOMA PATERNO. (F) EVENTO DE RESCATE TRISÓMICO CON DISOMÍA UNIPARENTAL EN LOS CROMOSOMAS PATERNO <sup>5</sup>.</b>	4
<b>FIGURA 4. MODELOS PARA EXPLICAR LA INCIDENCIA DECRECIENTE DEL MOSAICISMO DESDE LA DIVISIÓN HASTA LA ETAPA DE BLASTOCISTO DEL DESARROLLO PREVIO A LA IMPLANTACIÓN. ADAPTADO DE MCCOY, R.C. (2017) <sup>4</sup>.</b>	8
<b>FIGURA 5. TIPOS DE BLASTOCISTOS MOSAICOS Y OPCIONES DE BIOPSIA DE TE. CUANDO LA POBLACIÓN DE CÉLULAS TE INCLUYE CÉLULAS ANEUPLOIDES Y EUPLOIDES (“MOSAICO TOTAL” O “MOSAICO TE”), LA BIOPSIA PUEDE INCLUIR AMBOS LINAJES CELULARES O SOLO CÉLULAS EUPLOIDES O ANEUPLOIDES. SEGÚN LA UBICACIÓN DE LA BIOPSIA, LOS DIAGNÓSTICOS SERÁN MÁS O MENOS PRECISOS. CUANDO EL MOSAICISMO SE LIMITA A LA MCI (“MOSAICO MCI”), LA BIOPSIA TE SIEMPRE SERÁ COMPLETAMENTE EUPLOIDE, COMO LO ES EL TE, Y NO REPRESENTARÁ A TODA LA POBLACIÓN CELULAR EN EL EMBRIÓN, DANDO UN DIAGNÓSTICO ERRÓNEO. DE MANERA SIMILAR, CUANDO LA MCI Y EL TE SON CROMOSÓMICAMENTE DISTINTOS (“MOSAICO MCI/TE”), LA BIOPSIA DEL TROFECTODERMO SIEMPRE MOSTRARÁ LOS DIAGNÓSTICOS CONTRARIOS, ANEUPLOIDE VERSUS EUPLOIDE, AL OBSERVADO EN LA MCI. ADAPTADO DE VERA-RODRÍGUEZ, M. (2017) <sup>12</sup>.</b>	11
<b>FIGURA 6. RELACIÓN ENTRE EL NIVEL DE MOSAICISMO Y EL RIESGO INCREMENTADO DE UN RESULTADO ADVERSO DESPUÉS DE LA TRANSFERENCIA DE UN EMBRIÓN MOSAICO. ADAPTADO DE PGDIS (2019) <sup>60</sup>.</b>	15
<b>FIGURA 7. DIAGRAMA CON LAS DIFERENTES FASES DEL PROCESO DE SELECCIÓN PARA LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.</b>	18
<b>FIGURA 8. PREGUNTAS REALIZADAS EN LA ENCUESTA DE WEISSMAN ET AL. (2017). A. ¿CUÁL ES EL PORCENTAJE DE EMBRIONES DE MOSAICO QUE ENCUENTRA EN SU PRÁCTICA? PORCIÓN VERDE FLOJO: &lt;10% EMBRIONES. PORCIÓN AZUL: 11-20% EMBRIONES. PORCIÓN AMARILLA: &gt;20% EMBRIONES. PORCIÓN VERDE FUERTE: EL CENTRO NO LO SABE. B. ¿A QUÉ NIVEL DE MOSAICISMO CONSIDERARÍAS QUE EL EMBRIÓN ES ANORMAL? PORCIÓN VERDE FLOJO: &gt;20% CÉLULAS ANEUPLOIDES. PORCIÓN AZUL: &gt;30% CÉLULAS ANEUPLOIDES. PORCIÓN AMARILLA: &gt;50% CÉLULAS ANEUPLOIDES. PORCIÓN VERDE FUERTE: &gt;10% Y &gt;40% CÉLULAS ANEUPLOIDES, O EL CENTRO NO TIENE UN UMBRAL (LOS VALORES DE CADA CATEGORÍA NO APARECEN ESPECIFICADOS). ADAPTADO DE WEISSMAN ET AL. (2017) <sup>67</sup>.</b>	32
<b>FIGURA 9. ¿CUÁL DE LAS SIGUIENTES AFIRMACIONES DESCRIBE MEJOR SUS PUNTOS DE VISTA CON RESPECTO AL MOSAICISMO EN EMBRIONES PREIMPLANTACIONALES? BARRAS VERDES: CENTROS QUE REALIZAN PGS. BARRAS AZULES: CENTROS QUE NO REALIZAN PGS. ADAPTADO DE WEISSMAN ET AL. (2017) <sup>67</sup>.</b>	33

<b>FIGURA 10. ¿QUÉ TIPOS DE ESTUDIOS SERÍAN MÁS VALIOSOS PARA COMPRENDER MEJOR EL MOSAICISMO?</b> BARRAS VERDES: CENTROS QUE REALIZAN PGS. BARRAS AZULES: CENTROS QUE NO REALIZAN PGS. ADAPTADO DE WEISSMAN ET AL. (2017) <sup>67</sup> .....	34
<b>FIGURA 11. LOS TRES UMBRALES MÁS UTILIZADOS POR LOS LABORATORIOS GENÉTICOS PARA DETERMINAR UN EMBRIÓN ANEUPLOIDE, MOSAICO O EUPLOIDE.</b> ROJO: EMBRIÓN ANEUPLOIDE. AZUL: EMBRIÓN MOSAICO. VERDE: EMBRIÓN EUPLOIDE. ADAPTADO DE KIM ET AL. (2018) <sup>69</sup> .....	34
<b>TABLA 1. CUADRO COMPARATIVO: COSTE, COMPLEJIDAD, DURACIÓN, LIMITACIONES ENTRE TECNOLOGÍAS MOLECULARES UTILIZADAS PARA EL DESARROLLO DEL PGT-A.</b> ADAPTADO DE ÁLVAREZ SEDÓ, C. (2018) <sup>3</sup> .....	9
<b>TABLA 2. POSIBLES EXPLICACIONES Y RIESGOS ASOCIADOS PARA LOS RESULTADOS DEL MOSAICO DESPUÉS DEL PGS.</b> ABREVIACIONES: BR, BAJO RIESGO; CPM, CONFINED PLACENTAL MOSAICISM (MOSAICISMO PLACENTARIO CONFINADO); MCI, MASA CELULAR INTERNA; IUGR, INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION (RESTRICCIÓN DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO); RIF, RIESGO DE IMPLANTACIÓN FALLIDA; TE, TROFOECTODERMO. ADAPTADO DE BESSER, A. G. (2017) <sup>6</sup> .....	12
<b>TABLA 3. SISTEMA DE PUNTUACIÓN PARA PRIORIZAR LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS BASADA EN EL RIESGO DE CADA CROMOSOMA.</b> ADAPTADO DE GRATI ET AL. (2018) <sup>62</sup> .....	16
<b>TABLA 4. CARACTERIZACIÓN DE LAS MUESTRAS DE CADA ESTUDIO.</b> .....	21
<b>TABLA 5. RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS ESTUDIOS QUE HAN INFORMADO DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS Y EUPLOIDES COMO GRUPO CONTROL.</b> .....	22
<b>TABLA 6. RESULTADOS CLÍNICOS TRAS LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS PARA ANOMALÍAS QUE PODRÍAN LLEGAR A TÉRMINO.</b> .....	23
<b>TABLA 7. RESULTADOS OBSTÉTRICOS DEL NACIMIENTO VIVO DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS Y EUPLOIDES CONTROL.</b> ADAPTADO DE ZHANG ET AL. (2019) <sup>71</sup> .....	24
<b>TABLA 8. RESUMEN DE LOS HALLAZGOS DE 8 ESTUDIOS SOBRE LA COMPOSICIÓN CROMOSÓMICA DE LOS EMBRIONES MOSAICOS.</b> LOS EMBRIONES MOSAICOS HAN SIDO DISTRIBUIDOS SEGÚN EL NÚMERO DE CROMOSOMAS INVOLUCRADOS EN EL MOSAICISMO, EL PORCENTAJE DE CÉLULAS ANORMALES, EL TIPO DE ANOMALÍA O SI LA ANOMALÍA INVOLUCRA EL CROMOSOMA ENTERO O SOLO UNA REGIÓN. LOS CASOS DONDE NO APARECEN DATOS SE DEBEN A QUE LOS AUTORES NO HAN INFORMADO DE ESA CLASIFICACIÓN ESPECÍFICA. ....	26
<b>TABLA 9. RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES EN MOSAICO SEGÚN EL NÚMERO DE CROMOSOMAS INVOLUCRADOS.</b> .....	27
<b>TABLA 10. RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES MOSAICOS SEGÚN EL PORCENTAJE DE CÉLULAS ANEUPLOIDES.</b> .....	29
<b>TABLA 11. RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES EN MOSAICO SEGÚN EL TIPO DE MOSAICISMO.</b> .....	30
<b>TABLA 12. RESULTADOS CLÍNICOS DE LA TRANSFERENCIA DE EMBRIONES EN MOSAICO SEGÚN EL TIPO DE ANOMALÍA.</b> .....	31

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>aCGH</b>	<i>array comparative genome hybridization</i> (array de hibridación genómica comparada)
<b>BR</b>	bajo riesgo
<b>CCS</b>	<i>comprehensive chromosome screening</i> (cribado cromosómico completo)
<b>CoGen</b>	<i>Controversies in Preconception, Preimplantation, and Prenatal Genetic Diagnosis</i> (controversias en preconcepción, preimplantación y diagnóstico genético prenatal)
<b>CPM</b>	<i>confined placental mosaicism</i> (mosaicismo placentario confinado)
<b>CV</b>	<i>chorionic villus</i> (vellosidades coriónicas)
<b>CVS</b>	<i>chorionic villus sampling</i> (muestreo de vellosidades coriónicas)
<b>DET</b>	<i>double-embryo transfer</i> (transferencia doble de embriones)
<b>ESHRE</b>	<i>European Society of Human Reproduction and Embryology</i> (Sociedad Europea de Reproducción y Embriología Humana)
<b>FISH</b>	<i>fluorescence in situ hybridization</i> (hibridación <i>in situ</i> fluorescente)
<b>FIV</b>	fecundación <i>in vitro</i>
<b>GC</b>	grupo control
<b>hr-NGS</b>	<i>high resolution - next-generation sequencing</i> (secuenciación masiva de alta resolución)
<b>IUGR</b>	<i>intrauterine growth restriction</i> (restricción del crecimiento intrauterino)
<b>MCI</b>	masa celular interna
<b>MPC</b>	mosaicismo placentario confinado

<b>NGS</b>	<i>next-generation sequencing</i> (secuenciación masiva)
<b>PGDIS</b>	<i>preimplantation genetic diagnosis international society</i> (Sociedad Internacional de Diagnóstico Genético Preimplantacional)
<b>PGS</b>	<i>preimplantation genetic screening</i> (cribado genético preimplantacional)
<b>PGT-A</b>	<i>preimplantation genetic testing – aneuploidy</i> (test genético preimplantacional de aneuploidías)
<b>qPCR</b>	<i>quantitative polymerase chain reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa de tipo cuantitativa)
<b>RIF</b>	riesgo de implantación fallida
<b>SET</b>	<i>single embryo transfer</i> (transferencia de un único embrión)
<b>SNP</b>	<i>single nucleotide polymorphism</i> (polimorfismo de un único nucleótido)
<b>TE</b>	trofoectodermo
<b>UPD</b>	<i>uniparental disomy</i> (disomía uniparental)

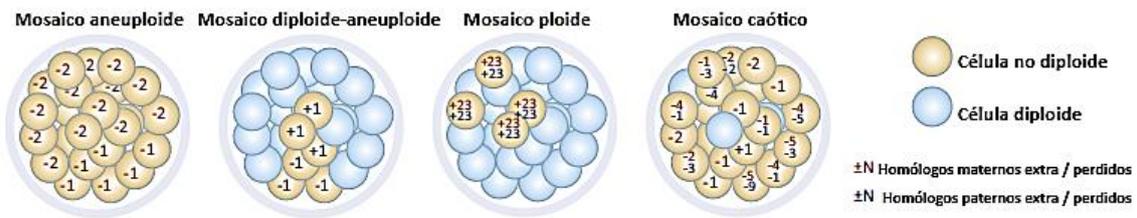
## INTRODUCCIÓN

Los últimos avances en genética y su aplicación en reproducción asistida han permitido poder mejorar los resultados en las clínicas de fertilidad. La aplicación del estudio genético en los embriones y el desarrollo de técnicas con mayor sensibilidad y especificidad, como el aCGH (*array comparative genoma hybridization*, array de hibridación genómica comparada) y la NGS (*next-generation sequencing*, secuenciación masiva), ha permitido que se pueda determinar el embrión sano o alterado y se emitan informes genéticos con resultados de embriones mosaicos. No obstante, aún no hay un consenso sobre cómo deben ser interpretados estos datos en el manejo clínico <sup>1,2</sup>.

### Conceptos

El **mosaicismo embrionario** se define como la presencia de más de una línea celular genéticamente diferente dentro de un mismo embrión. Se trata de un evento postcigótico como resultado de errores durante la mitosis del embrión o de la corrección de un error meiótico en los gametos. Estos sucesos pueden resultar en diferentes grupos mosaicos según la dotación genética de las células sexuales (figura 1) <sup>3-5</sup>:

1. **Mosaico aneuploide.** El embrión presenta dos o más líneas celulares anormales diferentes, sin células diploides. Este tipo ocurre cuando se produce un error mitótico en un embrión previamente afectado por un error meiótico o cuando el error durante la etapa de división da lugar a dos células hijas con aneuploidías distintas.
2. **Mosaico diploide-aneuploide.** El embrión presenta una línea celular normal y otra aneuploide y, normalmente, se debe a un error mitótico en una célula proveniente de un cigoto diploide. Se trata del tipo de mosaicismo más común, también conocido como mosaico verdadero.
3. **Mosaico ploide.** El embrión se compone por una combinación de células con diferentes múltiplos del número de cromosomas haploides. Puede haber cualquier mezcla de haploidía, diploidía y poliploidía dentro de un mismo embrión.
4. **Mosaico caótico.** El embrión se caracteriza por un patrón severo de irregularidad cromosómica ya que cada célula tiene un conjunto de cromosomas aparentemente aleatorio con muchos de ellos afectados. Los criterios y estimaciones para la caracterización de este tipo varían mucho entre diferentes grupos de investigación.



**Figura 1. Tipos de mosaicismo que afectan a embriones en etapas preimplantacionales.** Para cada grupo, las desviaciones de la diploidía se indican con el número de homólogos maternos o paternos extra o perdidos. Adaptado de McCoy, R.C. et al. (2017) <sup>4</sup>.

Este fenómeno puede conllevar cambios que pasan desapercibidos fenotípicamente o ser la base de una enfermedad genética, lo que dependerá de los cromosomas implicados en la aneuploidía, del grado de mosaicismo y de cómo se dispongan las células dentro del embrión. No obstante, aún no se conoce cuál es el umbral exacto en el que pasa de ser un mosaico clínicamente irrelevante a relevante <sup>6</sup>.

Por otra parte, el mosaicismo puede manifestarse de dos formas diferentes según la etapa en la que se produzca el error mitótico: general y confinado.

El **mosaicismo general** es la presencia de dos o más líneas celulares diferentes en todo el organismo; así pues, está presente tanto en el propio embrión como en la placenta. De modo que, la aneuploidía deriva de un evento mitótico durante la etapa de división del embrión, antes de la diferenciación celular. No obstante, este mosaicismo puede aislarse durante el desarrollo dando lugar al mosaicismo limitado a un área particular <sup>5</sup>.

El **mosaicismo confinado** es aquel mosaicismo que solo está presente en un área particular del organismo. Se ha descrito en cerebro, placenta y gónadas, entre otras.

Poner especial atención al mosaicismo confinado referido a la relación entre la placenta y el embrión en desarrollo, el cual se denomina mosaicismo placentario confinado (CPM, *confined placental mosaicism*). Se define como las diferencias cromosómicas entre el embrión (euploide) y la placenta (mosaico aneuploide) <sup>7</sup>. Muchos de los casos podría tener el origen en la adquisición de aneuploidías en el citotrofoblasto a medida que se diferencian la MCI y el TE <sup>8</sup>. El CPM se puede clasificar en tres subtipos según la localización de la anomalía dentro de la placenta. El CPM de tipo 1 (CPM1) está presente únicamente en el citotrofoblasto; el CPM de tipo 2 (CPM2) se limita al núcleo mesenquimatoso de las vellosidades coriónicas; y el CPM de tipo 3 (CPM3) se localiza en ambas zonas <sup>9</sup>. Se ha relacionado con restricción del crecimiento intrauterino (IUGR, *intrauterine growth restriction*) y resultados adversos del embarazo (función placentario anormal, abortos espontáneos, muerte fetal, etc.) en el 10% de los casos según el

subtipo <sup>10</sup>. Más precisamente, el CPM2 no tiene efectos en el desarrollo fetal, mientras que CPM de origen meiótico (esencialmente CPM de tipo 3) se ha asociado a resultados desfavorables del embarazo <sup>9,10</sup>.

Finalmente, existen cuatro posibles distribuciones de las líneas celulares implicadas en el mosaicismo embrionario (figura 2) <sup>11,12</sup>:

1. **Mosaico total.** Los embriones presentan células euploides y aneuploides indistintamente en la MCI (masa celular interna) y el TE (trofoectodermo) euploide.
2. **Mosaico MCI.** Los embriones contienen una mezcla de células euploides y aneuploides en la MCI, y el TE es euploide.
3. **Mosaico TE.** Los embriones contienen una mezcla de células euploides y aneuploides en el TE, y la MCI es euploide.
4. **Mosaico MCI/TE.** Los embriones contienen todas las células aneuploides en la MCI y euploides en el TE (Tipo I), o viceversa (Tipo II).

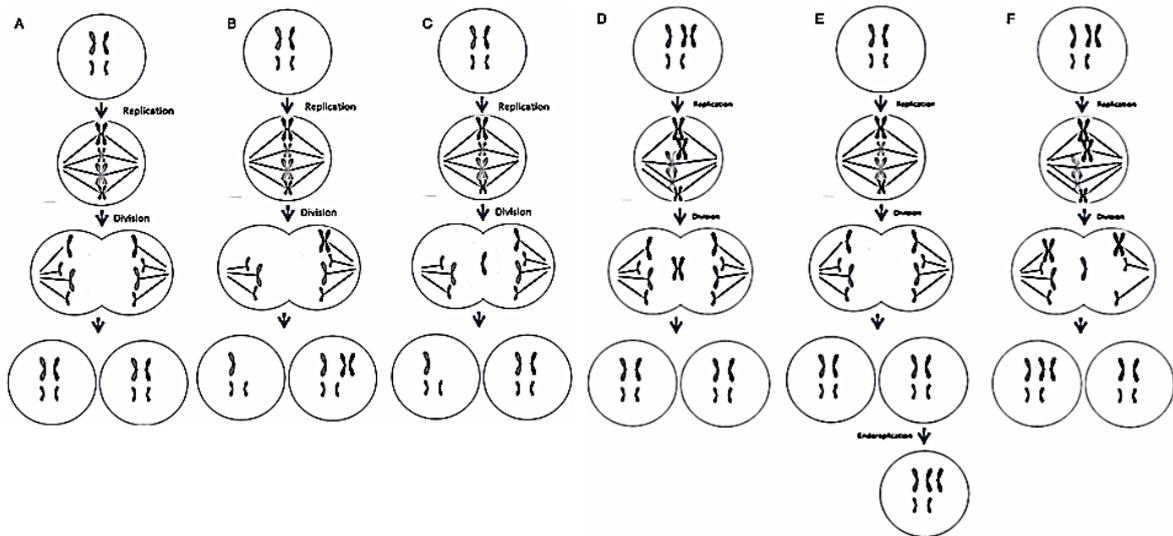
<i>Mosaico total</i>	<i>Mosaico MCI</i>	<i>Mosaico TE</i>	<i>Mosaico MCI/TE Tipo I</i>	<i>Mosaico MCI/TE Tipo II</i>
				

**Figura 2. Tipos de mosaicismo en blastocistos según el linaje celular afectado.** Las células euploides se representan en azul y las células aneuploides en marrón. Adaptado de Vera-Rodríguez, M. et al. (2017) <sup>12</sup>.

### Mecanismos moleculares que contribuyen al mosaicismo embrionario

La mayoría de los desequilibrios cromosómicos en el embrión preimplantacional ocurren debido a errores meióticos que surgen durante la gametogénesis. Sin embargo, hay evidencia que indica que errores mitóticos también son comunes durante el desarrollo embrionario y son los responsables de dar lugar a líneas celulares con distinta constitución genética dentro de un mismo embrión <sup>13</sup>. Por lo tanto, el principal origen del mosaicismo embrionario es el error en la segregación de los cromosomas post-cigótica <sup>14</sup>.

Existen tres mecanismos principales por los cuales se produce este error: no disyunción, retraso en la anafase y endoreplicación. Los dos primeros mecanismos explicarían la mayoría de las anomalías cromosómicas completas durante el desarrollo embrionario, mientras que la endoreplicación ocurre en menor frecuencia. Independientemente del mecanismo, según la etapa en la que ocurra el error puede darse cualquier de los dos tipos de mosaicismo explicados anteriormente (general o confinado) <sup>5</sup>.



**Figura 3. Diferentes mecanismos que conducen a la mala segregación de los cromosomas en humanos.** Para cada figura hay dos cromosomas diferentes, el cromosoma negro es de origen paterno y el blanco es de origen materno. **(A)** Segregación adecuada de los cromosomas durante la mitosis. **(B)** Evento mitótico de **no disyunción** en un cromosoma paterno. **(C)** Evento de **retraso en la anafase** que involucra un cromosoma paterno. **(D)** Evento de **rescate trisómico** que involucra un cromosoma paterno. **(E)** Evento de **endoreplicación** que involucra un cromosoma paterno. **(F)** Evento de rescate trisómico con **disomía uniparental** en los cromosomas paternos <sup>5</sup>.

La **no disyunción** es el fallo en la separación de las cromátidas hermanas durante la mitosis, de manera que una célula queda con una monosomía y la otra con una trisomía por el cromosoma no separado (Figura 3B). Se ha descrito que los cromosomas son más o menos susceptibles a la no disyunción según la etapa de desarrollo, siendo menos frecuente durante la meiosis I y II de los autosomas y más frecuente durante las primeras divisiones de los cromosomas sexuales en etapa de división <sup>5</sup>.

El **retraso en la anafase** es el fallo de una cromátida para incorporarse en el núcleo resultando en una monosomía de ese cromosoma en una célula y una disomía del mismo cromosoma en la otra célula (Figura 3C). Este evento puede ocurrir porque la cromátida no se adhiere al huso meiótico o, incluso adhiriéndose, no se incorpora al núcleo posteriormente <sup>5</sup>. En comparación con la no disyunción, se ha propuesto el retraso en la anafase como principal fuente de mosaicismo durante el desarrollo en la etapa preimplantacional ya que se ha demostrado que la monosomía es 7 veces más frecuente que la trisomía y que dicho evento presenta mayores tasas que la no disyunción <sup>15,16</sup>.

Por otra parte, se ha informado que durante el desarrollo previo a la implantación puede producirse el fenómeno de **rescate trisómico**, es decir, que cuando una célula presenta una trisomía por un cromosoma, el retraso en la anafase puede corregir esta aneuploidía y revertir el cromosoma obteniendo la disomía (Figura 3D) <sup>16</sup>.

La **endoreplicación** es la replicación de un cromosoma sin división, dando lugar a una célula con una trisomía por el cromosoma replicado y una célula disómica (Figura 3E). Este error puede deberse a un mal funcionamiento del ciclo celular con replicación y sin citocinesis o al inicio de la mitosis y posterior apagado del proceso sin ser terminado <sup>5</sup>.

La **disomía uniparental (UPD, uniparental disomy)** da lugar a una línea celular disómica que, en lugar de presentar una cromátida materna y otra paterna, el cromosoma completo es de uno de los dos progenitores (Figura 3F). Este evento puede ser resultado de un rescate trisómico tras un error durante la meiosis. La UPD se produce en mayor frecuencia con el cromosoma 15; sin embargo, al igual que la endoreplicación, es un fenómeno que se da en menor medida <sup>5</sup>.

### Orígenes de los mecanismos

Estos mecanismos provocan una segregación cromosómica inadecuada, por lo que es importante comprender los orígenes de estos mecanismos, es decir, que fenómenos pueden provocar estos errores.

#### Origen paterno

Tras la fecundación, el centrosoma, heredado del padre y aportado a través del espermatozoide, es el responsable de las primeras divisiones mitóticas y su alteración puede producir mosaicismo embrionario en la etapa preimplantacional. Se ha expuesto que la formación del áster espermático puede retrasarse en los hombres infértiles, pudiendo causar retraso en la singamia y en las posteriores divisiones, y posiblemente producir aneuploidías <sup>17</sup>. A partir de esto, algunos estudios han demostrado que hay una tendencia al aumento de la tasa de blastocistos mosaicos en pacientes infértiles por un factor masculino severo <sup>18</sup>, planteando la hipótesis de una participación directa del centriolo defectuoso <sup>19</sup>. De manera que, en este grupo de pacientes, el mosaicismo posiblemente es más frecuente durante la etapa previa a la implantación <sup>5</sup>.

#### Origen materno

Pese a que el mosaicismo es un fenómeno ocasionado por error en la mitosis, existen ciertos eventos maternos que podrían dificultar la correcta segregación de los cromosomas <sup>5</sup>.

En primer lugar, las mitocondrias y los ARNm necesarios para la división mitótica adecuada son aportados por el ovocito; no obstante, estas reservas se ven afectadas por la edad

materna, lo que posiblemente puede influir en la segregación <sup>20</sup>. Además, la edad materna avanzada se ha correlacionado con la disminución de los niveles de la molécula de cohesión responsable de unir las cromátidas hermanas; de modo que, si se reduce la cohesión con la edad, se podría originar una separación desigual de los cromosomas conduciendo a la aneuploidía y, consecuentemente, según la etapa en la que ocurra el error, a mosaicismo <sup>21</sup>. Finalmente, se ha visto que los husos meióticos anormales son más frecuentes en mujeres de más edad, lo que puede sugerir que el proceso de segregación cromosómica sea defectuoso desde el inicio; por lo tanto, si hay husos anormales en un embrión, se esperaría una mayor incidencia de aneuploidías, lo que podría indicar una relación directa entre la edad materna, las anormalidades del huso y el mosaicismo <sup>22</sup>.

### Factores de riesgo

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, se puede plantear que la edad avanzada podría ser un factor que contribuyente en la aparición de mosaicismo. No obstante, si bien está documentada la relación directa entre la edad materna avanzada y la aneuploidía, aún no se ha demostrado su correlación con el mosaicismo <sup>23,24</sup>. La incidencia de mosaicos euploides / aneuploides disminuye con el avance de la edad materna (11%), coincidiendo con la menor prevalencia de embriones euploides (10%) y el diagnóstico de mosaicos aneuploides con mayor frecuencia (21%) a los 42 años <sup>2</sup>.

Por otra parte, aunque no se ha encontrado relación alguna entre la aneuploidía y el dimorfismo (multinucleación, fragmentación, asimetría, etc.), sí se ha visto que el mosaicismo aumenta con el dimorfismo <sup>24,25</sup>. En un estudio se demostró que, tanto en etapa de división como posteriormente en blastocisto, todos los embriones con micronúcleos eran mosaicos <sup>26</sup>.

Finalmente, puede haber factores externos que podrían contribuir a las tasas de mosaicismo embrionario. Los resultados de estudios sugieren que ciertas condiciones de cultivo y/o protocolos de estimulación hormonal pueden explicar las diferencias en las tasas de mosaicismo entre los centros de FIV (fecundación *in vitro*) <sup>27,28</sup>.

### Prevalencia

A pesar de los recientes avances tecnológicos en las técnicas para el cribado cromosómico completo (CCS, comprehensive chromosome screening), sigue siendo un desafío estimar de forma precisa la prevalencia de mosaicismo en etapa de desarrollo previa a la implantación ya que existe una gran variación entre las diferentes clínicas de reproducción <sup>13</sup>.

Por una parte, las tasas de mosaicismo en etapa de división pueden variar desde el 4% hasta el 90%<sup>5,29</sup>. En un estudio se caracterizó el mosaicismo en etapa de división utilizando dos técnicas diferentes. Mientras que con FISH se estimó una tasa de mosaicos del 100%, el microarray de SNP (polimorfismo de un único nucleótido, *single nucleotide polymorphism*) predijo una menor tasa de solo el 31%, lo que demostró que el uso de técnicas imprecisas pueden sobreestimar las tasas<sup>30</sup>. Pese a ello, parece que el mosaicismo es común durante las primeras divisiones embrionarias<sup>5</sup>.

Por otra parte, los estudios de mosaicismo en etapa de blastocisto han reportado niveles mucho más bajos en comparación con la etapa de división. No obstante, se siguen observando diferentes tasas entre diferentes estudios, desde un 2% hasta un 40%<sup>31-35</sup>. Sin embargo, la gran mayoría de las clínicas informan de que los embriones mosaico representan el 5-10% de todos los embriones analizados<sup>2,31,36</sup>. Aun así, independientemente de la variabilidad en los resultados, el mosaicismo aún prevalece en la etapa de blastocisto<sup>5</sup>.

Aunque se describe con frecuencia durante el desarrollo preimplantacional, se cree que es menos penetrante a medida que avanza el desarrollo. El mosaicismo cromosómico se ha diagnosticado solo en <2% de las muestras prenatales, solo una pequeña proporción de ellas (~10%) se ha confirmado en el feto y se ha estimado en <0,2% de los nacimientos vivos<sup>29</sup>.

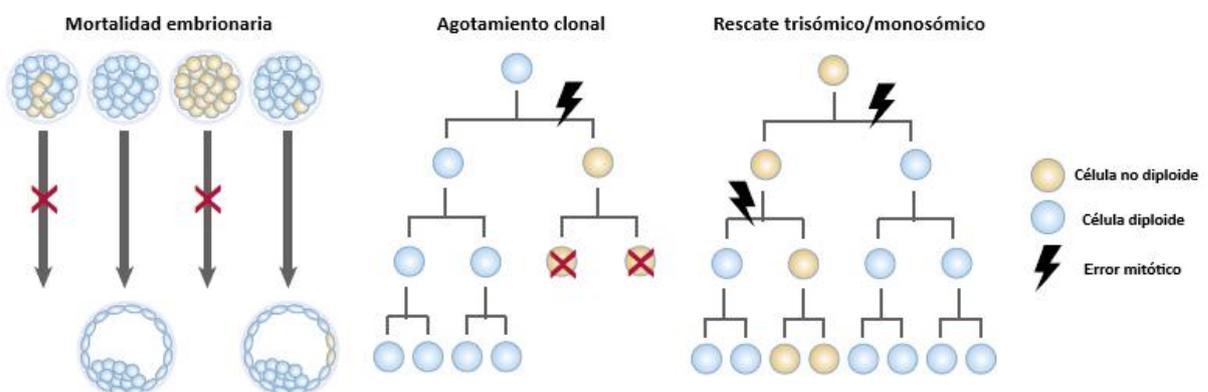
Las limitaciones para determinar con exactitud su frecuencia se deben a varios factores. Una de las más importantes está relacionada con la inexactitud de los métodos utilizados para predecir la aneuploidía a partir de una sola célula. Otra limitación es la rigurosidad para clasificar a un embrión como mosaico, ya que hay desde estudios que solo requieren la presencia de una sola célula anormal hasta estudios que requieren la presencia de aneuploidía recíproca. Finalmente, dichas predicciones inexactas pueden deberse a la diferencia en la fase del ciclo celular y la etapa de replicación del ADN de las células que se estudian, aunque aún no se ha encontrado una evidencia directa que comprometa la estimación del grado de mosaicismo. Todo esto puede conducir a falsos positivos y sobreestimar el grado de mosaicismo<sup>14</sup>.

### Consecuencias del mosaicismo para el desarrollo embrionario

Que los embriones previos a la implantación sean mosaicos no significa que las líneas celulares se propaguen durante todo el desarrollo. Aunque hay evidencia de que las aneuploidías complejas de origen postcigótico abundan en embriones en etapa de división, en un estudio se ha visto que estos errores se purgan durante el desarrollo previo a la implantación<sup>37</sup>. Al parecer, esto se debe a que estos embriones tienen la capacidad de corregir de alguna

forma las células anómalas, dando lugar a un embrión completamente normal. Hay 3 modelos no excluyentes entre ellos que podrían explicar por qué ocurre este fenómeno (figura 4) <sup>4</sup>:

1. **Mortalidad embrionaria.** Este modelo se basa en la selección en contra de embriones con un alto nivel de mosaicismos. Algunos estudios han demostrado que los embriones detenidos antes de la etapa de blastocisto presentan un fuerte mosaicismo y que si no se detienen la tasa de implantación disminuye <sup>38,39</sup>.
2. **Agotamiento clonal.** Se trata de una autocorrección del propio embrión basada en la apoptosis o propagación ralentizada de las células aneuploides dentro de los embriones mosaicos, atenuando su impacto. Se ha demostrado que las células euploides se propagan a un mayor ritmo que las células con aneuploidía <sup>40</sup>. Un experimento con ratones reveló que los embriones mosaicos pueden ser rescatados por células diploides si representan más de un 50% del total de células del embrión, aunque esta idea no se debería extrapolar a humanos ya que tienen diferentes tasas de blastocistos *in vitro* <sup>41</sup>. Sin embargo, este mecanismo quizás podría explicar la aparición de CPM en humanos en algunos casos <sup>42</sup>.
3. **Rescate trisómico/monosómico.** Este mecanismo se apoya en la idea de que la línea celular aneuploide se corrige mediante un error mitótico y se rescata la diploidía. De manera que, el rescate de la trisomía implica la pérdida cromosómica, mientras que el rescate monosómico implica la ganancia. Un posible resultado de este evento sería la UPD, donde el error mitótico daría lugar a una célula diploide con dos cromosomas maternos o paternos. Según el cromosoma específico implicado puede ser compatible con la vida o puede asociarse con una variedad de trastornos clínicos <sup>43</sup>.



**Figura 4. Modelos para explicar la incidencia decreciente del mosaicismo desde la división hasta la etapa de blastocisto del desarrollo previo a la implantación.** Adaptado de McCoy, R.C. et al. (2017) <sup>4</sup>.

## Posibilidades diagnósticas

Actualmente, el uso de PGT-A (*preimplantation genetic testing – aneuploidy*, test genético preimplantacional de aneuploidías) en los tratamientos de FIV está en auge y tiene el objetivo de mejorar los resultados tratando de evitar las transferencias de embriones aneuploides.

El mosaicismo cromosómico es muy común en el desarrollo temprano y podría afectar a la eficacia de PGT-A al causar una clasificación incorrecta del embrión. Su tasa no solo varía según la etapa en la que esté, sino también con la técnica utilizada para el diagnóstico genético y con el número de células biopsiadas. Por lo tanto, actualmente, la cuestión es si las técnicas actuales de PGT-A son capaces de determinar con precisión si un embrión es cromosómicamente normal, aneuploide o mosaico <sup>3,44</sup>.

La primera vez que se predijo el mosaicismo fue hace más de 30 años a partir del análisis de dos blastómeras con el uso de FISH para el cribado genético preimplantacional (PGS, *preimplantation genetic screening*) <sup>45</sup>. Inicialmente, los estudios que involucraban el análisis de embriones mosaicos únicamente utilizaban la técnica FISH, pero había mucha variación entre los resultados que se iban obteniendo sobre la frecuencia <sup>46</sup>. Debido a su bajo rendimiento, baja especificidad, el limitado número de cromosomas que se pueden analizar simultáneamente y la dificultad de la técnica, esta técnica se ha dejado de usar y se ha sustituido por plataformas que permiten un CCS <sup>3,4</sup>.

METODOLOGÍA	COSTO DE INVERSIÓN	COMPLEJIDAD	DURACIÓN DEL PROCESAMIENTO (H)	ANOMALÍAS DETECTADAS	RESOLUCIÓN
aCGH	Medio	Media	± 12	Aneuploidías (+++) Mosaicismo (+)	Media
aSNP	Alto	Alta	Hasta 72	Aneuploidías completas (+++) Origen parenteral (+++) Mosaicismo (+)	Alta
qPCR	Bajo	Baja	4	Aneuploidías completas (+++) UPD (+)	Baja
NGS	Alto	Alta	< 12	Aneuploidías completas (+++) Mosaicismo (+++) Nº copias ADNm (++) Translocaciones (++)	Alta

**Tabla 1. Cuadro comparativo: coste, complejidad, duración, limitaciones entre tecnologías moleculares utilizadas para el desarrollo del PGT-A. Adaptado de Álvarez Sedó, C. et al. (2018) <sup>3</sup>.**

Las principales tecnologías de CCS actuales son el aCGH, los microarrays de SNP, la reacción en cadena de la polimerasa de tipo cuantitativa (qPCR, quantitative polymerase chain reaction) y la NGS. Las diferentes plataformas de CCS tienen tanto ventajas como desventajas específicas relacionadas con el coste, la complejidad de la técnica, el tiempo de procesamiento, las anomalías que detectan y la resolución, mostradas en la tabla 1.

Actualmente, a pesar de utilizar estos métodos de detección mejorados, las controversias persisten décadas después porque aún existe mucha variación entre los resultados de la incidencia del mosaicismo debido a las diferencias mencionadas. Sin embargo, su uso ha demostrado mejores resultados tras la transferencia de los embriones diagnosticados.

La presencia de una mezcla de células euploides y aneuploides se puede detectar con el uso de SNP, qPCR y aCGH, pero son relativamente insensibles. Solo pueden detectar el mosaicismo con un alto grado de confianza cuando la proporción de células anormales se sitúa entre el 40 y el 60%, pero cuando la proporción no entra en este rango es indistinguible de la euploidía (< 40% células aneuploides) o de la aneuploidía total (> 60% células aneuploides) <sup>44</sup>.

En los últimos años, la hr-NGS se ha validado e implementado como otro método para el PGT con las ventajas de alta precisión, mayor rendimiento y menor costo respecto a las otras tecnologías. Respecto a las otras técnicas, con NGS se puede detectar el mosaicismo cuando el proporción de células anormales se sitúa entre el rango 20 – 80%, y se ha acordado clasificar como euploide aquellos embriones con < 20% células aneuploides y como aneuploides aquellos con > 80% células aneuploides <sup>44</sup>. En comparación con la aCGH, se ha demostrado que varios protocolos de NGS tienen una sensibilidad y especificidad del 100% para detectar la aneuploidía en blastocistos <sup>47</sup>.

En un estudio, de los abortos espontáneos después de la transferencia de presuntos embriones euploides diagnosticados por aCGH, el 36.8% fueron cromosómicamente anormales según lo determinado por NGS <sup>48</sup>. Por lo tanto, se ha podido demostrar que la tecnología de NGS puede predecir de manera más confiable si una biopsia de un embrión contiene una mezcla de células normales y anormales y evitar más abortos espontáneos.

La precisa identificación de biopsias citogenéticamente heterogéneas hace cuestionarse la viabilidad embrionaria y el impacto del mosaicismo en la utilidad clínica del PGT-A. Los experimentos de validación han demostrado que hr-NGS logra detectar el mosaicismo en la mayoría de las biopsias de TE. Además, la tasa de falsos positivos y negativos parece ser baja, pero se requiere de más estudios adicionales para cuantificarse con precisión <sup>44</sup>.

Por otra parte, hasta hace poco, las pruebas únicamente implicaban la biopsia del embrión en etapa de división, lo que dificultaba mucho detectar el mosaicismo si solo se biopsiaba una sola blastómera. En la práctica actual, la biopsia de trofoectodermo en etapa de blastocisto es una alternativa más atractiva y común ya que implica el muestreo de 5-10 células aproximadamente y, por lo tanto, una mayor precisión del diagnóstico. No obstante, los diferentes tipos de mosaicismo según la distribución de las células euploides/aneuploides puede contribuir a la dificultad para diagnosticarlo (figura 5) y, por lo tanto, cuestionar si la aneuploidía detectada en el TE es representativa de la MCI <sup>3,7,12</sup>. Algunos estudios han intentado determinar con qué frecuencia la biopsia de TE representa correctamente el mosaicismo embrionario. El análisis de 2 o 3 biopsias de TE en un mismo embrión mostró tasas de concordancia muy elevadas (95 – 100%) con la MCI y otras zonas del TE <sup>49-51</sup>. En manera general, si el nivel de mosaicismo es sitúa entre 40 – 80% en la biopsia inicial, la biopsia de TE y el análisis de la MCI posteriores tienden a mostrar un nivel de mosaicismo similar. Sin embargo, si el nivel de mosaicismo es menor, las biopsias posteriores muestran un menor grado de concordancia <sup>52</sup>. En consecuencia, se requieren de más estudios para verificar la concordancia entre el TE y la MCI, sobre todo cuando el nivel de mosaicismo es bajo.

TIPO DE MOSAICISMO	POSIBLE BIOPSIA DE TE	PRECISIÓN DEL DIAGNÓSTICO
<i>Mosaico total</i> 	 Euploide	Diagnóstico erróneo
	 Mosaico	Preciso
	 Aneuploide	Diagnóstico erróneo
<i>Mosaico MCI</i> 	 Euploide	Diagnóstico erróneo (mosaicismo nunca detectable)
<i>Mosaico TE</i> 	 Euploide	Diagnóstico erróneo
	 Mosaico	Preciso
	 Aneuploide	Diagnóstico erróneo
<i>Mosaico MCI/TE Tipo I</i> 	 Euploide	Diagnóstico erróneo (mosaicismo nunca detectable)
<i>Mosaico MCI/TE Tipo II</i> 	 Aneuploide	Diagnóstico erróneo (mosaicismo nunca detectable)

**Figura 5. Tipos de blastocistos mosaicos y opciones de biopsia de TE.** Cuando la población de células TE incluye células aneuploides y euploides (“Mosaico total” o “Mosaico TE”), la biopsia puede incluir ambos linajes celulares o solo células euploides o aneuploides. Según la ubicación de la biopsia, los diagnósticos serán más o menos precisos. Cuando el mosaicismo se limita a la MCI (“Mosaico MCI”), la biopsia TE siempre será completamente euploide, como lo es el TE, y no representará a toda la población celular en el embrión, dando un diagnóstico erróneo. De manera similar, cuando la MCI y el TE son cromosómicamente distintos (“Mosaico MCI/TE”), la biopsia del trofoectodermo siempre mostrará los diagnósticos contrarios, aneuploide versus euploide, al observado en la MCI. Adaptado de Vera-Rodríguez, M. et al. (2017) <sup>12</sup>.

## Impacto del mosaicismo embrionario en los resultados de la FIV

Las aneuploidías cromosómicas son un factor que contribuye al fallo de implantación embrionaria y al aborto espontáneo, y, juntamente con las mayores tasas de mosaicismo detectadas con la nueva tecnología NGS, ha llevado a cuestionarse el potencial del embarazo en curso de estos embriones mosaicos euploides/aneuploides. Aunque no está bien establecido el significado clínico del mosaicismo embrionario, es razonable asumir que el mosaicismo reduce la probabilidad de éxito en FIV <sup>5,46,53</sup>. En la tabla 2 se muestra una descripción de los posibles resultados obtenidos tras el PGS y los riesgos que pueden conllevar.

EXPLICACIÓN	COMPOSICIÓN DEL EMBRIÓN	EVALUACIÓN DE RIESGOS
Biopsia euploide en el rango de resultados de mosaico	Probablemente euploide	BR
Biopsia aneuploide en el rango de resultados de mosaico	Probablemente aneuploide	RIF, aborto espontáneo o síndrome de aneuploidía según cromosoma involucrado
Biopsia de mosaico verdadero (euploide / aneuploide)	TE mosaico, MCI euploide	BR de mal resultado con posible CPM (incluido IUGR) según cromosoma involucrado
	TE mosaico, MCI aneuploide	RIF, aborto espontáneo o síndrome de aneuploidía según cromosoma involucrado
	TE mosaico, MCI mosaico	Riesgo ampliamente desconocido; según cromosoma involucrado, % de células aneuploides, tipo de tejidos afectados
Mosaico aneuploide, sin células euploides	Probablemente aneuploide o mosaico para múltiples aneuploidías	RIF, aborto espontáneo o síndrome de aneuploidía según cromosomas involucrados

**Tabla 2. Posibles explicaciones y riesgos asociados para los resultados del mosaico después del PGS.**  
 Abreviaciones: BR, bajo riesgo; CPM, confined placental mosaicism (mosaicismo placentario confinado); MCI, masa celular interna; IUGR, intrauterine growth restriction (restricción del crecimiento intrauterino); RIF, riesgo de implantación fallida; TE, trofoectodermo. Adaptado de Besser, A. G. et al. (2017) <sup>6</sup>.

Aunque el número de estudios publicados con transferencia de embriones mosaicos no es elevado, desde que en 2015 Greco et al. <sup>53</sup> reportaron que el 30% de embriones mosaicos transferidos daban lugar a un niño sano numerosos estudios posteriores han confirmado una tasa de embarazo de hasta el 53% <sup>1</sup>.

No obstante, se ha demostrado que los embriones mosaicos implantan con menor frecuencia comparado con los embriones euploides. En los estudios se han demostrado que las tasas de implantación van del 38% al 45% con la transferencia de estos embriones mosaicos, siendo significativamente menores que las de los embriones euploides <sup>39,53</sup>.

Además, varios estudios sugieren que el mosaicismo embrionario juega un papel importante en la pérdida del embarazo tras un tratamiento de FIV. Se ha visto que con la transferencia de un embrión mosaico hay mayor riesgo de aborto espontáneo (~12%) que con los embriones euploides <sup>39,53</sup>. Además, análisis citogenéticos y basados en arrays de abortos espontáneos procedentes de embarazos naturales revelan la presencia de mosaicismo cromosómico <sup>54</sup>.

Los resultados de un estudio sugieren que el potencial del desarrollo embrionario con mosaicismo depende de la proporción de células aneuploides y del tipo. Cuando están involucradas varias anomalías cromosómicas o una proporción de células aneuploides superior al 50%, la capacidad para convertirse en blastocisto se ve reducida; de manera que, estos tipos contribuyen a las altas tasas de fallo de implantación. En cambio, un bajo porcentaje de células anormales puede que no sea perjudicial para el desarrollo y puede ser compatible con la implantación <sup>55</sup>.

A pesar del menor éxito de estos embriones en comparación con los euploides, algunos de los blastocistos mosaico pueden convertirse en recién nacidos euploides y sanos <sup>53</sup>. En el caso de embarazos con CPM, se ha demostrado con el CVS que aparentemente no hay un efecto en el desarrollo fetal. Sin embargo, en ciertos casos si se ha visto un mayor riesgo de IUGR u otras complicaciones, como cuando está implicada la trisomía del cromosoma 16 <sup>56</sup>.

Finalmente, respecto al fenotipo resultante, se sabe que la aneuploidía en mosaico en el feto tiene un amplio abanico que se extiende desde anomalías congénitas asintomáticas hasta graves, como puede ser el autismo o el retraso mental. Aunque las trisomías completas solo son viables con ciertos cromosomas implicados, se han documentado aneuploidías en mosaico de casi todos los cromosomas en nacidos vivos, relacionándose con una extensa diversidad de discapacidades físicas y/o mentales. El resultado dependerá del porcentaje de células anormales, los cromosomas involucrados y el tipo de anomalía, así como también del tejido afectado <sup>6</sup>. En el caso del cromosoma 16, en contraposición con el CPM, cuando está implicado en una trisomía en mosaico se ha visto que la mayoría de los casos tienen un buen resultado postnatal <sup>57</sup>. No obstante, hasta el momento no se han publicado estudios sobre el seguimiento de los niños procedentes de la transferencia de embriones mosaicos.

La importancia clínica del mosaicismo embrionario aún no está bien determinada. Los embriones considerados mosaicos tras el PGT tienen el potencial de convertirse en un feto que puede ser cromosómicamente normal, anormal o mosaico en un grado mayor, menor o parecido

a los resultados obtenidos con la biopsia y con una amplia variedad de fenotipos posibles <sup>6</sup>. Es necesario obtener más resultados postnatales para poder evaluar mejor los riesgos de la transferencia de un embrión mosaico.

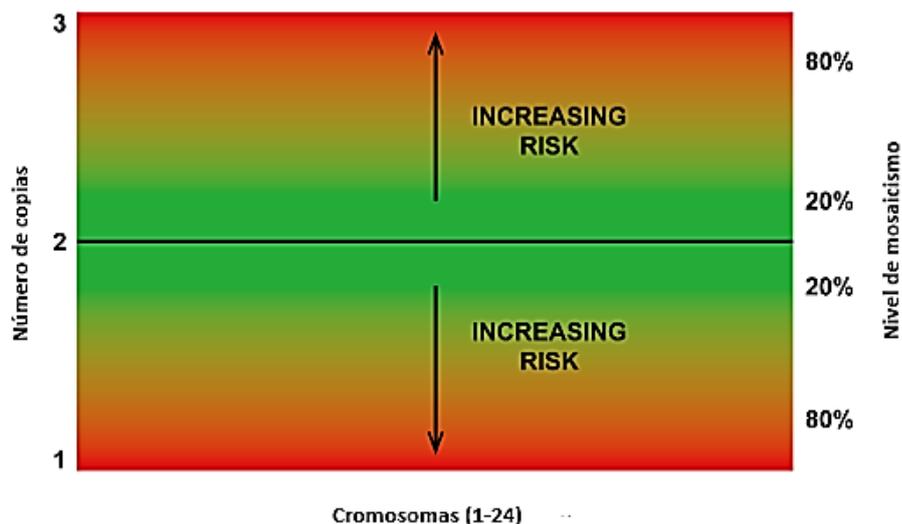
### Manejo clínico

Teniendo en cuenta los resultados clínicos, tradicionalmente las pautas para la selección de embriones en PGT-A recomendaban la no transferencia de embriones mosaicos. Sin embargo, los nacimientos de niños “euploides” tras la transferencia deliberada de blastocistos mosaicos han desencadenado un gran dilema clínico sobre si deben ser transferidos y cómo priorizarlos <sup>3</sup>.

En respuesta a este problema, la Sociedad Internacional de Diagnóstico Genético Preimplantacional (PGDIS, *preimplantation genetic diagnosis international society*) y Controversias en preconcepción, preimplantación y diagnóstico genético prenatal (CoGen, *Controversies in Preconception, Preimplantation, and Prenatal Genetic Diagnosis*,) han emitido recomendaciones sobre la transferencia de embriones mosaicos. Estas se basan en la transferencia preferencial de embriones mosaico con aneuploidías inviábiles para minimizar el riesgo de transferir un embrión viable que alberga una aneuploidía que se sabe que confiere un trastorno del desarrollo <sup>58,59</sup>.

La pauta más importante es priorizar siempre la transferencia de embriones con resultado euploide sobre aquellos con resultado mosaico. En ausencia de embriones euploides, se debe ofrecer asesoramiento genético para contemplar la posibilidad de transferir un embrión mosaico diploide o iniciar otro ciclo de PGT <sup>59,60</sup>.

En el caso de finalmente transferir un embrión mosaico, PGDIS sugiere que la transferencia de ciertos tipos de mosaicos es preferible a otros. Primeramente, recomienda tener en cuenta el porcentaje de células aneuploides cuando se contempla la transferencia de un embrión mosaico (figura 6). Los datos más recientes sugieren que los embriones con 20 – 40% de células aneuploides (mosaicismo de bajo grado) tienen células euploides de la MCI y podrían considerarse para su transferencia si no hay embriones euploides, y, en cambio, los embriones con 40 – 80% de células anormales (mosaicismo de alto grado) o con mosaicismo complejo deben tener una prioridad de transferencia más baja o ser excluidos <sup>44,61</sup>.



**Figura 6. Relación entre el nivel de mosaicismo y el riesgo incrementado de un resultado adverso después de la transferencia de un embrión mosaico. Adaptado de PGDIS (2019) <sup>60</sup>.**

Anteriormente se sugirió que la transferencia de embriones con monosomía en mosaico era preferible a las trisomías en mosaico ya que las monosomías no son viables y las trisomías pueden provocar nacimientos vivos con deficiencias físicas y cognitivas <sup>58</sup>, aunque resultados más actuales han demostrado que ambos presentan tasas de implantación muy similares <sup>44</sup>. PGDIS también indica que los embriones con un 20-50% de mosaicismo pueden transferirse independientemente de la anormalidad cromosómica involucrada. En cambio, los embriones con 50-80% de mosaicismo se debe considerar con más precaución, sobre todo los embriones de mosaico asociados con trisomías del cromosoma 13, 18 y 21 capaces de desarrollar nacimientos vivos, trisomías que provocan IUGR (cromosomas 2, 7 y 16), con la UPD (cromosomas 14 y 15) o segmentos causantes de síndromes de enfermedad cromosómica conocidos. Por lo tanto, los embriones mosaicos a considerar para la transferencia incluyen los trisómicos para los cromosomas 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, Y. <sup>59</sup>.

Por otra parte, Grati et al. (2018) proponen un enfoque diferente mediante un sistema de puntuación basado en el riesgo de que una trisomía de mosaico afecte al feto, esté involucrado en UPD o termine en aborto espontáneo. En base a la puntuación establecida sugieren que los embriones aneuploides en mosaico tengan la prioridad para la transferencia mostrada en la tabla 3 <sup>62</sup>.

Munné sugiere dar prioridad a los criterios de Grati sobre las recomendaciones de PGDIS cuando se considere la transferencia de un embrión mosaico <sup>63</sup>.

Score 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo muy bajo</li> <li>• Trisomías 1, 3, 10, 12, 19</li> </ul>
Score 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo ligeramente mayor de aborto espontáneo y aneuploidía viable</li> <li>• Trisomías 4, 5, 47,XXY</li> </ul>
Score 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor riesgo de aborto espontáneo o riesgo relativamente bajo de UPD</li> <li>• Trisomías 2, 7, 11, 17 y 22</li> </ul>
Score 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor riesgo de aborto espontáneo, UPD o aneuploidía viable</li> <li>• Trisomías 6, 9, 15</li> </ul>
Score 4-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevado riesgo de afectación fetal y ligeramente mayor de aborto espontáneo y aneuploidía viable</li> <li>• Trisomías 8, 20, 47,XXX, 47,XXY</li> </ul>
Evitar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trisomías 13, 14, 16, 18, 21, y 45,X</li> </ul>

**Tabla 3. Sistema de puntuación para priorizar la transferencia de embriones mosaicos basada en el riesgo de cada cromosoma. Adaptado de Grati, F. R. et al. (2018) <sup>62</sup>.**

En cuanto a la transferencia de embriones mosaicos para aneuploidías parciales, no hay establecidas sus pautas debido a la escasez de resultados y al desafío que supone su interpretación <sup>46</sup>.

Finalmente, hay que destacar que es importante informar a la paciente mediante un consejo genético que este tipo de embriones implantan menos y tienen una tasa mayor de aborto. Y, si finalmente un embarazo resulta de la transferencia de un embrión mosaico, se debe ofrecer asesoramiento genético y proporcionar un monitoreo adecuado. El diagnóstico prenatal se debe hacer preferentemente mediante la amniocentesis, aunque las pruebas no invasivas y el CVS también son opciones <sup>60</sup>.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

### Hipótesis

Actualmente, la transferencia de embriones mosaicos es un tema muy controvertido en los centros de reproducción; aunque tiene peores tasas de éxito que los embriones euploides, ha demostrado poder resultar en niños sanos. No obstante, aún hay pocos informes sobre sus resultados clínicos y pautas para el manejo clínico. Por lo tanto, la hipótesis que se plantea es la siguiente:

*Los embriones mosaicos podrían plantearse como una alternativa para la transferencia cuando no hay embriones euploides disponibles.*

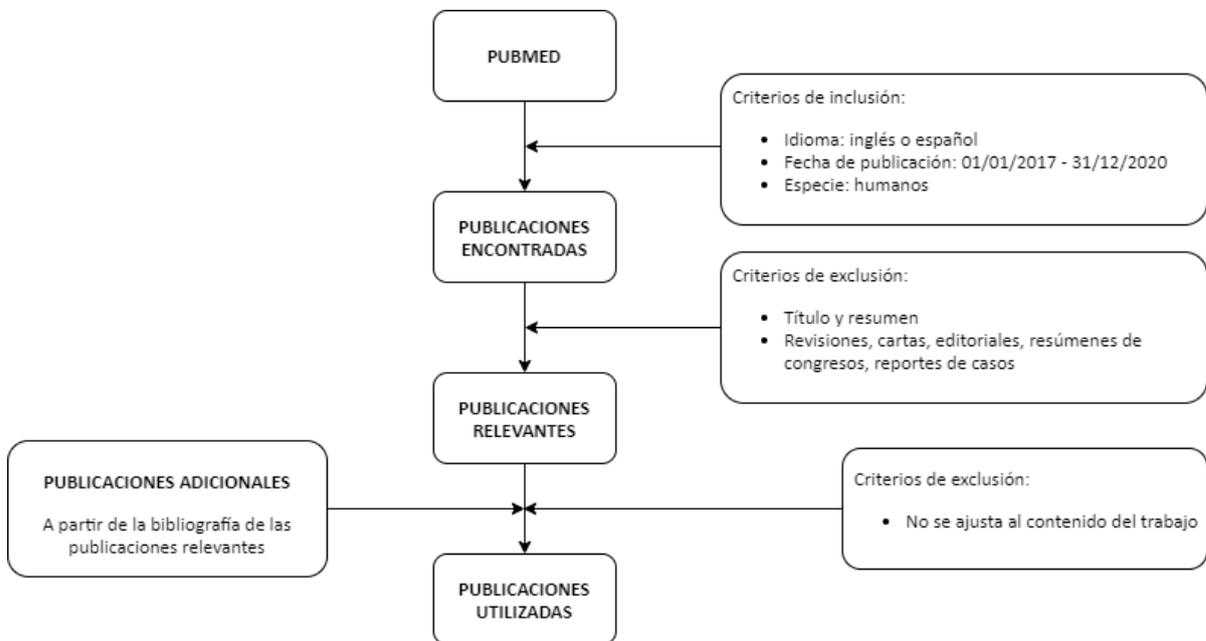
### Objetivos

Para confirmar esta hipótesis se propuesto como objetivo principal analizar los estudios publicados entre 2017 y 2020 sobre la transferencia de embriones mosaicos. Para ello, se plantean los siguientes objetivos secundarios:

1. Comparar los resultados clínicos obtenidos entre los diferentes estudios.
2. Comparar los resultados clínicos entre la transferencia de embriones euploides y embriones mosaicos.
3. Analizar las distintas categorías de los embriones mosaicos y sus resultados clínicos.
4. Investigar sobre las prácticas actuales con los embriones mosaicos en las clínicas de reproducción.

## MATERIALES Y METODOLOGÍAS

Revisión bibliográfica de estudios prospectivos y retrospectivos clínicos disponibles en la base de datos Pubmed para analizar la situación actual de los embriones mosaicos. Se ha elaborado una búsqueda de términos tales como *embryonic mosaicism*, *euploid/aneuploid embryo*, *mosaic embryo*, *mosaicism and IVF or ART*, *implantation and mosaic embryos*, y *transfer and mosaic embryos* en dicha base de datos. Los límites que se han utilizado son los siguientes: idioma: inglés y/o español; fecha de publicación: 01/01/2017 hasta 31/12/2020; especie: humanos. Se han encontrado un total de 544 artículos y se han descartado 517 por título y /o resumen o por ser revisiones, cartas, editoriales, resúmenes de congresos y reportes de casos. De las 27 publicaciones relevantes, se han descartado 17 por no ajustarse al objetivo del trabajo, e incluido 2 artículos a partir de la bibliografía revisada de las publicaciones relevantes. Finalmente, se han utilizado 12 artículos para hacer la revisión. El esquema que se ha seguido para la selección de los artículos se muestra en la figura 7.



**Figura 7. Diagrama con las diferentes fases del proceso de selección para la revisión bibliográfica.**

Los artículos finalmente seleccionados para analizar los resultados tras la transferencia de los embriones mosaicos son los siguientes:

- Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the transfer of mosaic diploid–aneuploid blastocysts. Fragouli, E. et al. Hum. Genet. (2017) <sup>64</sup>.

- Implantation potential of mosaic embryos. Lledó, B. et al. *Syst. Biol. Reprod. Med.* (2017) <sup>65</sup>.
- Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. Munné, S. et al. *Fertil. Steril.* (2017) <sup>66</sup>.
- Chromosomal mosaicism detected during preimplantation genetic screening: results of a worldwide Web-based survey. Weissman, A. et al. *Fertil Steril* (2017)<sup>67</sup>.
- Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. Spinella, F. et al. *Fertil. Steril.* (2018) <sup>68</sup>.
- National mosaic embryo transfer practices: a survey. Kim, T. et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* (2018) <sup>69</sup>.
- One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. Victor, A. et al. *Fertil. Steril.* (2019) <sup>70</sup>.
- Rates of live birth after mosaic embryo transfer compared with euploid embryo transfer. Zhang, L. et al. *J. Assist. Reprod. Genet.* (2019) <sup>71</sup>.
- Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. Zore, T. et al. *Fertil. Steril.* (2019) <sup>72</sup>.
- Worldwide live births following the transfer of chromosomally “Abnormal” embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey. Patrizio, P. et al. *J. Assist. Reprod. Genet.* (2019) <sup>73</sup>.
- Clinical outcomes after the transfer of blastocysts characterized as mosaic by high resolution Next Generation Sequencing- further insights. Munné, S. et al. *Eur. J. Med. Genet.* (2019) <sup>74</sup>.
- The outcome of human mosaic aneuploid blastocysts after intrauterine transfer. Hong, B. et al. *Med. (United States)* (2020) <sup>75</sup>.

## RESULTADOS

Los resultados representan los datos obtenidos de 9 artículos diferentes que se basan específicamente en estudios prospectivos y retrospectivos sobre la transferencia de embriones mosaicos, y de 3 artículos basados en encuestas sobre las prácticas actuales en diferentes clínicas de reproducción <sup>67,69,73</sup>.

### Resultados clínicos y comparación con el grupo control

Se hizo un seguimiento a un total de 820 embriones mosaicos transferidos entre los 9 estudios utilizados. Las pacientes que participaron tenían una edad materna promedio de 35.1 años entre todos los artículos, siendo 30.8 años la edad promedio más baja <sup>75</sup> y 39.1 años la más alta (tabla 4) <sup>72</sup>.

En el grupo control (GC) se transfirieron un total de 4170 embriones euploides de pacientes con una edad promedio de 35.5 años (30.6 – 38.3 años) entre los estudios que utilizaron GC. Solo un estudio no llevó a cabo un análisis comparativo con embriones euploides (tabla 4) <sup>75</sup>.

La identificación del estado de mosaicismo de los embriones se hizo por PGT-A basado en aCGH o NGS a través de una biopsia de TE en todos los casos. En 5 estudios solo utilizaron una de las dos técnicas <sup>65,66,70-72</sup>, mientras que Hong et al. (2020) <sup>75</sup> y Spinella et al. (2018) <sup>68</sup> utilizaron ambas indistintamente. Por otro lado, Fragouli et al. (2017) <sup>64</sup> aplicaron aCGH para el análisis de embriones euploides y NGS para reanalizar 44 embriones mosaicos previamente analizados con aCGH y que dieron como resultado perfiles con ligeras desviaciones, y Munné et al. (2019) <sup>74</sup> ambas para los embriones euploides y hr-NGS específicamente para los mosaicos. Cinco estudios determinaron la tasa de mosaicismo en su cohorte de embriones en estado de blastocisto, cubriendo un rango desde 5.3% hasta 29.3% (tabla 4) <sup>64,65,70-72</sup>.

Las tasas de implantación de los embriones mosaicos variaron desde 26.9% hasta 53.1% y solos en los estudios de Munné et al. (2019), Spinella et al. (2018) y Victor et al. (2019) se informó de ser tasas significativamente más bajas respecto a su GC (49.0% vs. 83.0%, 38.5% vs. 54.6%, y 38.0% vs. 49.6%, respectivamente) (tabla 5) <sup>68,70,74</sup>.

De los estudios que analizaron las tasas de embarazo bioquímico, únicamente el resultado de Zhang et al. (2019) mostró ser estadísticamente significativo respecto a los embriones

euploide (65.7% vs. 76.1%) <sup>71</sup>. Lledó et al. (2017) solo reportó haber una tendencia a ser significativamente más elevada en los embriones mosaicos (21.2% vs. 12.3%) (tabla 5) <sup>65</sup>.

	TIPO DE EMBRIÓN	PROMEDIO EDAD MATERNA (AÑOS)	TÉCNICA PGT-A	TIPO DE BIOPSIA	EMBRIONES TRANSFERIDOS (N)	TASA DE MOSAICISMO (%)
Fragouli et al., 2017	M	37.2	aCGH + NGS	TE	44	29.3
	E	37.9			54	
Hong et al., 2020	M	30.8	aCGH o NGS	TE	28	-
Lledó et al., 2017	M	31	aCGH	TE	52	13.4
	E	30.6			382	
Munné et al., 2017	M	35.8	hr-NGS	TE	143	-
	E	37.3			1045	
Munné et al., 2019	M	36.6	aCGH + hr-NGS	TE	253	-
	E	34.1			1338	
Spinella et al., 2018 <sup>a</sup>	M	37.6	aCGH o NGS	TE	78	-
	E	37.0			251	
Víctor et al., 2019 <sup>a</sup>	M	36.4	NGS	TE	100	18.0
	E	37.4			478	
Zhang et al., 2019	M	31.4	aCGH	TE	102	27.6
	E	31.3			268	
Zore et al., 2019	M	39.1	aCGH	TE	20	5.3
	E	38.3			357	

**Tabla 4. Caracterización de las muestras de cada estudio.**

<sup>a</sup> Análisis prospectivo.

aCGH, array comparative genome hybridization (array de hibridación genómica comparada); E, euploide; M, mosaico; NGS, next-generation sequencing (secuenciación masiva); PGT-A, preimplantation genetic testing – aneuploidy (test genético preimplantacional de aneuploidías); TE, trofoectodermo

Respecto a la tasa de aborto espontáneo, 3 estudios mostraron tener tasas significativamente más bajas respecto al GC: Munné et al. (2017) (25.0% vs. 10%), Munné et al. (2019) (25.0% vs. 7.0%) y Zore et al. (2019) (40.0% vs. 18.0%) (tabla 5) <sup>66,72,74</sup>.

Aunque las tasas de embarazo clínico parecían mostrar resultados más bajos en comparación con los embriones euploides, únicamente Spinella et al. (2018) y Muné et al. (2017) obtuvieron una menor tasa estadísticamente significativa (30.0% vs. 46.4%, 41.0% vs. 63%, respectivamente) <sup>66,68</sup>. Por otra parte, solo Munné et al. (2019) reportó la tasa de embarazo en curso, mostrando peores resultados significativos en comparación con su GC (37.0% vs. 77.0%) (tabla 5) <sup>74</sup>.

TIPO DE EMBRIÓN	Fragouli et al., 2017		Hong et al., 2020	Lledó et al., 2017		Munné et al., 2017		Munné et al., 2019		Spinella et al., 2018		Víctor et al., 2019		Zhang et al., 2019		Zore et al, 2019	
	M	E	M	M	E	M	E	M	E	M	E	M	E	M	E	M	E
TASA DE IMPLANTACIÓN (%)	38.6	56.9	39.3	26.9	37.2	53.1	70.4	49.0*	83.0	38.5*	54.6	38.0*	49.6	57.8	67.5	40.0 <sup>§</sup>	60.0 <sup>§</sup>
TASA DE EMBARAZO BIOQUÍMICO (%)	-	-	3.6	21.2	12.3	-	-	-	-	10.4	9.6	-	-	65.7*	76.1	-	-
TASA DE ABORTO ESPONTÁNEO (%)	11.4	9.8	17.9	7.1	18.1	25.0*	10.0	25.0*	7.0	7.8	8.0	-	-	20.3	12.7	40.0*	18.0
TASA DE EMBARAZO CLÍNICO (%)	-	-	35.7	26.9	40.2	41.0*	63.0	-	-	30.0*	46.4	-	-	57.8	67.5	40.0	60.0
TASA DE EMBARAZO EN CURSO (%)	-	-	-	-	-	-	-	37.0*	77.0	-	-	-	-	-	-	-	-
TASA DE NACIMIENTOS VIVOS (%)	27.3	47.0	17.9	19.2	14.1	40.0* <sup>‡</sup>	63.0 <sup>‡</sup>	37.0 <sup>‡</sup>	77.0 <sup>‡</sup>	30.8*	46.6	30.0* <sup>††</sup>	47.1 <sup>‡</sup>	46.6*	59.1	30.0*	53.8

**Tabla 5. Resultados clínicos de los estudios que han informado de la transferencia de embriones mosaicos y euploides como grupo control.**

\* Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones euploides del estudio ( $p < 0.05$ ).

<sup>‡</sup> Extrapolado de las implantaciones en curso, no se informaron de los nacimientos vivos.

<sup>†</sup> Extrapolado de 19 nacimientos y 11 embarazos en curso informados.

<sup>§</sup> La tasa de implantación se definió como la presencia de latido cardíaco fetal en la ecografía, ya que solo se informaron los embarazos clínicos.  
E, euploide; M, mosaico

Finalmente, en las tasas de nacimientos vivos es donde se encontraron un mayor número de resultados más bajos estadísticamente significativas, siendo 30.0% el dato más bajo obtenido y 46.6% el más alto. Específicamente, Fragouli et al. (2017), Lledó et al. (2017) y Munné et al. (2019) no reportaron diferencias significativas respecto a los embriones euploides transferidos (tabla 5) <sup>64,65,74</sup>.

### Resultados clínicos tras la transferencia de embriones mosaicos para anomalías que podrían llegar a término

Munné, tanto en el artículo de 2017 como en el de 2019, analizó los resultados clínicos tras la transferencia de embriones mosaicos con anomalías cromosómicas que pueden llegar a término (cromosomas 13, 18, 21, X/Y). Además, también se informó de aquellos embriones mosaicos con anomalías que podrían conducir a la UPD (cromosomas 7, 14 y 15) <sup>66,74</sup>. En la tabla 6 se muestran los resultados conjuntos de ambos estudios.

En total se transfirieron 40 embriones con estas condiciones logrando 20 embarazos en curso (50%). Las únicas anomalías en mosaicos que no llegaron al embarazo en curso fueron la trisomía 18, la trisomía 21 y la trisomía X <sup>66,74</sup>.

En ningún caso se proporcionó información de los abortos, embarazos en curso o nacidos vivos obtenidos <sup>66,74</sup>.

	Total (n)	Implantación fallida (n)	Aborto espontáneo (n)	Embarazo en curso (n)
MONOSOMÍA 13	2	-	1	1
MONOSOMÍA 18	4	1	-	3
TRISOMÍA 18	2	2	-	-
MONOSOMÍA 21	3	1	1	1
TRISOMÍA 21	1	-	1	-
MONOSOMÍA X*	9	1	4	4
TRISOMÍA X	1	1	-	-
MONOSOMÍA 7 <sup>‡</sup>	1	-	-	1
TRISOMÍA 7 <sup>‡</sup>	2	1	-	1
MONOSOMÍA 14 <sup>‡</sup>	2	1	-	1
TRISOMÍA 14 <sup>‡</sup>	2	-	-	2
MONOSOMÍA 15 <sup>‡</sup>	2	1	-	1
TRISOMÍA 15 <sup>‡</sup>	9	3	1	5

**Tabla 6. Resultados clínicos tras la transferencia de embriones mosaicos para anomalías que podrían llegar a término.**

\* Incluye dos monosomías parciales del cromosoma X en mosaico que resultaron en dos embarazos en curso.

<sup>‡</sup> Embriones mosaicos caracterizados con anomalías que podrían conducir a la UPD.

## Seguimiento de los embarazos tras la transferencia de embriones mosaicos

Tres de los nueve estudios publicaron el seguimiento de los embarazos conseguidos tras la transferencia de embriones mosaicos (Hong et al. (2020), Munné et al. (2019) y Zhang et al. (2019)).

En el estudio de Hong et al. (2020) se lograron 5 embarazos en curso. Cuatro de los embarazos fueron verificados con amniocentesis (semana 18 de gestación) y dieron como resultado 3 fetos con cariotipos normales y un feto con un cariotipo con translocación equilibrada. La pareja restante rechazó la detección prenatal de aneuploidía. Finalmente, los 5 embarazos fueron a término y dieron a luz a 5 niños/as sanos/as <sup>75</sup>.

Munné et al. (2019) informaron de 94 embarazos en curso, de los cuales 29 tenían un cariotipo. En tales casos, todos los embriones con un bajo porcentaje de células anormales se informaron como normales cromosómicamente. Y, por otra parte, la mayoría de los abortos espontáneos no fueron cariotipados, pero entre los que se sometieron a análisis citogenético, uno era cromosómicamente anormal y los otros dos normales. No se reportaron datos de los recién nacidos procedentes de la transferencia de embriones mosaicos <sup>74</sup>.

Zhang et al. (2019) no informaron de diferencias significativas en el peso al nacer, riesgo de parto prematuro, hipertensión gestacional, diabetes *mellitus* gestacional ni anomalía congénita entre los embriones mosaicos y los euploides transferidos (tabla 7). En este estudio se lograron 59 embarazos clínicos con la transferencia de embriones mosaicos, pero solo tres pacientes se sometieron a una amniocentesis obteniendo como resultados a fetos con cariotipos normales. Se informó de que todos los/as niños/as estaban sanos/as después de un examen físico detallado tras el parto <sup>71</sup>.

RESULTADOS CLÍNICOS	Embriones mosaicos transferidos (n = 48)	Embriones euploides transferidos (n = 159)	p valor
PESO DE NACIMIENTO – kg	3.38 ± 0.65	3.30 ± 0.50	0.43
PARTO PREMATURO – n (%)	3 (6.3)	13 (8.2)	0.66
HIPERTENSIÓN GESTACIONAL – n/total n (%)	1/47 (2.1)	8/158 (5.1)	0.39
DIABETES MELLITUS GESTACIONAL – n/total n (%)	3/47 (6.4)	10 (6.3)	0.99
ANOMALÍAS CONGÉNITAS	0	5 (3.1)	0.21

**Tabla 7. Resultados obstétricos del nacimiento vivo de la transferencia de embriones mosaicos y euploides control. Adaptado de Zhang, L. et al. (2019) <sup>71</sup>.**

## Parámetros del mosaicismo que afectan el resultado clínico

En la tabla 8 se muestra el porcentaje de embriones mosaicos según el subgrupo al que pertenecen por su composición cromosómica. Como se puede observar, la distribución dentro de una misma categoría es muy dispersa y no todos los autores han reportado datos de todas las categorías.

Fragouli et al. (2017) obtuvo la tasa de nacimientos vivos más baja cuando analizó el grupo de los embriones mosaicos complejos (6.3%) (tabla 9). Por otra parte, las diferencias en la pérdida de embarazo y las tasas de nacimientos vivos entre los embriones mosaicos con anomalía segmentaria y aquellos con anomalía en un cromosoma completo fueron estadísticamente significativos (datos no mostrados). Además, en los embriones mosaicos con uno o más cromosomas completos involucrados, las tasas de implantación y embarazo clínico se redujeron en un tercio de las logradas con los embriones euploides (datos no mostrados). Y, finalmente, cuando comparó los embriones mosaicos parciales con los euploides no obtuvo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la tasa de implantación (datos no mostrados) <sup>64</sup>.

Lledó et al. (2017) no informaron de diferencias significativas respecto al número de cromosomas con mosaicismo. Sin embargo, mostraron resultados más bajos con las transferencias de embriones con dos o más cromosomas en mosaico respecto con los embriones con solo un cromosoma involucrado (tabla 9) <sup>65</sup>.

Munné et al. (2017) comparó los resultados clínicos tras la transferencia de embriones mosaicos según el número de cromosomas involucrados, el grado de mosaicismo, si es cromosoma completo o parcial y el tipo de anomalía (trisomía o monosomía). La implantación fue 17.4 veces más probable para un embrión con monosomía en mosaico que para un complejo. Los embriones con dos o más errores, además de los mosaicos parciales, tiene, respectivamente, 11.7, 14.3 y 9.0 veces más probabilidades de implantarse que los embriones mosaicos complejos. No obstante, en ningún caso informó de diferencias significativas intragrupos o en comparación con los embriones euploides (tablas 9, 10, 11 y 12) <sup>66</sup>.

	Fragouli et al., 2017	Lledó et al., 2017	Munné et al., 2017	Munné et al., 2019 <sup>a</sup>	Spinella et al., 2018	Víctor et al., 2019	Zhang et al., 2019	Zore et al., 2019 <sup>b</sup>
NÚMERO DE CROMOSOMAS IMPLICADOS (%)								
1	29.5	57.3	65.0	-	-	66.0	-	70.0
2	34.1	42.7	20.3	-	-	20.0	-	25.0
Complejo	36.4		14.7	13.8	-	14.0	-	5.0
% DE CÉLULAS ANEUPLOIDES (%)								
20 – 40%	84.1	-	76.2	41.5	-	58.0	-	25.0
40 – 80%	15.9	-	23.8	19.0	-	42.0	-	75.0
< 50%	-	-	-	-	57.7	-	99.0	-
≥ 50%	-	-	-	-	42.3	-	1.0	-
TIPO DE MOSAICISMO (%)								
Cromosomas completos	41.0	-	58.7	60.5	-	48.0	60.8	0.0
Parcial	32.0	-	30.1	25.7	-	45.0	27.4	100.0
Cromosomas completos + parcial	27.0	-	11.2	-	-	7.0	11.8	0.0
TIPO DE ANOMALÍA (%)								
Monosomía	31.8	-	53.1	25.3	-	42.0	-	65.0
Trisomía	34.1	-	30.8	15.0	-	38.0	-	20.0
Monosomía + trisomía	34.1		16.1	20.2	-	20.0	-	15.0

**Tabla 8. Resumen de los hallazgos de 8 estudios sobre la composición cromosómica de los embriones mosaicos.** Los embriones mosaicos han sido distribuidos según el número de cromosomas involucrados en el mosaicismo, el porcentaje de células anormales, el tipo de anomalía o si la anomalía involucra el cromosoma entero o solo una región. Los casos donde no aparecen datos se deben a que los autores no han informado de esa clasificación específica.

<sup>a</sup> Embriones transferidos, sin tener en cuenta el total de obtenidos.

<sup>b</sup> Composición cromosómica a partir de embriones mosaicos parciales únicamente.

NÚMERO DE CROMOSOMAS IMPLICADOS						
	Fragouli et al., 2017	Lledó et al., 2017 <sup>a</sup>	Munné et al., 2017	Munné et al., 2019	Spinella et al., 2018	Víctor et al., 2019 <sup>b</sup>
<b>1 CROMOSOMA (%)</b>						
<i>Tasa implantación</i>	-	36.7	62.0	-	-	-
<i>Tasa embarazo bioquímico</i>	-	24.1	-	-	-	-
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	10.0	26.0	-	-	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	-	34.5	46.0	-	-	-
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	-	20.0	-	-	-	-
<b>2 CROMOSOMAS (%)</b>						
<i>Tasa implantación</i>	-	-	55.0	-	-	-
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	-	19.0	-	-	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	-	-	45.0	-	-	-
<b>COMPLEJO (%)</b>						
<i>Tasa implantación</i>	-	20.8	10.0	17.1 <sup>‡</sup>	15.8*	46.2
<i>Tasa embarazo bioquímico</i>	-	17.4	-	-	-	-
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	0.0	0.0	50.0 <sup>§</sup>	10.5	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	-	17.4	10.0	-	5.3*	-
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	-	-	8.6 <sup>§</sup>	-	30.8
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	6.3	16.7	-	-	5.3*	-

**Tabla 9. Resultados clínicos de la transferencia de embriones en mosaico según el número de cromosomas involucrados.**

<sup>a</sup> Los resultados de la categoría de mosaicismo complejo incluyen los de mosaicismo que involucra dos cromosomas.

<sup>b</sup> Tasa embarazo en curso extrapolado del latido cardíaco fetal informado.

\* Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones euploides del estudio ( $p < 0.05$ ) (tabla 5).

<sup>§</sup> Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones mosaicos con 20 – 40% de células aneuploides del mismo estudio ( $p < 0.05$ ).

<sup>‡</sup> Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones mosaicos parciales del mismo estudio ( $p < 0.05$ ).

Munné et al. (2019) también analizó los diferentes grupos de embriones mosaicos y los comparó entre ellos. Respecto a las tasas de implantación, aborto espontáneo y embarazo en curso, hubo diferencias significativas entre los embriones mosaicos complejos (17.1%, 50.0% y 8.6%, respectivamente) y los embriones con 20 – 40% de células anormales (60.0%, 15.9% y 50.5%, respectivamente), así como también entre los complejos y los parciales (56.9%, 29.7% y 40.0%, respectivamente). El mosaicismo complejo fue que el alcanzó peores resultados estadísticamente significativos (tablas 9, 10 y 11, respectivamente) <sup>74</sup>.

Además, comparando la categoría del grado de mosaicismo obtuvo resultados más bajos en implantación y embarazo en curso y mayores en aborto espontáneo cuando los mosaicos tenían entre 40 y 80% de células aneuploides (39.6%, 37.1% y 31.6%, respectivamente). Curiosamente, para las tres tasas encontró diferencias significativas entre el mosaicismo de bajo grado y los embriones euploides, pero no entre el de alto grado y los euploides (tabla 10) <sup>74</sup>.

Finalmente, no hubo diferencias en las tasas entre el mosaicismo cromosómico completo y mosaicismo parcial (tabla 11) o entre monosómicos y trisómicos (tabla 12) <sup>74</sup>.

Spinella et al. (2018) comparó los resultados clínicos tras la transferencia de embriones con un porcentaje de aneuploidía bajo (<50%) y alto ( $\geq$ 50%). Las tasas de implantación (48.9% vs. 24.2%), embarazo clínico (40.9% vs. 15.2%) y nacimientos vivos (42.2% vs. 15.2%) fueron significativamente más altas en el grupo con un porcentaje de aneuploidía bajo en comparación con el alto. En cambio, la tasa de embarazo bioquímico (11.4% vs. 9.1%) y de aborto espontáneo (6.8% vs. 9.1%) no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos (tabla 10) <sup>68</sup>.

Además, también se comparó los resultados de los embriones con diferente número de cromosomas involucrados en el mosaicismo. Los embriones con más de dos cromosomas en mosaico mostraron significativamente peores tasas de embarazo clínico (5.3% vs. 35.3%) y natalidad (5.3% vs. 35.3%) en comparación con los embriones mosaicos con trisomía simple o doble, y tasas de implantación (15.8% vs. 50.0%), embarazo clínico (5.3% vs. 43.2%) y natalidad (5.3% vs. 44.7%) significativamente menores comparado con los embriones mosaicos con monosomía simple o doble. No se encontraron diferencias significativas entre estos grupos respecto a la tasa de aborto espontáneo (tablas 9 y 12) <sup>68</sup>.

Por otro lado, se comparó estas categorías de mosaicismo con los resultados clínicos tras la transferencia de embriones euploides. Los mosaicos con un alto porcentaje de aneuploidía obtuvieron tasas de implantación (24.2% vs. 54.6%), embarazo clínico (15.2% vs. 46.4%) y nacimientos vivos (15.2% vs. 46.6%) reducidas a un tercio en comparación con las obtenidas tras

la transferencia del GC. En contra, los embriones con bajo porcentaje de aneuploidía lograron resultados clínicos similares a los de los embriones euploides (tabla 10) <sup>68</sup>.

PORCENTAJE DE CÉLULAS ANEUPLOIDES				
	Munné et al., 2017	Munné et al., 2019	Spinella et al., 2018	Víctor et al., 2019 <sup>a</sup>
20 – 40% (%)				
<i>Tasa implantación</i>	56.0	60.0*	-	36.2
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	25.0	15.9*	-	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	42.0	-	-	-
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	50.5*	-	27.5
> 40 – 80% (%)				
<i>Tasa implantación</i>	44.0	39.6 <sup>§</sup>	-	38.1
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	20.0	31.6 <sup>§</sup>	-	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	35.0	-	-	-
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	37.1 <sup>§</sup>	-	33.3
< 50% (%)				
<i>Tasa implantación</i>	-	-	48.9 <sup>†</sup>	-
<i>Tasa embarazo bioquímico</i>	-	-	11.4	-
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	-	6.8	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	-	-	40.9 <sup>†</sup>	-
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	-	-	42.2 <sup>†</sup>	-
≥ 50% (%)				
<i>Tasa implantación</i>	-	-	24.2*	-
<i>Tasa embarazo bioquímico</i>	-	-	9.1	-
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	-	9.1	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	-	-	15.2*	-
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	-	-	15.2*	-

**Tabla 10. Resultados clínicos de la transferencia de embriones mosaicos según el porcentaje de células aneuploides.**

<sup>a</sup> Tasa embarazo en curso extrapolado del latido cardíaco fetal informado.

\* Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones euploides del estudio ( $p < 0.05$ ) (tabla 5).

<sup>†</sup> Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones mosaicos con  $\geq 50\%$  de células aneuploides del mismo estudio ( $p < 0.05$ ).

<sup>§</sup> Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones mosaicos con 20 – 40% de células aneuploides del mismo estudio ( $p < 0.05$ ).

Finalmente, los embriones mosaicos con solo una o dos anomalías en cromosomas involucradas no obtuvieron diferencias significativas en las tasas (datos no mostrados). Los mosaicos complejos mostraron tasas de implantación (15.8% vs. 54.6%), embarazo clínico (5.3% vs. 46.4%) y nacimientos vivos (5.3% vs. 46.6%) significativamente reducidas en comparación con el GC (tabla 9) <sup>68</sup>.

En el estudio de Víctor et al. (2019), el mosaicismo parcial que incluye una sola región alcanzó mejores resultados que los embriones mosaicos para múltiples segmentos o para

cualquier número de cromosomas completos (datos no mostrados). Únicamente se observó que la tasa de nacimientos vivos en embriones mosaicos con cromosomas completos involucrados presentaba un menor porcentaje estadísticamente significativo respecto a los embriones euploides (tabla 11). Por otro lado, el grado de mosaicismo obtuvo diferencias estadísticamente insignificantes entre el grado bajo y alto (tabla 8). Finalmente, las trisomías y monosomías en mosaico no mostraron diferencias en implantación o embarazo en curso (tabla 12) <sup>70</sup>.

Así como en ningún estudio se mostraron diferencias entre la edad y el mosaicismo, Víctor et al. (2019) informó de resultados considerablemente mejores en pacientes  $\leq 34$  años comparado con pacientes mayores de 34 años para todos los tipos de mosaicismo. En el GC se encontraron resultados similares independientemente de la edad (datos no mostrados) <sup>70</sup>.

Zhang et al. (2019) analizó únicamente a los embriones mosaicos cuando presentaban la anomalía de manera parcial o en el cromosoma completo. Únicamente la tasa de nacimientos vivos fue significativamente menor en mosaicos de cromosomas completos (43.5%) en comparación con los embriones euploides (59.1%); dicha tasa no fue significativa cuando se comparó a los embriones mosaicos parciales con los euploides (48.3% vs. 39.1%) (tabla 11) <sup>71</sup>.

TIPO DE MOSAICISMO					
	Fragouli et al., 2017	Munné et al., 2017	Munné et al., 2019	Víctor et al., 2019 <sup>a</sup>	Zhang et al., 2019
<b>CROMOSOMA COMPLETO (%)</b>					
<i>Tasa implantación</i>	-	53.0	53.4	27.9	-
<i>Tasa embarazo bioquímico</i>	-	-	-	-	15.0
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	24.0	20.7	-	20.6
<i>Tasa embarazo clínico</i>	-	41.0	-	-	54.8
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	-	42.5	23.3*	-
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	-	-	-	-	43.5*
<b>PARCIAL (%)</b>					
<i>Tasa implantación</i>	-	62.0	56.9	43.2	-
<i>Tasa embarazo bioquímico</i>	-	-	-	-	11.8
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	33.0	29.7	-	13.3
<i>Tasa embarazo clínico</i>	-	41.0	-	-	53.6
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	-	40.0	36.4	-
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	57.1	-	-	-	48.3
<b>COMPLETO + PARCIAL (%)</b>					
<i>Tasa implantación</i>	30.0	-	-	-	-
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	16.7	-	-	-	-
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	13.3	-	-	-	-

**Tabla 11. Resultados clínicos de la transferencia de embriones en mosaico según el tipo de mosaicismo.**

<sup>a</sup> Tasa embarazo en curso extrapolado del latido cardíaco fetal informado.

\* Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones euploides del estudio ( $p < 0.05$ ) (tabla 5).

Los dos autores restantes no mencionados (Hong et al. (2020) y Zore et al. (2019)) no analizaron o no publicaron resultados clínicos en base a las categorías de los embriones mosaicos <sup>72,75</sup>.

De manera general, se puede observar una tendencia a obtener mejores resultados clínicos tras la transferencia de embriones mosaicos parciales o de bajo grado y peores resultados con los embriones mosaicos complejos. En cuanto al tipo de anomalía (monosomía o trisomía), se pueden ver resultados similares entre los diferentes estudios.

TIPO DE ANOMALÍA				
	Munné et al., 2017	Munné et al., 2019	Spinella et al., 2018	Víctor et al., 2019 <sup>a</sup>
MONOSOMÍA (%)				
<i>Tasa implantación</i>	67.4	54.7	50.0 <sup>†</sup>	34.2
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	27.3	22.9	5.4	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	47.1	-	43.2 <sup>†</sup>	-
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	42.2	-	31.6
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	-	-	44.7 <sup>†</sup>	-
TRISOMÍA (%)				
<i>Tasa implantación</i>	60.0	52.6	-	38.1
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	8.3	20.0	11.8	-
<i>Tasa embarazo clínico</i>	55.0	-	35.3 <sup>†</sup>	-
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	42.1	-	26.2
<i>Tasa nacimientos vivos</i>	-	-	35.3 <sup>†</sup>	-
MONOSOMÍA + TRISOMÍA (%)				
<i>Tasa implantación</i>	-	52.9	-	-
<i>Tasa aborto espontáneo</i>	-	18.5	-	-
<i>Tasa embarazo en curso</i>	-	43.1	-	-

**Tabla 12. Resultados clínicos de la transferencia de embriones en mosaico según el tipo de anomalía.**

<sup>a</sup> Tasa embarazo en curso extrapolado del latido cardíaco fetal informado.

<sup>†</sup> Resultado estadísticamente significativo respecto a los embriones con dos o más cromosomas de mosaico diploide/aneuploide del mismo estudio ( $p < 0.05$ ).

### Prácticas actuales con embriones mosaicos en las clínicas de reproducción

De los artículos sobre las prácticas de transferencia de embriones mosaicos basados en encuestas, 2 se dirigieron a nivel mundial <sup>67,73</sup> y uno concretamente a EE. UU. <sup>69</sup>. Un total de 505 centros de FIV participaron contestando las encuestas. A continuación, al tener diferentes objetivos y datos recogidos, se abordarán los resultados de cada estudio por separado.

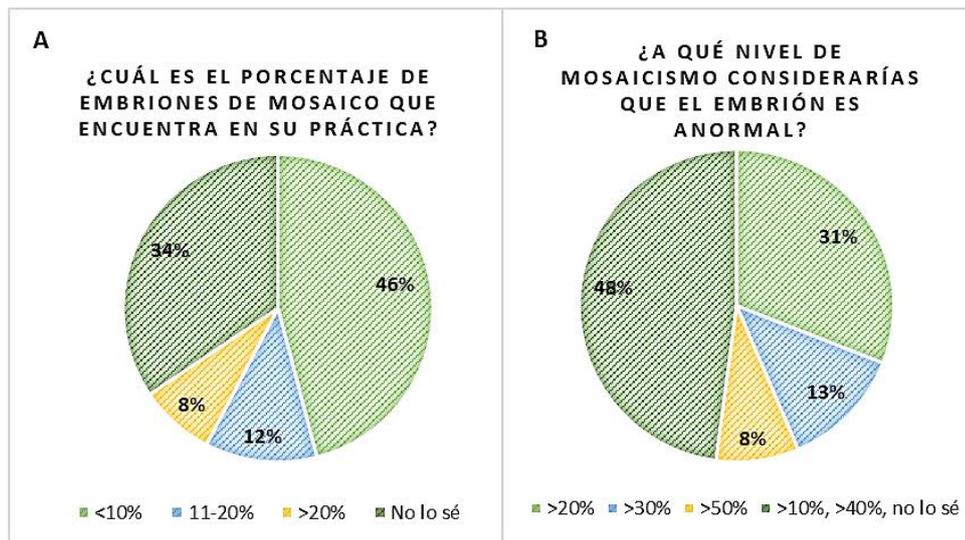
El estudio de **Weissman et al. (2017)** tenía el objetivo de evaluar el alcance del mosaicismo en la práctica clínicas de PGS e investigar sobre los puntos de vista y las prácticas de la comunidad de TRA sobre este fenómeno. Incluyeron 102 centros FIV de todo el mundo, representando un total de 108900 ciclos anuales de FIV. Ochenta y siete centros (85.3) realizan PGS de forma rutinaria y solo el 57.8% de estos centros reportan la presencia de mosaicismo embrionario en sus informes. De estas clínicas, el 38.2% informa de cualquier grado de

mosaicismo para los cromosomas involucrados y, en cambio, el 19.6% solo informa por encima de cierto umbral <sup>67</sup>.

Cuando se les preguntó por el porcentaje estimado de embriones detectados como mosaicos tras la práctica de PGS, el 46% informa del 10% de los embriones, el 11.7% estima que son entre el 11 y 20% de los embriones, el 7.9% contestó que el mosaicismo representa >20% de los embriones y, sin embargo, el 34.5% respondió que no lo sabía (figura 8A) <sup>67</sup>.

Por otra parte, la mayoría considera el mosaicismo embrionario cuando hay más del 20% de células aneuploides (31%). Algunos lo consideran cuando está presente en más del 30% (12.6%) y solo unos pocos cree que debe considerarse cuando las células aneuploides superan el 50% del total de células (8.5%) (figura 8B) <sup>67</sup>.

Para valorar las opiniones y los puntos de vista sobre el fenómeno del mosaicismo se tuvo en cuenta tanto los centros que ofrecen PGS como los que no. Para los dos grupos, la respuesta más frecuente frente a qué hacer con los embriones mosaico fue la de almacenarse para un potencial uso terapéutico tras un asesoramiento individual (72.4% vs. 68.8, respectivamente), seguido de ser descartados (14.8% vs. 24%, respectivamente) y almacenarse para un potencial uso terapéutico (12.8% vs. 7.3%, respectivamente) <sup>67</sup>.

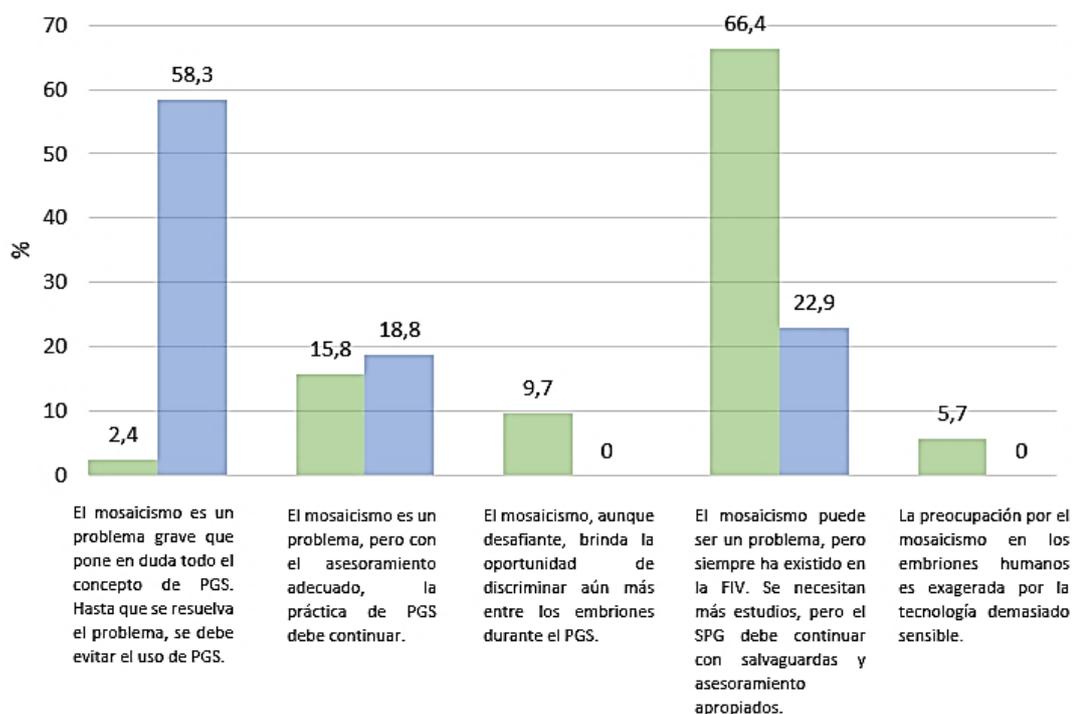


**Figura 8. Preguntas realizadas en la encuesta de Weissman et al. (2017). A. ¿Cuál es el porcentaje de embriones de mosaico que encuentra en su práctica?** Porción verde flojo: <10% embriones. Porción azul: 11-20% embriones.

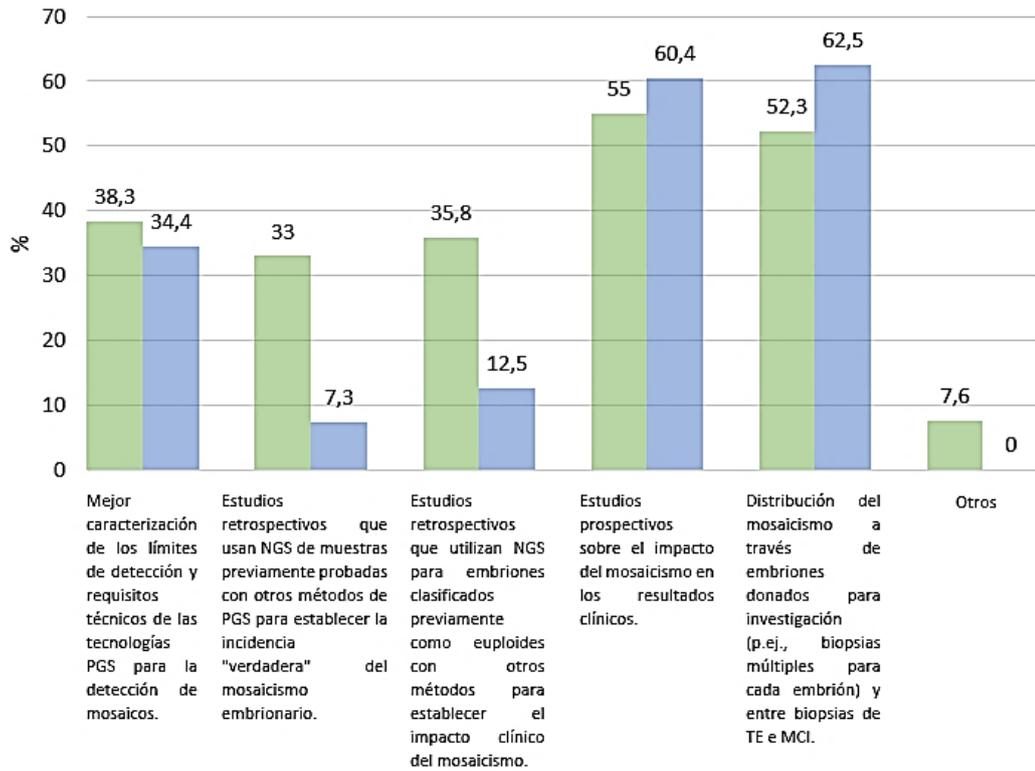
Porción amarilla: >20% embriones. Porción verde fuerte: el centro no lo sabe. **B. ¿A qué nivel de mosaicismo considerarías que el embrión es anormal?** Porción verde flojo: >20% células aneuploides. Porción azul: >30% células aneuploides. Porción amarilla: >50% células aneuploides. Porción verde fuerte: >10% y >40% células aneuploides, o el centro no tiene un umbral (los valores de cada categoría no aparecen especificados). Adaptado de Weissman, A. et al. (2017) <sup>67</sup>.

Sin embargo, sobre la idea de la transferencia real de embriones mosaicos, la respuesta más común de los centros sin PGS fue transferir si no hay embriones euploides (45.8%); en cambio, los centros con PGS opinan mayoritariamente que solo se debería considerar si el mosaicismo está por debajo de cierto umbral (31.3%). Y en el caso de transferir mosaicos, el 60.3% de los centros que ofrecen PGS respondieron que dependerá del cromosoma involucrado en comparación con el 45.8% de los centros sin PGS. Del mismo modo, los centros con PGS fueron más propensos a responder que la transferencia se haría por debajo de cierto umbral (26.5% vs. 11.5%)<sup>67</sup>.

Finalmente, en la figura 9 se representa las visiones generales sobre el fenómeno del mosaicismo. En los centros que realizan PGS, la opinión más común fue “el mosaicismo puede ser un problema, pero siempre ha existido en la FIV. Se necesita más estudio, pero el PGS debe continuar con las garantías y asesoramiento adecuados” (66.4%). Mientras que entre los centros que no ofrecen PGS, su visión mayoritaria fue “el mosaicismo es un problema grave que pone en duda todo el concepto de PGS. Hasta que se resuelva el problema, el uso de PGS debe restringirse o evitarse”. No obstante, independientemente de que los centros realicen PGS o no, la mayoría apoyó la idea de que se necesita más investigación para abordar este fenómeno. En la figura 10 se muestran las múltiples respuestas de los centros<sup>67</sup>.

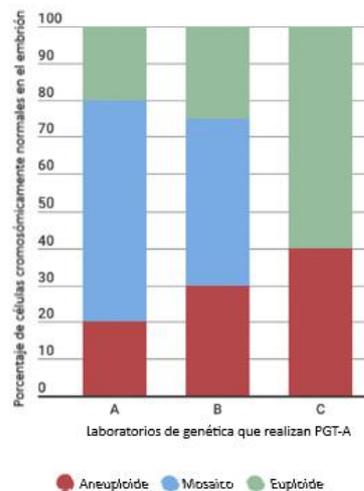


**Figura 9. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones describe mejor sus puntos de vista con respecto al mosaicismo en embriones preimplantacionales?** Barras verdes: centros que realizan PGS. Barras azules: centros que no realizan PGS. Adaptado de Weissman, A. et al. (2017)<sup>67</sup>.



**Figura 10. ¿Qué tipos de estudios serían más valiosos para comprender mejor el mosaicismo?** Barras verdes: centros que realizan PGS. Barras azules: centros que no realizan PGS. Adaptado de Weissman, A. et al. (2017) <sup>67</sup>.

El estudio de **Kim et al. (2018)** tenía como objetivo determinar la cantidad de clínicas de TRA de EE. UU. que han transferido o transferirán embriones mosaicos e incluye 252 clínicas de FIV que respondieron a la encuesta. El 66.7% de estas clínicas realizan PGT en menos del 50% de sus ciclos y noventa y una (36.1%) reciben datos del mosaicismo en los informes de PGT-A <sup>69</sup>.



**Figura 11. Los tres umbrales más utilizados por los laboratorios genéticos para determinar un embrión aneuploide, mosaico o euploide.** Rojo: embrión aneuploide. Azul: embrión mosaico. Verde: embrión euploide. Adaptado de Kim, T. G. et al. (2018) <sup>69</sup>.

Para clasificar a un embrión como euploide, aneuploide o mosaico según el porcentaje de células cromosómicamente normales hay tres umbrales diferentes más comúnmente utilizados en los laboratorios de genética (figura 11). Y dentro de estos tres, el umbral más aplicado es aneuploide con <20% de células cromosómicamente normales (36.3%) y euploide con >80% de células (46.2%)<sup>69</sup>.

De las 252 clínicas que participaron en la encuesta, noventa y una informaron de haber hecho transferencia de un embrión mosaico (36.1%), 39 de las cuales son clínicas que reciben datos del mosaicismo en sus informes de PGT-A (42.9% de las clínicas con informes que incluyen los mosaicos)<sup>69</sup>.

Finalmente, respecto a futuras transferencias, la mayoría de las clínicas transferiría embriones mosaicos (53.6%). El 71.1% (96 centros) de estas basaría la decisión de la transferencia en la preferencia del proveedor individual y solo el 28.9% (39 centros) la basaría en la política global de la clínica. No obstante, el 40% declaró que está seguro del umbral que tiene para la transferencia de embriones mosaicos y el 25% aún no tiene un umbral para el cual transferir o no<sup>69</sup>.

El estudio de **Patrizio et al. (2019)** tenía como objetivo evaluar la extensión y los patrones de transferencia de embriones anormales después de PGS/PGT-A e informar la tasa de embarazos en curso, nacimientos vivos y abortos espontáneos después de la transferencia de embriones anormales en la práctica clínica diaria. Incluyó 151 centros de FIV de todo el mundo que participaron en la encuesta, lo que representó un total de 146400 ciclos anuales<sup>73</sup>.

Ciento veinticinco centros ofrecen PGS/PGT-A (82.8%) y el 20% de ellos han realizado transferencias de embriones mosaicos llevando un control de los resultados clínicos (215 ciclos de FIV). En el momento del estudio, 106 de los ciclos resultaron en embarazos en curso (47.2%) o nacimientos vivos (52.8%) y, sorprendentemente, solo hubo una tasa de aborto espontáneo del 9.3%<sup>73</sup>.

De los embarazos que se sometieron a un cribado genético temprano (72%), el 93% se trataba de fetos / recién nacidos cromosómicamente normales y el 7% restante, con cariotipos anormales, terminaron en aborto espontáneo. En ningún momento se informó de nacimientos vivos cromosómicamente anormales o abortos inducidos<sup>73</sup>.

## DISCUSIÓN

El mosaicismo embrionario se ha convertido en un fenómeno de gran interés durante estos últimos años gracias a un mejor desarrollo de técnicas para el estudio genético para su detección; no obstante, se trata de un tema muy controvertido por su potencial viabilidad.

En primer lugar, la prevalencia del mosaicismo es mucho más pronunciada cuando se detecta en la etapa de división que durante la etapa de blastocisto o en las pruebas prenatales <sup>4,29,64,65,70-72</sup>. En esta revisión, los estudios que detectaron la tasa de mosaicismo lo hicieron en etapa de blastocisto y se ha visto que hay una variación desde 5.3% hasta 29.3%. Estas diferencias entre los estudios se pueden deber que se han utilizado distintas plataformas de CCS (NGS o aCGH), así como también a que el número de embriones biopsiados en cada estudio varía mucho; lo que no permite hacer una comparación exhaustiva de las prevalencias.

Munné et al (2017) respalda la idea de que las tasas de mosaicismo podrían estar relacionadas con el centro de fertilidad <sup>66</sup>. Recientemente se ha postulado que los cambios en los medios de cultivo pueden conducir a esta diferencia de tasas <sup>84</sup>. De hecho, entre las donantes de óvulos, un buen grupo para comparar diferentes centros, las tasas de mosaicismo varían de 17% a 47% <sup>85</sup>.

Si se puede llegar a confirmar la existencia de una variación de las aneuploidías cromosómicas entre centros de fertilidad y, por tanto, que afectan a la incidencia de mosaicismo, se podría plantear el uso de PGT-A como una medida de control de calidad que ayude a la optimización de las condiciones del tratamiento y del cultivo embrionario.

Por otra parte, hasta hace poco, en muchas clínicas de reproducción los embriones mosaicos no se consideraban para la transferencia en los tratamientos de FIV debido a los posibles riesgos asociados con la presencia de anomalías cromosómicas en parte de la muestra de la biopsia de TE, por lo que, generalmente, se consideraban como embriones anormales. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que algunos embriones mosaicos tienen la capacidad de implantarse. El estudio de Greco et al fue el primero en arrojar luz sobre el potencial de desarrollo de los embriones mosaicos. Se examinaron los resultados clínicos tras la transferencia de 18 embriones clasificados como mosaicos vía aCGH. Se obtuvo una tasa de implantación del 44% y tasa de embarazo en curso del 33%, lo que confirma que el mosaicismo diploide-aneuploide no excluye la posibilidad de obtener un embarazo viable <sup>53</sup>. Por lo tanto, este tipo de embriones no deben considerarse en la misma categoría de los que son

completamente aneuploides, sino como una tercera identidad entre los euploides y los aneuploides.

Actualmente, existen varios estudios que confirman este hallazgo y, asimismo, sin evidencia aparente de mosaicismo en los recién nacidos después de la transferencia de embriones mosaicos, por lo que se está empezando a considerar su transferencia a pacientes que se someten a FIV y no tienen embriones euploides disponibles <sup>67,76,77</sup>.

En 2017, Fragouli et al. y Munné et al. llevaron a cabo dos estudios diferentes para examinar el potencial del desarrollo de los embriones mosaicos. Se trata de dos investigaciones retrospectivas que utilizaron NGS para volver a analizar muestras de TE biopsiadas de 44 y 143 blastocistos, respectivamente. Aunque en ambos estudios se apreciaron resultados clínicos peores en comparación con sus respectivos GC, únicamente Munné et al. (2017) obtuvo diferencias significativas en la tasa de aborto espontáneo (25.0% vs. 10.0%), de embarazo clínico (41.0 vs. 63.0%) y de nacimientos vivos (40.0% vs. 63.0%) <sup>64,66</sup>. Cabe destacar que Fragouli et al. (2017) utilizaron un tamaño muestral relativamente pequeño, lo que podría contribuir a no encontrar diferencias significativas entre los resultados de los dos grupos. Por otro lado, Lledó et al. (2017) también llevó un análisis de los resultados clínicos tras la transferencia de embriones mosaicos analizados a través de aCGH y, al igual que en el estudio de Fragouli et al. (2017), no encontraron diferencias significativas respecto al GC, aun teniendo un tamaño muestral más grande <sup>65</sup>. Esto podría llevar a pensar que hay otros factores que pueden influir en el potencial de desarrollo de estos embriones.

En el estudio realizado recientemente por Spinella et al. (2018), se observaron resultados similares tras la transferencia de 78 blastocistos mosaicos. Estos embriones obtuvieron una tasa de implantación (38.5% vs. 54.6%), embarazo en curso (30.0% vs. 46.4%) y de nacimientos vivos (30.8% vs. 46.6%) significativamente menor en comparación con los resultados clínicos después de la transferencia de 251 embriones con la biopsia euploide <sup>68</sup>. A diferencia de los otros estudios, este llevó a cabo el análisis de manera prospectiva. Se hizo uso de dos métodos diferentes para el análisis de los embriones, aCGH y NGS, pero no se especificó cuantos blastocistos mosaicos se clasificaron como tales a través de cada método. Esto podría influir en la detección precisa del mosaicismo, como se discutirá más adelante.

Por lo tanto, los datos disponibles hasta ahora sobre la capacidad de desarrollo de los embriones mosaicos indican que abortan más, se implantan menos, pero que aproximadamente un 30% produce un embarazo viable. Esto se confirmó aún más en el estudio de Munné et al. de

2019, en el cual se amplió el número de embriones mosaicos transferidos (n = 253) permitiendo un mayor esclarecimiento de las tendencias. Concretamente, a partir de sus datos fue evidente que implantan menos que los embriones clasificados como euploides a través de hr-NGS (49.0% vs. 83.0%), abortan más frecuentemente (25.0% vs. 7.0%) y menos resultan en embarazos viables (37.0% vs. 77.0%)<sup>74</sup>.

Además, el análisis prenatal o postnatal de embarazos y nacimientos después de la transferencia de embriones mosaicos han demostrado que los recién nacidos presentan cariotipo cromosómicamente normales<sup>71,74,75</sup>.

Hay dos conceptos que podrían explicar por qué los embriones clasificados como mosaicos tras el PGT-A pueden implantarse y conducir a partos de niños/as cromosómicamente normales, pero, en muchos de los casos, con tasas de éxito más bajas que los embriones euploides.

El primer concepto se basa en las posibilidades diagnósticas de estos embriones. Una de las limitaciones de algunos estudios puede haber sido el uso de aCGH para el PGT-A en lugar de NGS, ya que esta última plataforma de CCS presenta mayor resolución, rango dinámico y sensibilidad para detectar el mosaicismo<sup>48</sup>. En comparación con aCGH, la NGS proporcionó una tasa de concordancia del 100% con los resultados del diagnóstico de aneuploidía de los 24 cromosomas<sup>78</sup>. Maxwell et al. (2016) reanalizaron 38 muestras de TE biopsiadas con NGS de embriones clasificados como euploides usando aCGH, pero que terminaron en aborto espontáneo después de su transferencia. NGS detectó una tasa de mosaicismo del 31.6% (12/38) en las biopsias de TE no revelada previamente<sup>48</sup>. En el estudio de Zore et al. (2019) analizado en los resultados, 11 de 20 pacientes obtuvieron resultados diferentes entre aCGH y NGS, y ocho tuvieron mosaicismo parcial adicional detectado con la NGS<sup>72</sup>. Sin embargo, en otro estudio se encontró un 98.4% de concordancia en las aneuploidías parciales en mosaico y un 96% para el mosaicismo cromosómico completo entre los perfiles de aCGH y NGS, es decir, ambas tecnologías demostraron una eficiencia muy similar<sup>79</sup>. Aunque este último estudio no muestre diferencias, la mayor sensibilidad y rango dinámico proporcionado por NGS debería permitir una mejor clasificación de los embriones respecto al aCGH.

Además, a pesar de la mayor sensibilidad y especificidad de las técnicas actuales para el PGT-A, aún queda por ver si una sola biopsia de TE es realmente representativa de todo el embrión. En un estudio se reevaluaron embriones mosaicos y observaron una tasa de discordancia de solo el 3.9% entre la MCI y el TE<sup>7</sup>. En otro estudio, también encontraron una

alta concordancia entre la MCI y tres biopsias de TE por embrión (84%). Aunque estos estudios muestran una alta concordancia entre la biopsia de TE y MCI, se ha visto que los diferentes grados de aneuploidía en los embriones mosaicos pueden dificultar su diagnóstico. Así como en el mosaicismo de alto grado se observa una tasa similar entre las biopsias de MCI y TE, en las biopsias en el de bajo grado la tasa de concordancia es menor<sup>52</sup>. Consecuentemente, aún no se puede determinar con precisión si una biopsia de TE es representativa de todo el embrión, lo que conlleva la necesidad de más estudios para verificar dicha concordancia.

Por lo tanto, se requieren investigaciones más amplias y detalladas, preferiblemente con la tecnología de NGS, para evaluar más profundamente a los embriones mosaicos y poder determinar con precisión las tasas de concordancia entre MCI y TE.

Un estudio, a través de imágenes in vivo en embriones de fecundación *in vitro* (FIV) en etapa de división y de blastocisto, y de una plataforma de CCS, concluyó que todos los embriones con micronúcleos eran mosaicos y, por lo tanto, dichos autores sugirieron la micronucleación como un potencial biomarcador para el mosaicismo embrionario<sup>26</sup>. Si en un futuro se pudiese confirmar este hallazgo, podría ser útil para complementar los resultados del PGT.

Por otra parte, el hecho de que ciertos embriones mosaicos sean capaces de dar lugar a nacimientos vivos cromosómicamente normales ha sugerido la posibilidad de que dichos embriones puedan “autocorregirse”. Por lo que este segundo concepto también podría ayudar a comprender las diferencias en las tasas de mosaicismo en las diferentes etapas embrionarias y los resultados que se obtienen tras la transferencia de embriones mosaicos desde otro punto de vista. Se han propuesto varios mecanismos para este fenómeno, los cuales incluyen la distribución preferencial de las células aneuploides al TE, la pérdida del cromosoma extra o la ganancia del cromosoma ausente, el crecimiento preferencial de las células euploides y/o la eliminación de las células aneuploides por apoptosis.

Por un lado, en un estudio donde se analizó la constitución cromosómica de la MCI y el TE no se observó ninguna tendencia de las células aneuploides para asignarse al TE únicamente<sup>50</sup>. Además, la UPD es extremadamente infrecuente en embriones humanos preimplantacionales, lo que hace improbable que las células anormales se corrijan por la duplicación o delección de los cromosomas aneuploides<sup>36</sup>.

Por otro lado, el grupo de Bolton (2016) sugiere que el porcentaje de células aneuploides puede ser importante para determinar la viabilidad de un embrión mosaico. Hicieron el estudio con ratones quiméricos y tampoco demostraron una distribución preferencial de las células

aneuploides hacia la MCI o el TE. No obstante, sí se percibió una pérdida de estas células en la MCI por apoptosis y en el SE TE dividían más lentamente en comparación con las células euploides. Asimismo, asociaron a los embriones con mayor proporción de células aneuploides con menores tasas de nacimientos vivos <sup>41</sup>. Este descubrimiento se ve reflejado en ambos estudios de Munné et al. (2017 y 2019) y en el de Spinella et al. (2018), donde en ambas investigaciones se planteó que el grado de mosaicismo en las biopsias de TE podría ser un indicativo importante de la viabilidad de los embriones mosaicos <sup>66,68,74</sup>. Sin embargo, en los estudios de Fragouli et al. (2017) y de Victor et al. (2019) dicha asociación no fue evidente <sup>64,70</sup>.

No obstante, estas afirmaciones de Bolton et al. (2016) deben considerarse con precaución cuando se quiere extrapolar la información a los embriones humanos. Aunque los embriones humanos y de ratón comparten semejanzas durante la etapa preimplantacional, la incidencia de anomalías cromosómicas varía entre estas especies. Además, los embriones de ratón fueron construidos artificialmente, lo que podría no proporcionar una representación precisa de la situación en embriones humanos. Por lo tanto, existe cierta incertidumbre sobre si los mecanismos de autocorrección propuestos por Bolton et al. (2016) no representan con precisión los procesos que ocurren en los embriones mosaicos humanos <sup>36</sup>. Sin embargo, en el estudio de Victor et al. (2019) se confirmó que los embriones humanos euploides, mosaicos y aneuploides presentan una dinámica de la proliferación y muerte celular distinta, lo que podría justificar las diferencias significativas entre embriones euploides y mosaicos respecto a las tasas clínicas que se obtuvieron durante la investigación (tasa de implantación: 49.6% vs. 38.0%; tasa de nacimientos vivos: 47.1% vs. 30.0%). Este hallazgo de Victor et al. (2019) podría justificar el mecanismo de autocorrección propuesto: mientras las células aneuploides proliferan más lentamente o sufren apoptosis, las células euploides compensan elevando sus tasas de proliferación <sup>70</sup>.

En vista de las controversias planteadas, son necesarias más investigaciones con embriones humanos para poder determinar con precisión los mecanismos de autocorrección que presentan y obtener resultados que proporcionen una amplia visión de la viabilidad de los embriones mosaicos.

En cuanto a los resultados a largo plazo, hay pocos resultados publicados sobre la descendencia de las transferencias de embriones mosaicos. Munné et al. (2019) informó de que el análisis prenatal y postnatal de embarazos en curso y nacimientos demostró que los recién nacidos presentaban cariotipos normales <sup>74</sup>. Zhang et al. (2019) también mostró en su estudio

que, a pesar de obtener una tasa de nacimientos vivos disminuida, el 46.6% de las transferencias de embriones mosaicos resultaron en recién nacidos vivos y sanos<sup>71</sup>. Hong et al. (2020) también confirmó que los cariotipos cromosómicos de los 4 recién nacidos vivos fueron normales<sup>75</sup>. Estos resultados pueden deberse a que las anomalías en mosaico detectadas estén confinadas en el TE que, posteriormente dará lugar a la placenta, y no representen a la MCI. Un estudio retrospectivo analizó muestras de vellosidades coriónicas (CV, *chorionic villus*) a gran escala y solo confirmó que el 2.2% de todos los casos eran mosaicos. Además, con la amniocentesis de seguimiento se reveló que el mosaicismo estaba confinado en la placenta en el 87% de estos casos y solo hubo una incidencia del 13% de mosaicismo fetal verdadero<sup>29</sup>. Estos datos podrían ayudar a entender los resultados obtenidos en estos estudios analizados.

Un aspecto que aún no se ha resuelto es si existe una mayor probabilidad de anomalía congénita y niños afectados con la transferencia de embriones mosaicos. Sin embargo, dada la poca información recibida del seguimiento tras el nacimiento es difícil abordar esta cuestión. En muchos de los estudios no se publicaron estos datos debido a que la mayoría de pacientes no habían dado a luz todavía, no se sometieron a amniocentesis o se perdió el contacto durante el seguimiento. Únicamente Zhang et al. (2019) informó de no haber diferencias significativas entre los embriones mosaicos y los embriones euploides respecto al peso al nacer, riesgo de parto prematuro, diabetes *mellitus* gestacional ni anomalía congénita<sup>71</sup>. Aunque sean datos buenos, hay que tener en cuenta que se trata de un único estudio con un pequeño tamaño muestral.

Idealmente, todos los embarazos en curso que resultan de la transferencia de embriones mosaicos deben ser cariotipados y hacer un seguimiento del niño durante años. Por esta razón, es muy recomendable realizarse pruebas invasivas de diagnóstico prenatal para poder conocer el cariotipo fetal.

Una complicación que se añade a esta nueva categoría de embriones es que tanto el tipo de aneuploidía involucrada en los embriones mosaicos como la extensión del mosaicismo podrían influir en los resultados clínicos. En muchos de los estudios analizados, las distintas categorías del mosaicismo no tuvieron el mismo impacto en la viabilidad embrionaria, lo que podría considerarse un parámetro con un efecto sustancial en el resultado clínico que podría ayudar a la priorización de los embriones mosaicos según su estatus cromosómico específico.

En primer lugar, los estudios que analizaron los mosaicos parciales observaron que obtenían mejores resultados en comparación con los otros tipos de mosaicismo, es decir,

aquellos que afectan a múltiples ganancias o pérdidas segmentarias, a uno o dos cromosomas completos o a los mosaicos complejos <sup>64,66,70-72,74</sup>. No obstante, así como en el estudio de Fragouli et al. (2017) y en el de Zhang et al. (2019), los blastocistos con anomalías segmentarias en mosaico se asociaron con resultados similares a los embriones con muestras de TE euploides <sup>64,71</sup>; Victor et al. (2019) y Zore et al. (2019) no obtuvieron resultados tan buenos en comparación con los embriones euploides <sup>70,72</sup>. En algunos estudios basados en análisis citogenéticos integrales de embriones se ha demostrado que las anomalías segmentarias son muy comunes en etapa de división, pero van disminuyendo a medida que avanza el desarrollo <sup>80,81</sup>. Estos resultados clínicos en mosaicos parciales tan buenos podrían deberse a que este tipo de aneuploidías conllevan la rotura de doble cadena del ADN, lo que desencadena la activación de puntos de control que conducen a la detención del ciclo celular o la apoptosis <sup>82</sup>. En un estudio de Garrisi et al. (2016), los análisis separados de MCI y TE demostraron que los embriones mosaicos parciales eran más propensos a ser embriones euploides intrínsecos que los embriones mosaicos con cromosomas completos involucrados <sup>83</sup>. Por lo tanto, se podría suponer que aquellos embriones que han descartado células con aneuploidías segmentarias tendrán un potencial de desarrollo semejante al de los embriones euploides y, por lo tanto, se podría respaldar la idea de priorizar la transferencia de embriones con anomalías parciales en mosaico antes que cualquier otro tipo de mosaicismo.

En cuanto al grado de mosaicismo, en la investigación de Bolton et al. (2016) se crearon ratones quimera de células altamente anormales en proporciones y se obtuvo un mayor número de descendencia normal en el grupo con la proporción 1:1 de células normales:anormales en comparación con el grupo con la proporción 1:3 ya que las células euploides se hicieron cargo del embrión mientras las aneuploides se dividían más lentamente <sup>41</sup>. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este estudio, uno esperaría resultados similares en los seres humanos y una correlación entre la carga celular anormal de los embriones mosaicos y las tasas de éxito. Sin embargo, Munné et al. (2017) no observaron esta correlación debido al pequeño tamaño de la muestra, pero si hubo una tendencia a obtener mejores resultados en embriones con tasas bajas (20 – 40%) de células anormales en comparación con tasas altas (>40%) para lograr un embarazo <sup>66</sup>. En el estudio de Munné et al. (2019) sí se observó diferencias significativas entre mosaicismo de bajo grado y de alto grado respecto a la tasa de implantación, aborto espontáneo y embarazo en curso <sup>74</sup>. Y Spinella et al. (2018) también obtuvo resultados muy similares; mientras que los blastocistos de bajo grado se asociaron con resultados comparables a los embriones euploides, los blastocistos de alto grado de mosaicismo resultaron en tasas de

implantación, embarazo y nacimientos vivos reducidas estadísticamente significativas <sup>68</sup>. Según estos autores, la proporción de células anormales analizadas a través de una biopsia de TE puede tener un valor predictivo en los resultados clínicos finales.

Es probable que un mayor número de células aneuploides en el embrión sea indicativo de una menor tasa de éxito, aunque un conjunto de datos más grandes ayudaría a obtener diferencias más definidas. No obstante, se desconoce si una gran cantidad de células anormales en una sola biopsia de TE puede representar con exactitud la constitución cromosómica del embrión entero. Esta incerteza podría explicar porque algunos embriones con un alto grado de mosaicismo tienen el potencial de desarrollarse y dar lugar a recién nacidos sanos. Además, una clasificación incorrecta de embriones euploides con un bajo nivel de mosaicismo en los estudios anteriores podría explicar los mejores resultados clínicos obtenidos para estos embriones en comparación con aquellos que se clasificaron como embriones con un mayor porcentaje de células anormales. Por lo que Victor et al. (2019) concluyeron en su investigación que el grado de mosaicismo en la biopsia de TE puede ser irrelevante para los resultados clínicos <sup>70</sup>.

Por lo tanto, los resultados de los estudios de Munné et al. (2017 y 2019) y Spinella et al. (2018) sugieren dar prioridad a la transferencia de embriones euploides y embriones con mosaicismo de bajo grado. La transferencia de embriones con un alto porcentaje de aneuploidía solo se debe considerar cuando no hay más opciones tras el tratamiento de FIV y, siempre y cuando, se sometan a un asesoramiento genético para conocer los posibles riesgos y resultados relacionados con la transferencia de estos embriones.

Por otra parte, todas las investigaciones que han analizado los embriones mosaicos según el tipo de anomalía, es decir, si se trata de una monosomía o una trisomía en mosaico, han confirmado tener resultados clínicos similares entre ambas subcategorías <sup>66,68,70,74</sup>. Por lo tanto, sugieren que quizás sea necesario cambiar las directrices para la transferencia de embriones mosaicos que recomiendan una selección preferencial de aquellos embriones con monosomías en mosaico sobre las trisomías <sup>59</sup>.

Finalmente, los resultados de Fragouli et al. (2017) mostraron que, a diferencia de los embriones con anomalías parciales en mosaico, la transferencia de embriones con múltiples errores en mosaico obtuvo una tasa de nacimientos vivos muy baja (6.3%) <sup>64</sup>. Estos resultados coincidieron con los de otros estudios. Munné et al. (2017) demostraron que los embriones mosaicos complejos tienen una tasa de implantación significativamente menor que los embriones mosaicos con uno o dos cromosomas involucrados <sup>66</sup>. En 2019, Munné et al. volvieron

a demostrar tasas de éxito mucho peores en comparación con los otros tipos de embriones mosaicos <sup>74</sup>. El hecho de que los embriones mosaicos resulten en una muy baja tasa de embarazos en curso y nacimientos vivos coincide con el estudio de Garrisi et al. (2016) ya mencionado en el cual se diseccionó los blastocistos en su MCI y varias partes diferentes del TE <sup>83</sup>. Los resultados mostraron un número muy bajo de células euploides en la MCI de los embriones mosaicos, mientras que los otros tipos de mosaicos presentaban aproximadamente un 50% de células normales <sup>83</sup>. Por lo tanto, es normal que los embriones mosaicos complejos tengan una probabilidad muy baja de llegar a término (~9.4%).

Además, en el estudio de Fragouli et al. (2017) se informó de 5 abortos involuntarios tras la transferencia de embriones mosaicos y, en todos los casos, los embriones presentaban mosaicismo en cromosomas completos. Por lo tanto, a diferencia de los embriones mosaicos parciales, los autores sugieren que las anomalías de cromosomas completos tienden a permanecer durante el desarrollo del blastocisto, lo que afectaría a su capacidad para implantarse y conseguir un embarazo viable <sup>64</sup>.

En vista de los resultados obtenidos, Munné et al, tanto en 2017 como en 2019, redactaron una serie de recomendaciones para la transferencia de embriones mosaicos <sup>66,74</sup>. En primer lugar, remarcaron que los embriones mosaicos deben considerarse como una tercera categoría y tenerlos en cuenta para su transferencia si no hay embriones euploides y según las necesidades de las pacientes. Esta decisión depende de ellas porque, por ejemplo, no es apropiado cuando tienen pérdidas recurrentes de embarazo (mayor riesgo de aborto espontáneo) <sup>66</sup>.

Además, estos estudios corrigen algunas de las recomendaciones publicadas recientemente <sup>46,58,59</sup> en que no hay diferencias en las tasas de implantación después de transferir embriones mosaicos monosómicos, trisómicos y segmentarios <sup>66</sup>, idea apoyada por los estudios de Spinella et al. (2018) <sup>68</sup> y Victor et al. (2019) <sup>70</sup>, respectivamente. No obstante, hay que remarcar que las actualizaciones de PGDIS y CoGen empiezan a tener en cuenta estas sugerencias <sup>58,59</sup>. Asimismo, también defienden la idea de priorizar aquellos embriones con mosaicismo comprendido entre 20% y 40% antes que aquellos con > 40% de células aneuploides. También se sugiere tener en cuenta la transferencia de embriones con mosaicismo complejo en mujeres de edad avanzada con un historial reproductivo deficiente, ya que les podría dar una pequeña posibilidad de lograr un embarazo en curso <sup>66</sup>.

En el estudio de 2019 de Munné et al. se sugiere clasificar a los embriones mosaicos en dos grupos: alto y bajo riesgo. El grupo de bajo riesgo incluiría los embriones con 1 o 2 cromosomas involucrados en el mosaicismo y aquellos con un porcentaje de células anormales < 40%, mientras que en el grupo de alto riesgo se añadirían los embriones mosaicos complejos y los que tienen anomalías en mosaico en > 40% de las células<sup>74</sup>. De esta manera, según Munné et al. (2019), se priorizarán los embriones caracterizados como euploides por NGS para la transferencia, seguidos por los embriones mosaicos de bajo riesgo y, como último recurso, los mosaicos de alto riesgo<sup>74</sup>.

Finalmente, el resto de las pautas se centran la priorización de la transferencia de embriones mosaicos según el tipo de cromosoma involucrado, puesto que deben evitarse aquellos que son compatibles con nacimientos vivos en forma de aneuploidía total (cromosomas X, Y, 13, 18, 21) o UPD (cromosomas 7, 14 y 15). No obstante, Munné et al. (2017 y 2019) informo que todos estos embriones tienen posibilidades de producir descendencia viable<sup>66,74</sup>. Por lo tanto, estas pautas requieren de ajustes adicionales tras una mayor recopilación de datos que proporcione una visión más detallada del seguimiento después del nacimiento de estos embriones.

Es muy importante someter a la paciente a un asesoramiento genético integral para revisar los posibles riesgos y beneficios asociados para que pueda tomar una decisión lo más consciente posible. Además, debe ajustarse a sus necesidades ya que pueden variar según la indicación de PGT. Y, finalmente, si se establece el embarazo, debe sugerirse la realización de un diagnóstico prenatal invasivos, preferiblemente la amniocentesis, para la confirmación del cariotipo fetal.

En resumen, estos hallazgos pueden ayudar a la determinación de embriones de mosaico que son adecuados para la transferencia. Los resultados de estos estudios sugieren que los embriones con un menor grado de aneuploidía en mosaico y sin aneuploidía compleja deben tener prioridad para la transferencia sobre otros embriones mosaicos cuando se considera su transferencia.

No obstante, aún sigue habiendo cierta incertidumbre en las clínicas de reproducción respecto a la transferencia de embriones mosaicos. Aun habiendo publicado pautas para su transferencia, son pocos centros los que eligen esta alternativa (~28%)<sup>69,73</sup>. Por lo tanto, un gran número de embriones con potencial de desarrollo se descartan de forma rutinaria. A través de encuestas a nivel mundial se sabe que esto se debe a que aún existe una gran inseguridad y

variabilidad en el uso de PGT-A, la clasificación de los embriones mosaicos y las prácticas de transferencias de estos embriones <sup>67,69,73</sup>.

Weissman et al. (2017), Kim et al. (2018) y Patrizio et al. (2019) publicaron diferentes artículos basados en encuestas dirigidas a las clínicas de reproducción sobre sus prácticas con embriones mosaicos. Los autores coincidieron en que la gran mayoría de centros prefieren el método de NGS para PGT-A (60.7%, 88.9% y 90%, respectivamente) <sup>67,69,73</sup>. Se está viendo que esta técnica está reemplazando cada vez más a aCGH, lo que puede deberse a que esta última es menos precisa a la hora de determinar el nivel exacto de mosaicismo <sup>78</sup>. Además, hay una gran variedad en los informes sobre el mosaicismo detectado en los laboratorios genéticos entre las diferentes clínicas <sup>67,69</sup>.

Entre laboratorios no existe un consenso para determinar a partir de que umbral considerar a un embrión como mosaico. Sin embargo, en la mayoría de casos tienen en cuenta el mosaicismo embrionario a partir del 20% de células anormales detectadas <sup>67,69</sup>. Asimismo, mientras que algunos laboratorios establecen umbrales, otros utilizan subcategorías para el mosaicismo (nivel bajo, nivel alto) <sup>69</sup>.

Además, a pesar de que se apoye la idea de almacenar embriones mosaicos para su posterior uso terapéutico, parece haber algunas dudas respecto a la transferencia real de estos embriones. Algunos centros opinaron que se deben transferir cuando no hay embriones euploides disponibles, mientras que otros indicaron que debe considerarse su transferencia solo por debajo de cierto umbral. Aun así tampoco hay unanimidad a la hora de la transferencia real, algunos centros indicaron que dependería del cromosoma involucrado y otros que se basarían en el grado de mosaicismo presente en el embrión <sup>67</sup>. No obstante, en la encuesta de Kim et al. (2018) se vio que las clínicas no están seguras o no tienen un umbral establecido para considerar la transferencia <sup>69</sup>. Esta inseguridad o falta de consenso podría deberse a las variaciones en las recomendaciones de la diferente literatura actual, las cuales van desde > 40% <sup>66</sup>, > 50% <sup>68</sup>, diferentes límites para cromosomas específicos <sup>62</sup>, y subclasificaciones de mosaicismo <sup>66</sup>. Todo esto demuestra lo necesario que es un enfoque estandarizado para los embriones mosaicos desde su diagnóstico hasta su transferencia.

Por lo tanto, la dificultad para elegir un embrión con posibilidad de convertirse en un niño sano o llevar a una implantación fallida o un aborto espontáneo persiste y no hay unos criterios de elección fijados. Es necesario la obtención de más resultados para poder conseguir unas recomendaciones universales. No obstante, las prácticas de transferencias de embriones

mosaicos se potenciarán con el tiempo a medida que más especialistas y pacientes se encuentren con más embriones con mosaicismo, el PGT-A progrese y se siga investigando el potencial de desarrollo.

A día de hoy, la ESHRE (*European Society of Human Reproduction and Embryology*; Sociedad Europea de reproducción humana y embriología) ha puesto en marcha una encuesta para comparar resultados de la transferencia de embriones mosaicos de todas las clínicas y así, posteriormente, poder publicar una guía de buenas prácticas. Esta guía podría ayudar a disminuir el descarte de embriones potencialmente viables.

## CONCLUSIONES

En relación a los objetivos planteados para la realización de esta revisión bibliográfica sobre la situación actual de los embriones mosaicos, y los resultados obtenidos y analizados, se plantean las siguientes conclusiones:

1. El análisis de los diferentes conjuntos de datos sugiere que los embriones diploides-aneuploides en mosaico tienen un mayor riesgo de comprometer su potencial de desarrollo en relación con los embriones completamente euploides. Sin embargo, todos los estudios analizados han demostrado que una minoría apreciable tiene la capacidad de conducir a embarazos continuos y nacimientos vivos cromosómicamente normales.
2. Los embriones con un bajo porcentaje de aneuploidía ( $\leq 40\%$ ), con solo unos o dos cromosomas involucrados, o mosaicos parciales tienen mayores posibilidades de lograr el nacimiento de un niño/a sano/a en comparación con los embriones con niveles de mosaicismo más altos o mosaicos complejos. Las transferencias de embriones mosaicos con monosomías o trisomías no muestran diferencias significativas respecto al potencial de desarrollo.
3. A día de hoy, aún hay cierta incertidumbre en las clínicas de reproducción respecto a la transferencia de embriones mosaicos. Aunque hay recomendaciones publicadas para su transferencia, pocos centros eligen esta alternativa cuando no hay embriones euploides disponibles. Aunque se muestren abiertos a la transferencia de embriones mosaicos, no hay unanimidad a la hora de la transferencia real ni seguridad para elegir la mejor opción. Todos los centros de reproducción apoyan la idea de que se necesita más investigación para abordar este fenómeno y poder obtener un enfoque estandarizado.
4. Para poder llegar a conocer el potencial reproductivo de los embriones mosaicos al completo es necesario que se lleven a cabo estudios con un mayor tamaño muestral, la verificación de los resultados con NGS, así como la realización de un seguimiento a largo plazo sobre los resultados neonatales. Por lo tanto, es necesario un enfoque alternativo para poder gestionar los embriones mosaicos, de manera que se garantice que los embriones con un buen potencial de implantación no se descarten.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franco Iriarte, Y. ¿Qué hacer con los embriones mosaicos? *Rev. Iberoam. Fertil. y Reprod. Humana* / **36**, 3–4 (2019).
2. Munné, S., Grifo, J. & Wells, D. Mosaicism: ‘survival of the fittest’ versus ‘no embryo left behind’. *Fertil. Steril.* **105**, 1146–1149 (2016).
3. Álvarez Sedó, C. Estudio Genético Pre-implantatorio para aneuploidías (PGT-A): una revisión crítica actualizada I.-Introducción. *Reproduccion* **33**, 21–43 (2018).
4. McCoy, R. C. Mosaicism in Preimplantation Human Embryos: When Chromosomal Abnormalities Are the Norm. *Trends Genet.* **33**, 448–463 (2017).
5. Taylor, T. H. *et al.* The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum. Reprod. Update* **20**, 571–581 (2014).
6. Besser, A. G. & Mounts, E. L. Counselling considerations for chromosomal mosaicism detected by preimplantation genetic screening. *Reproductive BioMedicine Online* **34**, 369–374 (2017).
7. Johnson, D. S. *et al.* Comprehensive analysis of karyotypic mosaicism between trophectoderm and inner cell mass. *Mol. Hum. Reprod.* **16**, 944–949 (2010).
8. Weier, J. F. *et al.* Human cytotrophoblasts acquire aneuploidies as they differentiate to an invasive phenotype. *Dev. Biol.* **279**, 420–432 (2005).
9. Toutain, J., Goutte-Gattat, D., Horovitz, J. & Saura, R. Confined placental mosaicism revisited: Impact on pregnancy characteristics and outcome. *PLoS One* **13**, e0195905 (2018).
10. Margot, H., Chansel-Debordeaux, L., Pennamen, P., Papaxanthos, A. & Toutain, J. Risk of confined placental mosaicism after assisted reproductive technologies. *Gynecol. Obstet. Fertil. Senol.* **46**, 57–59 (2018).
11. Esfandiari, N., Bunnell, M. E. & Casper, R. F. Human embryo mosaicism: did we drop the ball on chromosomal testing? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* **33**, 1439–1444 (2016).
12. Vera-Rodriguez, M. & Rubio, C. Assessing the true incidence of mosaicism in preimplantation embryos. *Fertil. Steril.* **107**, 1107–1112 (2017).
13. Marin, D., Scott, R. T. & Treff, N. R. Preimplantation embryonic mosaicism: Origin, consequences and the reliability of comprehensive chromosome screening. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* **29**, 168–174 (2017).
14. Capalbo, A., Ubaldi, F. M., Rienzi, L., Scott, R. & Treff, N. Detecting mosaicism in trophectoderm biopsies: current challenges and future possibilities. *Hum. Reprod.* **32**, 492–498 (2017).
15. Ioannou, D. *et al.* Twenty-four chromosome FISH in human IVF embryos reveals patterns of post-zygotic chromosome segregation and nuclear organisation. *Chromosom. Res.* **20**, 447–460 (2012).
16. Capalbo, A. *et al.* Sequential comprehensive chromosome analysis on polar bodies,

- blastomeres and trophoblast: insights into female meiotic errors and chromosomal segregation in the preimplantation window of embryo development. *Hum. Reprod.* **28**, 509–18 (2013).
17. Yoshimoto-Kakoi, T. *et al.* Assessing centrosomal function of infertile males using heterologous ICSI. *Syst. Biol. Reprod. Med.* **54**, 135–142 (2008).
  18. Magli, M. C. *et al.* Paternal contribution to aneuploidy in preimplantation embryos. *Reprod. Biomed. Online* **18**, 536–542 (2009).
  19. Tarozzi, N. *et al.* Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J. Assist. Reprod. Genet.* **36**, 2047–2055 (2019).
  20. Wilding, M. *et al.* Mitochondrial aggregation patterns and activity in human oocytes and preimplantation embryos. *Hum. Reprod.* **16**, 909–17 (2001).
  21. Duncan, F. E. *et al.* Chromosome cohesion decreases in human eggs with advanced maternal age. *Aging Cell* **11**, 1121–1124 (2012).
  22. Hashimoto, S. *et al.* Growth retardation in human blastocysts increases the incidence of abnormal spindles and decreases implantation potential after vitrification. *Hum. Reprod.* **28**, 1528–35 (2013).
  23. Turner, K., Fowler, K., Fonseka, G., Griffin, D. & Ioannou, D. Multicolor detection of every chromosome as a means of detecting mosaicism and nuclear organization in human embryonic nuclei. *Panminerva Med.* **58**, 175–190 (2016).
  24. Munné, S. *et al.* Maternal age, morphology, development and chromosome abnormalities in over 6000 cleavage-stage embryos. *Reprod. Biomed. Online* **14**, 628–634 (2007).
  25. Magli, M. C. *et al.* Embryo morphology and development are dependent on the chromosomal complement. *Fertil. Steril.* **87**, 534–541 (2007).
  26. Kort, D. H. *et al.* Human embryos commonly form abnormal nuclei during development: a mechanism of DNA damage, embryonic aneuploidy, and developmental arrest. *Hum. Reprod.* **31**, 312–23 (2016).
  27. Sachdeva, K. *et al.* Low Gonadotropin Dosage Reduces Aneuploidy in Human Preimplantation Embryos: First Clinical Study in a UAE Population. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* **22**, 630–634 (2018).
  28. Munne, S. *et al.* Treatment-related chromosome abnormalities in human embryos. *Hum. Reprod.* **12**, 780–4 (1997).
  29. Malvestiti, F. *et al.* Interpreting mosaicism in chorionic villi: Results of a monocentric series of 1001 mosaics in chorionic villi with follow-up amniocentesis. *Prenat. Diagn.* **35**, 1117–1127 (2015).
  30. Treff, N. R. *et al.* SNP microarray-based 24 chromosome aneuploidy screening is significantly more consistent than FISH. *Mol. Hum. Reprod.* **16**, 583–9 (2010).
  31. Ruttanajit, T. *et al.* Detection and quantitation of chromosomal mosaicism in human blastocysts using copy number variation sequencing. *Prenat. Diagn.* **36**, 154–162 (2016).

32. Katz-Jaffe, M. *et al.* Extremely low incidence of mosaicism in human blastocysts mimics occurrence in natural and IVF clinical pregnancies. *Fertil. Steril.* **108**, e87–e88 (2017).
33. Bazrgar, M. *et al.* The effect of prolonged culture of chromosomally abnormal human embryos on the rate of diploid cells. *Int. J. Fertil. Steril.* **9**, 563–573 (2016).
34. Tortoriello, D. V., Dayal, M., Beyhan, Z., Yakut, T. & Keskinetepe, L. Reanalysis of human blastocysts with different molecular genetic screening platforms reveals significant discordance in ploidy status. *J. Assist. Reprod. Genet.* **33**, 1467–1471 (2016).
35. Stankewicz, T., Vera, M., Rubio, C., Cinnioglu, C. & Harton, G. Embryonic mosaicism: defining prevalence in terms of clinical relevance. *Fertil. Steril.* **107**, e14 (2017).
36. Fragouli, E., Munné, S. & Wells, D. The Cytogenetic Constitution of Human Blastocysts: Insights From Comprehensive Chromosome Screening Strategies - PubMed. *Hum. Reprod. Update* **25**, 15–33 (2019).
37. McCoy, R. C. *et al.* Evidence of Selection against Complex Mitotic-Origin Aneuploidy during Preimplantation Development. *PLoS Genet.* **11**, e1005601 (2015).
38. Santos, M. A. *et al.* The fate of the mosaic embryo: chromosomal constitution and development of Day 4, 5 and 8 human embryos. *Hum. Reprod.* **25**, 1916–26 (2010).
39. Fragouli, E. *et al.* The developmental potential of mosaic embryos. *Fertil. Steril.* **104**, e96 (2015).
40. Ruangvutilert, P. *et al.* FISH analysis on day 5 post-insemination of human arrested and blastocyst stage embryos. *Prenat. Diagn.* **20**, 552–60 (2000).
41. Bolton, H. *et al.* Mouse model of chromosome mosaicism reveals lineage-specific depletion of aneuploid cells and normal developmental potential. *Nat. Commun.* **7**, 11165 (2016).
42. Baffero, G. M. *et al.* Confined placental mosaicism at chorionic villous sampling: Risk factors and pregnancy outcome. *Prenat. Diagn.* **32**, 1102–1108 (2012).
43. Eggermann, T., Soellner, L., Buiting, K. & Kotzot, D. Mosaicism and uniparental disomy in prenatal diagnosis. *Trends Mol. Med.* **21**, 77–87 (2015).
44. Munné, S. & Wells, D. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil. Steril.* **107**, 1085–1091 (2017).
45. Papadopoulos, G., Templeton, A. A., Fisk, N. & Randall, J. The frequency of chromosome anomalies in human preimplantation embryos after in-vitro fertilization. *Hum. Reprod.* **4**, 91–98 (1989).
46. Sachdev, N. M., Maxwell, S. M., Besser, A. G. & Grifo, J. A. Diagnosis and clinical management of embryonic mosaicism. *Fertil. Steril.* **107**, 6–11 (2017).
47. Kung, A., Munné, S., Bankowski, B., Coates, A. & Wells, D. Validation of next-generation sequencing for comprehensive chromosome screening of embryos. *Reprod. Biomed. Online* **31**, 760–769 (2015).
48. Maxwell, S. M. *et al.* Why do euploid embryos miscarry? A case-control study comparing the rate of aneuploidy within presumed euploid embryos that resulted in miscarriage or live birth using next-generation sequencing. *Fertil. Steril.* **106**, 1414-1419.e5 (2016).

49. Victor, A. R. *et al.* Assessment of Aneuploidy Concordance Between Clinical Trophectoderm Biopsy and Blastocyst - PubMed. *Hum. Reprod.* **34**, 181–192 (2019).
50. Capalbo, A. *et al.* FISH Reanalysis of Inner Cell Mass and Trophectoderm Samples of Previously array-CGH Screened Blastocysts Shows High Accuracy of Diagnosis and No Major Diagnostic Impact of Mosaicism at the Blastocyst Stage - PubMed. *Hum. Reprod.* **28**, 2298–2307 (2013).
51. Huang, J., Yan, L., Lu, S., Zhao, N. & Qiao, J. Re-analysis of aneuploidy blastocysts with an inner cell mass and different regional trophectoderm cells. *J. Assist. Reprod. Genet.* **34**, 487–493 (2017).
52. Viotti, M. *et al.* 88 mosaic embryo transfers in a single clinic: what we have learned. *Fertil. Steril.* **110**, e420 (2018).
53. Greco, E., Minasi, M. G. & Fiorentino, F. Healthy babies after intrauterine transfer of mosaic aneuploid blastocysts. *N. Engl. J. Med.* **373**, 2089–2090 (2015).
54. Shah, M. S. *et al.* Comparison of cytogenetics and molecular karyotyping for chromosome testing of miscarriage specimens. *Fertil. Steril.* **107**, 1028–1033 (2017).
55. Bielanska, M., Tan, S. L. & Ao, A. Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type, and relevance to embryo outcome. *Hum. Reprod.* **17**, 413–419 (2002).
56. Grati, F. R. *et al.* Outcomes in pregnancies with a confined placental mosaicism and implications for prenatal screening using cell-free DNA. *Genet. Med.* **22**, 309–316 (2020).
57. Langlois, S. *et al.* Postnatal follow-up of prenatally diagnosed trisomy 16 mosaicism. *Prenat. Diagn.* **26**, 548–558 (2006).
58. CoGen. Controversies in Preconception, Preimplantation, and Prenatal Genetic Diagnosis. CoGen position statement on chromosomal mosaicism detected in preimplantation blastocyst biopsies. Available at: <https://ivf-worldwide.com/cogen/oep/publications/cogen-position-statement-on-chromosomal-mosaicism-detected-in-preimplantation-blastocyst-biopsies.html>. (Accessed: 1st July 2020)
59. PGDIS. Updated PGDIS recommendations for replacement of mosaic embryos. *Reprod. Biomed. Online* **39**, e11–e12 (2019).
60. PGDIS. PGDIS position statement on the transfer of mosaic embryos in preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A). *Reproductive BioMedicine Online* **39**, e1–e4 (2019).
61. Munné, S. *et al.* Euploidy rates in donor egg cycles significantly differ between fertility centers. *Hum. Reprod.* **32**, 743–749 (2017).
62. Grati, F. R. *et al.* An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *Reprod. Biomed. Online* **36**, 442–449 (2018).
63. Munné, S. Origins of mosaicism and criteria for the transfer of mosaic embryos. *Reprod. Biomed. Online* **36**, 369–370 (2018).
64. Fragouli, E. *et al.* Analysis of implantation and ongoing pregnancy rates following the

- transfer of mosaic diploid–aneuploid blastocysts. *Hum. Genet.* **136**, 805–819 (2017).
65. Lledó, B. *et al.* Implantation potential of mosaic embryos. *Syst. Biol. Reprod. Med.* **63**, 206–208 (2017).
  66. Munné, S. *et al.* Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil. Steril.* **108**, 62-71.e8 (2017).
  67. Weissman, A. *et al.* Chromosomal mosaicism detected during preimplantation genetic screening: results of a worldwide Web-based survey. *Fertil. Steril.* **107**, 1092–1097 (2017).
  68. Spinella, F. *et al.* Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. *Fertil. Steril.* **109**, 77–83 (2018).
  69. Kim, T. G. *et al.* National mosaic embryo transfer practices: a survey. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **219**, 602.e1-602.e7 (2018).
  70. Victor, A. R. *et al.* One hundred mosaic embryos transferred prospectively in a single clinic: exploring when and why they result in healthy pregnancies. *Fertil. Steril.* **111**, 280–293 (2019).
  71. Zhang, L. *et al.* Rates of live birth after mosaic embryo transfer compared with euploid embryo transfer. *J. Assist. Reprod. Genet.* **36**, 165–172 (2019).
  72. Zore, T. *et al.* Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. *Fertil. Steril.* **111**, 69–76 (2019).
  73. Patrizio, P. *et al.* Worldwide live births following the transfer of chromosomally “Abnormal” embryos after PGT/A: results of a worldwide web-based survey. *J. Assist. Reprod. Genet.* **36**, 1599–1607 (2019).
  74. Munné, S. *et al.* Clinical outcomes after the transfer of blastocysts characterized as mosaic by high resolution Next Generation Sequencing- further insights. *Eur. J. Med. Genet.* **63**, (2019).
  75. Hong, B. & Hao, Y. The outcome of human mosaic aneuploid blastocysts after intrauterine transfer: A retrospective study. *Med. (United States)* **99**, e18768 (2020).
  76. Gleicher, N. *et al.* Accuracy of preimplantation genetic screening (PGS) is compromised by degree of mosaicism of human embryos. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **14**, (2016).
  77. Gleicher, N. *et al.* Further evidence against use of PGS in poor prognosis patients: report of normal births after transfer of embryos reported as aneuploid. *Fertil. Steril.* **104**, e59 (2015).
  78. Yang, Z. *et al.* Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening: A pilot study. *BMC Med. Genomics* **8**, (2015).
  79. Vera-Rodríguez, M. *et al.* Distribution patterns of segmental aneuploidies in human blastocysts identified by next-generation sequencing. *Fertil. Steril.* **105**, 1047-1055.e2 (2016).
  80. Vanneste, E. *et al.* Chromosome instability is common in human cleavage-stage embryos.

- Nat. Med.* **15**, 577–583 (2009).
81. Fragouli, E. *et al.* The origin and impact of embryonic aneuploidy. *Hum. Genet.* **132**, 1001–1013 (2013).
  82. Babariya, D., Fragouli, E., Alfarawati, S., Spath, K. & Wells, D. The Incidence and Origin of Segmental Aneuploidy in Human Oocytes and Preimplantation Embryos - PubMed. *Hum. Reprod.* **32**, 2549–2560 (2017).
  83. Garrisi, G. *et al.* Discordance among serial biopsies of mosaic embryos. *Fertil. Steril.* **106**, e151 (2016).
  84. Hickman, C. *et al.* Euploid rate sensitivity to laboratory culture environment: a blind, prospective, randomised, sibling study. *Hum. Reprod.* **31**, 216–217 (2016).
  85. Sachdev, N. M. *et al.* The rate of mosaic embryos from donor egg as detected by next generation sequencing (NGS) varies by IVF laboratory. *Fertil. Steril.* **106**, e156–e157 (2016).