

---

## **Diagnóstico Genético Preimplantacional como herramienta de selección embrionaria en aborto recurrente<sup>1</sup>**

*Claudio Bisioli*

*PREGNA Medicina Reproductiva<sup>2</sup>*

*GERMINAL Biotecnología Reproductiva<sup>3</sup>*

Decimos que una pareja sufre pérdidas recurrentes de embarazos cuando, aún siendo ambos componentes fértiles –aunque algunos pueden ser también subfértiles- han experimentado al menos tres pérdidas consecutivas de embarazo antes de la semana número veinte de gestación(1). La presencia de abortos recurrentes sugiere que existe una causa subyacente(2). Estas causas pueden tener orígenes ambientales, anatómicos, infecciosos, endocrinos, inmunológicos o genéticos y, en algunos casos, origen desconocido(1,3). Me atrevería sugerir que para las intrigantes causas de origen desconocido se tengan en consideración las consecuencias derivadas del sinergismo embrionario(4) y la potencial presencia de ciertos elementos genéticos no habitualmente considerados en las reseñas tradicionales sobre aborto recurrente(5).

La exposición a agentes radiactivos o químicos, la contaminación ambiental, el consumo de alcohol, cigarrillos o drogas (aunque la evidencia es todavía incierta) puede aumentar el riesgo de sufrir pérdidas esporádicas o aún recurrentes de embarazos. Las causas

anatómicas incluyen las anomalías uterinas y la incompetencia cervical. Las infecciones intrauterinas son una causa común de aborto esporádico pero difícilmente de aborto recurrente, a no ser que se trate de un cuadro de inmunodeficiencia severa. Los disturbios en el eje hipotálamico-pituitario-gonadal, en particular la hipersecreción de LH, pueden aumentar los riesgos de pérdidas esporádicas y recurrentes de embarazos. La falla en los mecanismos inmunológicos normales (reconocimiento y ausencia de rechazo de un embarazo) ha sido sugerido también como posible causa de aborto recurrente(1).

Finalmente, es sabido que los cariotipos anormales están presentes en aproximadamente un 0.5% de los nacidos vivos, un 5% de los nacidos muertos y un 50% de los abortos, lo que sugiere la presencia de un mecanismo seleccionador in útero. Sólo el 3-5% de las parejas con aborto recurrente poseen una anomalía cromosómica obvia, lo que sugiere que la anomalía fetal no es secundaria al problema de los progenitores. Las anomalías cromosómicas más frecuentemente

encontradas en las parejas con historia de aborto recurrente son las traslocaciones Robertsonianas y las recíprocas. También pueden estar presentes inversiones y mosaicos. Las mutaciones puntuales y los defectos genéticos letales no pueden ser detectados mediante los ensayos de rutina(1).

Los abordajes mediante los cuales habitualmente se trata el aborto recurrente son los siguientes:

- quirúrgico: reparación de las anomalías anatómicas;
- farmacéutico: terapia con aspirina o anticoagulantes;
- genético.

Las aneuploidías cromosómicas son consideradas la causa principal de inviabilidad y pérdida embrionaria ya que aumentan las fallas de implantación y la ocurrencia de aborto. Este fenómeno debe ser el principal responsable de los bajos resultados observados en ciertos pacientes de procedimientos de reproducción asistida. En teoría, la selección de embriones euploides para transferencia debería resultar en mayor implantación, más embarazos y menos abortos. Dentro de los abordajes genéticos, la investigación genética de las aneuploidías en el estadio preimplantatorio (Diagnóstico Genético Preimplantacional, DGP) ha sido propuesta como una herramienta de selección embrionaria por Munné(6), cuando reportó los primeros casos utilizando sondas múltiples de ADN para los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21.

Las pacientes que se beneficiarían con esta tecnología son aquellas con riesgo aumentado de producir gametos aneuploides, a saber:

- aquellas que han experimentado fallas repetidas en los procedimientos de reproducción asistida (de causa desconocida),
- los pacientes azoospermicos tratados con biopsia testicular e ICSI (inyección intracitoplásmica de espermatozoides, en su sigla en inglés),
- las mujeres de edad reproductiva avanzada,
- los casos de reproducción asistida con mal pronóstico (por mala calidad ovocitaria o embrionaria, o baja respuesta a la estimulación ovárica)
- y aquellas parejas con historia de abortos recurrentes de causa desconocida, que son el motivo de este artículo.

En última instancia el DGP produciría un mejoramiento de los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

Estrictamente hablando deberíamos referirnos al DGP (PGD –Preimplantation Genetic Diagnosis- en sus siglas en inglés) cuando estamos trabajando en la detección, predicción y prevención de enfermedades monogénicas. Esta tecnología incluye la biopsia y fijación

de una célula embrionaria en día 3 y la amplificación de la secuencia nucleotídica bajo estudio mediante una reacción en cadena de la enzima polimerasa (PCR –Polimerase Chain Reaction- según su sigla en inglés). En el caso del estudio del aborto recurrente lo que se hace es una investigación genética preimplantacional de aneuploidías (PGS –Preimplantation Genetic Screening<sup>4</sup> - en su sigla en inglés), es decir, se investiga la ploidía de un grupo de cromosomas (el que permita la técnica). Esta técnica insume también biopsia y fijación de una célula y las ploidías se visualizan mediante la hibridización de una secuencia nucleotídica complementaria y fluorescente de un sector de cada cromosoma que se pueda estudiar (FISH –Fluorescent In Situ Hibridization- en su sigla en inglés<sup>5</sup>). Aquí utilizaremos el término traducido DGP porque es el término que se utiliza generalmente tanto para referirse al estudio de las enfermedades monogénicas como a las aneuploidías<sup>6</sup>.

Las anomalías cromosómicas pueden ser alteraciones estructurales (traslocaciones e inversiones) que, como ya vimos, son las anormalidades cromosómicas más frecuentemente encontradas en las parejas con historia de aborto recurrente, y alteraciones numéricas (aneuploidías).

La evaluación de los resultados obtenidos mediante DGP ha generado una gran controversia representada por dos posturas diametralmente opuestas. Por un lado tenemos la opinión liderada por la trilogía Reproductive Genetics Institute (Chicago, EUA)-Saint Barnabas (New Jersey, EUA)-SISMER (Bologna, Italia), los tres centros que reúnen por sí solos el 75 % de los casos mundiales(7), que asevera que el DGP se está transformando en una opción clínica establecida porque ya ha demostrado tener un impacto numérico positivo en las tasas de implantación y que a muy corto plazo va a reemplazar la práctica corriente de selección de embriones basada en parámetros morfológicos(7,8,9). Las evidencias a favor que tradicionalmente ha presentado este grupo refería aumentos en la tasas de implantación en aquellas parejas que habían sido tratadas mediante DGP(10,11,12).

En la vereda opuesta se ha sostenido que no hay ninguna evidencia de aumento de tasa de embarazos, que los resultados podrían ser ocasionales, que no se cuenta con trabajos bien controlados (la verdad es que es muy difícil obtenerlos) y que es una técnica muy compleja que debería ser disponible sólo en muy restringidas circunstancias(13). También afirman que el análisis de las tasas de implantación no es un punto final informativo válido debido a que soslaya a la verdadera unidad experimental: el paciente(14).

Si lo que cuesta es conseguir grupos de pacientes bien controlados estadísticamente para construir estudios aleatorizados, lo que debe hacerse es comparar los datos contra un grupo histórico que represente el máximo resultado opuesto a nuestra hipótesis inicial, que en nuestro caso sería que el DGP es beneficioso para tratar a las pacientes que sufren falla recurrente de sus embarazos. En nuestro caso ese grupo control ha sido el trabajo de Clifford(15), que estimó la probabilidad de que una paciente repita un aborto sin que haya mediado ningún tratamiento de ninguna clase (Tabla 1). Si estas pacientes gozaban de cuidados tempranos del embarazo la tasa de aborto caía a valores semejantes al grupo de menor edad ( $\leq 30$  años) (Tabla 2).

Es decir, que para poder afirmar que el DGP es efectivo para tratar a los pacientes que sufren aborto recurrente, uno debería demostrar que la tasa de aborto de las pacientes tratadas es más baja que la de la población que no fue tratada o que fue cuidada tempranamente en su embarazo. Más aún, el DGP debe afrontar su propia naturaleza: para hacer DGP se necesita hacer una fecundación in vitro, que es per se uno de los factores de riesgo en la ocurrencia de aborto <sup>7</sup>.

La evidencia en contra de la efectividad del DGP más importante que yo conozca es el trabajo de las doctoras Shashine y Cedars(16) de la Universidad de California en San Francisco, donde hacen una revisión bibliográfica del tema. Todos los estudios analizados coinciden en detectar una alta tasa de aneuploidías en los embriones de pacientes con historia de pérdida recurrente de embarazo (30-60%) y una incidencia también alta de anomalías en los cromosomas 16 y 22. Se puede afirmar entonces que el DGP ha sido crucial para entender que la pérdida recurrente de embarazo está asociada con un incremento en la incidencia de embriones preimplantatorios cromosómicamente anormales. Esta

asociación también se observa en otros escenarios de pobre pronóstico como la edad reproductiva avanzada, la falla repetida en los tratamientos de reproducción asistida y en los pacientes con cariotipo anormal.

El problema reside en que todos los estudios analizados son muy pocos: estas autoras hallan solamente tres publicaciones (el trabajo fue aceptado en Febrero de 2005). El primero hace una comparación no adecuada porque el grupo control estaba constituido por pacientes sin historia de pérdida recurrente de embarazo(17). El segundo es el primer estudio prospectivo con grupo control adecuado. Los resultados son excelentes (60% es la tasa de embarazo para las abortadoras recurrentes tratadas mediante DGP contra 41.7% para las no tratadas). El problema es el número de casos analizados (n=12 y 15). Además, el trabajo no pasó de la forma de poster en un congreso(18). Y el tercer trabajo analizado no tiene grupo control(19). Por lo tanto Shashine y Cedars(16) concluyen en que no existe ninguna evidencia de aumento de tasa de embarazo cuando se usa DGP para tratar el aborto recurrente.

La respuesta a todas estas críticas no se hizo esperar: el problema –dijeron sus defensores– reside sencillamente en el número de células que se biopsian. En la difícil disyuntiva entre viabilidad embrionaria y mosaicismo, hay que optar por la primera y biopsiar una sola célula por embrión(20). Más aún, los estudios que contradicen los hallazgos de que el DGP mejora las tasas de implantación y disminuye las de aborto tienen, según estos mismos autores, lo siguiente en común(21):

- Biopsian un número excesivo de células.
- Hacen una elección inadecuada de sondas de ADN.
- Fijan las células mediante una técnica inadecuada.

Y la evidencia más contundente a favor del uso del DGP para tratar el aborto recurrente partió de

Edad	Porcentaje de aborto en el siguiente embarazo
$\leq 30$	25
31-35	28
36-39	33
40	52

Tabla 1: Clifford et al. (1997): ocurrencia de aborto luego de un aborto previo, según edad.

Cuidados tempranos	Aborto (%)
Con	26
Sin	51

Tabla 2: Clifford et al. (1997): ocurrencia de aborto luego de un aborto previo según el acceso a cuidados tempranos durante el embarazo.

un trabajo de Munné et al(22) en el que los datos de pacientes abortadoras recurrentes tratadas mediante DGP (2279 ciclos de 100 centros de fecundación in vitro que enviaron muestras a un centro de referencia de DGP) fueron comparados retrospectivamente con los datos de aborto esporádico de pacientes no tratados con DGP del reporte 2002 de la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM-SART). En el grupo de DGP se estudiaron los siguientes cromosomas: 13, 15, 16, 18, 21, 22, X e Y. Los resultados están expresados en la tabla 3.

La diferencia observada fue significativamente menor para todos los grupos de edades observados.

Nuestra propia experiencia en el tema también nos señala un efecto beneficioso del DGP para las pacientes abortadoras habituales<sup>8</sup>. Nosotros biopsiamos una sola blastómera de cada embrión bajo estudio(20), la fijamos mediante la técnica de Tarkovsky modificada(21,23), hibridizamos sondas para los cromosomas 13, 16, 18, 21, 22, X, Y, siendo la lectura de señales realizada por 3-4 observadores independientes y la transferencia de los embriones viables realizada en día 4 (mórula) y en contadas ocasiones en día 5 (blastocisto). Nuestros resultados están expresados en la Tabla 4.

Nuestra tasa de aborto luego del DGP (12.5%) es, entonces, inferior a la menor tasa reportada por Clifford(15) (25%), inferior a la de ASRM-SART (2002) (19%) (ambas actúan como nuestros grupos control) y coincidente con la de Munné(22) (13.7%). Cuando Sashine y Cedars(16) buscan trabajos que

demuestren un incremento de las tasas de embarazo para las parejas abortadoras recurrentes tratadas mediante DGP, están incurriendo en un error: el problema de estos pacientes no es que no embarazan, sino que abortan. Luego lo que uno debe buscar es si efectivamente se reducen las tasas de aborto (y cuando haya suficiente información, si efectivamente hay más nacidos vivos), tal cual demuestran Munné et al(22) y también nuestros propios datos preliminares. La búsqueda de mayores tasas de embarazo es apropiada para los otros grupos de pacientes, pero no para las abortadoras recurrentes.

En la búsqueda de las causas del aborto recurrente, Laura Kopcow et al(24) encontraron una relación sumamente interesante entre la capacidad de desarrollo hasta el estadio de mórula-blastocisto de los embriones normales y los anormales según DGP.

Para eso compararon el desarrollo hasta blastocisto de embriones surgidos de pacientes con historia de aborto recurrente (AR) contra el desarrollo de embriones de pacientes de otras indicaciones (OI) (edad reproductiva avanzada, falla repetida y mal pronóstico). Para este estudio prospectivo entre cohortes se analizaron 55 ciclos con DGP realizado sobre 290 embriones estudiados entre Septiembre del 2005 y Noviembre del 2006 en el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER) y el Grupo de Genética Médica (GGM), en Buenos Aires.

El grupo AR incluyó 83 embriones de 13 ciclos de pacientes con tres o más abortos espontáneos recurrentes pero con todos los estudios de aborto normales (es decir, de causa desconocida). El grupo OI

Edad materna	35-40	>40
Población	19	40.6
ASRM-SART	(7682)	(1024)
DGP	13.7 (7/51)	22.2 (40/180)
P	.03	<.001

Tabla 3: Munné et al. (2006): Comparación de las tasas de aborto (%) entre el grupo de DGP y los datos del registro de la ASRM-SART.

Diagnóstico	Ciclos	Embarazos	Cancelados	Abortos	Nacidos
Aborto recurrente	18 (1)	8 (44.4%)	0	1 (12.5%)	3

- (1) Un caso con análisis de trofoblasto con 3 abortos previos, 2 fueron XXX. Todos los demás de causa inexplicada, todos los estudios normales.

Tabla 4: Desempeño reproductivo de pacientes abortadoras recurrentes tratadas mediante DGP. Datos de IFER y GGM.

incluyó 207 embriones obtenidos a partir de 42 ciclos de tratamiento. Se usó el ensayo de Chi cuadrado de Pearson para el análisis estadístico, con un nivel de significancia de 0.05.

La distribución de embriones normales y anormales (portadores de aneuploidías) para el grupo de AR fue del 36% y 64% respectivamente. Para el grupo OI la relación fue similar: 32% y 68% (Tabla 5).

Cuando se hicieron comparaciones dentro de ambos grupos de estudio, se encontró que, dentro del grupo AR, los embriones normales y anormales no diferían en su capacidad de alcanzar el estadio de mórula o blastocisto (48% contra 62%,  $P = 0.226$ ). En contraste, los embriones normales alcanzaban el estadio de mórula-blastocisto a una tasa más alta que los embriones anormales dentro del grupo OI (51% contra 31%;  $P = 0.007$ ) (Tabla 6).

Cuando se hicieron comparaciones entre los grupos de estudio, Kopcow et al.(24) encontraron que los embriones normales de ambos grupos no diferían en su capacidad de alcanzar el estadio de mórula-blastocisto (48% contra 51%;  $P = 0.3$ ) (Tabla 6). Sin embargo, los embriones con anomalías cromosómicas del grupo AR alcanzaron el estadio de mórula-blastocisto a una tasa más elevada que los embriones del otro grupo (62% contra 31%;  $P = 0.03$ ) (Tabla 6).

En conclusión, nuestro trabajo demuestra que los embriones anormales provenientes de pacientes con aborto recurrente son más eficientes en alcanzar el estadio de mórula-blastocisto que los embriones anormales de otros grupos de pacientes. Estos datos sugieren que la mayor implantación de los embriones de pacientes con aborto recurrente comparada con los de

otros grupos puede deberse a la mayor tasa de desarrollo de los embriones anormales de estos pacientes. Es decir, llegarían más eficientemente a mórula-blastocisto, se implantarían, y luego se perderían debido a su carga genética anormal. Lo que no sabemos es qué los diferenciaría de los otros embriones: ¿un defecto genético que no detectamos, que no afecta su desarrollo e implantación pero sí su sustentabilidad en el tiempo? ¿La presencia de algún elemento genético desconocido?

### Consideración final

En vista de los resultados publicados y siendo conservadores y prudentes en nuestra opinión, podemos decir que el DGP provee como mínimo un método objetivo para seleccionar los mejores embriones, muy superior a los métodos subjetivos corrientemente en uso, puede ser usado eventualmente para reducir el número de embriones a transferir y por lo tanto la incidencia de embarazos múltiples y provee una información valiosa a las pacientes con dificultades para gestar un embarazo(16).

Pero para que finalmente sepamos con certeza si el DGP es útil y seguro para tratar a los pacientes que no embarazan o que pierden sus embarazos, es indispensable entender que(9,16,25,26):

- sus efectos beneficiosos son difíciles de determinar,
- se necesitan más datos,
- en las comparaciones debe usarse la tasa de nacidos vivos y no la tasa de implantación,
- en aborto recurrente debe considerarse la tasa de aborto y no la de embarazo,
- y que es imprescindible identificar qué pacientes se beneficiarían.

Embriones	Normales	Anormales
AR	36 (29/83)	64 (54/83)
OI	32 (67/207)	68 (140/207)

Tabla 5: Distribución (%) de embriones normales y anormales entre los grupos de pacientes bajo estudio.

Embriones	Normales	Anormales	P
AR	48	62	0.226
OI	51	31	0.007
P	0.3	0.03	

Tabla 6: Porcentaje de embriones normales y anormales que alcanzan el estadio de mórula-blastocisto dentro de cada grupo de pacientes.

Los avances en la tecnología y la superación de los problemas que aún presenta el DGP van seguramente a ofrecernos una respuesta a estos interrogantes.

### Agradecimientos

Quisiera agradecer muy especialmente a la Doctora Laura Kopcow y al equipo de DGP del GGM, los doctores Tetsuji Matayoshi, Enrique Gadow, Mariana Ogawa y Mónica Sakurai, a los embriólogos del IFER, los doctores Alberto Valcárcel, Marisa Tiverón y Mariana Gómez Peña, y a los Médicos del IFER que han participado y apoyado este programa de DGP, los Doctores Edgardo Young, Guillermo Marconi, Emilio Sojo, Ramiro Quintana, Edgardo Young (h), Ignacio De Zúñiga, Marco Diradourian, Alberto Kenny y Marcelo Garcea. También a las Doctoras Cristina Magli del SISMER (Bologna, Italia) y Carmen Rubio y Equipo del IVI (Valencia, España) que nos han acompañado tan amablemente en nuestros primeros pasos con esta difícil tecnología de investigación genética.

### Referencias Bibliográficas

- 1- Balen AH, Jacobs HS. Infertility in practice. Churchill Livingstone Eds., New York, 1997.
- 2- Rai R, Clifford K, Regan L. The modern preventative treatment of recurrent miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:106-10
- 3- Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9:1328-32
- 4- Glujovsky D, Shamonki MI, Bergh PA. Embryonic synergism may reduce pregnancy loss: a multivariate regression analysis. *Fertil Steril* 2007;87:509-14
- 5- Burt A, Trivers R. *Genes in Conflict. The Biology of Selfish Genetic Elements*. Belknap Press, Cambridge, Massachusetts, 2006
- 6- Munné S, Lee A, Rosenwaks Z, Grifo J, Cohen J. Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 1993;8:2185-92
- 7- Verlinsky Y, Cohen J, Munne S, Gianaroli L, Simpson JL, Ferraretti AP, Kuliev A. Over a decade of experience with preimplantation genetic diagnosis: a multicenter report. *Fertil Steril* 2004;82:292-4
- 8- Verlinsky Y, Kuliev A. Preimplantation diagnosis for aneuploidies in assisted reproduction. *Minerva Ginecol* 2004;56:197-203
- 9- Baruch S, Adamson GD, Cohen J, Gibbons WE, Hughes MR, Kuliev A, Munné S, Rebar RW, Simpson JL, Verlinsky Y, Hudson KL. Genetic testing of embryos: a critical need for data. *Reprod Biomed Online* 2006;11:667-70
- 10- Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP, Fiorentino A, Garrisi J, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis

increases the implantation rate in human IVF by avoiding the transfer of chromosomally abnormal embryos. *Fertil Steril* 1997;68:1128-31

- 11- Munné S, Magli C, Cohen J, Morton P, Sadowy S, Gianaroli L, Tucker M, Marquez C, Sable D, Ferraretti AP, Massey JB, Scott R. Positive outcome after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Hum Reprod* 1999;14:2191-9

- 12- Munné S, Sandalinas M, Escudero T, Velilla E, Walmsley R, Sadowy S, Cohen J, Sable D. Improved implantation after preimplantation genetic diagnosis of aneuploidy. *Reprod Biomed Online* 2003;7:91-7

- 13- Trounson A. Research must continue on preimplantation genetic diagnosis methodologies. *Fertil Steril* 2004;82:299

- 14- McDonough P. Recurrent abortion and live birth rate per patient. *Fertil Steril* 2006;85:1071-2

- 15- Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387-9

- 16- Shashine LK, Cedars MI. Preimplantation genetic diagnosis does not increase pregnancy rates in patients at risk of aneuploidy. *Fertil Steril* 2006;85:51-6

- 17- Rubio C, Simon C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohi J, Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Hum Reprod* 2003;18:182-8

- 18- Werlin LB, Rodi I, DeCherney A, Marelllo E, Hill D, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) as a beneficial tool in women with recurrent pregnancy loss (RPL) and advanced maternal age (AMA). *Fertil Steril* 2004;S241,P-299

- 19- Platteau P, Staessen C, Michiels A, Van Steirteghem A, Liebaers I, Devroey P. Preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy screening in patients with unexplained recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2005;83:393-7

- 20- Cohen J, Munné S. Two-cell biopsy and PGD pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2005;20:2363-4

- 21- Cohen J, Wells D, Munné D. Removal of 2 cells from cleavage stage embryos is likely to reduce the efficacy of chromosomal tests that are used to enhance implantation rates. *Fertil Steril* 2007;87:496-503

- 22- Munné S, Fischer J, Warner A, Chen S, Zouves C, Cohen J, Referring Centers PGD Group. PGD significantly reduces pregnancy loss in infertile couples: a multicenter study. *Fertil Steril* 2006;85:326-32

- 23- Velilla E, Escudero T, Munné S. Blastomere fixation techniques and risk of misdiagnosis for PGD of aneuploidy. *Reprod Biomed Online* 2002;4:210-7

- 24- Kopcow L, Bisioli C, Ogawa M, Inza R, Matayoshi T, Gadow E. Recurrent miscarriage: embryos with chromosomal abnormalities "do better" than abnormal embryos from other poor reproductive outcome patients. Aceptado para ser presentado en la 23a. Reunión Anual

de la ESHRE, Lyon, Francia, 1-4 de Julio de 2007  
25- Repping S, Geraedts J, Scriven P, Harton G, Vesela K, Kearns W, Viville S, Sermon K. Central data collection on preimplantation genetic diagnosis and screening. *Reprod Biomed Online* 2006,12:389  
26- Staessen C. Indications for preimplantation genetic screening. *Human Reprod* 2006, 21, Supp 1 2006, O-195, pp. i77

### Referencias

1. Basado en "PGD en aborto recurrente", XII Congreso Argentino de Medicina Reproductiva (SAMeR), Buenos Aires, 15-16 de Marzo de 2007, y "PGS como herramienta de selección embrionaria", 8º Taller General de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida, Simposio Organon, Mar del Plata, 27-29 de Abril de 2007.  
2. Beruti 2853, Buenos Aires, Argentina. Email: bisioli@fibertel.com.ar

3. Alicia Moreau de Justo 1848, 3er piso, Oficina 19, Buenos Aires, Argentina. Email: cmilenium@sion.com  
4. Screening ha sido traducido también como métodos de revisión de genoma o cribado genético.  
5. No solo en inglés, también en latín, el antiguo idioma de la ciencia.  
6. Se lo llama PGD para screening de aneuploidías. He preferido la misma sigla pero traducida.  
7. Los factores de riesgo para la ocurrencia de aborto son: la edad materna, la historia previa de abortos espontáneos y la FIV, cuyo riesgo es 20% más alto que los embarazos naturalmente concebidos (Wang JX, Norman RJ, Wilcox AJ. *Hum Reprod* 2004;19:272-7).  
8. Realizado en conjunto entre el Instituto de Ginecología y Fertilidad (IFER) y el Grupo de Genética Médica (GGM).