

**PROYECTO FINAL DE INGENIERÍA**  
**INFLUENCIA DE LA EDAD DE LAS DONANTES EN LA**  
**TASA DE EMBRIONES EUPLOIDES EN CICLOS DE**  
**OVODONACIÓN**

**Fraga, Joaquín– LU 1135735**

Licenciatura en Biotecnología

Tutor:

**Veiga, María Florencia, WeFIV**

Co-Tutor:

**Vadillo, Martin Javier, UADE**

26/11/2025

**UADE**

**UNIVERSIDAD ARGENTINA DE LA EMPRESA**  
**FACULTAD DE INGENIERÍA Y CIENCIAS EXACTAS**

**AGRADECIMIENTOS**


En primer lugar, quiero agradecer a mis padres, Ariel y Florencia, quienes me acompañaron toda mi vida, y por supuesto en este proceso. A mis abuelos, Juanchi, Nelly y Marta. A mis tíos, Manuel, Mariano y Natalia. A mis primos, Martina, Julian, Nicolas y Tomas. Gracias a toda mi familia por siempre estar.

También quiero darles las gracias a mis amigos de toda la vida, Pedro, Mateo, Luca, Fermin, Tomas, Santiago, Victorio, Bruno, Lautaro, Bautista y Agustin. A los amigos de la facultad, que hice gracias a todo este proceso, Martin, Bruno, Kevin, Francisco, Lucas, Federico, Lucila, Candela y Florencia.

Agradezco a mi novia Agustina por acompañarme en todo este año y el final de este proceso, por estar, por alentarme siempre y por alegrarse de mis logros.

Por último, quiero darle las gracias a mi tutora Florencia, a Mariana y a todo el laboratorio de WeFIV, quienes me abrieron las puertas y me trataron excelente durante todo este proyecto, donde me llevo muchos aprendizajes para el futuro.

Los resultados presentados en este trabajo forman parte del póster presentado en el congreso americano “81st ASRM Scientific Congress & Expo. Global Collaboration to Advance Reproductive Health” San Antonio, Texas, [EE.UU.](#)



**ASRM 2025**  
Annual Meeting  
October 25-29, 2025

**Insights from Artificial Intelligence: Impact of Young Oocyte Donors on Embryo Development**

M.F. Fraga 1, J. Fraga 2, S. González 1, F. Neusspiller 1  
1 WEIV, Buenos Aires, Argentina  
2 UADE, Buenos Aires, Argentina

### PURPOSE & OBJECTIVES

The current age range for oocyte donors is broad (18-34 years). Evidence suggests that oocytes from younger donors and those near the upper limit may have a higher frequency of chromosomal abnormalities, potentially leading to lower reproductive outcomes than intermediate-age donors. However, current guidelines still recommend selecting donors of legal age in their state, preferably between 18 and 34 years. With recent AI advances improving embryo selection, this study examines not only the impact of donor age on embryo chromosomal status but also its influence on AI-derived embryo scores.

### MATERIAL & METHODS

A retrospective, observational, cross-sectional study was conducted at a single center in Buenos Aires, Argentina, between January 2023 and December 2024, including 429 couples, 4128 mature oocytes and 1768 blastocysts. Patient medical records were analyzed by coding data from the Report of Oocyte Donor Cycle (RODC) from the Argentinean Society of Assisted Reproductive Medicine (ASRM). The study and were divided into three groups of age: Group 1, 18-23 years old; Group 2, 24-28 years old and Group 3, 29-34 years old. Statistical analysis was performed using Stata 11, with median compared by Wilcoxon rank-sum test and Kruskal-Wallis test and proportions by Chi-square (p<0.05).

### CONCLUSIONS

Our results support the idea that oocyte donor age may influence embryo implantation potential beyond the influence of euploidy status and suggest a higher implantation potential in embryos derived from 24-28-year-old donors, even when abnormal semen samples are used. Moreover, our results show that AI-based assessments may detect differences not identified by traditional methods.

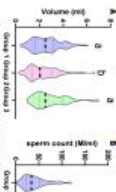
### RESULTS

To investigate the effect of oocyte donor age on embryo quality, we first confirmed the absence of baseline statistical significant differences between donor groups.

Parameter	Group 1	Group 2	Group 3	p
Age (years)	20.8 ± 2.24	26.2 ± 1.85	31.2 ± 3.46	<0.001
Number of oocytes	1023 ± 12.5	1038 ± 13.8	1067 ± 14.2	0.876
Number of blastocysts	372 ± 3.28	398 ± 4.18	435 ± 5.21	0.202
Number of euploid blastocysts	185 ± 2.15	205 ± 2.58	225 ± 3.12	0.158

Statistical test: number of oocytes required to reach euploid embryo (AI) compared to age (p=0.001), number of blastocysts (AI) compared to age (p=0.001), number of euploid blastocysts (AI) compared to age (p=0.001).

AI-based (AI) scores for blastocysts were significantly higher in Group 2 compared to Group 1 (p=0.001) and Group 3 (p=0.001).



AI-based (AI) scores for blastocysts were significantly higher in Group 2 compared to the youngest group (Figure 2), with a higher median score of embryos scoring above 7.3 (Figure 3), indicative of high implantation potential.

### REFERENCES

1. Fraga MF, Fraga J, González S, Neusspiller F. Artificial Intelligence in Embryo Selection: Impact of Donor Age on Euploidy and AI-based Scores. *ASRM Abstracts*. 2025; Abstract 1234.


2. Fraga MF, Fraga J, González S, Neusspiller F. Artificial Intelligence in Embryo Selection: Impact of Donor Age on Euploidy and AI-based Scores. *ASRM Abstracts*. 2025; Abstract 1235.

### ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank all members of WEIV for their support. This study was fully supported by the Center and received no specific grant from any funding agency.

### CONTACT INFORMATION

WEIV  
Buenos Aires, Argentina



Donor age might not affect embryo chromosomal status, but younger donors achieved lower AI scores and, in normospermic cases, lower blastocyst rates. These findings highlight the relevance of age in donor selection and oocyte cryopreservation for optimizing ART outcomes and AI's ability to detect differences missed by traditional methods.

---

### ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	7
<b>ABSTRACT</b> .....	9
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	11
<b>Desarrollo embrionario:</b> .....	14
<b>Calidad de la masa celular interna (ICM):</b> .....	18
<b>Calidad del trofoectodermo (TE):</b> .....	19
<b>Técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGD/PGS):</b> .....	19
<b>ANTECEDENTES</b> .....	20
<b>OBJETIVOS</b> .....	22
<b>Objetivo principal</b> .....	22
<b>Objetivos secundarios</b> .....	22
<b>HIPÓTESIS</b> .....	22
<b>METODOLOGÍA</b> .....	23
<b>Diseño del estudio</b> .....	23
<b>Población</b> .....	23
<b>Criterios de inclusión y exclusión</b> .....	23
<b>Muestras de semen</b> .....	24
<b>Obtención de ovocitos:</b> .....	25
<b>Vitrificación/desvitrificación:</b> .....	25
<b>Preparación de las muestras de semen:</b> .....	26
<b>ICSI y desarrollo embrionario:</b> .....	26
<b>Análisis de anomalías cromosómicas (PGT-a):</b> .....	27

---

<b>Análisis Estadístico:</b> .....	<b>27</b>
<b>Consideraciones Éticas</b> .....	<b>29</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>29</b>
<b>Estimulación ovárica y recuperación ovocitaria</b> .....	<b>29</b>
<b>Morfología y estado cromosómico de los embriones</b> .....	<b>31</b>
<b>Evaluación con IA (<i>iDAScore</i>®)</b> .....	<b>31</b>
<b>Análisis seminal basal</b> .....	<b>33</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>39</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>40</b>

## 1. RESUMEN

El presente proyecto se centra en estudiar la influencia de la edad de las donantes de ovocitos en la tasa de embriones euploides obtenidos en ciclos de ovodonación. La ovodonación se ha convertido en una técnica ampliamente utilizada en la reproducción asistida, especialmente en pacientes que no pueden utilizar sus propios ovocitos. Sin embargo, la edad de la donante es un factor crítico que puede afectar la calidad genética de los ovocitos y, por ende, la viabilidad y normalidad cromosómica de los embriones resultantes.

En este estudio, se analizaron datos de ciclos de ovodonación realizados en un periodo específico, el cual abarca desde enero de 2023 hasta diciembre de 2024, clasificando a las donantes en diferentes grupos etarios. Se evaluó la tasa de fecundación luego de procedimientos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), así como también la tasa de formación de blastocistos. Aquellos ovocitos que alcanzaron el estadio de blastocisto fueron evaluados de acuerdo con los criterios ASEBIR y mediante el software de inteligencia artificial (IA) iDAScore® 2.0. El estado cromosómico de los embriones (ploidía) se estableció a través de técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A), que permiten detectar anomalías cromosómicas previas a la transferencia embrionaria.

Los resultados obtenidos revelaron que no se encontraron diferencias significativas en las tasas de fecundación entre los tres grupos etarios de donantes. De igual manera, la proporción de ovocitos fecundados que alcanzaron el estadio de blastocisto, así como la calidad embrionaria (clasificación A, B y C), fue comparable entre los grupos. Asimismo, el PGT-A no mostró diferencias en la tasa de embriones euploides. Sin embargo, el análisis mediante iDAScore® 2.0 evidenció una mediana significativamente mayor en el grupo de donantes de edad intermedia respecto al grupo más joven, con un mayor porcentaje de embriones con puntuaciones superiores a 7,3, lo que indica un alto potencial de implantación.

Curiosamente, al analizar las muestras seminales observamos una mayor frecuencia de anomalías (según los criterios de la OMS, 2010) en el grupo de edades intermedias, lo que sugiere que los ovocitos podrían estar compensando ciertas alteraciones espermáticas. De manera

---

consistente, al considerar únicamente los casos normospérmicos, se evidenció una tasa de blastocistos significativamente mayor en este grupo en comparación con el más joven.

En conjunto, los hallazgos sugieren que la edad de la donante podría influir en el potencial de implantación embrionaria más allá del estatus de euploidía, destacando un mejor desempeño en los embriones derivados de donantes de edad intermedia. Asimismo, se resalta que las evaluaciones basadas en IA permiten identificar diferencias que no son detectadas mediante métodos tradicionales.

## 2. ABSTRACT

The present project focuses on studying the influence of the age of oocyte donors on the rate of euploid embryos obtained in oocyte donation cycles. Oocyte donation has become a widely used technique in assisted reproduction, especially in patients who cannot use their own oocytes. However, the donor's age is a critical factor that can affect the genetic quality of the oocytes and, consequently, the viability and chromosomal normality of the resulting embryos.

In this study, data from oocyte donation cycles conducted from January 2023 to December 2024 were analyzed, classifying the donors into different age groups. Fertilization rates were determined identifying two pronucleus after intracytoplasmic sperm injection (ICSI) procedures. Those eggs that reached the blastocyst stage were classified according to ASEBIR criteria and iDAScore® 2.0, an artificial intelligence (AI) based software. The rate of euploid embryos was determined through preimplantation genetic testing (PGT) techniques, which allow the detection of chromosomal abnormalities prior to embryo transfer.

Results revealed no significant differences in fertilization rates among the three donor age groups. Moreover, the proportion of fertilized eggs developing to blastocysts was also comparable, as were blastocyst quality rates (A, B, and C). Similarly, PGT-A revealed no differences in euploid embryo rates among the three groups. However, the AI-based iDAScore® 2.0 showed a significantly higher median score in the middle-aged donor group compared to the youngest group, with a higher percentage of embryos scoring above 7.3, indicative of high implantation potential.

Despite the better in vitro performance observed for the middle-aged donor group, this group exhibited a higher frequency of abnormal seminal samples according to WHO (2010). This finding suggests that oocytes from intermediate-age donors may compensate for certain sperm abnormalities. Consistently, when we analyzed only normospermic cases, a significantly higher blastocyst rate was observed in this group compared to the younger one.

All together, our results support the idea that oocyte donor age may influence embryo implantation potential beyond the scope of euploidy status and suggest a higher implantation potential in embryos derived from intermediate-year-old donors, even when abnormal semen

---

samples are used. Moreover, our results show that AI-based assessments may detect differences not identified by traditional methods.

---

### 3. INTRODUCCIÓN

Uno de los principales objetivos de la medicina reproductiva es obtener embriones viables con alto potencial de implantación. Para ello, se emplean técnicas de reproducción asistida como la fecundación *in vitro* (FIV) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), que permiten la fecundación del ovocito en el laboratorio y el cultivo del embrión hasta el estadio de blastocisto (Trounson y Mohr, 1983; Palermo *et al.*, 1992).

Dentro de este contexto, la ovodonación constituye una de las estrategias más eficaces en reproducción asistida. Este procedimiento, indicado en mujeres con reserva ovárica disminuida, edad materna avanzada o alteraciones genéticas, consiste en la utilización de ovocitos donados para lograr la fecundación y posterior transferencia embrionaria al útero de la receptora. Su elevada tasa de éxito se atribuye principalmente a la calidad de los ovocitos provenientes de mujeres jóvenes, habitualmente entre 18 y 34 años, rango etario en el cual la incidencia de aneuploidías es significativamente menor y los resultados reproductivos son más favorables (Munné *et al.*, 2017).

Sin embargo, diversos estudios han señalado que incluso dentro de un rango considerado “óptimo”, la edad podría influir en la competencia ovocitaria y, en consecuencia, en la calidad embrionaria. Aunque los efectos más marcados se observan en mujeres  $\geq 35$  años (con mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas y disminución en la calidad ovocitaria) (Cimadomo *et al.*, 2018; Franasiak *et al.*, 2014; Fragouli y Wells, 2012), aún se desconoce si variaciones más sutiles dentro de edades más jóvenes podrían modificar la tasa de euploidía. Comprender este impacto resulta esencial para optimizar las estrategias de selección en ovodonación.

En el laboratorio de embriología, los ovocitos recuperados mediante punción folicular son fecundados y los embriones resultantes se cultivan en condiciones controladas que reproducen el ambiente del tracto reproductivo femenino (Gardner y Schoolcraft, 1999). La calidad de los gametos (tanto ovocitos como espermatozoides) constituye un factor determinante para el éxito de la fecundación y el desarrollo embrionario temprano, ya que su madurez nuclear y citoplasmática, integridad estructural y funcionalidad condicionan la viabilidad del embrión resultante (Chorya *et al.*, 2022).

El ovocito, (Figura 1) célula germinal femenina, aporta el material genético haploide materno y los componentes citoplasmáticos necesarios para las primeras divisiones embrionarias (He *et al.*, 2021). Durante la maduración folicular completa la primera división meiótica y alcanza la etapa de metafase II (MII), momento en que se considera apto para la fecundación (Gilbert, 2014). Su estructura incluye la membrana plasmática, la zona pelúcida (matriz glicoproteica esencial para la unión espermática y la prevención de la polispermia), y la corona radiata, que brinda soporte metabólico y nutritivo (Wassarman, 2021; Marchais *et al.*, 2022). En el citoplasma se concentran orgánulos y moléculas clave, como mitocondrias, retículo endoplasmático liso, gránulos corticales y factores maternos de transcripción, que sustentan el desarrollo embrionario temprano hasta la activación del genoma embrionario (Li, Zheng y Dean, 2010; Van Blerkom, 2011; Wakai *et al.*, 2011).

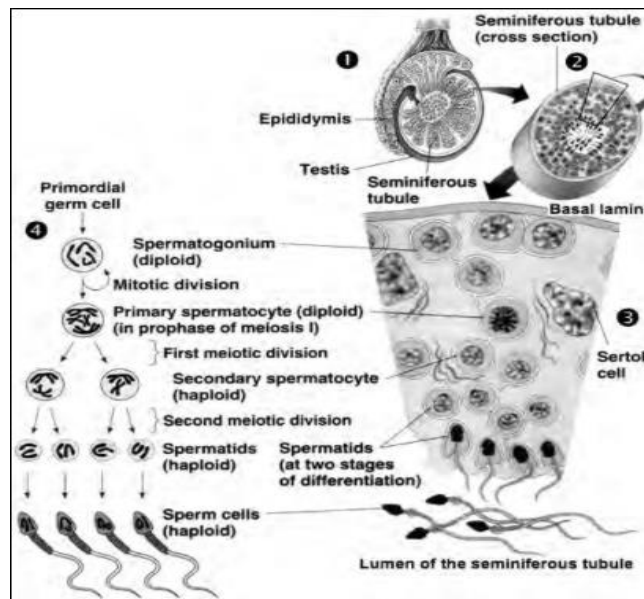


**Figura 1.** *Ovocito humano maduro en metafase II (MII).*

Ovocito con morfología normal, que presenta citoplasma homogéneo, zona pelúcida regular y primer corpúsculo polar visible, indicadores de madurez nuclear. Imagen tomada al microscopio óptico invertido según los criterios ASEBIR (2015) para la valoración morfológica del estadio D+0. Fuente: ASEBIR. *Cuaderno de Embriología Clínica*. Madrid: ASEBIR, 2015.

El espermatozoide, por su parte, es la célula germinal masculina encargada de aportar el material genético haploide paterno y activar el desarrollo del ovocito tras la fecundación (Yanagimachi, 1994). Se origina en los túbulos seminíferos mediante el proceso de espermatogénesis (de Rooij y Russell, 2000) y adquiere madurez funcional durante su tránsito epididimario, donde desarrolla movilidad progresiva y capacidad de reconocer al ovocito (Cooper

y Ching, 2021). La capacitación espermática, que ocurre en el tracto reproductivo femenino, culmina con la reacción acrosómica, mediante la cual el espermatozoide libera enzimas que le permiten atravesar la zona pelúcida y fusionarse con la membrana del ovocito (Florman y Ducibella, 2006).



**Figura 2.** Esquema de la espermatogénesis en los túbulos seminíferos.

Se observa la organización del testículo y la progresión de las células germinales desde espermatogonias diploides hasta espermatozoides haploides maduros.

Una vez que ambos gametos se fusionan, se forma el cigoto, que inicia su desarrollo embrionario preimplantacional a través de divisiones mitóticas sucesivas hasta alcanzar el estadio de blastocisto, momento en que se evalúa su potencial implantatorio. Tradicionalmente, la selección embrionaria se ha basado en criterios morfológicos, como los propuestos por Gardner y Schoolcraft (1999), ASEBIR (2015), entre otras; todas ellas valoran el grado de expansión del blastocisto y su calidad. Sin embargo, estos métodos presentan un componente subjetivo, ya que dependen de la experiencia del observador y de variaciones entre laboratorios.

Con el fin de aumentar la precisión y obtener una valoración más objetiva, se incorporaron técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A), que permiten identificar embriones

---

cromosómicamente normales (euploides) mediante la biopsia de un número limitado de células y su análisis molecular (ESHRE, 2020; ASRM, 2024). La transferencia de embriones euploides se asocia con mayores tasas de implantación y menores riesgos de aborto espontáneo, tanto en mujeres de edad avanzada como en tratamientos de ovodonación.

En los últimos años, los avances en IA han introducido herramientas complementarias para la evaluación embrionaria, como *iDAScore*®, un sistema que analiza imágenes obtenidas mediante incubadores *time-lapse* que asigna a cada embrión una puntuación según su potencial implantatorio (Bohlin *et al.*, 2024). Entrenado con más de 115.000 embriones, este algoritmo ha mostrado una correlación sólida con parámetros clínicos relevantes, incluyendo la tasa de euploidía, la probabilidad de implantación y los nacidos vivos (Ma *et al.*, 2024).

La integración de criterios morfológicos, diagnóstico genético y sistemas automatizados basados en IA representa hoy un enfoque integral para la selección embrionaria, optimizando las probabilidades de éxito y permitiendo una evaluación más precisa y objetiva del potencial de desarrollo embrionario.

### **3.1. Desarrollo embrionario:**

El desarrollo embrionario preimplantacional comienza con la singamia, proceso mediante el cual se fusionan los pronúcleos masculino y femenino tras la fecundación (Sousa *et al.*, 2021). Esta fusión da lugar al cigoto unicelular, que contiene el complemento diploide completo de 46 cromosomas (Papale *et al.*, 2012). La singamia marca el establecimiento del genoma embrionario y suele observarse entre las 20 y 24 horas posteriores a la fecundación, coincidiendo con la desaparición de los pronúcleos (*pronuclear fading*), fenómeno que ocurre entre 22 y 26 horas post-inseminación (Aguilar *et al.*, 2013).

A continuación, el cigoto inicia la fase de clivaje, caracterizada por una serie de divisiones mitóticas sucesivas sin crecimiento citoplasmático, que dan lugar a células hijas llamadas blastómeras. Estas divisiones originan embriones de 2, 4 y 8 células de manera progresiva, alcanzando este último estadio alrededor de las 72 horas post-fecundación (Figura 3). En esta etapa, todas las blastómeras mantienen su totipotencialidad, es decir, la capacidad de generar un individuo completo (ASEBIR, 2015).



**Figura 3.** Embrión en estadio de 8 células. Fuente: ASEBIR. *Cuaderno de Embriología Clínica*. Madrid: ASEBIR, 2015.

Hacia el día 4 post-fecundación, el embrión entra en la etapa de compactación, en la cual las blastómeras incrementan su adhesión mediante uniones estrechas, reorganizando su morfología y perdiendo sus límites celulares individuales. Este proceso culmina con la formación de la mórula (Figura 4), una estructura compuesta por entre 16 y 32 células, y marca el inicio de la diferenciación celular (ASEBIR, 2015).



**Figura 4.** Embrión en estadio de mórula. Fuente: ASEBIR. *Cuaderno de Embriología Clínica*. Madrid: ASEBIR, 2015.

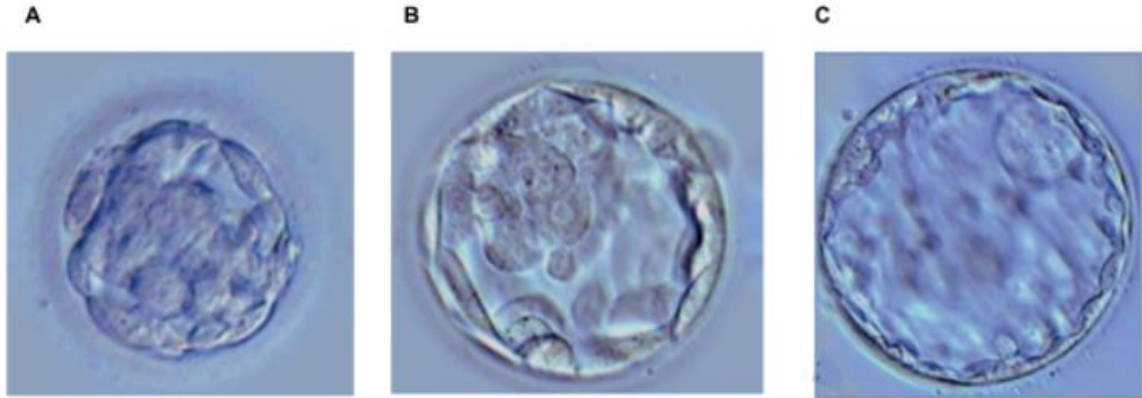
Alrededor del día 5 post-fecundación, el embrión alcanza la fase de blastocisto (Figura 5), caracterizada por la formación de una cavidad interna denominada blastocele, que desempeña un papel clave en la expansión embrionaria y la diferenciación de los linajes celulares. Durante esta

etapa se establecen dos poblaciones celulares diferenciadas: la masa celular interna (MCI) (ver Figura 8), que dará origen a los tejidos embrionarios propiamente dichos, y el trofoctodermo (TE) (ver Figura 9), responsable de la formación de los tejidos extraembrionarios y de las estructuras placentarias (ASEBIR, 2015; Hardarson, Van Landuyt y Jones, 2012).



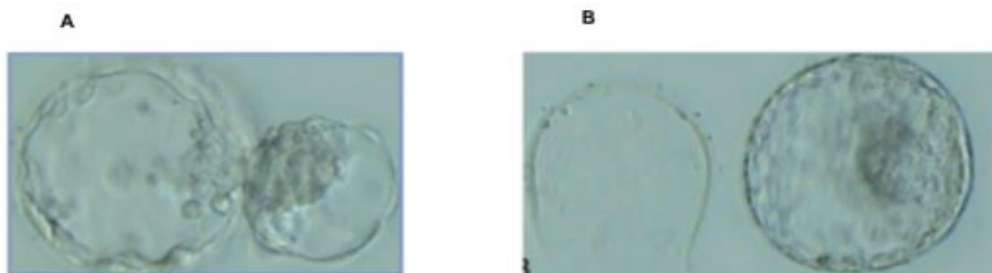
**Figura 5.** Blastocisto y estructuras internas diferenciadas. Fuente: Hardarson T., et al (2012)

En función de su grado de expansión y madurez, los blastocistos pueden clasificarse en tres subetapas principales (ASEBIR, 2015): el blastocisto temprano (Figura 6 (A)), en el cual comienza a observarse una cavidad blastocele aún poco desarrollada y con estructuras embrionarias apenas diferenciadas; el blastocisto cavitando (Figura 6 (B)), caracterizado por el incremento del volumen de la cavidad y la presión ejercida sobre la zona pelúcida, lo que refleja un adecuado potencial de desarrollo; y el blastocisto expandido (Figura 6 (C)), fase avanzada en la que el embrión se distiende considerablemente, adelgazando la zona pelúcida y preparándose para la eclosión.



**Figura 6.** (A) Blastocisto temprano (BT). (B) Blastocisto cavitando (BC). (C) Blastocisto expandido (BE). Fuente: ASEBIR. *Cuaderno de Embriología Clínica*. Madrid: ASEBIR, 2015.

Entre los días 6 y 7 post-fecundación, el blastocisto inicia el proceso de eclosión (*hatching*) (BHi) (Figura 7 (A)), mediante el cual se rompe la zona pelúcida. Este fenómeno es facilitado por el aumento de presión osmótica en el blastocele y por la acción de enzimas proteolíticas secretadas por el trofoectodermo. Una vez liberado, el blastocisto hatcheado (BH) (Figura 7 (B)) puede iniciar la implantación en el endometrio, marcando el inicio del desarrollo embrionario post-implantacional (ASEBIR, 2015; Hardarson *et al.*, 2012).



**Figura 7.** (A) Blastocisto en proceso de eclosión (BHi). (B) Blastocisto completamente eclosionado o “hatcheado” (BH). Fuente: ASEBIR. *Cuaderno de Embriología Clínica*. Madrid: ASEBIR, 2015.

Una vez que el blastocisto alcanza los estadios de blastocisto expandido (BE), iniciando hatching (BHi) o “hatcheado” (BH), se clasifica a los embriones en relación a la cantidad de células y el grado de agregación de las mismas en la MCI (Figura 8) y del TE (Figura 9).

Ambas estructuras se califican con letras desde la A hasta la D, donde la categoría A corresponde a una morfología excelente (células numerosas y compactas), B a buena calidad (estructura celular adecuada y organizada), C a calidad baja (pocas células o disposición irregular) y D a embriones no viables, con morfología muy deficiente y escasa cohesión celular.

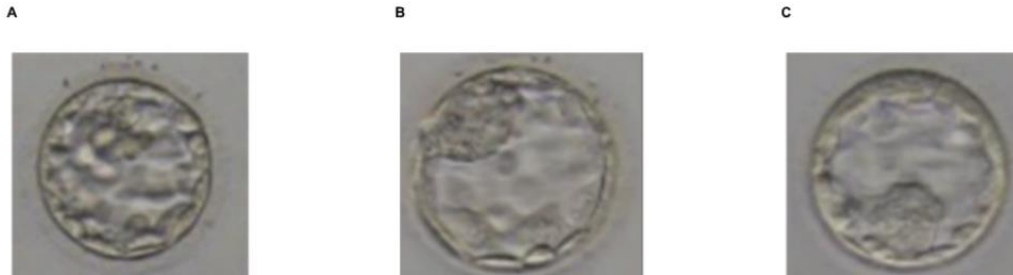
Si bien la combinación de ambas clasificaciones permite describir el blastocisto globalmente (por ejemplo, AA, AB o BC), en la práctica clínica se considera que la calidad final del blastocisto está principalmente determinada por el TE, dado que su integridad y extensión se correlacionan con el potencial de implantación. En consecuencia, los embriones suelen agruparse en categorías A, B o C según la calidad del TE, reservando la categoría D para aquellos que no alcanzan los criterios mínimos de viabilidad.

### 3.1.1. Calidad de la masa celular interna (ICM):



**Figura 8:** (A) Blastocisto con ICM categoría A. (B) Blastocisto con ICM categoría B. (C) Blastocisto con ICM categoría C. Fuente: ASEBIR. *Cuaderno de Embriología Clínica*. Madrid: ASEBIR, 2015

**3.1.2. Calidad del trofoectodermo (TE):**



**Figura 9:** (A) Blastocisto con TE categoría A. (B) Blastocisto con TE categoría B. (C) Blastocisto con TE categoría C. Fuente: ASEBIR. *Cuaderno de Embriología Clínica*. Madrid: ASEBIR, 2015

Como se mencionara anteriormente, en los últimos años, en algunos laboratorios, la clasificación morfológica tradicional suele complementarse con herramientas de apoyo basadas en IA, como *iDAScore® 2.0*, que aportan un componente cuantitativo y reproducible al análisis morfológico tradicional.

**3.2. Técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGD/PGS):**

Las técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGD) y de cribado genético preimplantacional (PGS, actualmente denominadas PGT) se utilizan para analizar la cantidad cromosómica de los embriones antes de la transferencia en tratamientos de fertilidad. Estas técnicas permiten identificar embriones euploides y aneuploides, lo que proporciona información crucial para la selección de embriones con mayor probabilidad de implantación y desarrollo exitoso (ASRM–SART, 2024; ACOG, 2020). Consisten en biopsiar los preembriones mediante la extracción de algunas de sus células del TE para determinar cuáles están sanos (Euploides) y cuáles afectados por desbalances cromosómicos (aneuploides) (ESHRE, 2020).

Es importante estudiar los cromosomas, dado que están constituidos por ADN, donde se almacena la información genética fraccionada en los genes. Cada célula somática de nuestro cuerpo está formada por 46 cromosomas, organizados en 23 pares. La información genética de un individuo proviene de la combinación de los 23 cromosomas aportados por el padre y los 23 aportados por la madre (Alberts *et al.*, 2015; Lodish *et al.*, 2021; NIH, 2024).

En este contexto, se define como embrión euploide a aquel que presenta el complemento cromosómico humano típico (46, XX o 46, XY) sin ganancias ni pérdidas de cromosomas; embrión aneuploide es el que presenta una alteración numérica (p. ej., trisomía, monosomía) y/o estructural de uno o más cromosomas, lo cual reduce su viabilidad e implantación y se asocia a mayor riesgo de pérdida gestacional (ASRM–SART, 2024; ACOG, 2020; ESHRE, 2020).

Las enfermedades causadas por alteraciones de los cromosomas se producen cuando el número de copias de un cromosoma está modificado, por ejemplo, si en lugar de dos copias existen una, tres o más, cuando hay variantes estructurales en su contenido, o bien cuando una mutación afecta a un único gen, lo que ocasiona enfermedades monogénicas como la fibrosis quística, la hemofilia o la distrofia miotónica (Nussbaum *et al.*, 2015; Strachan y Read 2019; NIH, 2024).

En referencia a la relación entre la edad y la calidad ovocitaria, existe una comprensión bien establecida de que la edad materna avanzada (>35 años) está asociada con una disminución en la calidad de los ovocitos, lo que puede afectar la calidad de los embriones resultantes en tratamientos de reproducción asistida. Diversos estudios han demostrado que la edad de la mujer tiene un impacto significativo en la incidencia de anomalías cromosómicas en los embriones (Franasiak *et al.*, 2014; Cimadomo *et al.*, 2018; Fragouli & Wells, 2013).

#### **4. ANTECEDENTES**

Tradicionalmente, se ha considerado que la edad de la donante es un factor positivo en los ciclos de ovodonación, asociando los ovocitos más jóvenes con una mayor calidad y una menor probabilidad de presentar aneuploidías o anomalías cromosómicas. Esta premisa ha sustentado durante años la elección de mujeres jóvenes como donantes en los programas de fecundación *in vitro* (FIV).

Sin embargo, investigaciones recientes han comenzado a cuestionar esta idea, sugiriendo que una edad extremadamente baja podría no traducirse necesariamente en una mejor calidad ovocitaria ni en mayores tasas de éxito reproductivo (Gurtcheff *et al.*, 2023; Roca-Feliu *et al.*, 2022). Por ejemplo, Humphries *et al.* (2019) concluyeron que las donantes menores de 25 años no presentan

---

mejores tasas de embarazo clínico ni de nacidos vivos en comparación con aquellas de entre 25 y 30 años. De manera similar, Roca-Feliu *et al.* (2022) observaron que las donantes más jóvenes, especialmente menores de 20 años, no se asocian con mejores resultados posteriores a la FIV, mientras que Pataia *et al.* (2021) reportaron que seleccionar donantes de entre 23 y 29 años se correlaciona con una mayor tasa de nacidos vivos.

En esta misma línea, Hoyos *et al.* (2020) analizaron las tasas de euploidía embrionaria en distintos rangos etarios y determinaron que el rango óptimo para la donación se sitúa entre los 25 y 30 años, ya que estas donantes presentaron menores tasas de aneuploidía en comparación con las más jóvenes o mayores.

Por su parte, Alberio *et al.* (2024) realizaron un análisis retrospectivo de 1831 biopsias de blastocistos provenientes de 515 ciclos de ovodonación. Al evaluar la aneuploidía, compararon donantes muy jóvenes (18–22 años) con donantes de mayor edad (31–35 años), observando un incremento significativo de aneuploidía en este último grupo (27,5 % vs. 38,6 %).

Sin embargo, al analizar el grupo de donantes  $\leq 25$  años vs. 26–30 años, se encontraron tasas similares de embriones aneuploides entre ambos grupos (entre 25 % y 20 %).

Complementariamente, Nazemian *et al.* (2010) observaron que las donantes menores de 25 años presentaron una menor tasa de división embrionaria y una mayor incidencia de aborto espontáneo que las mujeres de 30 a 35 años, lo que sugiere que la madurez ovocitaria insuficiente podría afectar el desarrollo embrionario.

En conjunto, la evidencia disponible indica que tanto la edad avanzada como la edad muy baja de las donantes pueden asociarse con una disminución de la competencia ovocitaria y con alteraciones cromosómicas embrionarias. Por ello, establecer un rango etario óptimo, posiblemente entre los 25 y 30 años, podría contribuir a maximizar la tasa de embriones euploides y mejorar los resultados clínicos en los tratamientos de FIV con ovodonación.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. Objetivo principal

En base a lo expuesto, el objetivo principal de este proyecto es investigar la relación entre la edad de las donantes de óvulos y la tasa de embriones euploides, con el fin de comprender cómo varía la calidad ovocitaria y el potencial embrionario según la edad de las donantes. Para ello, se analizarán ciclos recientes de ovodonación en los que se hayan aplicado técnicas de diagnóstico genético preimplantacional (PGT-A) para evaluar el contenido cromosómico de los embriones.

### 5.2. Objetivos secundarios

En cuanto a los objetivos secundarios, el presente estudio se propone analizar la influencia de la edad de la donante sobre la respuesta a la estimulación ovárica, considerando aspectos como la duración del estímulo, el número total de ovocitos recuperados y la cantidad de ovocitos maduros obtenidos.

Además, se busca evaluar cómo la edad incide en los resultados de la fecundación *in vitro*, analizando parámetros como la tasa de fecundación normal (2PN), el desarrollo embrionario hasta el estadio de blastocisto y la calidad morfológica de los embriones.

En última instancia, evaluamos el impacto que tiene la edad de las donantes de ovocitos en la calidad de los blastocistos obtenidos, utilizando iDAScore®, una herramienta de IA.

## 6. HIPÓTESIS

Dado que la evidencia previa sugiere que tanto las donantes más jóvenes como las de mayor edad pueden presentar una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas y peores resultados reproductivos, se plantea la hipótesis de que las donantes de edades intermedias presentan una menor tasa de aneuploidías embrionarias y, en consecuencia, un mejor rendimiento reproductivo en comparación con los extremos del rango etario actualmente aceptado (18–34 años).

---

## 7. METODOLOGÍA

### 7.1. Diseño del estudio

Se analizaron un total de 556 ciclos de donantes entre enero de 2023 y diciembre de 2024, las cuales fueron separadas en tres grupos etarios según la bibliografía consultada: Grupo A (18-23 años), Grupo B (24-28 años) y Grupo C (29-34 años). En la población de receptoras, se analizaron los datos de un total de 429 ciclos, los cuales fueron agrupados para la obtención y comparación de resultados, en los mismos Grupos A, B y C, en función de la edad de los ovocitos recibidos.

La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas exportadas del VRepro, donde se documentaron las características de los donantes: edad, historial médico, duración del estímulo, número de ovocitos recuperados por punción, número de ovocitos maduros (MII) obtenidos por punción; y las receptoras: edad, diagnóstico de infertilidad, número de ovocitos recibidos, número de fecundados, número de embriones viables, resultados de pruebas cromosómicas y resultados clínicos del ciclo de FIV/ICSI.

En complemento, se utilizó el *iDAScore*®, una herramienta de IA desarrollada por Vitrolife® para asistir en la evaluación y selección de embriones en tratamientos de reproducción asistida (TRA). Utiliza algoritmos de aprendizaje profundo para analizar imágenes obtenidas mediante sistemas de *time-lapse*, como EmbryoScope (Vitrolife®), y asigna una puntuación a cada embrión basada en su probabilidad de implantación exitosa.

### 7.2. Población

La población objetivo de este estudio son los ciclos de ovodonación realizados en el periodo entre enero del 2023 y diciembre de 2024, donde se evaluó, en función de la edad de los ovocitos, los resultados de los TRA.

### 7.3. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión y exclusión para cada población se detallan a continuación:

***Criterios de inclusión de donantes:***

- Donantes en un rango etario de entre 18 y 34 años.
- Donantes sin historial familiar de enfermedades genéticas.
- Gozar de buena salud física y psicológica

- Índice de masa corporal (IMC) de entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup>.
- Libre de enfermedades de transmisión sexual.
- Recuento normal de folículos antrales (de 5 a 10 folículos en cada ovario).
- Consentimiento informado firmado.

***Criterios de exclusión para las donantes:***

- Patologías reproductivas: mujeres con condiciones médicas como el síndrome de ovario poliquístico (SOP), endometriosis, o disfunción ovárica.

- Tabaquismo o consumo de drogas.
- Enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, etc.
- Historial de embarazos con anomalías genéticas

***Criterios de inclusión para las receptoras:***

- Pacientes receptoras de entre 18 y 45 años que no puedan utilizar sus óvulos debido a causas como insuficiencia ovárica, edad avanzada o fallo ovárico prematuro.

- Consentimiento informado firmado.
- Pacientes que hayan realizado el PGT
- Pacientes cuyos embriones fueron cultivados en incubadoras de tipo *time-lapse*

***Criterios de exclusión para las receptoras:***

- Mujeres con alteraciones anatómicas o enfermedades uterinas que comprometan la implantación embrionaria o la gestación.

- Enfermedades sistémicas graves, enfermedades crónicas no controladas (diabetes mal controlada, hipertensión severa, enfermedades autoinmunes no controladas), que puedan afectar la implantación embrionaria.

- Tabaquismo o consumo de drogas.

### **7.4. Muestras de semen**

***Criterios de inclusión:***

Se incluyeron aquellos pacientes con muestras de semen con cuenta espermática mayor o igual a  $1 \times 10^6$ /ml.

Se incluyeron pacientes con muestras de banco en el caso que fuera requerido.

Consentimiento informado.

***Criterios de exclusión:***

Se excluyeron pacientes con muestras de biopsia testicular.

Se excluyeron aquellos pacientes con muestras de semen con cuenta espermática menor a  $1 \times 10^6$ /ml.

Pacientes con muestras obtenidas con un período de abstinencia fuera del rango recomendado.

Muestras con signos de contaminación, hematospermia o provenientes de pacientes con infecciones de transmisión sexual no tratada.

**7.5. Obtención de ovocitos:**

Los ovocitos fueron obtenidos de donantes mediante punción folicular. Para la misma, las donantes realizaron estimulación ovárica con protocolo de antagonistas a dosis diaria con esquema flexible. Para ello, previa ecografía basal (Equipo Voluson 730 ProV) entre el día 1 y 3 del ciclo, se inició la estimulación con gonadotrofinas según edad y reserva ovárica de las pacientes (Gonal-F®; Merck, Pergoveris®; Merck, Menopur®; Ferring). Se utilizó esquema de FSHr en dosis de 150 UI/d o 225UI/d (Humaidan P, *et al* 2016). Se realizó seguimiento ecográfico habitual. El antagonista de GnRH (Cetrotide®; Merck) se inició con al menos un folículo de 14 mm y se realizó inducción de la ovulación con dos o más folículos mayores o iguales a 18 mm, utilizando agonistas de GnRH (Gonapeptyl daily®; Ferring), HCGr (Ovidrel®; Merck) o doble triggering (Gonapeptyl daily®; Ferring, Ovidrel®; Merck) según protocolo (J. Haas, *et al* 2020). La punción ovárica se realizó 36 horas después de la inducción y bajo control ecográfico con aguja de 18G – 330mm (Wallace®, Cooper Surgical). Los complejos cumulus-ovocitos, obtenidos por punción folicular, fueron lavados en medio GTH (LifeGlobal®, 37°C) y luego incubados en medio GTF (LifeGlobal®, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>). A las dos horas de su obtención, los mismos fueron denudados mecánica y enzimáticamente. Los ovocitos clasificados como MII fueron vitrificados.

**7.6. Vitrificación/desvitrificación:**

Para la vitrificación, los ovocitos en MII se vitrificaron con protocolo Kitazato® (Cryotop® Safety Kit; Kitazato BioPharma Co., Fujinomiya, Japón). Brevemente, tras su evaluación morfológica, los ovocitos se expusieron a los medios de equilibrado (ES) y, posteriormente, a los

medios de vitrificación (VS) que contienen crioprotectores permeables (p. ej., etilenglicol y DMSO) y no permeables (p. ej., trehalosa/sacarosa), siguiendo los tiempos de exposición recomendados por el fabricante. Se cargaron en el soporte Cryotop® en volumen mínimo (<0,1 µL) y se sumergieron de forma inmediata en nitrógeno líquido (-196 °C). El empleo de ovocitos vitrificados permitió homogeneizar condiciones entre ciclos y reducir variables asociadas al uso de ovocitos frescos.

Para la desvitrificación, los ovocitos se extrajeron del nitrógeno líquido (-196 °C) y se transfirieron de forma secuencial a los medios de desvitrificación, siguiendo las instrucciones del fabricante (Kitazato®). Este procedimiento permite la rehidratación progresiva y la eliminación controlada de crioprotectores, preservando la integridad de la membrana plasmática y la viabilidad celular.

Posteriormente, los ovocitos se mantuvieron en medios de cultivo GTF (LifeGlobal®, 37°C, 5% CO<sub>2</sub>) hasta su utilización.

### **7.7. Preparación de las muestras de semen:**

Las muestras de semen fueron obtenidas por masturbación con al menos 3 días de abstinencia sexual. Las muestras se incubaron a 37 °C para permitir la correcta licuefacción. Posteriormente, se realizó un recuento de la concentración y motilidad en cámara de Makler®. El plasma seminal fue lavado mediante centrifugación (10 minutos a 2000 rpm) con medio HTF-C (LifeGlobal®); se eliminó el sobrenadante y el pellet fue resuspendido en 600 µl de medio GTF (LifeGlobal®). Se realizó una incubación del pellet por 30-40 minutos (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>), para permitir que los espermatozoides se desplacen hacia el medio libre de plasma seminal (*swim-up*). Se tomó 500 µl del sobrenadante y se incubó (37 °C, 5 % CO<sub>2</sub>) hasta el momento de su uso, para la técnica de Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI).

### **7.8. ICSI y desarrollo embrionario:**

Una vez que se confirmó la recepción de la muestra de semen, los ovocitos fueron desvitrificados según la técnica de Kitazato®, y dos horas después se realizó el ICSI. Los ovocitos inyectados se incubaron en medio GGT (LifeGobal®) bajo aceite mineral SAGE. A las 16-18 hs se evaluó la fecundación, la cual fue considerada normal cuando se observó la presencia de dos

---

pronúcleos y dos cuerpos polares. Los embriones fueron cultivados individualmente en gotas de 50  $\mu$ l o en placa específica para incubador de tipo *time lapse*, utilizando medio GGT (LifeGlobal®) desde el día uno hasta el D5 sin interrupción y se evaluaron morfológicamente según criterio ASEBIR (2015). Se consideraron viables aquellos embriones que presentaron clasificación A, B o C. Los mismos fueron transferidos en fresco o vitrificados (técnica de Kitazato®, según las indicaciones del fabricante). En los ciclos con PGT, en el día cuatro del desarrollo embrionario se realizó hatching asistido (AH) (ruptura de la zona pelúcida que rodea al ovocito) y a los 5 o 6 días de desarrollo embrionario se realizó la biopsia embrionaria mediante la técnica con láser (OctaxEyeWare, v 2.2.0.269).

#### **7.9. Análisis de anomalías cromosómicas (PGT-a):**

Para la biopsia embrionaria, se extrajeron entre 5 y 8 células del TE de los embriones que, en el día 5, 6 o 7 del desarrollo, alcanzaron el estadio de blastocisto con calidad A, B o C (según el criterio de clasificación morfológica de ASEBIR, 2015). Esta práctica es considerada segura y ampliamente utilizada en los protocolos actuales de diagnóstico genético preimplantacional (Harton *et al.*, 2011).

Los tubos se rotularon con las iniciales de la paciente y el número de embrión, y se conservaron a  $-20$  °C hasta su envío.

Tras la biopsia, los embriones se devolvieron a su placa de cultivo original y permanecieron allí hasta su vitrificación, la cual se realiza en un plazo máximo de una hora desde la extracción celular, garantizando así la viabilidad embrionaria (Maggiulli *et al.*, 2019).

El material de TE obtenido se procesó mediante *tubing*, procedimiento que consiste en enjuagar las células en el medio de lavado provisto por la empresa de diagnóstico genético y transferirlas a un tubo Eppendorf con 2  $\mu$ L de medio de carga (Liu *et al.*, 2020). Las muestras se agruparon en lotes y se enviaron semanalmente a la empresa contratada para su análisis genético.

#### **7.10. Análisis Estadístico:**

El análisis estadístico fue realizado utilizando el software Stata versión 11 (StataCorp, College Station, TX, USA). Para el análisis comparativo, las poblaciones de estudio se dividieron en tres

---

grupos etarios según la edad de las donantes: Grupo A (18–23 años), Grupo B (24–28 años) y Grupo C (29–34 años).

Previo a la selección de las pruebas estadísticas, se evaluaron los supuestos de normalidad de las variables cuantitativas mediante pruebas de Shapiro–Wilk y la inspección gráfica de histogramas y diagramas de caja con el fin de analizar la forma de la distribución, la presencia de valores atípicos (outliers) y la variabilidad entre grupos. En los casos en que dichos supuestos se cumplieron, y considerando el tamaño muestral, se utilizaron pruebas paramétricas para la comparación entre grupos, aplicándose el análisis de varianza de una vía (one-way ANOVA).

Cuando las variables no cumplieron con los supuestos de normalidad, la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se realizó mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (Mann-Whitney), mientras que las comparaciones de proporciones se efectuaron utilizando la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Los resultados se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p fue menor a 0,05.

Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar (DS) cuando correspondió a datos descriptivos generales, y como mediana con rango intercuartílico (percentiles 25–75) en aquellos análisis en los que se aplicaron pruebas no paramétricas. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Para el análisis de los resultados se calcularon las siguientes tasas:

Tasa de fecundación: proporción de ovocitos con dos pronúcleos (2PN) respecto del total de ovocitos MII inseminados ( $2PN/MII \times 100$ ). Tasa de embriones euploides: número de embriones euploides sobre el total de embriones biopsiados ( $\text{embriones euploides}/\text{embriones biopsiados} \times 100$ ).

Tasa de blastocisto viable: proporción de ovocitos fecundados que alcanzaron el estadio de blastocisto viable ( $\text{blastocistos viables}/\text{ovocitos fecundados} \times 100$ ).

Calidad embrionaria: evaluada según criterios morfológicos ASEBIR, considerando la clasificación del trofoectodermo y la masa celular interna.

Los gráficos se realizaron utilizando el software GraphPad Prism versión 8.

**7.11. Consideraciones Éticas**

El estudio se llevó a cabo respetando las normativas éticas establecidas, obteniendo el consentimiento informado de todas las donantes y receptoras. La confidencialidad y anonimato de los participantes fueron garantizados durante todo el proceso de investigación.

Asimismo, el proyecto cuenta con la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación Clínica de WeFIV (Código de registro: 16437).

**8. RESULTADOS**

**8.1. Estimulación ovárica y recuperación ovocitaria**

Para el análisis de la respuesta ovárica y recuperación de ovocitos, se exportaron del sistema VRepro un total de 556 ciclos de punción de donante correspondientes al período comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2024, los cuales se dividieron en tres grupos etarios: Grupo A (18-23 años), Grupo B (24-28 años), Grupo C (29-34 años), tal como se describió previamente.

El análisis de los resultados de la estimulación ovárica y la punción de las donantes no mostró diferencias significativas entre los grupos (Tabla I), observándose porcentajes similares tanto en la cantidad de ovocitos recuperados por punción como en el porcentaje de ovocitos maduros.

**Tabla I.** *Características de las donantes.* Los valores se expresan como media ± DS. No se observaron diferencias significativas entre grupos.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor <i>p</i>
Edad de la donante	21,45 ± 1,33	25,99 ± 1,44	30,06 ± 1,06	
Días de estimulación	11,74 ± 2,19	11,90 ± 1,95	12,13 ± 3,90	>0,05
Ovocitos recuperados	25,33 ± 9,03	24,79 ± 10,12	22,01 ± 8,80	>0,05
Ovocitos maduros	20,72±7,98	19,98±8,30	18,16±7,88	>0,05

Estos resultados indican que, dentro del rango de edad analizado (18–34 años), la edad de las donantes no influyó de manera relevante en la respuesta a la estimulación, mostrando que las donantes se comportan de manera similar al estímulo recibido.

**8.2. Tasa de fecundación y desarrollo embrionario**

Para el análisis de la tasa de fecundación y desarrollo embrionario se exportaron del sistema VRepro un total de 429 ciclos de receptoras de ovocitos, los cuales se dividieron en los tres grupos etarios, según la edad de la donante de los ovocitos; quedando 206 ciclos para el grupo A, 163 para el grupo B y 60 para el grupo C. Cabe mencionar que la media de ovocitos recibidos por cada pareja fue similar en los tres grupos con una media de aproximadamente 9 ovocitos por pareja o ciclo.

La tasa de fecundación no presentó diferencias significativas entre los tres grupos analizados (Tabla II).

**Tabla II:** Efecto de la edad de las donantes sobre los resultados de ICSI.  $P > 0,05$ ; no significativo.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor <i>p</i>
Nro de ovocitos MII	1910	1656	601	
Nro de ovocitos fecundados	1499	1300	475	
Nro de blastocistos viables	834	732	267	
Tasa de fecundación (%)	78,48	78,50	79,03	>0,05
Tasa de blastulación (%)	55,63	56,30	56,21	>0,05

A diferencia de lo reportado por trabajos previamente publicados, en el presente estudio no se observaron diferencias significativas en la capacidad de los ovocitos fecundados de alcanzar el estadio de blastocisto entre los tres grupos etarios (Tabla II). Este hallazgo indica que, dentro del rango de edades evaluado, la edad de la donante no parece influir de manera significativa en la capacidad de los ovocitos para generar embriones viables, a pesar de las tendencias descritas previamente en la literatura.

**8.3. Morfología y estado cromosómico de los embriones**

En un total de 415 ciclos, 1101 embriones fueron biopsiados entre los 3 grupos, donde 446 corresponden al grupo A, 457 al grupo B y 198 al grupo C. Los tres grupos mostraron proporciones similares de embriones de calidad A, B y C evaluada según el criterio ASEBIR, sin observar diferencias significativas entre los grupos (Tabla III).

Respecto a la euploidia de los embriones, 307 resultaron euploides para el grupo A, 310 para el grupo B, y 131 para el grupo C evaluados a través de PGT. Sin embargo, las tasas de euploidía fueron similares entre los grupos, donde no se presentaron diferencias significativas (Tabla III).

**Tabla III.** *Distribución de la calidad embrionaria y tasas de euploidía según grupo etario de las donantes.* Distribución porcentual de calidad embrionaria (A/B/C), y los resultados de PGT: embriones euploides del total de blastocistos biopsiados (%).

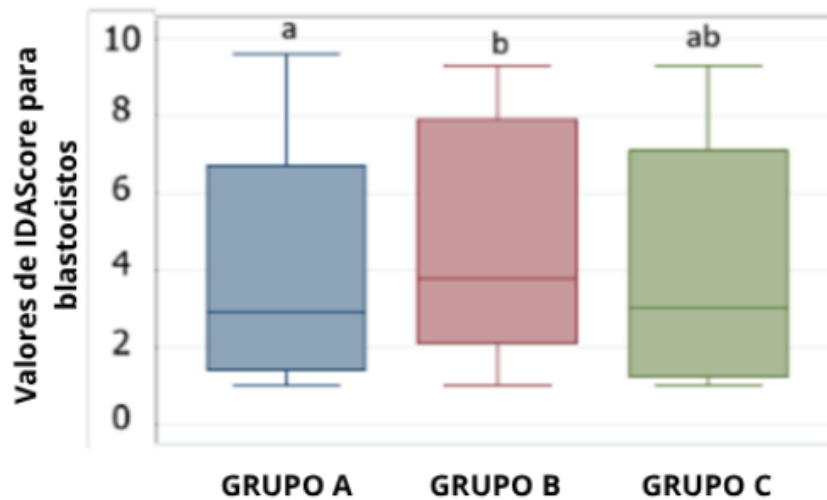
		Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor <i>p</i>
Calidad embrionaria (%)	A	26,16	23,24	21,66	>0,05
	B	45,54	50,93	52,65	>0,05
	C	28,30	25,83	25,69	>0,05
Embriones euploides (%)		68,83	67,83	66,16	>0,05

Estos resultados sugieren que la proporción de embriones cromosómicamente normales no se vio afectada de forma significativa por la edad de las donantes.

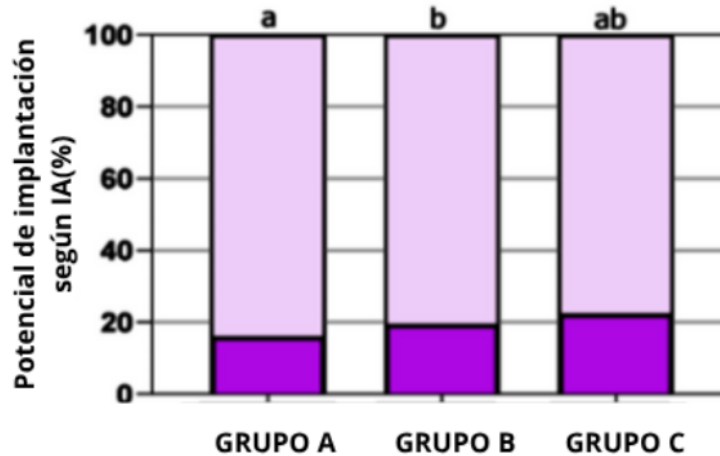
**8.4. Evaluación con IA (iDAScore®)**

Tal como se menciona en la introducción, las herramientas de IA nos permiten evaluar de una manera más objetiva e independientemente del operador la calidad embrionaria. Es por ello que quisimos aprovechar esta herramienta para analizar con mayor precisión el impacto de la edad de las donantes de ovocitos en la calidad de los blastocistos. El análisis automatizado mediante

*iDAScore*® 2.0 permitió identificar diferencias significativas en los valores asignados a cada embrión (Figura 10) entre los grupos. Más específicamente, el grupo intermedio (24–28 años) mostró una mediana significativamente mayor de puntuación respecto al grupo joven ( $p < 0,05$ ), así como un mayor porcentaje de embriones con valor de *iDAScore*® > 7,3, que nos indica una alta probabilidad de implantación (Figura 11).



**Figura 10:** Valores de *IDAScore* asignados a cada embrión en los diferentes grupos. Los diagramas de caja muestran la mediana (línea horizontal), los percentiles 25 y 75 (bordes de la caja), y los valores mínimo y máximo (bigotes). a vs b:  $p < 0,05$



**Figura 11:** *Potencial de implantación embrionaria:* las cajas en violeta oscuro representan el porcentaje de embriones con alto potencial de implantación (IDAScore > 7,3) y las cajas en violeta claro el porcentaje de embriones con bajo potencial de implantación (IDAScore < 7,3). Número total de embriones en cada grupo: 1=523; 2= 523; 3= 168. A vs b< 0,05.

Si bien el grupo B (24–28 años) presentó valores significativamente superiores respecto al grupo A, el grupo C (29–34 años) mostró un porcentaje igual o superior de embriones con alto potencial de implantación (iDAScore® > 7,3) en comparación con el grupo B, sin evidenciar un deterioro del desempeño embrionario. Cabe aclarar que, si bien el Grupo C presentó valores absolutos superiores a los Grupos A y B al analizar el porcentaje de embriones con puntuaciones de iDAScore® por encima del umbral asociado a un mayor potencial de implantación, dichas diferencias no alcanzaron significación estadística. Este resultado podría estar relacionado con el menor tamaño muestral de dicho grupo. En base a estos hallazgos, los resultados sugieren que la edad ovocitaria intermedia podría asociarse con una mejor calidad embrionaria, incluso en ausencia de diferencias en la tasa de euploidía

### 8.5. Análisis seminal basal

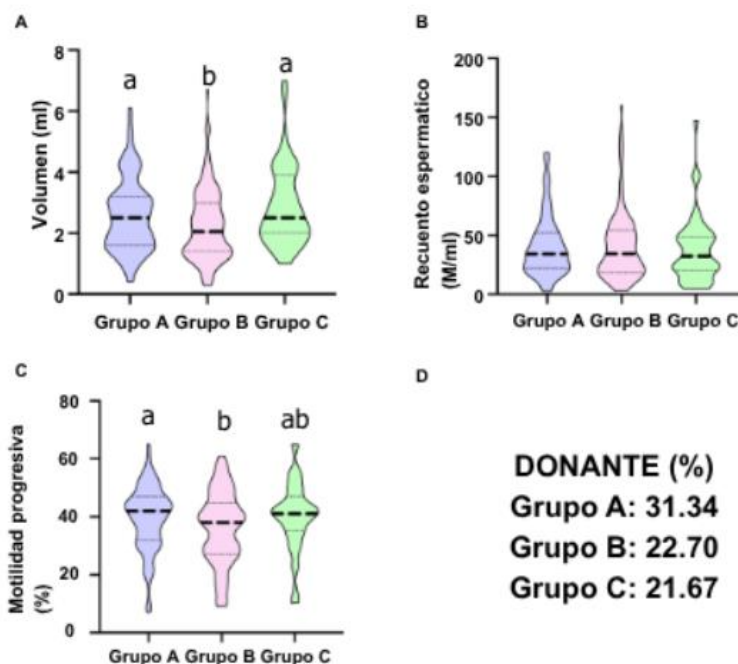
Con el objetivo de evaluar si las diferencias encontradas se asocian a una disparidad en los parámetros seminales, se realizó un análisis de las muestras de semen utilizadas para el

---

procedimiento, previo a la selección espermática (*pre-swim-up*). Este estudio permitió caracterizar el perfil espermático inicial de las muestras empleadas en cada grupo etario, considerando variables como el volumen seminal, la concentración espermática y la motilidad progresiva. Además, se analizó la proporción de uso de semen de donante en cada grupo, con el fin de controlar posibles sesgos derivados del factor masculino.

En este análisis, se observaron diferencias significativas con respecto al volumen de semen recolectado (Figura 12-A), en donde el grupo B resultó significativamente menor a los grupos A y C ( $p < 0,05$ ). También existieron diferencias significativas en la motilidad progresiva, donde el grupo 2 nuevamente presentó un porcentaje significativamente menor que el grupo A ( $p < 0,05$ ), mientras que el grupo C no difirió notablemente de ninguno de los dos grupos restantes (Figura 12-C).

En cuanto al recuento espermático (Millones/ml) (Figura 12B), no se observaron diferencias significativas entre los 3 grupos ( $p > 0,05$ ). Por otra parte, en cuanto a la proporción de ciclos en los que se empleó semen de donante (Figura 12-D), se observó una mayor frecuencia en el Grupo A respecto de los Grupos B y C, aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística ( $p > 0,05$ ).



**Figura 12:** Perfil de las muestras seminales. (A) Volumen de semen recolectado (ml). (B, C) Concentración espermática (millones/ml) (B) y motilidad progresiva (C) en las muestras seminales antes de la selección espermática. (D) Proporción de uso de semen de donante en cada grupo. Los datos se representan mediante diagramas de violín que muestran la mediana y el rango intercuartílico. Los grupos que comparten la misma letra no difieren significativamente; letras diferentes indican  $p < 0,05$ .

Los resultados del análisis del factor masculino, nos muestran que a pesar de presentar mejores resultados *in vitro* (Ver figura 10 y 11), el Grupo B mostró una mayor frecuencia de muestras seminales anormales (Figura 12), lo que respalda la idea de que los ovocitos de donantes de edad intermedia exhiben un mejor desempeño global.

Curiosamente, al analizar los resultados solo en el grupo de pacientes con muestras seminales normospérmicas ( $n = 277$ ), si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de fertilización entre los grupos etarios de donantes ( $p > 0,05$ ) (Tabla IV), la tasa de

blastulación mostró una diferencia significativa entre los grupos ( $p < 0,05$ ). Como puede observarse en la Tabla IV, las donantes del rango de edad intermedio presentaron porcentajes de llegada a blastocito más altos que el grupo etario de menor edad.

**Tabla IV.** Tasa de fertilización y tasa de blastulación según grupo etario en ciclos con muestras seminales normospérmicas. Los resultados muestran el valor medio y entre parentesis el Ic 5% y el Ic 95%. Grupo A vs Grupo B  $p= 0,04$ .

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Valor p
Tasa de fertilización	80 (72–86)	80 (70–87)	82 (67–92)	>0,05; ns
Tasa de blastocisto	57 (52–60)	63 (61–70)	63 (46–77)	<0,05; *

En conjunto, estos resultados sugieren que, bajo condiciones seminales normales, la edad de la donante no afecta de forma significativa la tasa de fecundación, pero sí podría influir en el desarrollo embrionario posterior, evidenciándose un menor rendimiento en la formación de blastocistos en las donantes más jóvenes.

## 9. DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron los resultados de ovodonación en tres grupos etarios de donantes, con el objetivo de evaluar la influencia de la edad en la estimulación ovárica, el desarrollo embrionario y el potencial implantatorio. Si bien no hemos observado diferencias significativas en la tasa de fertilización mediante ICSI, la llegada a blastocisto, su calidad o la tasa de euploidía, la innovación tecnológica nos ha permitido evidenciar una diferencia significativa en la calidad embrionaria siendo la de mejor calidad la del grupo de edades intermedias.

El análisis mediante herramientas de IA permitió identificar diferencias sutiles en el potencial implantatorio que no fueron detectadas mediante los métodos tradicionales de evaluación morfológica ni por el análisis de euploidía. En particular, si bien el grupo de donantes de edad intermedia presentó mejores resultados que el grupo más joven, el grupo de mayor edad dentro del

---

rango estudiado mostró un desempeño comparable o superior, lo que sugiere que la competencia ovocitaria se mantiene preservada hasta los 34 años. Estos hallazgos refuerzan la idea de que la edad de la donante influye en la calidad embrionaria más allá del estado cromosómico y destacan el valor agregado de las herramientas basadas en IA para la selección embrionaria.

En primer lugar, el análisis de la estimulación ovárica y de la punción ovárica, mostró porcentajes similares de recuperación ovocitaria y de ovocitos maduros entre los grupos, sin que la edad de la donante condicionara de manera significativa en estas variables. Este resultado coincide con lo señalado por Gurtcheff *et al.* (2023), y respalda la idea de que la maduración meiótica no se ve sustancialmente afectada por diferencias etarias dentro del rango de donantes (18 a 34 años).

De manera similar, las tasas de fecundación y blastulación se mantuvieron comparables entre los grupos, incluso luego de excluir los ciclos con factores masculinos severos (biopsia testicular, conteo espermático  $<1 \times 10^6/\text{ml}$ , abstinencia inadecuada, contaminación, hematospermia o ITS no tratadas). Estos hallazgos son comparables con los reportados por Humphries *et al.* (2019), quien tampoco observó diferencias clínicas significativas entre donantes menores de 25 años en comparación con aquellas de 25 a 30 años.

En cuanto a la euploidía embrionaria, las tasas de embriones euploides fueron comparables entre los tres grupos, mostrando que, en nuestra población, la edad de la donante no tiene impacto en la proporción de embriones cromosómicamente normales. Nuestros resultados difieren de lo reportado por Nazemian *et al.* (2010), Hoyos *et al.* (2020), quienes informaron una mayor frecuencia de aneuploidías y menor desarrollo embrionario en donantes más jóvenes. Sin embargo, concuerdan en parte, con lo reportado por Kahn *et al.* (2025), quienes describieron mejores tasas de nacidos vivos en donantes muy jóvenes sin diferencias en la euploidía. Si bien aún resta evaluar los resultados gestacionales y la tasa de recién nacido de nuestras pacientes, las evidencias apoyan la idea de que el estado cromosómico es solo una fracción de lo que es relevante para definir al ovocito con mayor potencial implantatorio, existiendo diferencias que aún no son detectables con las técnicas disponibles.

Un aspecto particularmente relevante de este trabajo fue la evaluación del potencial implantatorio mediante iDAScore® 2.0, una herramienta basada en IA. Los resultados mostraron

---

una puntuación significativamente mayor en el grupo de donantes de mediana edad (24–28 años) en comparación con las más jóvenes, así como un mayor porcentaje de embriones con valores superiores a 7,3, que indican un alto potencial de implantación. Estos hallazgos son consistentes con lo planteado por Hoyos *et al.* (2020), quienes sugieren que el rango óptimo de edad para la donación se encuentra entre los 25 y 30 años, y con Frederiksen *et al.* (2023), quienes demostraron que los extremos etarios, tanto la juventud como la edad avanzada (>34–35 años), constituyen factores de riesgo para la aneuploidía embrionaria. La identificación de diferencias mediante un sistema de IA, no evidentes con los métodos tradicionales de evaluación embrionaria, sugiere no solo que esta herramienta puede aportar un valor agregado en la predicción del éxito reproductivo sino también apoya la idea de priorizar la utilización de ovocitos de mujeres de edades intermedias (24-28 años) en ciclos de ovodonación.

Finalmente, nuestros resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos etarios de donantes en los parámetros seminales, tales como motilidad y recuento espermático, sugiriendo que los ovocitos provenientes de donantes de edad intermedia fueron capaces de compensar mejor las anomalías seminales. Esto indica que, aun cuando se utilizaron muestras de menor calidad, estos ovocitos generaron los embriones con mejor puntuación según la evaluación por IA. Estos hallazgos coinciden con lo propuesto por Capelouto *et al.* (2018), quienes sostienen que las variaciones en la calidad seminal no necesariamente se traducen en diferencias en los resultados reproductivos cuando el factor ovocitario está controlado.

Con el fin de profundizar este hallazgo y aislar el efecto del factor masculino, analizamos los ciclos que incluían exclusivamente muestras normospérmicas según los criterios de la OMS (2010). Esta decisión se basó en la posibilidad de que las muestras seminales, en promedio de menor calidad, del grupo intermedio hubieran enmascarado el efecto positivo de sus ovocitos sobre la tasa de blastulación. Los resultados respaldaron esta hipótesis, mostrando que, al restringir el análisis a las muestras seminales normales, las tasas de blastulación fueron mayores en el grupo etario intermedio respecto al de menor edad.

En conjunto, los resultados de este estudio refuerzan la idea de que la edad de la donante influye en el desarrollo embrionario y el potencial de implantatorio más allá del estado de euploidía.

---

Asimismo, sugieren que el rango etario de 24 a 28 años podría representar un punto óptimo para maximizar las probabilidades de éxito en ciclos de ovodonación, y que la incorporación de evaluaciones basadas en IA puede ofrecer una ventaja significativa al detectar diferencias no identificadas por los métodos tradicionales.

## 10. CONCLUSIÓN

En conclusión podemos decir que la edad de la donante puede influir en el potencial de implantación embrionaria, mostrando un mayor rendimiento en los embriones derivados de donantes de entre 24 y 28 años, incluso en presencia de muestras de calidad seminal reducida. Finalmente, se destaca el valor de las herramientas basadas en IA, como iDAScore®, que permiten detectar diferencias en el potencial embrionario que podrían pasar inadvertidas mediante la evaluación morfológica tradicional.

Si bien aún resta evaluar los resultados reproductivos para determinar si el grupo B presenta una mejor tasa de nacidos vivos, los hallazgos presentados en este trabajo destacan la importancia de continuar los estudios orientados a definir el rango etario ideal no solo para la donación de ovocitos, sino también para su criopreservación. Asimismo, respaldan la incorporación de herramientas de IA para la clasificación embrionaria.

En conjunto, estos resultados podrían contribuir a optimizar la toma de decisiones médicas y mejorar los resultados clínicos en reproducción asistida traduciéndose en un beneficio directo para las pacientes que recurren a la donación de ovocitos, al permitir una mejor selección de donantes, incrementando las tasas de éxito y reduciendo la carga emocional, física y económica asociada a los procedimientos fallidos.

---

## 11. BIBLIOGRAFÍA

**AGUILAR, J.; MOTATO, Y.; ESCRIBÁ, M. J.; OJEDA, M.; MUÑOZ, E.; MESEGUER, M.** The human first cell cycle: impact on implantation. *Reproductive BioMedicine Online*, 2014, 28(4), 475–484. DOI: 10.1016/j.rbmo.2013.11.014.

**ALBERO, S.; MORAL, P.; CASTILLO, J.C.; LLEDÓ, B.; MORALES, R.; ORTIZ, J.; BERNABEU, A.; BERNABEU, R.** The impact of (very) young donor age on euploid rates: An analysis of 1831 trophoctoderm biopsies evaluated with 24-chromosome NGS screening in oocyte donation cycles. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2024, vol. 297, p. 162-168. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2024.03.030

**ALBERTS, Bruce; JOHNSON, Alexander; LEWIS, Julian; MORGAN, David; RAFF, Martin; ROBERTS, Keith; WALTER, Peter.** *Molecular Biology of the Cell*. 6.<sup>a</sup> ed. New York: Garland Science (Taylor & Francis), 2015. ISBN 978-0815344322.

**American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), Committee on Genetics.** Preimplantation Genetic Testing: ACOG Committee Opinion Number 799. *Obstetrics & Gynecology*, 2020, 135(3), e133–e137. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003714.

**ASEBIR (Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción).** 2015. *Cuadernos de Embriología Clínica. Criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos*. 3.<sup>a</sup> ed. Madrid.

**BOHLIN, T.; ENGLUND, L.; AHLSTRÖM, A.; BERGH, C. y KJELLBERG, L.** 2024. *Comparison of the deep learning tool iDAScore® and KIDScore™ for embryo selection*. *Human Reproduction*, vol. 39, n.º 5, pp. 1015–1023. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humrep/deac105>.

**CAPELOUTO, E. R.; NAGY, Z. P.; SHAPIRO, D. B.; ELLSWORTH, N. M.; WANG, A. M.** Impact of male partner characteristics and semen parameters on in vitro fertilization and obstetric outcomes in a frozen oocyte donor model. *Fertility and Sterility*, 2018, 110(4), 702–708. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.003.

**CHORYA, Jaypalsinh B.; SUTARIA, Tarunkumar V.; CHAUDHARI, Ravjibhai K.; CHAUDHARI, Chandrakant F.** Impact of gamete health on fertilization and embryo

development: An overview. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2022, 11(5), 201–207. DOI: 10.4103/2305-0500.356838.

**CIMADOMO, G.; FABOZZI, G.; VAIARELLI, A. ; UBALDI, N. ; UBALDI, F.M.; RIENZI, L.** Impact of maternal age on oocyte and embryo competence. *Frontiers in Endocrinology*, 2018. DOI: 10.3389/fendo.2018.00327.

**COOPER, T.G. y CHING, H.** 2021. *Morfofisiología del epidídimo y de los espermatozoides de la rata Wistar posterior a la saciedad*. En: *Spermatozoa: A View from Mexico* [en línea]. Disponible en: <https://www.ivis.org/library/spermatozoa-a-view-from-mexico/morfofisiolog%C3%ADa-del-epid%C3%ADimo-y-de-los-espermatozoides-de-la-rata-wistar-posterior-a-la-saciedad>.

**DE ROOIJ, D. G.; RUSSELL, L. D.** All you wanted to know about spermatogonia but were afraid to ask. *Journal of Andrology*, 2000, 21(6), 776–798. DOI: 10.1002/j.1939-4640.2000.tb03408.x.

**ESHRE PGT CONSORTIUM y SIG EMBRYOLOGY BIOPSY WORKING GROUP.** 2020. *Good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic testing*. *Human Reproduction Open*, vol. 2020, n.º 3, art. hoaa020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa020>.

**FLOMAN, Harvey M. y DUCIBELLA, Tom.** Fertilization in mammals. In: **NEILL, Jimmy D.** (ed.). *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2006. p. 55–94.

**FRAGOULI, E. y WELLS, D.** 2012. *Aneuploidy in the human blastocyst*. *Cytogenetic and Genome Research*, vol. 133, n.os 2-4, pp. 149–159. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000323500>.

**FRANASIAK, Jason M.; FORMAN, Eric J.; HONG, Kathleen H.; WERNER, Marie D.; UPHAM, Kathleen M.; TREFF, Nathan R. y SCOTT, Richard T., Jr.** The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15 169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertility and Sterility*. 2014, 101(3), 656-663. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.004.

---

**GARDNER, David K.; SCHOOLCRAFT, William B.** Culture and transfer of human blastocysts. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 1999, 11(3), 307–311. DOI: 10.1097/00001703-199906000-00013.

**GILBERT, Scott F.** *Developmental Biology*. 10.<sup>a</sup> ed. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2014. ISBN 978-0-87893-978-7.

**HARDARSON, T.; VAN LANDUYT, L. y JONES, G.** 2012. The blastocyst. *Human Reproduction*, vol. 27, suppl. 1, pp. i72–i91. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/humrep/des230>.

**HAAS, John; KOVACS, Peter; KOVACS, Geza; ZADOR, Eszter; MURBER, Dorottya; FANCISOVITS, Csilla; SOMOSKOI, Vilmos; FORGÁCS, Attila y URBANCSEK, Janos.** Double triggering of ovulation: a randomized controlled trial in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2020, 113(6), 1231–1238. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.022.

**HARTON, Gary L.; DE RYCKE, Joyce; FIORENTINO, Alan F.; KEARNS, Joyce M.; KETTERSON, Joy L.; SALLEVELT, Manuela; SHOO, Carmen; TORMASI, Cristina S.; DE VOS, Veerle y VAN DER AUWERA, François P.** ESHRE PGD Consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Human Reproduction*. 2011, 26(1), 14–24. DOI: 10.1093/humrep/deq204.

**HE, Yuanyuan; ZHANG, Jun; ZHAO, Xue; ZHANG, Yan; DAN, Zhaokui; ZENG, Yanhui; LI, Rong y WANG, Yanling.** Molecular mechanisms of oocyte maturation and fertilization: Insights from recent advances. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021, 9, Article 733684. DOI: 10.3389/fcell.2021.654028.

**HOYOS, Laura R.; CHENG, Chen Y.; BRENNAN, Kathleen; PATEL, Suraj D.; NAZEM, Fahimeh S.; GRIFO, James A. y MERHI, Zaher.** Euploid rates among oocyte donors: is there an optimal age for donation? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020, 37(3), 589–594. DOI: 10.1007/s10815-020-01702-2.

**HUMAIDAN, Peter; BOGDANOVA, Natalia; GYLLENHAAL, Christina; HUGUES, Ditte S.; ARCE, Anna y ARCE, Joan-Carles.** A randomized controlled trial comparing a flexible

---

GnRH antagonist protocol with a fixed GnRH antagonist protocol in women undergoing in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 2016, 31(9), 2064–2072. DOI: 10.1093/humrep/dew179.

**HUMPHRIES, L. A.; DODGE, L. E.; KENNEDY, E. B.; HUMM, K. C.; HACKER, M. R.; SAKKAS, D.** Is younger better? Donor age less than 25 does not predict more favorable outcomes after in vitro fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2019, 36(8), 1631–1637. DOI: 10.1007/s10815-019-01494-x.

**KAHN, L.; AZIZ, S.; JONES, B.; THUM, M.-Y.; NICOPOULLOS, J.; FARIS, R.; SASO, S. y BRACEWELL-MILNES, T.** 2025. *Do very young oocyte donors negatively impact live birth rates in their recipients? Human Fertility (Cambridge)*, vol. 28, n.º 1, art. 2434524. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14647273.2024.2434524>.

**KOKKALI, G.; COTICCHIO, G.; BRONET, F.; CELEBI, C.; CIMADOMO, D.; GOOSSENS, V.; LISS, J.; NUNES, S.; SFONTOURIS, I.; VERMEULEN, N.; ZAKHAROVA, E.; DE RYCKE, M.** ESHRE PGT Consortium and SIG Embryology good practice recommendations for polar body and embryo biopsy for PGT. *Human Reproduction Open*, 2020, vol. 2020, n.º 3, art. hoaa020. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa020>. doi:10.1093/hropen/hoaa020.

**LAWRENZ, B.; FATEMI, H. M.** Effect of progesterone elevation in follicular phase of IVF-cycles on the endometrial receptivity. *Reproductive BioMedicine Online*, 2017, vol. 34, n.º 4, p. 422–428. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.01.011>. doi:10.1016/j.rbmo.2017.01.011.

**LEE, C.-I.; HUANG, C.-C.; LEE, T.-H.; CHEN, H.-H.; CHENG, E.-H.; LIN, P.-Y.; YU, T.-N.; CHEN, C.-I.; CHEN, C.-H.; LEE, M.-S.** Associations between the artificial intelligence scoring system and live birth outcomes in preimplantation genetic testing for aneuploidy cycles. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2024, vol. 22, art. 12. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01185-y>. doi:10.1186/s12958-024-01185-y.

**LI, Li; ZHENG, Ping; DEAN, Janet.** Maternal control of early mouse development. *Development*, 2010, 137(6), 859–870. DOI: 10.1242/dev.039487.

---

**LIU, S.; CHEN, Z.; LIANG, Y.; WANG, H.; YANG, L.; SUN, L.** Optimization of tubing method of biopsy samples during preimplantation genetic testing. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 2020, 29(11), 1355–1361. DOI: 10.17219/acem/127679.

**LODISH, Harvey; BERK, Arnold; KAISER, Chris A.; KRIEG, Michael; BRETSCHER, Martin; PLOWMAN, John; MATSUDARIA, Peter; DAMJANOV, Ivan; RUSSELL, Paul J.** *Molecular Cell Biology*. 9.<sup>a</sup> ed. New York: W. H. Freeman (Macmillan Learning), 2021. ISBN 978-1319208523.

**MA, B.X.; ZHANG, Q.; LI, J.; CHEN, X.; WANG, Y. y LIU, H.** 2024. *Enhancing clinical utility: deep learning-based embryo scoring model for non-invasive aneuploidy prediction*. *Reproductive Biology and Endocrinology*, vol. 22, art. 123. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12958-024-01230-w>.

**MAGGIULLI, T.; PALMISANO, G.; DARMIAN, V.;** et al. 2019. *Human blastocyst biopsy and vitrification*. *Journal of Visualized Experiments*, n.º 149, art. e59625. Disponible en: <https://doi.org/10.3791/59625>.

**MARCHAIS, M.; GILBERT, I.; BASTIEN, A.; MACAULAY, A. y ROBERT, C.** 2022. *Mammalian cumulus-oocyte complex communication: a dialog through long and short distance messaging*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, vol. 39, n.º 5, pp. 1011-1025. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02438-8>.

**MOROS-NICOLÁS, C.; CHEVRET, P.; IZQUIERDO-RICO, M. J.;** et al. New Insights into the Mammalian Egg Zona Pellucida. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(6), 3276. DOI: 10.3390/ijms22063276.

**MUNNÉ, Santiago; ALIKANI, Maria; RIBUSTELLO, L.; COLLS, P.; MARTÍNEZ-ORTIZ, P.; McCULLOH, D.;** et al. Euploidy rates in donor egg cycles significantly differ between fertility centers. *Human Reproduction*. 2017, 32(4), 743–749. DOI: 10.1093/humrep/dex031.

**NAGAOKA, S. I.; HASSOLD, T. J.; HUNT, P. A.** Human aneuploidy: mechanisms and new insights into an age-old problem. *Nature Reviews Genetics*, 2012, 13(7), 493–504. DOI: 10.1038/nrg3245.

---

**NAZEMIAN, M.; NAZARI, S.; ALLAHBADIA, G. N.; ORYAN, S.** The effect of age on in vitro fertilization outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2010, 27(9–10), 495–499. DOI: 10.1007/s10815-010-9499-z.

**NIH – National Library of Medicine.** *Genetics (MedlinePlus Medical Encyclopedia)*. Actualizado 31 mar 2024. Disponible en: <https://medlineplus.gov/ency/article/002048.htm>.

**NUSSBAUM, Robert L.; McINNES, Roderick R.; WILLARD, Huntington F.** *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*. 8.<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Elsevier, 2015. ISBN 978-1437706963.

**PALERMO, Gianpiero; JORIS, Hilde; DEVROEY, Paul; VAN STEIRTEGHEM, André C.** Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *The Lancet*, 1992, 340(8810), 17–18. DOI: 10.1016/0140-6736(92)92425-F.

**PAPALE, L.; FIORENTINO, A.; MONTAG, M.; TOMASI, G.** The zygote. *Human Reproduction*, 2012, 27 (Suppl. 1), i22–i49. DOI: 10.1093/humrep/des205.

**PATAIA, V.; NAIR, S.; WOLSKA, M.; BOLTON, S.; HARRISSON, R.; URSELL, A. y McEWAN, C. R.** Factors predicting clinical outcomes from 494 vitrified oocyte donation cycles at a UK-regulated egg bank. *Reproductive BioMedicine Online*. 2021, 43(3), 453–465. DOI: 10.1016/j.rbmo.2021.05.015.

**Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology (ASRM–SART).** The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2024, 122(3), 421–434. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2024.04.013.

**ROCA-FELIU, Marta; CLUA, Elisabet; PONS, Maria C.; GARCÍA, Santi; GUIMERA, Sílvia; DE PAOLI, Simona; ROQUÉ, Josep M.; ALBAIGÈS, Gerard; PEINADO, Julián y SOLÉ, M. José.** ‘Blame it on my youth’: when very young age of oocyte donors appears to be associated with poorer embryo development. *Reproductive BioMedicine Online*. 2025, 51(1), 104859. DOI: 10.1016/j.rbmo.2025.104859.

**ROCA-FELIU, M.; CLUA, E.; GARCÍA, S.; POLYZOS, N. P.; MARTÍNEZ, F.** Recipient outcomes in an oocyte donation programme: should very young donors be excluded? *Reproductive BioMedicine Online*, 2022, 44(5), 867–873. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.01.013.

---

**SOUSA, M.; TESARIK, J.** Syngamy, pronucleus, pronuclear breakdown and zygote. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, 2021, 10(5), 239–240. DOI: 10.4103/2305-0500.326723.

**STRACHAN, Tom; READ, Andrew.** *Human Molecular Genetics*. 5.<sup>a</sup> ed. New York: Garland Science (Routledge/Taylor & Francis), 2019. ISBN 978-0815345893.

**THEILGAARD LASSEN, J.; FLY KRAGH, M.; RIMESTAD, J.; NYGÅRD JOHANSEN, M.; BERTNSEN, J.** Development and validation of deep learning based embryo selection across multiple days of transfer. *Scientific Reports*, 2023, vol. 13, art. 4235. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-31136-3>. doi:10.1038/s41598-023-31136-3.

**TROUNSON, Alan O.; MOHR, L. D.** Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature*, 1983, 305(5936), 707–709. DOI: 10.1038/305707a0.

**VAN BLERKOM, John.** Mitochondrial function in the human oocyte and embryo and their role in developmental competence. *Mitochondrion*, 2011, 11(5), 797–813. DOI: 10.1016/j.mito.2010.09.012.

**WAKAI, T.; FISSORE, R. A.** Ca<sup>2+</sup> homeostasis and regulation of ER Ca<sup>2+</sup> in mammalian oocytes/eggs. *Cell Calcium*, 2013, 53(1), 63–67. DOI: 10.1016/j.ceca.2012.11.010.

**WASSARMAN, P. M.; LITSCHER, E. S.** Female fertility and the zona pellucida. *eLife*, 2022, 11, e76106. DOI: 10.7554/eLife.76106.

**YANAGIMACHI, R.** 1994. *Fertility of mammalian spermatozoa: its development and relativity*. *Zygote*, vol. 2, n.º 4, pp. 371–372. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0967199400002240>.