

Universidad
Rey Juan Carlos

TESIS DOCTORAL

*Impacto de los polimorfismos y anomalías
cromosómicas en las malformaciones
congénitas presentadas por los recién nacidos
vivos producto de ciclos de ICSI + PGT-A*

Autor:

Freddy Eduardo Rodríguez Valderrama

Director de Tesis

Antonio Requena Miranda

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud
Escuela Internacional de Doctorado

2023



RESUMEN

Se estima que en sus 40 años de existencia, las Técnicas de Reproducción Asistida han permitido el nacimiento de más de 8 millones de niños. El aumento en la utilización de estas tecnologías ha generado cierta preocupación sobre los efectos adversos que podrían ocasionar sobre la salud de las gestantes y su descendencia. Numerosos estudios han reportado mayor incidencia de anomalías congénitas y complicaciones perinatales en los niños concebidos a través de estos tratamientos. Sin embargo, las causas de este aumento aún son desconocidas.

Uno de los factores que ha sido asociado con estos eventos adversos son las alteraciones genéticas. Se ha reportado que las parejas portadoras de anomalías cromosómicas presentan mayor incidencia de embriones anormales que aquellas con cariotipos normales. Sin embargo, la introducción del análisis genético preimplantacional ha permitido alcanzar resultados similares a los obtenidos por parejas no portadoras. En el caso de los polimorfismos cromosómicos, no hay estudios que reporten sus efectos sobre las complicaciones perinatales o anomalías congénitas. Sin embargo, la evidencia es cada vez más clara sobre el impacto que tienen estas variantes sobre la capacidad reproductiva de los portadores, especialmente sobre la calidad seminal y el desarrollo embrionario.

Por esta razón nos planteamos evaluar la asociación entre los polimorfismos y las anomalías cromosómicas parentales en la incidencia de malformaciones congénitas y complicaciones perinatales presentadas por los recién nacidos vivos producto de tratamientos de reproducción asistida. Para ello, evaluamos una cohorte de 1.396 recién nacidos concebidos mediante ICSI con biopsia de trofoblasto y análisis genético preimplantacional para aneuploidías, en los que se usaron gametos propios. Adicionalmente, y con el objetivo de evaluar el efecto de estas alteraciones cromosómicas sobre la gestación y el desarrollo fetal en mujeres portadoras, evaluamos una cohorte de 639 recién nacidos concebidos mediante ICSI, en los que se usaron ovocitos donados.

Los resultados obtenidos en este estudio concluyen que la presencia de anomalías y polimorfismos cromosómicos no aumentan la incidencia de malformaciones congénitas o el desarrollo de complicaciones perinatales cuando se transfieren embriones euploides. En el caso de los ciclos de ovodonación, tampoco se observó una asociación entre la presencia de estas alteraciones y la incidencia de eventos adversos en el periodo perinatal. En ambas poblaciones se observaron resultados de peor calidad durante el desarrollo embrionario en el grupo de

portadores de anomalías cromosómicas, pero no en los portadores de polimorfismos cromosómicos.

ABSTRACT

Currently, more than 8 million infants have been conceived by Assisted Reproduction Techniques around the world. The increase in the use of these procedures has generated concern about their effects on the health of pregnant women and their offspring. Numerous studies have reported higher rates of congenital anomalies and perinatal complications in children conceived through these technologies. However, the causes of this increased risk are still unknown.

One of the factors that have been associated with some adverse events are genetic alterations. Couples carrying chromosomal abnormalities have been reported to have a higher incidence of abnormal embryos than those with normal karyotypes. However, with the use of preimplantation genetic analysis, they achieve similar results than non-carrier couples. In the case of chromosomal polymorphisms, no studies have reported their effects on perinatal complications or congenital anomalies. However, there is growing evidence on their impact on reproductive capacity, especially on seminal quality and embryonic development.

To evaluate the association between parental chromosomal polymorphisms and abnormalities in the incidence of congenital malformations and perinatal complications, we studied a cohort of 1,396 newborns conceived by ICSI with trophoctoderm biopsy and preimplantation genetic analysis for aneuploidies. Additionally, to evaluate the effect of these chromosomal alterations on pregnancy and fetal development in carrier women, we evaluated a cohort of 639 newborns conceived by ICSI in oocyte donation cycles.

The results obtained in this study conclude that chromosomal abnormalities and chromosomal polymorphisms do not influence the incidence of congenital malformations or the development of perinatal complications when euploid embryos are transferred. In the case of egg donation cycles, no association was observed between the presence of these alterations and the incidence of adverse events in the perinatal period. In both populations, slightly worse results were obtained during embryonic development for those carriers of chromosomal abnormalities but not for chromosomal polymorphisms.



AGRADECIMIENTOS

Gracias al tutor de esta tesis, el Doctor Antonio Requena, por su apoyo incondicional durante este proceso, por sus sugerencias, su motivación y por siempre tener una palabra de aliento. Por siempre ser inspirador, por abrirme las puertas desde el principio, por confiar y creer en mí.

Gracias a mi compañera María Cruz. Por su apoyo, por su tiempo, por sus sugerencias, por su ayuda, por todo. Por siempre estar ahí. Por siempre tener una palabra amiga. Por empujarme y presionarme. Sin ti esta tesis no habría sido posible. Mil gracias

A mis compañeros de Dirección Médica de IVIRMA Global. Por ser unos maravillosos colegas. Porque los días con ustedes fueron los más entretenidos y enriquecedores. Gracias por enseñarme cosas nuevas todos los días.

A los doctores Jason Koskinen y Juan Quintana. Por su ayuda invaluable durante el análisis estadístico de los datos. Por su tiempo y paciencia para entender lo que necesitaba. Por las risas compartidas, por su humor y sus comentarios.

A mi madrina, Norka Parra. Por tu apoyo en la redacción, edición y sugerencias en la tesis. Pero más que nada, por las maravillosas conversaciones y momentos durante todos estos años. Por tu amor y apoyo constante. Mil gracias.

A mis amigos en el mundo. Por siempre estar ahí. Por sus palabras de aliento. Por escucharme. Por distraerme. Por ayudarme.

A mis suegros, Marge y Willie. Por todo su apoyo y amor incondicional. Por su paciencia conmigo. Por ser los mejores suegros que se pueda tener.

A mis padres, Rosa y Freddy. Porque me enseñaron a esforzarme, a buscar ser mejor cada día. Por siempre apoyarme durante mi carrera. Por el amor que me han dado todos los días de mi vida. Los amo.

A Camila, mi princesa. Por ser lo más bello que puedo tener. Por ser la mayor motivación para ser mejor y finalizar este proyecto. Por ser tan especial desde que naciste.

A Zach, mi esposo. Por ser quién eres. Por motivarme a ser mejor. Por ayudarme a soñar en grande. A esforzarme por lograr nuestros sueños. Por darme lo más importante en mi vida, por ser mi familia cada segundo de cada día. Te amo.



ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS	10
ÍNDICE DE TABLAS.....	14
LISTA DE ABREVIATURAS	16
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	20
1 INFERTILIDAD	20
2 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	21
3 USO DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA A NIVEL MUNDIAL	23
4 RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA	27
4.1 Riesgos asociados con el embarazo	27
4.2 Riesgos perinatales asociados a los tratamientos de reproducción asistida	29
5 GENÉTICA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	34
5.1 Estudio en parejas infértiles	34
5.2 Cromosomas humanos.....	34
5.3 Alteraciones cromosómicas.....	37
5.4 Genética e infertilidad.....	40
6 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL	45
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	51
1 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	51
2 OBJETIVOS.....	53
2.1 Objetivos principales.....	53
2.2 Objetivos secundarios	53
CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO.....	57
1 PACIENTES Y MATERIALES.....	57
1.1 Población y ámbito de estudio.....	57
1.2 Fuente de datos	58
2 METODOLOGÍA.....	59
2.1 Selección de las cohortes de estudio	60
2.2 Tratamiento de Reproducción Asistida	62
2.3 Variables empleadas en el estudio.....	68
3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS.....	70

3.1	Análisis descriptivo.....	70
3.2	Análisis de homogeneidad.....	70
CAPITULO IV: RESULTADOS		73
1	CICLOS REALIZADOS CON GAMETOS PROPIOS.....	73
1.1	Descripción general de la población de estudio	73
1.2	Presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas.....	73
1.3	Clasificación de la cohorte de recién nacidos	78
1.4	Características basales de la población de estudio	79
1.5	Resultados del ciclo de Reproducción Asistida	83
1.6	Características perinatales y datos gestacionales de los recién nacidos	89
2	CICLOS REALIZADOS CON OVOCITOS DONADOS Y SEMEN PROPIO.....	103
2.1	Descripción general de la población de estudio	103
2.2	Presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas.....	103
2.3	Clasificación de la cohorte de recién nacidos	108
2.4	Características basales de la población de donación de ovocitos	109
2.5	Resultados del ciclo de Reproducción Asistida	112
2.6	Características perinatales y datos gestacionales de los recién nacidos	115
CAPITULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS		131
1.	PREVALENCIA DE POLIMORFISMOS Y ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	133
2.	CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	134
3.	CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.....	137
4.	CARACTERÍSTICAS PERINATALES Y DATOS GESTACIONALES DE LOS RECIÉN NACIDOS..	142
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		155

ÍNDICE DE FIGURAS Y GRÁFICAS

Figura I. Pasos incluidos en un tratamiento de reproducción asistida	22
Figura II. Número de tratamientos realizados y niños nacidos en Europa, Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos desde 1997 hasta 2016	24
Figura III. Factores que influyen en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida	33
Figura IV. Representación gráfica de los cromosomas humanos.....	36
Figura V. Variantes heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 e Y	39
Figura VI. Distribución de heteromorfismos por cromosoma y sexo en ciclos realizados con gametos propios	75
Figura VII. Frecuencia del tipo de polimorfismo cromosómico por sexo en ciclos realizados con gametos propios	76
Figura VIII. Frecuencia de las anomalías cromosómicas por cromosoma en ciclos realizados con gametos propios	77
Figura IX. Tasa de fecundación en ciclos realizados con gametos propios.....	85
Figura X. Media de blastocistos en ciclos realizados con gametos propios.....	86
Figura XI. Tasa de desarrollo a blastocisto en ciclos realizados con gametos propios.....	87
Figura XII. Tasa de embriones anormales en ciclos realizados con gametos propios.....	88
Figura XIII. Frecuencia de partos vaginales y cesáreas en ciclos realizados con gametos propios	89
Figura XIV. Recién nacidos afectados por complicaciones perinatales en ciclos realizados con gametos propios	90
Figura XV. Frecuencia de aparición de complicaciones perinatales en ciclos realizados con gametos propios	91
Figura XVI. Edad Gestacional al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios .	92
Figura XVII. Proporción de sexo de los recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios	93

Figura XVIII. Peso medio de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios	94
Figura XIX. Frecuencia de las categorías de peso en ciclos realizados con gametos propios.....	95
Figura XX. Perímetro craneal de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios	96
Figura XXI. Longitud de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios.....	97
Figura XXII. Edad gestacional por peso de los recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios.....	98
Figura XXIII. Edad gestacional por talla de los recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios.....	99
Figura XXIV. Puntuación del Test de Apgar al 1º y 5º minuto de vida en ciclos realizados con gametos propios	100
Figura XXV. Presencia de anomalías congénitas en recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios.....	101
Figura XXVI. Frecuencia de aparición de malformaciones congénitas en recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios.....	102
Figura XXVII. Distribución de heteromorfismos por cromosoma y sexo en ciclos realizados con donación de ovocitos.....	104
Figura XXVIII. Frecuencia del tipo de polimorfismo cromosómico por sexo en ciclos realizados con donación de ovocitos.....	106
Figura XXIX. Frecuencia de las anomalías cromosómicas por cromosoma en ciclos realizados con donación de ovocitos.....	107
Figura XXX. Tasa de fecundación en ciclos realizados con ovocitos donados	112
Figura XXXI. Media de blastocistos en ciclos realizados con donación de ovocitos.....	113
Figura XXXII. Tasa desarrollo a blastocisto en ciclos realizados con ovocitos donados	114
Figura XXXIII. Frecuencia de tipos de parto en ciclos realizados con ovocitos donados.....	115
Figura XXXIV. Recién nacidos afectados por complicaciones perinatales en ciclos realizados con ovocitos donados	116
Figura XXXV. Frecuencia de aparición de complicaciones perinatales en ciclos realizados con ovocitos donados	117
Figura XXXVI. Edad gestacional al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados	118

Figura XXXVII. Proporción de sexo de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados	119
Figura XXXVIII. Peso medio de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados	120
Figura XXXIX. Frecuencia de las categorías de peso en ciclos realizados con ovocitos donados	121
Figura XL. Perímetro craneal de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados	122
Figura XLI. Longitud media de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados	123
Figura XLII. Edad gestacional por peso de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados	124
Figura XLIII. Edad gestacional por talla de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados	125
Figura XLIV. Test de Apgar al 1º y 5º minuto de vida de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados	126
Figura XLV. Presencia de anomalías congénitas en recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados	127
Figura XLVI. Frecuencia de aparición de malformaciones congénitas en ciclos realizados con ovocitos donados	128

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla I. Complicaciones asociadas a los tratamientos de reproducción asistida	25
Tabla II. Nomenclatura ISCN 2016 para polimorfismos y anomalías cromosómicas	63
Tabla III. Clasificación de los recién nacidos según el cariotipo de los progenitores en ciclos con gametos propios	78
Tabla IV. Características basales maternas en ciclos realizados con gametos propios.....	79
Tabla V. Características seminales basales en ciclos realizados con gametos propios	80
Tabla VI. Características del semen capacitado en ciclos realizados con gametos propios	82
Tabla VII. Características de la estimulación ovárica en ciclos realizados con gametos propios .	83
Tabla VIII. Número de ovocitos microinyectados y fecundados en ciclos realizados con gametos propios.....	84
Tabla IX. Embriones analizados por PGT en ciclos realizados con gametos propios.....	85
Tabla X. Número de embriones euploides en ciclos realizados con gametos propios	87
Tabla XI. Clasificación de los recién nacidos según el cariotipo de los progenitores en ciclos realizados con donación de ovocitos.....	108
Tabla XII. Características basales maternas en ciclos realizados con ovocitos donados	109
Tabla XIII. Características seminales basales en ciclos realizados con ovocitos donados.....	110
Tabla XIV. Características del semen capacitado en ciclos realizados con ovocitos donados....	111
Tabla XV. Número de ovocitos microinyectados y fecundados en ciclos con ovocitos donados	112
Tabla XVI. Número de blastocistos obtenidos en ciclos realizados con ovocitos donados	113

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Anomalías cromosómicas
aCGH	Array de hibridación genómica comparativa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
CDC	Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades
EOC	Estimulación ovárica controlada
E2	Estradiol
FIV	Fecundación <i>in vitro</i>
FSH	Hormona folículo estimulante
GEG	Grande para la edad gestacional
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
hCG	Gonadotropina coriónica humana
hMG	Gonadotropina menopáusica humana
ICD-10	Clasificación Internacional de Enfermedades. Décima edición
ICMART	Comité Internacional para la Monitorización de las Técnicas de Reproducción Asistida
IMC	Índice de masa corporal
ICSI	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
ISCN	Sistema Internacional para la Nomenclatura de la Citogenómica Humana
LH	Hormona luteinizante

ABREVIATURAS

MII	Metafase II
ng	Nanogramo
NGS	Secuenciación de próxima generación
PMC	Polimorfismos cromosómicos
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEG	Pequeño para la edad gestacional
pg	Picogramo
PGT	Test Genético Preimplantacional
PVP	Polivinil-polirridona
P4	Progesterona
RNV	Recién nacido vivo
Spz	Espermatozoides
TE	Trofoectodermo
UI	Unidades Internacionales

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1 INFERTILIDAD

La Organización Mundial de la Salud define la infertilidad como una enfermedad del sistema reproductivo que se caracteriza por la no consecución de un embarazo clínico tras 12 meses o más de relaciones sexuales habituales sin anticoncepción[1]. Se estima que una de cada seis personas en todo el mundo experimenta algún tipo de infertilidad durante su vida reproductiva, lo que indica que 48 millones de parejas o 186 millones de individuos a nivel mundial han sido afectados por algún grado de infertilidad[2]. En el caso de Europa, la infertilidad afecta a más de 25 millones de ciudadanos[3] y se estima que solo en España, esta situación afecta a unas 800 mil parejas aproximadamente, lo que representa entre el 15 y 17% de la población de este país[4].

Las técnicas de reproducción asistida son usadas para tratar una variedad de problemas de fertilidad. Algunas de ellas permiten el manejo de los ovocitos y espermatozoides fuera del cuerpo humano con el objetivo de producir embriones en el laboratorio y seleccionar aquellos viables, los cuales serán transferidos posteriormente al útero[5]. Desde hace más de 40 años, con el desarrollo de estas técnicas, aquellas personas que tienen dificultad para lograr un embarazo tienen a su alcance diferentes opciones y estrategias para lograr el sueño de ser padres. Los avances realizados sobre estos tratamientos, en conjunto con una mayor accesibilidad por parte de los pacientes, ha dado lugar a un incremento sustancial en el número de niños nacidos desde 1978, año en el que nació Louise Brown, el primer bebé nacido mediante fertilización in vitro (FIV).

Desde sus inicios hasta el día de hoy, las técnicas de reproducción asistida han sufrido una gran evolución, derivando en una mejora considerable sobre las tasas de éxito y seguridad, logrando que las intervenciones sean más cómodas, rápidas, seguras y menos agresivas. Esto ha permitido que cada vez sea mayor el número de individuos que recurren a ellas, ya que no solo son utilizadas por parejas con problemas de fertilidad, sino que también brinda la oportunidad de tener hijos a madres solteras, parejas del mismo sexo o personas con enfermedades genéticas.

2 TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

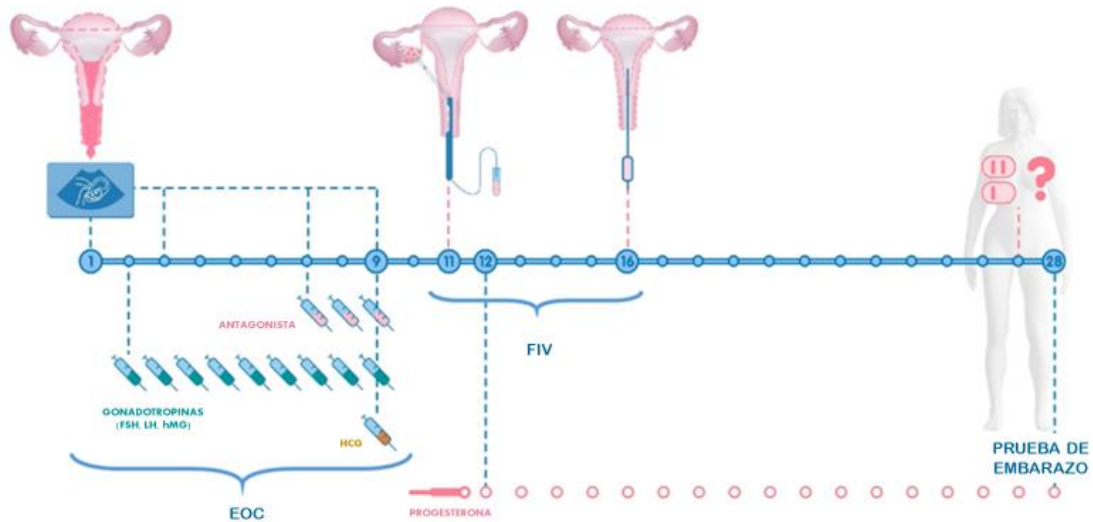
Las técnicas de reproducción asistida son procedimientos que involucran el manejo *in vitro* de ovocitos, espermatozoides y embriones humanos, con el objetivo de establecer un embarazo[6]. Para la realización de estos tratamientos, los pacientes deben ser sometidos a una serie de pasos que en conjunto forman lo que se conoce como un ciclo de reproducción asistida (**Figura I**), el cual incluye las siguientes fases:

- **Estimulación ovárica:** Consiste en la administración de diferentes gonadotropinas durante la fase folicular del ciclo menstrual, con el objetivo de estimular el crecimiento de múltiples folículos en los ovarios. Durante este paso también se pueden administrar otros medicamentos para suprimir el ciclo menstrual natural y anular la función normal de la glándula pituitaria.
- **Monitorización del ciclo:** Durante el proceso de estimulación ovárica, se realizan ecografías y analíticas de manera frecuente, a fin de poder evaluar el crecimiento de los folículos.
- **Maduración final de los ovocitos:** Cuando los folículos alcanzan un tamaño apropiado, se administra un medicamento (normalmente gonadotropina coriónica humana -hCG- o un análogo de GnRH - Hormona liberadora de gonadotropina) que permite lograr la maduración final de los ovocitos dentro de los folículos ováricos.
- **Aspiración folicular:** Pasadas 36 horas de la administración de hCG o similares, se realiza la recuperación ovocitaria, generalmente con una sonda de ultrasonido transvaginal para guiar la recolección. Durante este proceso se aspira cada folículo, recuperándose el líquido folicular con los ovocitos.
- **Fecundación:** una vez recuperados los ovocitos se inicia el proceso de fecundación. Este generalmente se realiza mediante el uso del FIV convencional o de la inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI).
- **Cultivo embrionario:** Este paso incluye todos los procedimientos de laboratorio necesarios para el cultivo de embriones (los medios de cultivo, concentración de oxígeno, eclosión asistida, entre otros). La duración de este paso oscila entre 3 y 6 días, durante los cuales se evalúa el desarrollo embrionario.
- **Test Genético Preimplantacional (PGT):** Este análisis detecta alteraciones genéticas y cromosómicas en los embriones antes de su transferencia al útero, previniendo la transmisión de enfermedades hereditarias graves y la transferencia de embriones no viables. Existen tres variantes de PGT, según la alteración que se necesite detectar: PGT-

A para aneuploidías, PGT-M para enfermedades monogénicas y PGT-SR para anomalías cromosómicas estructurales.

- **Transferencia embrionaria:** Aquellos embriones viables pueden transferidos al interior del útero. En esta fase se tienen en cuenta diferentes factores como la preparación endometrial, la ventana de implantación, el número de embriones a transferir, tipo de catéter, ecografía guiada, reposo, etc.
- **Soporte de la fase lútea:** Durante esta etapa se administran fármacos para aumentar las probabilidades de implantación, existiendo diferentes opciones, incluida la administración de progesterona (P4), estrógeno (E2) y hCG.
- **Donación de gametos y embriones:** Consiste en la utilización de óvulos, espermatozoides o embriones de otro individuo con el objetivo de lograr un embarazo. Es utilizada cuando no sea posible utilizar los gametos propios.

Figura 1. Pasos incluidos en un tratamiento de reproducción asistida



EOC:	Estimulación ovárica controlada
FIV:	Fertilización in vitro
FSH:	Hormona folículo estimulante
hCG:	Gonadotropina coriónica humana
hMG:	Gonadotropina menopáusica humana
ICSI:	Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
LH:	Hormona luteinizante

3 USO DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA A NIVEL MUNDIAL

Las técnicas de reproducción asistida son cada día más utilizadas a nivel mundial, observándose una mejora constante en las tasas de éxito y seguridad de sus procedimientos. Se estima que desde que se empezaron a usar hace 40 años, más de 8 millones de niños han nacido mediante la aplicación de estas tecnologías[7].

Según los datos publicados en 2021 por el Comité Internacional para la Monitorización de las Técnicas de Reproducción Asistida (ICMART), para el año 2014 se registraron 1.629.179 ciclos, presentando un incremento del 31,5% comparado con el año anterior. Esos tratamientos resultaron en 371.952 recién nacidos, mostrando un incremento de 8,0% con respecto al año 2013. Se estima que desde 1989, año en el que ICMART realizó el primer registro mundial de casos, el número de nacimientos anuales ha aumentado aproximadamente 40 veces[8,9].

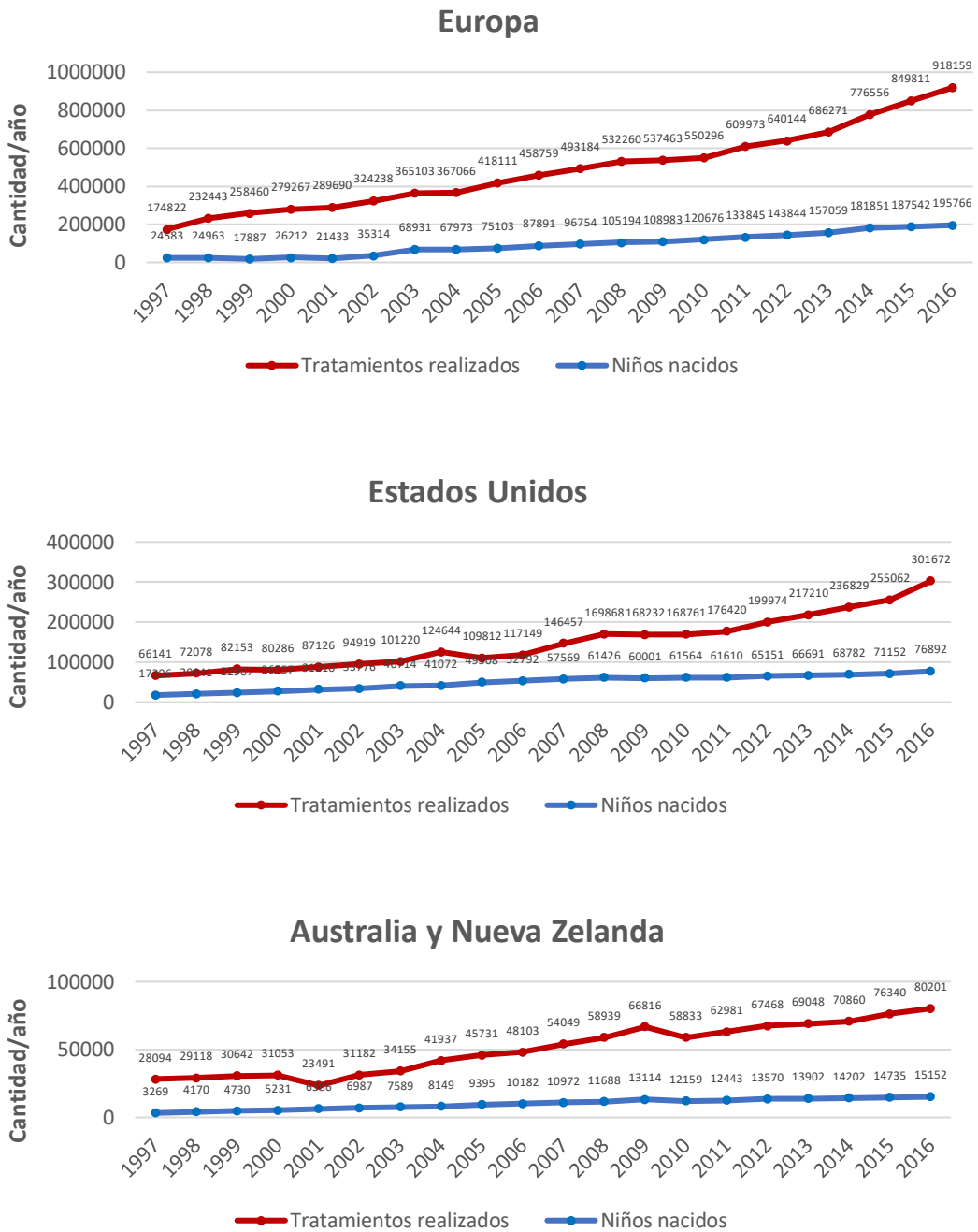
En un reciente estudio publicado por el Consorcio Europeo de Monitorización de FIV, se compararon las tendencias observadas en Europa entre 1997 a 2016 con los datos registrados por el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC), y por la Base de Datos de Reproducción Asistida de Australia y Nueva Zelanda para el mismo periodo de tiempo. En este estudio se evidencia el aumento que ha tenido el número total de intervenciones en estas tres áreas geográficas, así como también, el número de modalidades terapéuticas que están disponibles. Mientras que la FIV convencional, la ICSI y la transferencia de embriones congelados son las modalidades de tratamiento dominantes en los tres registros en los últimos años, la donación de óvulos se convirtió en la cuarta modalidad de tratamiento más utilizada en Europa y en los Estados Unidos en 2016 (8,1% y 11%, respectivamente), mientras que en Australia y Nueva Zelanda lo hizo el diagnóstico genético preimplantacional (9,5%)[10].

El número de tratamientos realizados y el número de niños nacidos producto de estos tratamientos se muestran en la **Figura II** para cada una de las regiones anteriores. En el caso de Estados Unidos, se realizaron 301.672 tratamientos en el año 2016, y nacieron 76.892 niños, representando un aumento de más de 4 veces en esos 20 años. Según estimaciones del CDC estos niños representan el 1,9% del total de niños nacidos en ese país para ese año[10]. En el caso de Australia y Nueva Zelanda, en 2016 se reportaron 78.185 tratamientos y 15.152 recién nacidos, representando el 4,1% de todos los niños nacidos en esa región. Por su parte, para ese mismo año, en Europa se reportaron 918.159 intervenciones, lo que representó un aumento del 8% comparado con el año anterior (849.811 en 2015). Ese mismo año se reportó el nacimiento de

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

195.766 recién nacidos, los cuales representan el 2,9% de todos los recién nacidos de esa región[10].

Figura II. Número de tratamientos realizados y niños nacidos en Europa, Australia, Nueva Zelanda y Estados Unidos desde 1997 hasta 2016



Adaptado de De Geyter et al. 2020[10]

Desde que se realizó el primer registro europeo en 1977 hasta 2014, se habían realizado, solo en Europa, más de 8 millones de tratamientos y habrían nacido casi un millón y medio de niños producto de estos tratamientos[11].

Según los datos publicados en 2021 por ICMART, se estima que para el año 2014 en España se realizaron 117.058 tratamientos y nacieron 31.687 infantes producto de estas tecnologías, siendo este el segundo país europeo en el que se registraron mayor cantidad de tratamientos y donde nacieron más niños producto de estos tratamientos, seguido por Francia y Alemania, y solo superado por Rusia[8].

Este incremento global en el uso de los tratamientos de reproducción asistida a lo largo de sus 40 años de existencia evidencia cómo ha evolucionado su accesibilidad a la población. Esto es debido, por un lado, al hecho de que las tasas de éxito y de seguridad han mejorado considerablemente, generando mayor confianza en los pacientes. Por otra parte, están los cambios socioeconómicos producidos durante las últimas décadas, como la incorporación de la mujer al ámbito laboral, el retraso en el deseo reproductivo y el aumento de las tasas de infertilidad, los cuales han incrementado la necesidad en muchas personas de recurrir a estas técnicas reproductivas.

Tabla I. Complicaciones asociadas a los tratamientos de reproducción asistida

Asociados con el embarazo
Embarazo ectópico
Embarazo múltiple
Abortos espontáneos
Complicaciones del embarazo
Riesgos perinatales
Parto prematuro o pretérmino
Bajo peso y talla para la edad gestacional
Mortalidad perinatal
Anomalías genéticas
Anomalías congénitas

Simultáneamente a esa receptividad y uso progresivo que han tenido estas técnicas a nivel mundial, se ha despertado cierta preocupación por los posibles efectos adversos que podrían

tener sobre la salud de las gestantes y de los niños concebidos a través de ellas. A pesar de haber demostrado que tienen una alta seguridad, es muy cierto que, al igual que la mayoría de los procedimientos y tratamientos médicos, las técnicas de reproducción asistida tienen una serie de riesgos asociados, algunos de ellos relacionados con los progenitores y otros con los recién nacidos (**Tabla I**). Numerosos estudios han evaluado el efecto sobre la salud de estas dos poblaciones a corto, medio y largo plazo, generando conclusiones contradictorias en algunas de las complicaciones estudiadas.

4 RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LOS TRATAMIENTOS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

4.1 Riesgos asociados con el embarazo

4.1.1 Complicaciones del embarazo

Las gestaciones producto de técnicas de reproducción asistida han sido asociadas con resultados obstétricos adversos al ser comparadas con aquellas de concepción espontáneos. Sus efectos incluyen un riesgo aumentado de sufrir hemorragia anteparto y posparto, trastornos hipertensivos del embarazo, preeclampsia, placenta accreta, rotura prematura de membranas, diabetes gestacional, cesárea, entre otros[12–14]. Se cree que el uso de estas tecnologías puede ocasionar anomalías placentarias, las cuales serían causadas por una implantación anormal, y producir los efectos adversos mencionados. Diversos grupos de investigación han reportado niveles más bajos de algunos marcadores de la gestación en sangre materna entre los embarazos de reproducción asistida al ser comparados con embarazos espontáneos. Niveles similares de estos marcadores han sido reportados en gestaciones con síndrome de Down y en aquellos en los que ocurren defectos del tubo neural[13].

4.1.2 Embarazo ectópico

La prevalencia del embarazo ectópico en mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida se encuentra entre 2,1% y 8,6%, mientras que en las gestaciones espontáneas este riesgo es menor, encontrándose entre 1% y 2%[15,16]. Existen diversos factores que pueden aumentar este riesgo tanto en gestaciones espontáneas como en aquellas producto de TRA, como el tabaquismo, la enfermedad inflamatoria pélvica y la presencia de endometriosis. Sin embargo, existe otro grupo de factores relacionados directamente con las técnicas de reproducción asistida que se han asociado con un aumento de la prevalencia de embarazo ectópico, como, por ejemplo, la calidad y estadio embrionario, la transferencia de múltiples embriones y las técnicas utilizadas. Adicionalmente, se especula que la pérdida de interacciones biológicas normales entre el endometrio, las trompas de Falopio y el embrión, provocadas por las alteraciones en el microambiente hormonal producto de la estimulación ovárica, podrían ser causantes de este riesgo incrementado[15,16].

4.1.3 Embarazo múltiple

El objetivo principal de los tratamientos de reproducción asistida es el nacimiento de un solo niño sano por embarazo. La gestación múltiple es el mayor efecto adverso de estos procedimientos, ya que aumenta de forma considerable los riesgos para la salud de las gestantes y la descendencia. La probabilidad de presentar un embarazo múltiple luego de someterse a un ciclo de reproducción asistida es 20 veces mayor que con la concepción espontánea[15,17], aunque esta tendencia ha venido disminuyendo progresivamente con la implementación de la transferencia de un único embrión.

Los embarazos múltiples conllevan riesgos obstétricos mucho más elevados para las gestantes, como el riesgo de sufrir abortos espontáneos, preeclampsia, diabetes gestacional, hemorragia y la necesidad de realizar un parto instrumental[13,15]. También existe mayor riesgo para la salud de los recién nacidos, que puede conllevar a complicaciones que requieren hospitalización, como son el aumento en la prevalencia de partos prematuros o el riesgo de presentar bajo peso o talla para su edad gestacional. Adicionalmente, se ha reportado que existe un mayor riesgo de mortalidad perinatal, y de presentar deficiencias cognitivas y de salud a largo plazo[13,15].

4.1.4 Pérdidas espontáneas del embarazo

Se estima que la incidencia de pérdidas espontáneas del embarazo durante el primer trimestre en aquellas gestaciones concebidas de forma natural se encuentra entre 10 y 20%[18,19]. Incidencias similares han sido reportada para los embarazos producto de tratamientos de reproducción asistida[20,21]. Por otra parte, diversos factores como la edad materna, el sobrepeso y algunas infecciones, han sido asociados a una incidencia mayor de pérdidas de la gestación, tanto en embarazos concebidos espontáneamente como en aquellos productos del uso de técnicas de reproducción asistida. Sin embargo, algunos de estos factores son más frecuentes en la población infértil. Adicionalmente, los embarazos concebidos mediante estas tecnologías poseen diversos factores relacionados exclusivamente con estas intervenciones que los hacen más propensos a presentar una pérdida espontánea de la gestación, como son el tipo de ciclo realizado, el síndrome de ovario poliquístico, entre otros[22].

4.2 Riesgos perinatales asociados a los tratamientos de reproducción asistida

4.2.1 Parto prematuro o pretérmino

El parto prematuro se define como la finalización de la gestación antes de completar 37 semanas. Más de 15 millones de embarazos a nivel mundial ocurren de forma prematura cada año, y solo en Estados Unidos, se estima que 10% de las gestaciones se ven afectadas. El parto prematuro es una de las principales causas de muerte neonatal y en infantes menores de 5 años. La gran mayoría de los partos prematuros surgen por la aparición espontánea e idiopática de contracciones uterinas o ruptura de membranas[23].

Diversos estudios apoyan la teoría de la existencia de una contribución genética en la duración de la gestación y el riesgo de parto prematuro. Diversos estudios realizados en poblaciones familiares y con gemelos sugieren que entre 30 y 40% del riesgo de presentar parto prematuro surge de factores genéticos que residen en gran medida, pero no exclusivamente, en el genoma materno. Sin embargo, las causas genéticas exactas que predisponen a este riesgo aún se desconocen[23,24].

Por otra parte, se ha observado que los niños concebidos por medio de tratamientos de reproducción asistida tienen mayor probabilidad de nacer de forma prematura, tanto en gestaciones únicas como en gestaciones múltiples. Diferentes revisiones y metaanálisis publicados en la última década han reportado que el riesgo de presentar un parto prematuro puede llegar a duplicarse en aquellos embarazos logrados por técnicas de reproducción asistida al ser comparados con los embarazos concebidos de forma natural[12,14,17].

4.2.2 Bajo peso y talla para la edad gestacional

Diferentes estudios han demostrado que los recién nacidos concebidos a través de técnicas de reproducción asistida tienen un riesgo mayor de presentar bajo peso al nacer que aquellos concebidos espontáneamente, tanto en embarazos únicos como gemelares. Adicionalmente, se ha demostrado que la prematuridad influye en el peso al nacer de los recién nacidos en embarazos únicos. Sin embargo, no es el único factor que contribuye a este hecho, ya que aquellos infantes concebidos por TRA tienen un riesgo entre 40% y 60% mayor de presentar baja talla para su edad gestacional. Se cree que el riesgo de presentar bajo peso al nacer podría estar condicionado directamente por la causa de la infertilidad que presentan los padres, el tipo de tratamiento realizado, la transferencia de más de un embrión y el medio de cultivo utilizado[12–14,17].

4.2.3 Mortalidad perinatal

Existe gran controversia en los estudios en donde se analiza esta variable. Algunos investigadores han reportado que las mujeres que conciben usando técnicas de reproducción asistida tienen un riesgo hasta cuatro veces mayor de muerte fetal en comparación con aquellas que logran una gestación de forma espontánea, sugiriendo una asociación directa con el tratamiento de fertilidad realizado. Por otra parte, otros estudios han encontrado un aumento de sufrir muerte fetal en parejas infértiles que conciben espontáneamente o por medio de tratamientos de reproducción asistida, al ser comparados con parejas fértiles sin problemas para concebir espontáneamente. Estos resultados sugieren que existe una asociación directa entre la causa de infertilidad y la muerte fetal[13,17]. En uno de los mayores estudios poblacionales realizados hasta la fecha, se incluyeron tres millones de niños nacidos entre 1983 y 2012, de los cuales cincuenta mil fueron concebidos usando técnicas de reproducción asistida. En este estudio se reporta que estos últimos tienen un riesgo de mortalidad mayor durante el primer año de vida que los niños concebidos de forma natural. A partir de este primer año de vida y hasta los 18 años, no se observaron diferencias entre estas dos poblaciones[25].

4.2.4 Anomalías cromosómicas

En algunos casos, la infertilidad puede tener un origen genético, y el uso de técnicas de reproducción asistida puede facilitar la transmisión intergeneracional de ciertas variantes patogénicas. Se ha descrito que existe una mayor prevalencia de anomalías cromosómicas estructurales en la población infértil. En el caso de los hombres, se ha observado una disminución de la calidad espermática en aquella población portadora de translocaciones e inversiones. Por su parte, la prevalencia de traslocaciones se encuentra entre 1,1% y 1,9% en mujeres infértiles, mientras que en la población general la prevalencia oscila de 0,2% al 0,9%[13,17].

En el caso particular de los niños concebidos mediante ICSI, algunos autores han observado un aumento en la incidencia de anomalías cromosómicas al ser comparado con la población general. Este aumento ha sido atribuido directamente a la causa de infertilidad del hombre y no a la técnica como tal, ya que aquellos casos en las que se realiza ICSI en parejas sin factor masculino, el riesgo de presentar anomalías cromosómicas en los niños disminuye a valores similares a los de FIV convencional o concepciones espontáneas[13]. Sin embargo, estos resultados son contradictorios ya que otros autores han reportado que sí existe un incremento del riesgo de presentar anomalías cromosómicas en niños concebidos mediante ICSI en comparación con los

niños concebidos espontáneamente, siendo este 30% mayor cuando no existe factor masculino y 42% superior con factor masculino[5].

4.2.5 Anomalías congénitas

Las anomalías congénitas, también conocidas como malformaciones o defectos del nacimiento, son definidas por la Organización Mundial de la Salud como “*anomalías o defectos del desarrollo (morfológicos, estructurales funcionales o moleculares) presentes al nacer, aunque las manifestaciones no tienen por qué aparecer en el nacimiento*”. Estas pueden ser externas o internas, familiares o esporádicas, hereditarias o no, únicas o múltiples, y se encuentran clasificadas en el Capítulo 17 entre las categorías Q00 y Q99 de la Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima edición (ICD-10)[26].

Las anomalías congénitas incluyen un grupo diverso de trastornos de origen prenatal, que pueden ser causados por defectos de un solo gen, trastornos cromosómicos, herencia multifactorial, teratógenos ambientales o deficiencia de micronutrientes[27]. Las anomalías congénitas pueden ser letales o afectar de forma significativa la función de algún órgano o el fenotipo del individuo. Su presencia en recién nacidos ocurre con baja incidencia en la población general (entre 3-5% de los nacimientos)[17]. Sin embargo, diferentes registros poblacionales realizados a nivel nacional en Estados Unidos, Australia y los países nórdicos europeos[5,28–31], así como también en diferentes meta-análisis[12,14,17,32,33], han demostrado que los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida tienen una mayor incidencia de malformaciones congénitas, incluso después de que los datos fueran ajustados por factores de confusión típicos de estos tratamientos, como son la edad materna o la causa de infertilidad.

Algunas de las malformaciones estudiadas están relacionadas directamente con el parto prematuro, como son los defectos del tabique cardíaco y del conducto arterioso permeable. Sin embargo, incluso después de ajustar por prematuridad, los niños concebidos con el uso de estas tecnologías tienen un riesgo ligeramente mayor de presentar malformaciones al ser comparados con aquellos concebidos de forma espontánea[34].

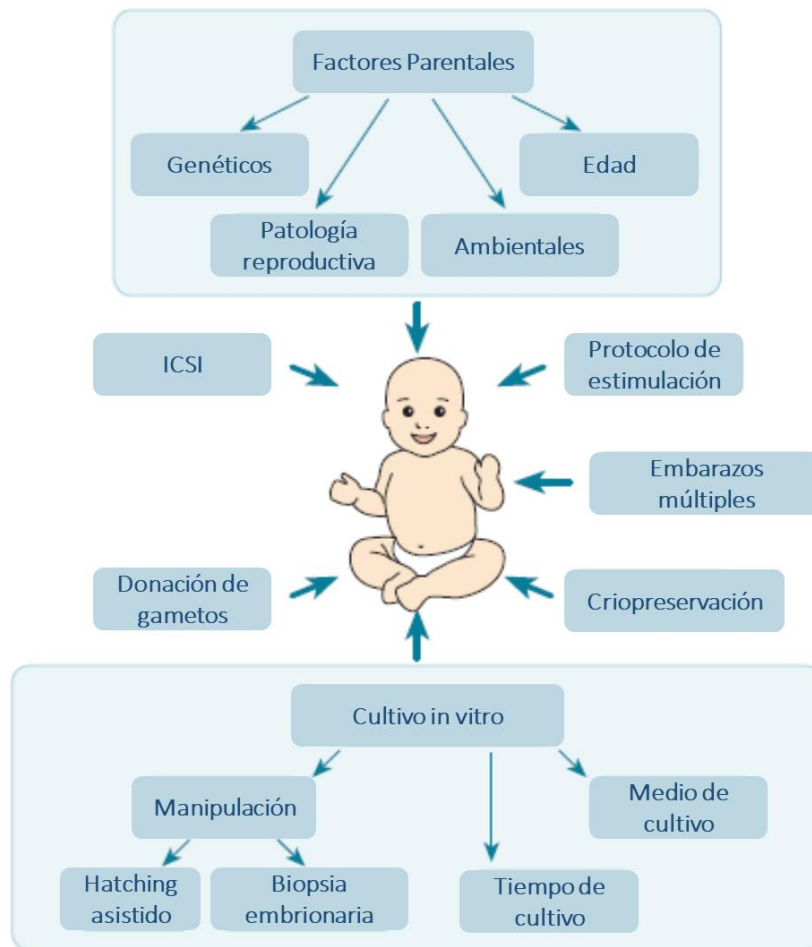
En diferentes metaanálisis publicados desde el año 2010, los cuales incluyen más de treinta estudios cada uno y más de 100.000 niños, donde se comparan aquellos concebidos a través de estas técnicas con niños concebidos espontáneamente, se concluye que el riesgo de presentar defectos de nacimiento es significativamente mayor cuando se usan estas tecnologías. En cuando

al riesgo de malformaciones entre aquellos niños concebidos por FIV convencional e ICSI, no se reportan diferencias significativas[12,14,33]. Los estudios coinciden en que las principales anomalías encontradas incluyen las del aparato gastrointestinal, cardiovascular, y musculoesquelético[14,17,32].

Aún se desconocen las causas del aumento de estas malformaciones en los niños nacidos mediante técnicas de reproducción asistida, posiblemente debido a su naturaleza multifactorial (**Figura III**). Con el objetivo de desarrollar estrategias de prevención que puedan reducir el riesgo de presentar estas anomalías en futuros nacimientos es crucial estudiar e investigar los diferentes factores que pudieran ser los causantes de esta complicación tan indeseada.

En esta búsqueda, la principal preocupación o factor causal son los procedimientos de reproducción asistida en sí. Se ha propuesto que los medios y tiempo de cultivo, el proceso de criopreservación, y la técnica de fecundación, podrían tener un impacto negativo en la descendencia. Adicionalmente, se conoce que la estimulación ovárica a las que son sometidas las mujeres durante el tratamiento resulta en perfiles endocrinos alterados, los cuales pueden influir en la implantación embrionaria, en el desarrollo fetal y placentario en etapas tempranas del embarazo. Más recientemente, ha surgido la preocupación por los cambios epigenéticos relacionados con estas tecnologías. Diversos estudios han demostrado que existe un riesgo mayor de padecer enfermedades epigenéticas como los síndromes de Bechwith-Wiedemann y Angelman[17,34]. Por otra parte, se ha atribuido esta mayor incidencia de anomalías congénitas a la patología subyacente de infertilidad, ya que aquellas parejas que tardan más de un año en concebir espontáneamente presentan un riesgo mayor que la población general[34]. Incluso, parejas con historial de infertilidad que logran concebir espontáneamente, presentan una prevalencia de defectos de nacimientos en su descendencia más alta que aquellas parejas sin antecedentes de infertilidad[5,30].

Figura III. Factores que influyen en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida



Tomado y adaptado de Berntsen 2019[35]

5 GENÉTICA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Pocas áreas de la ciencia y la medicina están viendo avances al ritmo que se están experimentando en los campos relacionados con la genética y la genómica. Las nuevas tecnologías han permitido profundizar en el conocimiento de los mecanismos moleculares, bioquímicos, celulares, genéticos, fisiopatológicos y epidemiológicos de diversas enfermedades y problemas de salud, así como establecer estrategias para su prevención y tratamiento.

Las especialidades relacionadas con la reproducción asistida han sido testigos de los grandes avances realizados en el estudio de las causas genéticas de la infertilidad. Los avances tecnológicos en genética y biología molecular han hecho factible acceder a niveles de conocimiento impensables hasta hace poco con respecto a la carga genética de los pacientes. Esto ha venido acompañado con una disminución importante en los costes de estos tratamientos, haciéndolos mucho más accesibles a la población y, por lo tanto, aumentado su frecuencia de uso. Por ello, actualmente las parejas con problemas genéticos pueden conocer la causa de su infertilidad, el pronóstico del tratamiento y evitar o disminuir el riesgo de tener niños afectados con enfermedades severas. Sin embargo, debido al carácter multifactorial que presentan las alteraciones genéticas, y al amplio espectro de manifestaciones clínicas, muchas veces su identificación es complicada y frecuentemente se presentan con resultados contradictorios[36].

5.1 Estudio en parejas infértiles

Una de las principales herramientas para investigar la carga genética en las parejas infértiles es el análisis citogenético o prueba de cariotipo[37]. En este, los 23 pares de cromosomas humanos pueden identificarse mediante procedimientos de tinción. Las bandas teñidas se pueden utilizar para su identificación ya que cada cromosoma se tiñe con un patrón característico de bandas claras y oscuras. La más común de estas tinciones es la de Giemsa (banda G), la cual se desarrolló a principios de la década de los 70 y fue la primera herramienta analítica del genoma ampliamente utilizada para la investigación y el diagnóstico clínico. Ha sido el *Gold-estándar* para la detección y caracterización de estructuras y variantes cromosómicas en el diagnóstico clínico[38].

5.2 Cromosomas humanos

Cada cromosoma está formado por ADN altamente compactado, enrollado alrededor de proteínas llamadas histonas. Los cromosomas son visibles bajo el microscopio únicamente

cuando la célula se está dividiendo, ya que es en ese momento en el que se encuentra en su máximo estado de compactación. Cada cromosoma tiene un punto de constricción (centrómero), que divide el cromosoma en dos secciones o "brazos". El brazo corto del cromosoma es llamado el "brazo p", proveniente de pequeño en francés (*petit*), mientras que el brazo largo es llamado "brazo q". La ubicación del centrómero en cada cromosoma le da a este su forma característica, lo cual permite su identificación y clasificación[38] y, funcionalmente, es el punto donde se une el huso mitótico, siendo esencial para el movimiento y segregación del cromosoma durante la división celular (**Figura IV**). Los cromosomas humanos presentan tres formas básicas[38]:

- a) **Cromosomas metacéntricos:** Son aquellos cuyo brazo corto y brazo largo tienen longitudes similares, encontrándose el centrómero en el punto medio. Los cromosomas metacéntricos son: 1, 3, 16, 19 y 20.
- b) **Cromosomas submetacéntricos:** Son aquellos que tienen el brazo corto y el brazo largo de diferentes longitudes, encontrándose el centrómero próximo a uno de los extremos. Los cromosomas submetacéntricos son: 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 18 y el cromosoma X.
- c) **Cromosomas acrocéntricos:** Este tipo de cromosomas tienen el centrómero ubicado muy cerca de uno de sus extremos, con un brazo corto muy pequeño. En ellos se identifican segmentos de cromatina conocidos como satélites, los cuales se encuentran unidos a los brazos cortos por tallos estrechos, llamados constricciones secundarias o *stalks* del inglés. Los cromosomas acrocéntricos son 13, 14, 15, 21, 22 y el cromosoma Y.

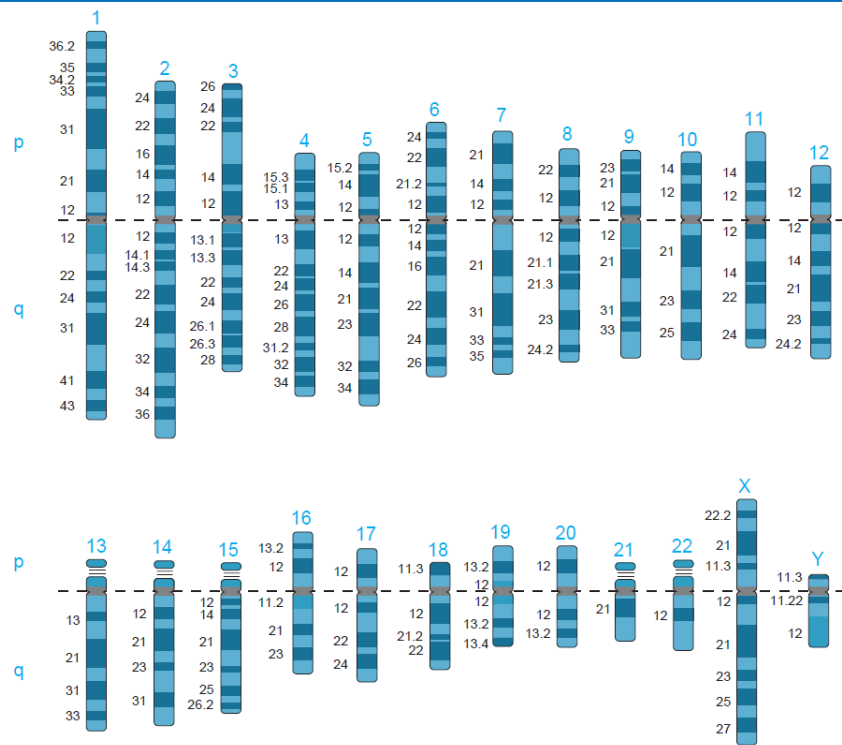
Basado en estas tres formas básicas, los cromosomas humanos se pueden clasificar en 7 grupos[39]:

- **Grupo A:** Se encuentran los pares cromosómicos 1, 2 y 3. Se caracterizan por ser cromosomas muy grandes y metacéntricos.
- **Grupo B:** Se encuentran los pares cromosómicos 4 y 5. Se trata de cromosomas grandes y submetacéntricos (con dos brazos muy diferentes en tamaño).
- **Grupo C:** Se encuentran los pares cromosómicos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, X. Son cromosomas medianos submetacéntricos.
- **Grupo D:** Se encuentran los pares cromosómicos 13, 14 y 15. Se caracterizan por ser cromosomas medianos acrocéntricos con satélites.
- **Grupo E:** Se encuentran los pares cromosómicos 16, 17 y 18. Son cromosomas pequeños, metacéntrico el 16 y submetacéntricos 17 y 18.

- **Grupo F:** Se encuentran los pares cromosómicos 19 y 20. Se trata de cromosomas pequeños y metacéntricos.
- **Grupo G:** Se encuentran los pares cromosómicos 21, 22 e Y. Se caracterizan por ser cromosomas pequeños, acrocéntricos y, en el caso de los cromosomas 21 y 22, con satélites.

Todo el genoma humano se encuentra empaquetado en los cromosomas, y es llamado cromatina. Dependiendo de su nivel de compactación durante la interfase, se pueden distinguir dos formas: la eucromatina y la heterocromatina. La eucromatina es aquella que está menos condensada siendo más accesible, lo cual permite su transcripción. Por otra parte, la heterocromatina está altamente condensada, siendo poco accesible. Se considera que esta puede ser de dos tipos: facultativa y constitutiva. La primera se encuentra normalmente en su estado más compactado y transcripcionalmente reprimido. Generalmente estas regiones no son muy polimórficas, cuentan con poca cantidad de genes y ADN satélite y son propensas a conservarse entre individuos de la misma especie[40]. Por su parte, la heterocromatina constitutiva está compuesta de ADN satélite I, II y III y se conoce que es altamente polimórfica e inestable[41].

Figura IV. Representación gráfica de los cromosomas humanos



Tomado y adaptado de Nussbaum 2008[38]

5.3 Alteraciones cromosómicas

Existen diversos tipos de alteraciones o variaciones cromosómicas, algunas de ellas causantes de enfermedades y mientras que otras no producen alteraciones, ya que no todos los cambios respecto al genoma de referencia tienen significación clínica. En algunos casos, estos cambios contribuyen a la variación poblacional que se observa entre individuos. En otros casos, su significado aún es desconocido.

5.3.1 Anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas (AC) constituyen una de las principales categorías de enfermedades genéticas, ya que son causantes de un gran número de pérdidas espontáneas del embarazo, malformaciones congénitas y retraso mental. Adicionalmente, son responsables de generar ciertos síndromes identificables que, en su conjunto, son más frecuentes que todos los trastornos mendelianos monogénicos juntos. Estas anomalías se encuentran presentes en 0,65% de los recién nacidos vivos (RNV), en 2% de los embarazos de mujeres mayores de 35 años que realizaron diagnóstico prenatal y en hasta 50% de los abortos espontáneos del primer trimestre[38].

Las alteraciones cromosómicas se dividen en dos grupos:

- A) Alteraciones numéricas o aneuploidías: Son el tipo más frecuente y significativo de trastornos cromosómicos y ocurren con una frecuencia de al menos 5% de todos los embarazos clínicos. Estos consisten en la ganancia o pérdida de uno o más cromosomas.
- B) Alteraciones estructurales: Consisten en un reordenamiento anormal de la estructura del cromosoma y están presentes en 0,3% de los recién nacidos vivos. Estas se definen como equilibradas si el conjunto de cromosomas mantiene la información genética normal, o desequilibrados si existe ganancia o pérdida de información genética. Son más comunes las alteraciones equilibradas, apareciendo en 1 de cada 500 recién nacidos, mientras que las alteraciones desequilibradas tienen una prevalencia de 1 de 1600 recién nacidos. Las primeras normalmente producen individuos adultos sanos y, en muchos casos, fértiles, mientras que los reordenamientos desequilibrados normalmente ocasionan un fenotipo anormal con retraso mental, por lo que no son comunes en los pacientes de reproducción asistida[38].

Los reordenamientos más comunes son:

- a. Deleciones: Ocurren cuando existe una pérdida de un fragmento cromosómico, ocasionando una monosomía parcial.
- b. Duplicaciones: Son aquellas alteraciones donde existe ganancia de un segmento cromosómico.
- c. Inversión: Se origina cuando en un cromosoma se producen dos roturas, y se reconstruye el cromosoma con el segmento invertido. Estas pueden ser paracéntricas, si ambas roturas se producen en el mismo brazo (el segmento no incluye el centrómero), o pericéntricas, si las roturas se producen en brazos diferentes del cromosoma (el segmento incluye el centrómero).
- d. Translocación: Cuando existe un intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos. Se pueden identificar dos tipos:
 - i. Recíprocas: Son originadas por la ruptura de cromosomas no homólogos donde existe un intercambio de los fragmentos rotos.
 - ii. Robertsonianas: Cuando dos cromosomas acrocéntricos se fusionan en las regiones centroméricas, con la consecuente pérdida de los brazos cortos (normalmente no deletérea).
- e. Inserción: Ocurre cuando un segmento de un cromosoma se separa y se inserta en otro diferente, ya sea con su orientación original o invertido. Debido a que son necesarias tres roturas cromosómicas, son relativamente infrecuentes.
- f. Cromosoma en anillo: Se forma cuando los extremos de los brazos de un cromosoma se unen entre ellos. Cuando se forma el anillo, el extremo del brazo largo y el extremo del brazo corto del cromosoma no se encuentran presentes.

5.3.2 Heteromorfismos o polimorfismos cromosómicos

Los polimorfismos cromosómicos (PMC), también llamados variantes cromosómicas o heteromorfismos, se refiere a las variaciones en morfología y tamaño observadas en las regiones heterocromáticas de los cromosomas[42,43]. La abundancia de ADN satélite en la heterocromatina constitutiva influye en sus propiedades de tinción, ya que al encontrarse altamente condensada se vuelve fuertemente cromófila e inaccesible a las enzimas de restricción[41].

Estas regiones pueden variar de tamaño entre individuos[44], y en la mayoría de los casos, son estables y se heredan de una generación a otra[45]. Se estima que entre 2% y 5% de la población

posee un tipo de variación cromosómica[45–47], las cuales pueden ser clasificadas en tres categorías:

- a) Heteromorfismos en los cromosomas acrocéntricos (Grupos D y G)
- b) Heteromorfismos en los cromosomas no acrocéntricos
- c) Variaciones en el cromosoma Y

Las variantes polimórficas de los cromosomas no acrocéntricos usualmente ocurren en la heterocromatina paracéntrica de los brazos largos de los cromosomas 1, 9, 16 y en la heterocromatina distal del cromosoma Y. Estos son reportados como 1qh+, 9qh+, 16qh+ e Yqh+ respectivamente[48] (**Figura V**). Por su parte, el aumento en la longitud de los satélites del brazo corto y los *stalks* de los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22) se denominan por ps+ o pstk+ (por ejemplo: 14ps+ y 13pstk+), mientras que el aumento en la longitud de los brazos cortos se designa como p+ (por ejemplo, 15p+)[49].

Estos heteromorfismos son considerados como variantes normales, por lo que se considera que son inocuos y que no tienen ningún fenotipo clínico asociado o significación clínica[50]. Sin embargo, esta creencia ha sido cuestionada debido a que algunos estudios reportan una asociación entre estas variantes y diferentes diagnósticos clínicos, aunque ocurren con poca frecuencia. Una de ellas, y que en los últimos años ha ganado fuerza, es su asociación con el fallo reproductivo. Numerosos estudios han encontrado una relación con la infertilidad idiopática y bajos resultados reproductivos. Sin embargo, el mecanismo mediante el cual los polimorfismos cromosómicos podrían contribuir a la infertilidad aún no ha sido determinado[51].

Figura V. Variantes heterocromáticas de los cromosomas 1, 9, 16 e Y



Las flechas indican el exceso de heterocromatina. El tipo de polimorfismo son variantes grandes, denotadas 'qh+'. Tomado de Wilson y cols. 2017[37]

5.3.3 Sitios frágiles o Fragile sites

Adicional a los cambios normales observados en el patrón de bandas de los cromosomas, ocasionalmente se pueden presentar segmentos no teñidos, llamados sitios frágiles (*fragile sites*). Estos se encuentran en regiones específicas en algunos cromosomas, y son propensos a la inestabilidad genómica regional. Se conocen más de 80 sitios frágiles, muchos de los cuales son variantes heredables. Algunos de ellos están asociados con trastornos clínicos específicos, como es el caso del sitio frágil ubicado cerca del final del brazo largo del cromosoma X, conocido como síndrome de X frágil, el cual genera discapacidad intelectual, principalmente en hombres[50].

5.4 Genética e infertilidad

Se ha reportado ampliamente que algunas anomalías cromosómicas estructurales y numéricas son responsables de ciertas condiciones reproductivas, como son la infertilidad, la mala calidad espermática y presentar resultados obstétricos adversos. La frecuencia de aparición de estas anomalías en la población general ha sido reportada en 2%, mientras que en las parejas infértiles puede llegar a ser 14%[52,53]. La incidencia de pérdidas espontáneas del embarazo y defectos de nacimiento cuando algún miembro de la pareja es portador de alguna anomalía cromosómica se encuentra cercano a 85% y 17%, respectivamente[53].

Diversos estudios demuestran que la gran mayoría de las parejas infértiles tienen cariotipos normales, y no presentan anomalías o reordenamientos cromosómicos importantes que pudieran ser la causa del fallo reproductivo[37]. Sin embargo, esto no excluye que exista una causa genética subyacente de la infertilidad, la cual puede afectar al embrión o al feto en diferentes estadios del desarrollo[54]. Además de las aberraciones cromosómicas, los polimorfismos cromosómicos parecen estar implicados en ciertos casos de infertilidad de causa desconocida[49,55], abortos recurrentes[51,56], baja calidad espermática[43,47,57,58], y peores resultados en los tratamientos de reproducción asistida[43,47,57,58].

5.4.1 Relación de las anomalías cromosómicas con la Infertilidad

Como se comentó anteriormente, las anomalías cromosómicas son una causa importante de infertilidad y su prevalencia entre pacientes con infertilidad depende de las características de la población estudiada y puede ser entre dos a tres veces mayor que en la población general[52,53,59]. Las parejas portadoras de irregularidades cromosómicas tienen un potencial reproductivo reducido, ya que estas usualmente conducen a la producción de gametos anormales

durante la meiosis, aumentando el riesgo de complicaciones obstétricas, abortos, complicaciones perinatales, malformaciones congénitas y muerte fetal[59]. La incidencia de abortos en aquellos embarazos concebidos de forma espontánea en parejas portadoras de translocaciones recíprocas es cercana a 85%, siendo los abortos de repetición comunes en esta población. Por otra parte, la incidencia de malformaciones congénitas en la descendencia de estas parejas portadoras se encuentra cercano a 16%[53]. En el caso de los portadores de inversiones pericéntricas, el riesgo es ligeramente menor, siendo 10% en mujeres y 5% en hombres[60].

Algunas anomalías cambian el orden natural de los segmentos cromosómicos, pero no alteran el número de copias, como las translocaciones recíprocas balanceadas, las translocaciones robertsonianas, las inserciones y las inversiones. Los portadores de este tipo de anomalías suelen ser asintomáticos. Sin embargo, durante la meiosis se pueden producir cambios en el número de copias cromosómicas, tanto en ovocitos como en espermatozoides. Estos cambios dan como resultado problemas de fertilidad, gametos y embriones anormales, pérdidas del embarazo y un aumento en las probabilidades de tener descendencia con discapacidades físicas y mentales[61].

Adicionalmente, las aneuploidías pueden ocurrir tanto en los cromosomas autosómicos como en los cromosomas sexuales. Todas las monosomías autosómicas y la mayoría de las trisomías autosómicas son letales para los embriones, con la excepción de las trisomías de los cromosomas 13, 18 y 21, las cuales conducen a nacimientos de niños con síndrome de Patau, Edwards y Down, respectivamente. Debido a que los portadores de este tipo de anomalías cromosómicas normalmente presentan un fenotipo característico, muchas veces con retraso mental, no es común encontrar estos individuos en clínicas de reproducción asistida[61]. En cuanto a las aneuploidías que afectan los cromosomas sexuales, estas pueden tener un amplio rango de implicaciones clínicas, las cuales pueden ser desde indetectables hasta graves o letales. Su grado de afectación va a depender del cromosoma afectado y del número de copias. Por ejemplo, aquellos individuos con cariotipo 47,XXX y 47,XYY típicamente se presentan en mujeres y hombres fenotípicamente normales, mientras que los cariotipos 45,X y 47,XXY conducen a los síndromes de Turner y Klinefelter[61].

Las tecnologías de análisis genético preimplantacional han permitido detectar y prevenir la transferencia de embriones con desequilibrios cromosómicos heredados de los padres. Con ello se ha logrado mejorar las tasas éxito de los tratamientos de reproducción asistida, al aumentar el número de niños nacidos sanos y reducir la incidencia de abortos espontáneos[62]. La proporción de embriones normales y/o balanceados depende del momento en que se realice la biopsia, ya que los embriones desequilibrados son más propensos a detenerse antes de alcanzar el estadio

de blastocisto. Sumado a esto, se encuentra el hecho de que cada anomalía cromosómica tiene una proporción diferente de embriones normales y anormales, por lo que establecer una incidencia específica no es posible. Por ejemplo, los estudios realizados en portadores de translocaciones recíprocas reportan tasas de embriones anormales superiores a 80% en biopsias realizadas el día 3 de desarrollo, mientras que en las biopsias de trofoectodermo (TE) reportan tasas entre 52% y 67%. En el caso de los portadores de translocaciones robertsonianas, las tasas de embriones anormales se encuentran entre 23% y 33% en biopsias realizadas en día 5. Lo que es cierto es que independientemente del momento en que se realice la biopsia, una vez realizada la transferencia de embriones normales y/o balanceados, se obtienen tasas de embarazo similares a las observadas en pacientes no portadores, cercanas al 70%[63].

5.4.2 Relación de los polimorfismos cromosómicos con la Infertilidad

En el caso de los heteromorfismos cromosómicos, diferentes grupos han estudiado su prevalencia en población infértil de diversos orígenes étnicos. La mayoría de estas investigaciones concluyen que la incidencia de heteromorfismos es de dos a cinco veces superior en la población infértil en comparación con la población fértil[41,54,55,64–67]. Por ejemplo, en el estudio de Minocherhomji y colaboradores, compararon la frecuencia de los polimorfismos cromosómicos en parejas infértiles, encontrando una frecuencia dos veces mayor en estas parejas al compararlas con aquellas que lograron un embarazo espontáneo[41]. Resultados similares fueron publicados por el grupo de Morales en 2016, en el cual comparan pacientes infértiles y donantes de gametos como población fértil, encontrando también una incidencia dos veces mayor de polimorfismos en la población infértil[64]. Por su parte, los grupos de Yakin, Sahin y Wang (2005, 2008 y 2017 respectivamente) reportaron una incidencia entre cuatro y cinco veces mayor de polimorfismos cromosómicos en parejas infértiles al ser comparadas con población fértil[54,65,66].

Diversos investigadores han estudiado la incidencia de estas variantes cromosómicas por sexos, encontrando resultados contradictorios. Algunos reportan que los hombres infértiles presentan una frecuencia superior de heteromorfismos que las mujeres infértiles. Por ejemplo, en el estudio de Madon publicado en 2005, se reporta que la frecuencia de polimorfismos cromosómicos en población infértil es de 23,5%, siendo el porcentaje 1,7 veces mayor en hombres que en mujeres (28,8% vs 17.2%, respectivamente)[49]. Resultados similares fueron reportados por Hong y colaboradores, con una diferencia 2,3 veces mayor en la incidencia de polimorfismos entre hombres y mujeres infértiles (13.0% vs 5.8%, respectivamente)[68]. De igual forma, el grupo de

Ralapanawe reporta una prevalencia de estas variantes de 21,2% en hombres infértiles y 15,9% en mujeres infértiles, siendo 1.3 veces mayor en hombres[41]. Sin embargo, otros grupos que han estudiado poblaciones similares no han encontrado esta diferencia entre sexos. Por ejemplo, Morales y colaboradores reportaron que la frecuencia de los polimorfismos cromosómicos entre hombres y mujeres infértiles (18,4% versus 20,8%), o entre hombres y mujeres que donaron sus gametos (13,3% versus 13,4%) eran similares, sin presentar diferencias significativas[58]. Resultados similares fueron reportados por Liang en 2014, Sun en 2018 y por Li en 2020, con una prevalencia de polimorfismos cromosómicos muy similar entre hombres y mujeres infértiles (1,2:1; 1:1; y 1,1:1; respectivamente) [51,54,69].

Al analizar el efecto que ejercen los polimorfismos en cada uno de los sexos, encontramos resultados interesantes. En el caso de las mujeres portadoras de estas variantes, el estudio de Cheng y colaboradores publicado en 2017 es el mayor estudio realizado hasta la fecha, con una población de 19.950 individuos. En este, se analizan la asociación entre la presencia de polimorfismos cromosómicos y la infertilidad, siendo su población de estudio mujeres portadoras de estas variantes y aquellas con cariotipo normal, presentando todas las parejas masculinas cariotipo normal. Para ello, estratificaron a las pacientes según la causa aparente de infertilidad femenina (anomalías cervicales y uterinas, endometriosis, disfunción ovulatoria, infertilidad tubárica e infertilidad de causa desconocida), con más de 2.000 pacientes en cada categoría. Como en algunos estudios realizados previamente, Cheng y colaboradores reportan que la incidencia de variantes polimórficas fue significativamente más alta en el grupo infértil sometido a tratamientos de reproducción asistida que en el grupo de parejas que habían logrado un embarazo espontáneo. Adicionalmente, dentro del grupo de las parejas infértiles, encontraron que la incidencia de estas variantes era mayor en el grupo de mujeres con infertilidad de causa desconocida, siendo su prevalencia hasta dos veces mayor que para otras causas de infertilidad[55]. Resultados similares fueron reportados por los grupos de Morales, Minocherhomji y Sahin[41,54,64]

En el caso de la población masculina se han estudiado los efectos de estas variantes cromosómicas sobre la calidad espermática. El grupo de Guo y colaboradores encontró que en la población infértil portadora de estas variables era más frecuente encontrar hombres con oligozoospermia severa y azoospermia que en los hombres con cariotipo normal (37,1% vs 16,1% y 27,3% vs 10,7%, respectivamente)[57]. Resultados similares fueron reportados por Yakin y colaboradores, quienes reportaron que la incidencia de polimorfismos era 12,3% en hombres con azoospermia no obstructiva y 10,2% en hombres con oligoastenozoospermia severa, mientras

que en hombres con normozoospermia, la frecuencia de polimorfismos fue solo 2,7%. Mas allá, estos autores estudiaron la tasa de aneuploidías en los espermatozoides, encontrando que estos se encontraban con mayor frecuencia en hombres portadores de polimorfismos que en aquellos con cariotipo normal[65].

Con respecto a los parámetros específicos de los tratamientos de reproducción asistida, el efecto de los polimorfismos cromosómicos también ha sido evaluado por diversos grupos. Diferentes variables han sido estudiadas para conocer el impacto de estas variaciones cromosómicas, como la tasa de fecundación, división embrionaria, implantación embrionaria, aborto temprano, embarazo clínico, embarazo en curso, entre otros, todos ellos reportando resultados contradictorios. Algunos autores indican que los polimorfismos no tienen ningún efecto sobre los parámetros evaluados, mientras que otros autores afirman que estas variables tienen un impacto negativo sobre los resultados del tratamiento. Dos metaanálisis han estudiado el efecto de estas variables sobre los tratamientos de reproducción asistida. Ou y colaboradores concluyen que la tasa de fertilización y la tasa de embriones de buena calidad se encuentra disminuida cuando al menos un miembro de la pareja era portador de polimorfismos cromosómicos. No ocurría lo mismo con la tasa de división embrionaria, tasa de abortos espontáneos, embarazos en curso y tasa de recién nacido vivo, las cuales se mantenían sin variación entre portadores y no portadores[70]. Por su parte, el metaanálisis de Ralapanawe concluye que estas variantes cromosómicas no afectan ninguno de los parámetros evaluados en parejas portadoras[2]. Sin embargo, al evaluar los resultados de los tratamientos por el sexo del portador, reportan diferentes resultados. Estas variantes cromosómicas afectan la tasa de fertilización, la tasa de división embrionaria, la tasa de embriones de buena calidad y la tasa de recién nacido vivo cuando el hombre es el portador. Por su parte, cuando la mujer es portadora, solo se ve afectada la tasa de aborto temprano[46,70]. Adicionalmente, el estudio de Xu y colaboradores, incluido en ambos metaanálisis, reporta que los polimorfismos cromosómicos afecta el cociente niños/niñas, y que la tasa de fecundación era menor en aquellos ciclos realizados con FIV convencional que en los que se realizó ICSI (61,1% versus 66,5%)[47].

Pocos estudios han reportado la relación existente entre los polimorfismos cromosómicos y la presencia de aneuploidías cromosómicas en embriones. Garcia-Guixé y colaboradores analizaron 95 embriones (15 ciclos de FIV con PGT-A) de parejas portadoras de polimorfismo cromosómico, y encontraron una disminución en el número de embriones normales y un aumento en el número de aneuploidías al ser comparados con embriones de parejas sin polimorfismos[71]. Resultados similares fueron reportados en 2016 por Morales y colaboradores, quienes estudiaron embriones

concebidos con ovocitos donados, donde la tasa de aneuploidías embrionarias era mayor en aquellos embriones procedentes de donantes portadoras de polimorfismos cromosómicos[64]. Contradictoriamente, Hernández-Nieto y colaboradores no encontraron ninguna diferencia con respecto a la tasa de aneuploidías embrionarias al comparar más de 900 parejas sometidas a PGT-A, siendo el 5% de ellas portadoras de polimorfismos[72].

Con respecto a la multinucleación de blastómeras, Sun y colaboradores reportaron que las parejas portadoras de polimorfismos cromosómicos tienen mayor probabilidad de tener embriones multinucleados durante los tratamientos de reproducción asistida al ser comparados con parejas con cariotipos normales. Esta asociación fue observada tanto para hombres como para mujeres, pero en estas últimas la diferencia no fue estadísticamente significativa[42].

Por último, en cuanto a la influencia de estas variantes sobre la prevalencia de partos prematuros, el metaanálisis de Ralapanawe concluye que los polimorfismos cromosómicos no afectan la prevalencia de partos prematuros en hombres o mujeres infértiles. Sin embargo, el estudio de Cheng y colaboradores, que incluye 19.000 ciclos, indica que existe un ligero aumento en la frecuencia de embarazos prematuros en las mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos al ser comparadas con aquellas mujeres con cariotipo normal, observándose esta diferencia tanto en mujeres fértiles como en las mujeres infértiles sometidas a tratamientos de reproducción asistida, sin alcanzar diferencia significativa al ajustar por cofactores[55]. Por su parte, Wang en 2017 reportó un aumento en la tasa de partos prematuros en hombres portadores de polimorfismos[66].

6 DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL

El diagnóstico genético preimplantacional se introdujo por primera vez en la década de los noventa con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión de ciertas variantes genéticas perjudiciales para la descendencia, como son los trastornos ligados al cromosoma X, trastornos monogénicos, translocaciones desequilibradas y aneuploidías cromosómicas, entre otros. Con esto se buscaba reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con estas afecciones[73]. En la actualidad, su aplicación se ha ampliado a una gran variedad de indicaciones, como la edad materna avanzada, fallos de fecundación, presencia de factor masculino, anomalías cromosómicas, enfermedades genéticas hereditarias, entre otros. Basado en su aplicación, se pueden clasificar en tres tipos:

- a) Análisis genético preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M): este análisis permite detectar alteraciones o mutaciones de un solo gen, causantes de trastornos monogénicos (herencia mendeliana). Se puede utilizar para trastornos autosómicos recesivos, autosómicos dominantes y aquellos ligados al cromosoma X.
- b) Análisis genético preimplantacional para reordenamientos estructurales (PGT-SR): Detecta la presencia de cromosomas con estructura anormal en los embriones, que poder ser causadas por la ruptura o unión incorrecta de varios segmentos cromosómicos. Este análisis es normalmente aplicado en casos de translocaciones, deleciones, duplicaciones, inserciones e inversiones, las cuales pueden ser heredadas u ocurrir *de novo*[74].
- c) Análisis genético preimplantacional para aneuploidías (PGT-A): Detecta las anormalidades numéricas en los embriones, como es el caso del Síndrome de Down, el Síndrome de Turner y el Síndrome de Klinefelter, entre otros. Las aplicaciones de este análisis comprenden el screening genético en parejas con cariotipo normal (antiguo PGS), parejas con aberraciones cromosómicas numéricas y anomalías de los cromosomas sexuales, parámetros alterados del semen, gestación anterior con número alterado de cromosomas, entre otros[74].

Los análisis genéticos preimplantacionales han demostrado su eficacia y efectividad desde que se hizo su introducción en los tratamientos de reproducción asistida, especialmente en el caso de PGT-SR y el PGT-M. Uno de los casos en que se ha observado la gran utilidad que tienen estos análisis es en las parejas portadoras de anomalías cromosómicas, especialmente en aquellas portadoras de translocaciones cromosómicas balanceadas. Los estudios han demostrado que aproximadamente la mitad de los embriones obtenidos en estos ciclos son desequilibrados, por lo que contribuyen al fallo de implantación, al aborto temprano e incluso a presentar anomalías fetales[62,73,75]. Por ejemplo, en el estudio de Huang y colaboradores publicado en 2019, se comparan los resultados obstétricos en parejas portadoras de traslocaciones recíprocas antes de someterse a PGT y luego de realizar este análisis genético. Encontraron que la tasa de abortos espontáneos disminuyó del 83,8% a 11,0% con la introducción del PGT-SR, mientras que la tasa de recién nacido vivo sano aumentó desde 8,8% a 88,6%[53]. En este estudio, solo 3,5% de las parejas tuvieron descendencia con malformaciones luego de realizarse el PGT-SR, presentando una disminución importante en comparación a los ciclos previos sin este análisis genético (16,5%). Adicionalmente, ninguna mujer se sometió a un aborto inducido en los ciclos realizados con PGT-SR, a diferencia de lo reportado en los ciclos previos sin PGT-SR (5,2%). Por su parte, los estudios

realizados con portadores de inversiones no muestran un beneficio claro de someterse a PGT-SR, posiblemente al pequeño tamaño muestral. En el estudio de Shao y colaboradores no se observa un beneficio en aquellos pacientes infértiles portadores de inversiones que se someten a tratamientos de reproducción asistida antes y después de realizar PGT-SR[60].

En el caso del PGT-A, no existe un consenso claro en la comunidad científica sobre la población que se ve beneficiada con su uso, ya que existen ciertas contradicciones entre los estudios realizados, donde las tasas de recién nacido vivo son muy variables[76]. Lo primero que hay que notar es que los estudios realizados con datos de la década de los noventa y principios de los años dos mil son considerablemente diferentes a los estudios realizados en años más recientes, en gran parte debido a los avances en la tecnología utilizada y al número de cromosomas analizados. En los estudios iniciales, no se observó un aumento significativo en las tasas de embarazo usando PGT-A[77], posiblemente debido a que no se analizaban todos los cromosomas embrionarios. Debido a estos resultados, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en 2008 emitió una opinión formal desalentando el uso generalizado de PGT-A[78]. Sin embargo, con los años se ha mejorado la tecnología aplicada, con la implementación de herramientas que permiten analizar los 23 pares de cromosomas, como son los arrays de hibridación genómica comparativa (aCGH) y posteriormente, la secuenciación de próxima generación (NGS). Estas nuevas tecnologías han permitido aumentar las tasas de embarazo en comparación con los ciclos sin PGT-A[79,80], además de demostrar que las aneuploidías pueden producirse en cualquiera de los 23 pares de cromosomas[81]. Por otra parte, la gran variabilidad en los resultados para el PGT-A pueden ser debido a la población en la que se ha utilizado. En el caso de las pacientes entre 38 y 42 años, los beneficios son claros. Diferentes estudios han reportado tasas de recién nacidos significativamente más altas, con un menor tiempo para lograr el embarazo, una menor tasa de abortos espontáneos, y menor número de embriones para transferir después de PGT-A[82]. Adicionalmente, en 2015 se publicaron dos metaanálisis en el que se demuestra el impacto positivo del PGT-A en los resultados clínicos de los tratamientos de reproducción asistida[83,84]. Posteriormente, en 2019 fue publicado un estudio observacional con una amplia cohorte de pacientes con edad materna avanzada en donde se comparan ciclos de PGT-A con biopsia de TE y un grupo sin PGT-A con transferencia en blastocisto. Se encontró un aumento significativo en la tasa de recién nacido por transferencia en el grupo sometido a PGT-A (40,3% vs. 19,5%, respectivamente), y una menor tasa de aborto (3,6% vs. 22,6%, respectivamente)[85]. En el caso de las pacientes más jóvenes, algunos estudios han reportado mayores tasas de embarazo y menores intentos fallidos de FIV. Sin embargo, la mayoría estos estudios tienen un tamaño

muestral reducido, y presentan ciertas limitaciones. Recientemente, se publicó un estudio sobre los beneficios del PGT vs no-PGT con transferencia y biopsia en blastocisto que incluye 133.494 ciclos realizados en Estados Unidos entre 2014 y 2015, en donde se concluye que el PGT proporciona beneficios sobre las tasas de recién nacido vivo por transferencia, aborto espontáneos, embarazos múltiples, bajo peso al nacer y embarazos pretérminos para todas las edades estudiadas, incluso en mujeres menores de 35 años[86].

Con respecto a la seguridad del PGT, diferentes estudios poblacionales basados en registros nacionales han reportado la frecuencia de aparición de complicaciones y malformaciones en los recién nacidos concebidos por técnicas de reproducción asistida que incluyen PGT. Por ejemplo, Bay y colaboradores usaron los datos del Registro de Nacimientos de Dinamarca desde 1999 hasta 2013, encontrando un riesgo mayor de complicaciones obstétricas y neonatales en los embarazos de PGT en comparación con los embarazos espontáneos. Sin embargo, estos riesgos eran comparables a los embarazos por FIV/ICSI sin PGT, aunque la tasa de malformaciones fue ligeramente mayor sin alcanzar significación estadística (13,5 vs 8,4%)[87]. Por su parte, Sharpe y colaboradores en 2018 publicaron sus resultados basados en el Registro Nacional de Reino Unido con datos desde 1992 a 2012. En este tampoco se reportan diferencias significativas en la tasa de anomalías congénitas o en la tasa de recién nacido entre los ciclos con PGT y sin PGT[88]. Resultados similares fueron publicados por Desmyttere y colaboradores, quienes compararon ciclos de ICSI con y sin PGT realizados entre 1994 y 2008. No encontraron diferencias en la tasa de malformaciones, la edad gestacional, la tasa de prematuridad, el peso, talla y perímetro craneal al nacer. Sin embargo, encuentran un mayor número de complicaciones en el embarazo en el grupo sometido a PGT, como son complicaciones placentarias, patología tiroidea, diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia y contracciones prematuras[89].

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1 HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Diversos estudios han reportado un ligero aumento en la prevalencia de anomalías congénitas en los niños concebidos a través de tratamientos de reproducción asistida. Hasta la fecha, la causa o causas de esta mayor incidencia aún es desconocida. Se cree que esta puede deberse a las manipulaciones sufridas por los gametos y embriones durante los procedimientos de laboratorio o a los cambios hormonales producidos por los protocolos de estimulación ovárica. Entre las teorías más aceptadas, se cree que este aumento pudiera relacionarse con las causas de la infertilidad directamente, en especial, algunas alteraciones y/o modificaciones genéticas.

Es bien conocido que las parejas portadoras de anomalías genéticas tienden a generar embriones anormales con mayor frecuencia que las parejas con cariotipos normales y por ello, tienen mayor riesgo de sufrir abortos espontáneos y de que su descendencia presente algún tipo de malformación congénita. Sin embargo, las nuevas tecnologías de diagnóstico genético han permitido mejorar las tasas de éxito de los tratamientos de reproducción asistida. Estas parejas han aumentado la probabilidad de lograr un embarazo y de tener un recién nacido sano, disminuyendo también la frecuencia de abortos espontáneos y de que su descendencia presente malformaciones al nacer. Muchos de estos parámetros llegan a obtener valores similares a los obtenidos en parejas no portadoras.

Por otra parte, cada vez es más clara la evidencia de que los polimorfismos cromosómicos tienen un impacto clínico relevante en los pacientes infértiles, el cual se observa al verse afectada su capacidad reproductiva. Estas variantes se han asociado con peores resultados en los tratamientos de reproducción asistida, mayores índices de infertilidad y un aumento en la frecuencia de aneuploidías en los embriones. Sin embargo, muchas parejas portadoras de polimorfismos cromosómicos tienen éxito en sus tratamientos y alcanzan su objetivo de tener un recién nacido sano.

Debido a que la presencia de anomalías y polimorfismos cromosómicos está aumentada en las parejas infértiles, se podría sospechar la existencia de un efecto causal entre estos y las malformaciones congénitas en los recién nacidos producto de estos tratamientos, incluso después de realizar análisis genético preimplantacional. Es por ello por lo que el objetivo de nuestro trabajo es determinar la relación existente entre las diferentes anomalías y polimorfismos cromosómicos presentados por los pacientes sometidos a los tratamientos de

reproducción asistida en las clínicas del grupo IVIRMA Global en España con las anomalías congénitas presentadas por la descendencia de estas parejas después de la transferencia de embriones euploides. Adicionalmente, debido a que en las publicaciones recientes se reporta un mayor impacto de los polimorfismos en los portadores masculinos, nos planteamos estudiar el efecto de estas variantes y de las anomalías cromosómicas sobre los resultados de ciclos con donación de ovocitos, descartando la mala calidad ovocitaria asociada a la edad materna. Por último, basados en la evidencia de que el parto prematuro puede ser causado por un componente genético, nos planteamos evaluar el posible impacto que puedan tener estas variables sobre la duración de la gestación y las complicaciones perinatales en las mujeres portadoras, tanto en ciclos realizados con ovocitos propios como en ciclos de donación de ovocitos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos principales

- Determinar si la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas en parejas sometidas a ICSI + PGT aumenta la tasa de anomalías congénitas en los recién nacidos concebidos por medio de estos tratamientos.

2.2 Objetivos secundarios

- Determinar si la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas en parejas que realizan ciclos de donación de ovocitos y semen propio afecta la tasa de anomalías congénitas en su descendencia.
- Determinar si la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas en los progenitores afecta la tasa de complicaciones perinatales, tanto en ciclos con ovocitos propios como en ciclos con ovocitos donados.
- Determinar si la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas en los progenitores afecta los parámetros de la evaluación antropométrica realizada en los recién nacidos al momento del nacimiento (peso, talla o longitud y perímetro craneal), tanto en ciclos con ovocitos propios como en ciclos con ovocitos donados.
- Determinar si la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas en los progenitores afecta la duración de la gestación, tanto en ciclos con ovocitos propios como en ciclos con ovocitos donados.
- Determinar si la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas parentales afecta la tasa de embriones euploides en ciclos de ICSI + PGT.
- Determinar si la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas en los progenitores afecta los parámetros del desarrollo embrionario, tanto en ciclos con ovocitos propios como en ciclos con ovocitos donados.

CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO

CAPÍTULO III: MATERIAL Y MÉTODO

1 PACIENTES Y MATERIALES

1.1 Población y ámbito de estudio

1.1.1 Ciclos realizados con gametos propios

Para la realización de este estudio se incluyeron parejas infértiles sometidas a un tratamiento de reproducción asistida con ICSI y PGT utilizando gametos propios, en donde se transfirieron 1 o 2 embriones euploides. Las indicaciones para realizar PGT incluyeron la presencia de anomalías estructurales en el cariotipo de alguno de los miembros de las parejas, presentar edad materna avanzada (> 35 años), historia de abortos de repetición, fallos de fecundación en ciclos previos, presencia de factor masculino y tener descendencia previa con alteraciones cromosómicas.

Todos los pacientes tenían el estudio de cariotipo realizado, donde aquellas parejas portadoras de un polimorfismo o anomalía cromosómica eran incluidas en los grupos de estudio, conformando cuatro grupos experimentales. Por su parte, aquellas parejas donde ninguno de sus miembros era portador de polimorfismos o anomalías cromosómicas, conformaron el grupo control. Solo se incluyeron parejas con embarazos únicos, que tuvieron un recién nacido vivo producto de estos procedimientos.

Los tratamientos fueron realizados en los centros de IVIRMA Global. El período en el que se realizó la transferencia embrionaria era el comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2018.

Para este estudio se excluyeron todos aquellos pacientes que presentaran alguno de los siguientes criterios:

- Parejas donde ambos miembros eran portadores de polimorfismos o anomalías cromosómicas, incluyendo aquellos que presentaran combinaciones de estas.
- Ciclos donde se realizó la biopsia el día 3 del desarrollo embrionario.
- Ciclos donde todos los embriones eran anormales luego de realizar el análisis genético preimplantacional.
- Parejas con gestación múltiple.
- Parejas que presentaran malformaciones uterinas

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado por la Unidad de Apoyo y Gestión de la Investigación de IVIRMA Global (UAGI), así como por el Comité de Ética en Investigación Clínica

de la Comunidad Autónoma de Madrid (CEIC) (Anexo I), cumpliendo con la regulación española de reproducción asistida (Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida). Adicionalmente, se aplicaron las «Buenas Prácticas Clínicas» (*Good Clinical Practices* o GCP), adoptadas por la Unión Europea en julio de 1996, cuyo cumplimiento garantiza la protección de los derechos, la seguridad y el bienestar de los sujetos del estudio, así como la fiabilidad de los resultados de este análisis.

1.1.2 Ciclos realizados con ovocitos donados y semen propio

Adicionalmente, se incluyeron parejas infértiles que realizaron su tratamiento con ovocitos donados, donde se realizó ICSI y se transfirieron embriones de buena calidad. Tanto las mujeres como los hombres debían tener el estudio de cariotipo realizado. Al igual que el grupo de gametos propios, aquellas parejas portadoras de un polimorfismo o anomalía cromosómicas eran incluidos en los grupos de estudio, y aquellas en donde ningún progenitor era portador, conformaron el grupo control. Solo se incluyeron parejas con embarazos únicos que tuvieron un recién nacido vivo producto de estos tratamientos.

1.2 Fuente de datos

Los datos específicos sobre las malformaciones congénitas presentadas por los recién nacidos, así como las complicaciones durante el embarazo, datos antropométricos perinatales, análisis cromosómicos, tratamiento recibido por los pacientes, entre otros, se obtuvieron a través de la plataforma digital de gestión de la información Clínica de IVIRMA Global – SIVIS. Estos datos fueron seudonimizados, de forma tal que el investigador recibió los datos sin ninguna identificación, existiendo separación técnica y funcional entre el investigador y la persona encargada de la exportación de los datos, tal y como exige la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

2 METODOLOGÍA

El estudio fue diseñado como un análisis retrospectivo, comparativo y observacional para determinar si la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en alguno de los progenitores está relacionada con las anomalías congénitas o las complicaciones perinatales presentadas por los recién nacidos vivos concebidos mediante técnicas de reproducción asistida. Los dos grupos poblacionales estudiados fueron divididos de la siguiente manera:

Ciclos realizados con gametos propios

A. Grupo Control:

Grupo I: Ambos progenitores con cariotipo normal

B. Grupos Experimentales:

Grupo II: Mujer portadora de Polimorfismo Cromosómico

Grupo III: Mujer portadora de Anomalía Cromosómica

Grupo IV: Hombre portador de Polimorfismo cromosómico

Grupo V: Hombre portador de Anomalía Cromosómica

Ciclos realizados con ovocitos donados y semen propio

A. Grupo Control:

Grupo IV: Ambos progenitores con cariotipo normal

B. Grupos Experimentales:

Grupo IIV: Mujer portadora de Polimorfismo Cromosómico

Grupo IIIV: Mujer portadora de Anomalía Cromosómica

Grupo IX: Hombre portador de Polimorfismo cromosómico

Grupo X: Hombre portador de Anomalía Cromosómica

2.1 Selección de las cohortes de estudio

2.1.1 Grupos de estudios: cohorte de parejas portadoras de polimorfismos y/o anomalías cromosómicas.

En esta fase, se realizó la selección de la cohorte de las parejas donde al menos uno de los progenitores presentaba polimorfismos o anomalías cromosómicas, y donde existiese un recién nacido vivo producto de los tratamientos de reproducción asistida. La transferencia de los embriones se realizó en el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2018.

Los criterios para ser incluidos en esta cohorte fueron los siguientes:

- Ausencia de malformaciones uterinas
- Estudio de cariotipo que incluya variantes polimórficas y anomalías cromosómicas
- Presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en un único progenitor
- Ciclo de ICSI + PGT realizados con gametos propios
- Ciclo de ICSI realizados con ovocitos donados y semen propio
- Biopsia de trofoectodermo en caso de realizar PGT
- Transferencia en estadio de blastocisto
- Embarazo único
- Recién nacido vivo producto del tratamiento
- Datos perinatales completos

En esta fase se recogieron los siguientes datos de la anamnesis realizada a los pacientes de forma rutinaria antes de iniciar el tratamiento:

- Datos epidemiológicos:
 - Características basales maternas
 - Edad materna al inicio del tratamiento
 - Índice de masa corporal materno (IMC)
 - Presencia de polimorfismos cromosómicos
 - Presencia de anomalías cromosómicas
 - Características basales paternas
 - Presencia de polimorfismos cromosómicos
 - Presencia de anomalías cromosómicas

- Características seminales basales (volumen, concentración, motilidad)
- Características seminales luego de lavado y capacitación.
- Datos del tratamiento:
 - Días de estimulación (solo en caso de ovocitos propios)
 - Dosis de FSH y hMG (solo en caso de ovocitos propios)
 - Niveles de estradiol y progesterona el día de la inducción a la ovulación (solo en caso de ovocitos propios)
 - Niveles de Hormona Antimülleriana (solo en caso de ovocitos propios)
 - Recuento de folículos antrales (solo en caso de ovocitos propios)
 - Número de ovocitos recuperados (solo en caso de ovocitos propios)
 - Número de ovocitos en metafase II (MII)
 - Número de ovocitos fecundados correctamente
 - Número de embriones analizados por PGT (solo en ciclos con gametos propios)
 - Número de embriones euploides y aneuploides tras PGT (solo en ciclos con gametos propios)
- Datos de la gestación:
 - Semana del parto
 - Tipo de parto
- Datos perinatales:
 - Sexo
 - Complicaciones perinatales
 - Peso al nacer
 - Talla al nacer
 - Perímetro craneal
 - Test de Apgar al minuto 1 y 5 de vida
 - Presencia de anomalía congénita

2.1.2 Grupo control: cohorte de parejas con cariotipo normal (no portadoras de polimorfismos o anomalías cromosómicas).

De forma simultánea, se realizó la selección de la cohorte de las parejas donde ninguno de los progenitores presentaba polimorfismos o anomalías cromosómicas. Al igual que los grupos experimentales, debían tener al menos un recién nacido vivo producto de los tratamientos de

reproducción asistida, cuyas transferencias fueron realizadas durante el período comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2018, transfiriéndose embriones de buena calidad y euploides en caso de haber realizado PGT. Los criterios de inclusión, así como los datos recogidos, fueron idénticos que los del grupo experimental.

2.2 Tratamiento de Reproducción Asistida

2.2.1 Análisis citogenético del cariotipo

Las muestras sanguíneas de los progenitores fueron enviadas al laboratorio de análisis clínicos (Biokilab, España) para su estudio citogenético. Este se realizó cultivando linfocitos obtenidos de sangre periférica y estimulados con fitohemaglutinina como agente mitogénico, para luego teñir las células con tripsina-Giemsa (bandas de GTG). Para cada una de las muestras se evaluaron un total de 15 metafases, con una resolución de bandas de 400-550 bandas por conjunto haploide[90].

2.2.2 Clasificación de las variantes polimórficas y anomalías cromosómicas

Los polimorfismos y anomalías cromosómicas fueron reportados según el Sistema Internacional para la Nomenclatura de la Citogenómica Humana (ISCN)[39]. Bajo esta guía, las variaciones polimórficas en la longitud de la heterocromatina, así como las anomalías estructurales y numéricas visualizadas en el análisis citogenético fueron reportadas según la **Tabla II**.

Para clasificar las variantes como polimorfismos cromosómicos debían tener como mínimo el doble del tamaño de la región correspondiente en el cromosoma homólogo. Esto fue utilizado como control interno para descartar cualquier artefacto que pudiera originarse por las condiciones del cultivo. En aquellos casos en los que se detectaron heteromorfismos, dos técnicos de laboratorio independientes examinaron los cariotipos.

Tabla II. Nomenclatura ISCN 2016 para polimorfismos y anomalías cromosómicas

Polimorfismos Cromosómicos	
qh+ / qh-	Ganancia o pérdida de longitud de la heterocromatina en el brazo largo
ph+ / ph-	Ganancia o pérdida de longitud de la heterocromatina en el brazo corto
ps+ / ps-	Ganancia o pérdida en la longitud de los satélites en el brazo corto
pss	Doble satélite en el brazo corto
pstk + o pstk-	Ganancia o pérdida en la longitud de los tallos en el brazo corto
Anomalías cromosómicas	
del	Delección
mos	Mosaicismo
inv	Inversión*
rec	Translocación recíproca
rob	Translocación robertsoniana
fra	Sitio frágil

*Las inversiones pericéntricas del cromosoma 9 y cromosoma Y se clasificaron como variantes polimórficas

2.2.3 Estimulación Ovárica Controlada

La estimulación ovárica se realizó utilizando diferentes protocolos (con agonistas y antagonistas de GnRH, citrato de clomifeno, estimulación mínima y sin análogos). La maduración folicular final se desencadenó cuando se observó una respuesta folicular adecuada (tres o más folículos de 18 mm de diámetro) con hCG (*Ovitrelle*[®], Merck, España) en una dosis única de 250 microgramos o utilizando un agonista de la GnRH en una única dosis de 0,2 ml (*Decapeptyl*[®], Ipsen Pharma, España). La punción folicular se programó entre 34 y 36 horas posteriores.

2.2.4 Punción folicular y recuperación ovocitaria.

La punción folicular se realizó guiada por ecografía vaginal entre 35-36 horas después de haber administrado el agente desencadenante de la ovulación, empleándose anestesia general.

El lavado vaginal se realizó utilizando suero fisiológico, tras el cual se procedió a puncionar y aspirar cada uno de los folículos con una aguja de punción ovárica de 18G (Kitazato Medical, Japón) utilizando un sistema de vacío a 140 mm Hg. El líquido folicular aspirado era recogido en tubos estériles (Falcon 2057, Becton Dickinson, Reino Unido) y mantenidos a 37°C.

El líquido folicular aspirado fue trasladado al laboratorio de FIV próximo al quirófano, donde se realizó la recuperación de los complejos cúmulo-ovocito, los cuales fueron lavados y cultivados por tres horas en medio *Global for Fertilization* (LifeGlobal, Canadá), en condiciones de temperatura y concentración de CO₂ controladas (37,0°C y 6,5% respectivamente).

Transcurrido este tiempo, se procedió a realizar la decumulación de los ovocitos. En este proceso los complejos cúmulo-ovocito fueron expuestos brevemente a una solución de 0,2mUI/ml hialuronidasa, **para luego eliminar todas las células de la granulosa mediante un** proceso mecánico, aspirando de forma sucesiva el ovocito hasta lograr la completa eliminación de las células que lo rodean. El grado de madurez nuclear de los ovocitos fue evaluada en este momento, y se prepararon los ovocitos en metafase II para su microinyección.

2.2.5 Preparación de las muestras de semen

La obtención de las muestras seminales frescas se realizó por masturbación, obteniéndose el mismo día de la punción ovárica. En el caso de las muestras de semen congeladas, estas fueron descongeladas una vez que la punción folicular se llevó a cabo. La técnica utilizada para la capacitación del semen se eligió según las características de la muestra: swim-up, gradientes o lavados.

2.2.6 Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

La única técnica de fecundación empleada fue ICSI. Para ello, se colocaron los ovocitos en la placa de microinyección, la cual contenía microgotas para cada ovocito y gotas con una suspensión de polivinil-polirridona (PVP) junto al semen capacitado.

Para realizar la microinyección se emplearon microscopios invertidos con óptica Hoffman (Olympus), con equipo de micromanipulación y platina calefactada. Con la pipeta “holding” se sujetó cada ovocito, mientras se realizaba la microinyección del espermatozoide con la pipeta de inyección.

2.2.7 Evaluación de la fecundación y cultivo embrionario

Tras la realización de la ICSI, los ovocitos se cultivaron por un período de 16-18 horas en medio de cultivo (*Global for Fertilization*[®], LifeGlobal, Canadá) antes de realizar la comprobación de la fecundación. Durante este proceso se observó principalmente la presencia de dos pronúcleos y dos corpúsculos polares. Aquellos ovocitos con fallo de fecundación fueron descartados.

Aquellos ovocitos fecundados correctamente se mantuvieron en medio de cultivo (SAGE, Dinamarca) durante todo el desarrollo embrionario. Durante este período, se realizaron diferentes evaluaciones embrionarias: en el tercer día de cultivo se determinaron parámetros morfológicos como número de blastómeras, simetría, granularidad, tipo y porcentaje de fragmentación, presencia de multinucleación, y grado de compactación, entre otros. En el quinto día de cultivo se evaluó la morfología del blastocisto según las características presentadas por la masa celular interna y el trofoectodermo. Este mismo día se procedió a realizar la biopsia de TE, en caso de realizar PGT, y a la vitrificación de todos los embriones. En aquellos casos donde los embriones no estaban en estadio de blastocisto, se permitió su cultivo hasta el día 6, para luego realizar los procedimientos anteriormente mencionados.

2.2.8 Biopsia de trofoectodermo

En el tercer día de cultivo, se realizó el *hatching* asistido a los embriones en que se realizaría PGT. Este procedimiento consiste en realizar un agujero en la zona pelúcida con disparos de láser (OCTAX, Alemania) para permitir la salida del TE. En el día 5 o 6 de cultivo, aquellos embriones evolutivos fueron sometidos a una biopsia de TE asistida por láser, tomando entre 5-8 células de éste. Las muestras obtenidas fueron lavadas y manipuladas en una solución de 1% PVP, para luego ser colocadas en tubos de PCR que contenían 2 µL de tampón fosfato salino. Posteriormente, las biopsias fueron enviadas al laboratorio de genética (Igenomix) y los blastocistos biopsiados fueron vitrificados individualmente[91], en espera del reporte genético.

2.2.9 Vitrificación y desvitrificación de embriones

El método de criopreservación empleado para la vitrificación y desvitrificación de blastocistos fue el publicado por Kuwayama en 2005[92], con las modificaciones del protocolo realizadas por el grupo de Cobo y colaboradores en 2010[93].

2.2.10 Análisis Genético Preimplantacional para Aneuploidías (PGT-A) y reordenamientos estructurales (PGT-SR)

Los análisis cromosómicos se centralizaron en un laboratorio de genética de referencia (Igenomix, Valencia), utilizando aCGH o NGS. Para los pacientes portadores de anomalías cromosómicas, se realizó PGT-SR + PGT-A, mientras que, para las parejas con cariotipo normal y portadoras de polimorfismos cromosómicos, se realizó PGT-A.

2.2.11 Preparación endometrial y transferencia embrionaria.

En aquellos casos en los que se realizó PGT, una vez recibidos los resultados de la biopsia embrionaria, se realizó la programación del ciclo y preparación endometrial a las parejas que tenían confirmada la euploidia de al menos un embrión. En los casos de donación de ovocitos en los que no se realizó PGT, la programación del ciclo fue realizada según las recomendaciones médicas.

Para la preparación endometrial, una vez iniciada la menstruación se administró valerianato de estradiol (*Progynova*®; Schering España, España) a dosis crecientes: los primeros 5 días de tratamiento se administraron 2 mg, los siguientes 3 días se administraron 4 mg y a partir de este momento, hasta la prueba de embarazo, se administraron 6 mg diarios. En el momento cuando el endometrio presentaba un grosor de 7 mm o más, se programó la transferencia embrionaria.

Para la transferencia embrionaria se desvitrificaron uno o dos embriones que se mantuvieron en cultivo 4 horas aproximadamente para evaluar su viabilidad. Trascurrido ese tiempo, se realizó la transferencia embrionaria, realizada por vía vaginal, canalizando el cérvix uterino con una cánula blanda Wallace (SIMS Portex Limited, Reino Unido) hasta llegar al tercio superior de la cavidad uterina, donde se depositaron el o los embriones.

2.2.12 Prueba de embarazo y seguimiento

Para confirmar la presencia o ausencia del embarazo, se determinaron los niveles séricos de β -hCG 14 días después de la transferencia embrionaria. En caso de obtener un resultado positivo, se procedió a confirmar el embarazo ecográficamente en la semana 5-7, registrándose la presencia de latido cardíaco. Aquellos casos con presencia de latido cardíaco se consideraron embarazos clínicos.

El embarazo se monitorizó en las instalaciones de IVIRMA Global hasta la semana 12 de gestación, momento en el que la paciente fue dada de alta, y el embarazo fue controlado en instalaciones externas.

2.2.13 Parto y determinación de defectos congénitos del recién nacido

Los datos neonatales, así como aquellas complicaciones sufridas por los recién nacidos durante y después del parto, fueron recogidos de manera telefónica transcurrido al menos un mes desde la fecha prevista de parto. Una vez que todos los datos fueron recolectados, aquellas malformaciones congénitas presentadas por los recién nacidos y las afecciones originadas en el período perinatal fueron clasificadas según el sistema ICD-10[26].

Este sistema de clasificación deriva de la Organización Mundial de la Salud desde su creación en 1948, permitiendo identificar tendencias y estadísticas a nivel mundial, siendo el estándar internacional de clasificación de diagnóstico para todos los fines clínicos y de investigación. Este sistema define el universo de enfermedades, trastornos, lesiones y otras afecciones de salud.

Para clasificar las afecciones originadas en el período perinatal, se utilizó la numeración del *Capítulo XVI: Ciertas afecciones originadas en el período perinatal*. Este capítulo contiene las siguientes secciones:

- P00-P04: Recién nacido afectado por factores maternos y por complicaciones del embarazo, trabajo de parto y parto
- P05-P08: Trastornos del recién nacido relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal
- P09: Hallazgos anormales en el cribado neonatal
- P10-P15: Traumatismo al nacimiento
- P19-P29: Trastornos respiratorios y cardiovasculares específicos del periodo perinatal
- P35-P39: Infecciones específicas del periodo perinatal
- P50-P61: Trastornos hemorrágicos y hematológicos del recién nacido
- P70-P74: Trastornos endocrinos y metabólicos transitorios específicos del recién nacido
- P76-P78: Trastornos del aparato digestivo del recién nacido
- P80-P83: Patologías que afectan a la piel y los anejos, así como a la regulación de la temperatura del recién nacido
- P84: Otros problemas del recién nacido

- P90-P96: Otros trastornos originados en el periodo neonatal

Por su parte, para clasificar las malformaciones congénitas presentadas por los recién nacidos vivos, se utilizó la numeración del *Capítulo XVII: Malformaciones congénitas, deformaciones y anomalías cromosómicas*. Este capítulo contiene las siguientes secciones:

- Q00-Q07: Malformaciones congénitas de sistema nervioso
- Q10-Q18: Malformaciones congénitas de los ojos, oído, cara y cuello
- Q20-Q28: Malformaciones congénitas del aparato circulatorio
- Q30-Q34: Malformaciones congénitas del aparato respiratorio
- Q35-P37: Labio y paladar hendidos
- Q38-Q45: Otras malformaciones congénitas del aparato digestivo
- Q50-Q56: Malformaciones congénitas de los órganos genitales
- Q60-Q64: Malformaciones congénitas del aparato urinario
- Q65-Q79: Malformaciones y deformidades congénitas del sistema osteomuscular
- Q80-Q89: Otras malformaciones congénitas
- Q90-Q99: Anomalías cromosómicas, no clasificadas bajo otro concepto

2.3 Variables empleadas en el estudio

Durante el estudio, se recogieron los datos referentes al tratamiento de las parejas participantes, la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas, datos del parto y datos perinatales.

2.3.1 Variable principal:

- Presencia de anomalía congénita en los recién nacidos vivos.

2.3.2 Variables dependientes:

- Edad gestacional
- Parto prematuro (<semana 37)
- Parto muy prematuro (<semana 32)
- Parto postérmino (\geq semana 42)
- Peso al nacer
- Bajo peso al nacer (<2500 g)

- Muy bajo peso al nacer (<1500 g)
- Alto peso al nacer (>4000 g)
- Muy alto peso al nacer (>4500 g)
- Recién nacido grande para la edad gestacional (superior al percentil 90)
- Recién nacido pequeño para la edad gestacional (inferior al percentil 10)
- Tipo de complicación del periodo perinatal
- Tipo de anomalía congénita

2.3.3 Variables de control

- Edad materna (años)
- Índice de masa corporal materno (kg/m^2)
- Sexo
- Tipo de gonadotropina empleada
- Número de ovocitos
- Número de embriones
- Volumen, concentración y motilidad seminal

2.3.4 Variable de exposición o independiente:

- Presencia de polimorfismo
- Tipo de polimorfismo cromosómico
- Presencia de anomalía cromosómica
- Tipo de anomalía cromosómica

3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

De acuerdo con los objetivos del estudio, el análisis estadístico de los datos se llevó a cabo en tres fases.

3.1 Análisis descriptivo

Las características descriptivas de la muestra de estudio se presentan del siguiente modo:

- Variables cualitativas: Mediante tablas de frecuencia y representación en gráficas de barras.
- Variables cuantitativas: Con la media, desviación típica, y descriptivos básicos de localización. Se representan mediante histogramas.

3.2 Análisis de homogeneidad

Los criterios de inclusión y el diseño del estudio tienden a preservar la homogeneidad de los grupos de estudios. Sin embargo, era necesario asegurarse que no existían efectos poblacionales ajenos que podrían alterar los resultados. Por tanto, las variables control antes mencionadas fueron contrastadas con el objeto de valorar la comparabilidad de los grupos.

3.3 Evaluación de los objetivos

Para los objetivos planteados en el estudio, aquellos con variables categóricas se compararon mediante una prueba Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher, y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba t-Student o la prueba ANOVA.

Para el objetivo principal, la variable respuesta fue la presencia de anomalías congénitas en los recién nacidos, y como variables explicativas la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en la mujer, la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en el hombre y las variables control indicadas.

Para aquellas variables que podrían verse afectadas por la carga cromosómica de ambos progenitores, se realizó un análisis adicional en el que se comparaban las parejas portadoras de anomalías y polimorfismos cromosómicos con el grupo de no portadores.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

CAPITULO IV: RESULTADOS

1 CICLOS REALIZADOS CON GAMETOS PROPIOS

1.1 Descripción general de la población de estudio

La población de estudio consistió en 1.396 recién nacidos concebidos a través de ciclos de ICSI + PGT con gametos propios, provenientes de gestaciones únicas, donde se realizó la transferencia embrionaria de uno o dos blastocistos euploides entre enero de 2015 y diciembre de 2018.

De media, las parejas tenían $2,6 \pm 1,9$ años de esterilidad (entre 0 y 15 años), una edad materna media de $37,6 \pm 3,3$ años (entre 22 y 46 años) y un índice de masa corporal materno de $23,0 \pm 3,7$ Kg/m² (entre 16 y 41,40 Kg/m²). Con respecto a las características masculinas, la concentración media de espermatozoides fue $41,75 \pm 36,32$ millones/ml y una motilidad progresiva $38,9 \pm 18,8$ %.

En esta población se evaluó el efecto que ejercía la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas sobre diferentes parámetros de los tratamientos de reproducción asistida, de la gestación y sobre los datos perinatales. Para ello, los recién nacidos fueron categorizados por la presencia o ausencia de estas variantes en los resultados del cariotipo en los progenitores.

1.2 Presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas

De los recién nacidos incluidos en el estudio, 1.253 de ellos provenían de padres cuyos cariotipos fueron clasificados como normales sin variantes, mientras que 143 recién nacidos provenían de padres con cariotipos que presentaron anomalías o polimorfismos cromosómicos.

Los polimorfismos cromosómicos se encontraron presentes en un 4,73% de las parejas (n=66), en una proporción similar entre hombres (2,08%) y mujeres (2,65%). En la **Figura VI** se presentan las frecuencias observadas de las variantes polimórficas según el cromosoma afectado. La distribución de frecuencia que presentan los cromosomas afectados no es igual entre los sexos. En el caso de las mujeres, se observó una frecuencia mayor de polimorfismos en los cromosomas 9, 14, 16 y 22, y una frecuencia menor en los cromosomas 1, 13 y 21. Adicionalmente, tres mujeres presentaron múltiples variantes polimórficas. En el caso de los hombres, los

polimorfismos se presentaron con mayor frecuencia en los cromosomas 1, 9, 14 e Y, y con menor frecuencia en los cromosomas 13, 15, 21 y 22. Dos pacientes presentaron múltiples variantes polimórficas. En ambos sexos, las variantes del cromosoma 9 fueron las que se encontraban en mayor proporción. Sin embargo, se presentaron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres (43,2% vs 24,1%, respectivamente). En el Anexo II se encuentran detallados los polimorfismos observados en la población de estudio y su frecuencia en hombres y mujeres.

Al analizar el tipo de polimorfismo reportado, encontramos que las variantes polimórficas de los cromosomas 1, 9 y 16 representaron 60% de los casos en las mujeres y 40% en los hombres. Aquellas variantes de los cromosomas acrocéntricos representaron 40% de los casos en las mujeres y 48% en los hombres. En cuanto a las variantes en el cromosoma Y, estas conformaban el 13% de los polimorfismos en hombres.

El tipo de variante polimórfica y su distribución en hombres y mujeres se encuentra representado en la **Figura VII**. Las variantes qh+, ps+/pss y las inversiones se presentaron con mayor frecuencia en ambos sexos. Por el contrario, las variantes qh-, cenh+, qs+ y pstk+ fueron reportadas con menor frecuencia. Las inversiones del cromosoma 9 fueron las variantes polimórficas que se encontraron en mayor frecuencia tanto en hombres (16,1%) como en mujeres (30,0%), correspondiendo en su mayoría a la variante Inv(9)(p11q13).

Figura VI. Distribución de heteromorfismos por cromosoma y sexo en ciclos realizados con gametos propios

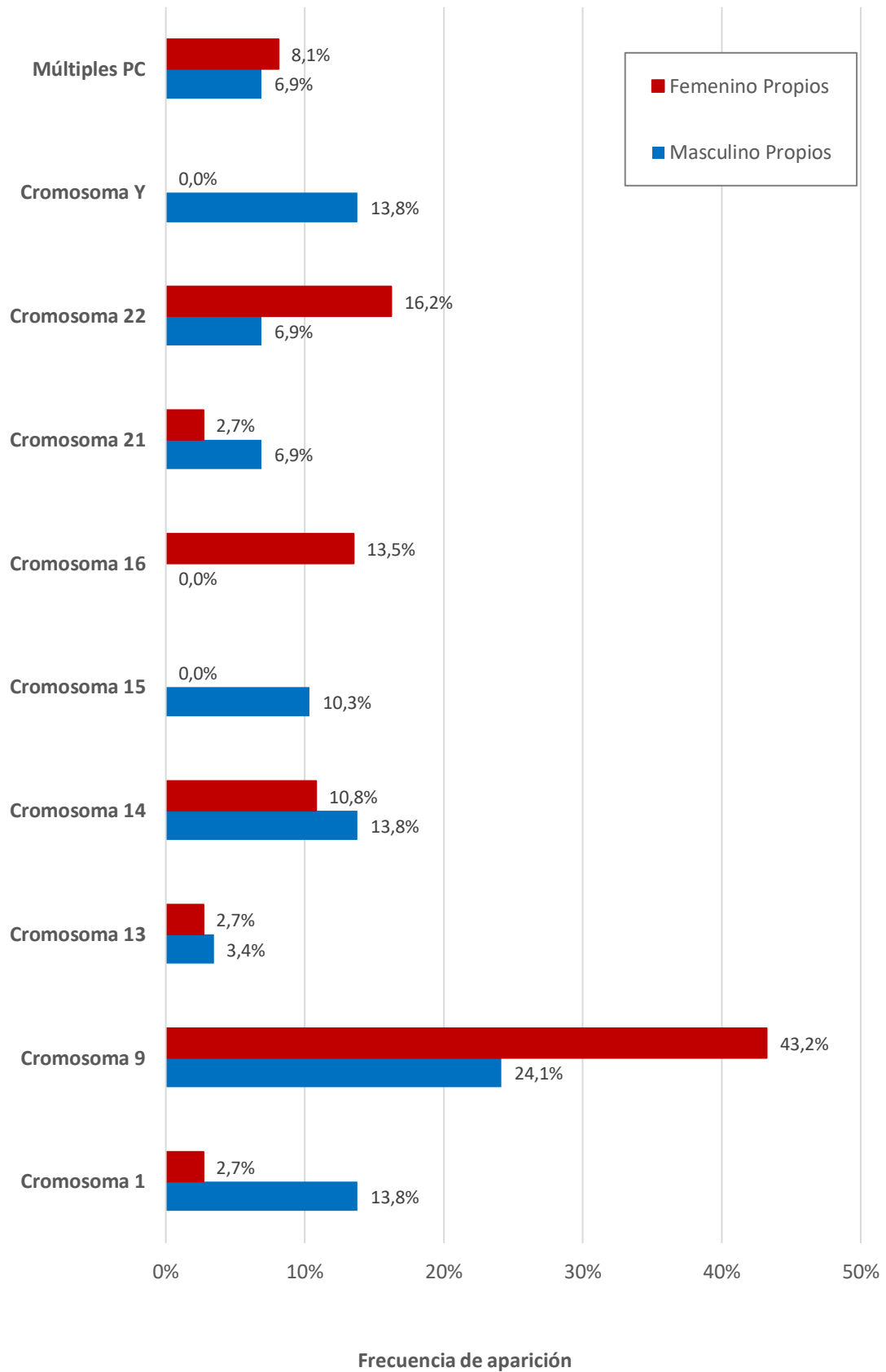
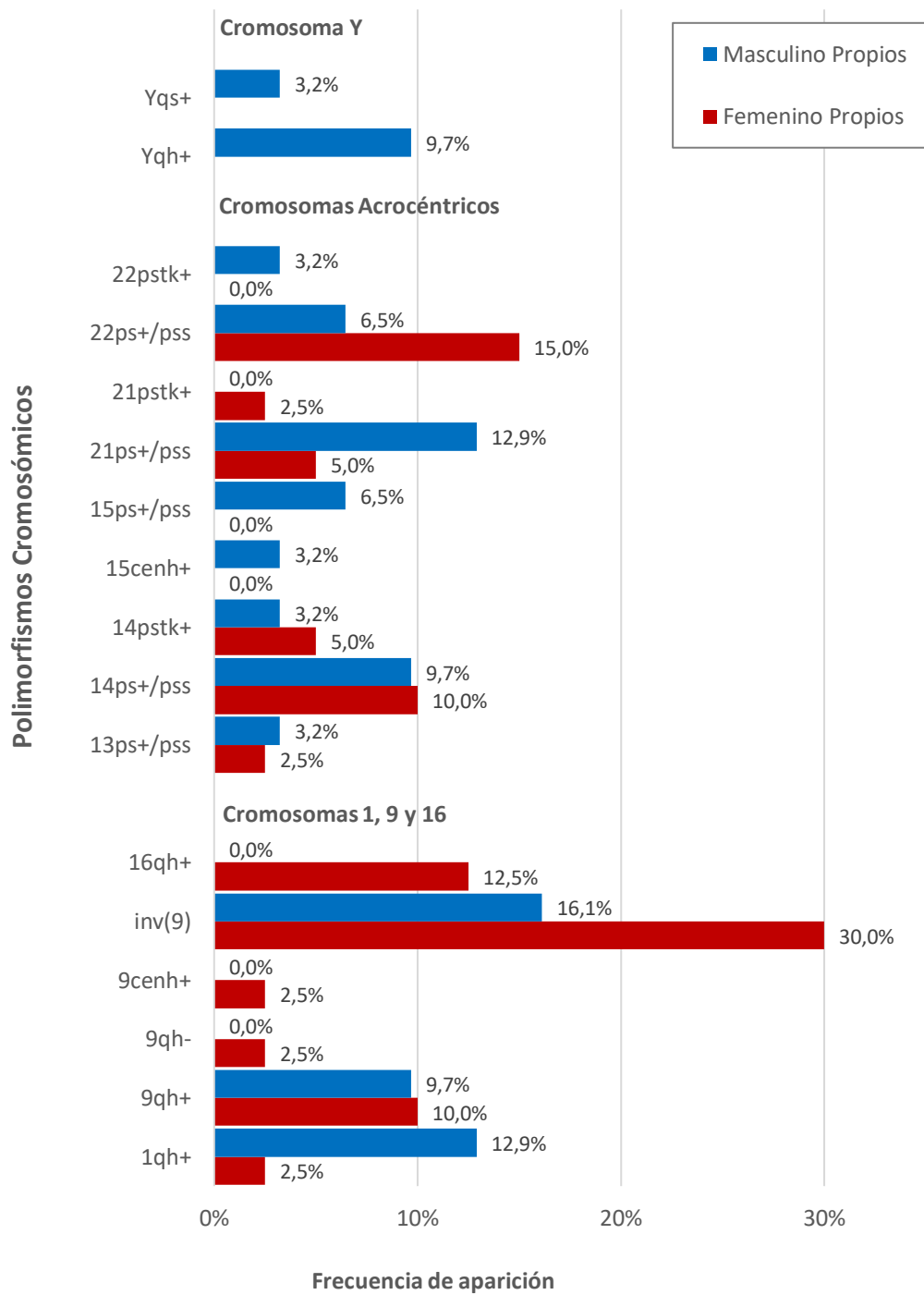
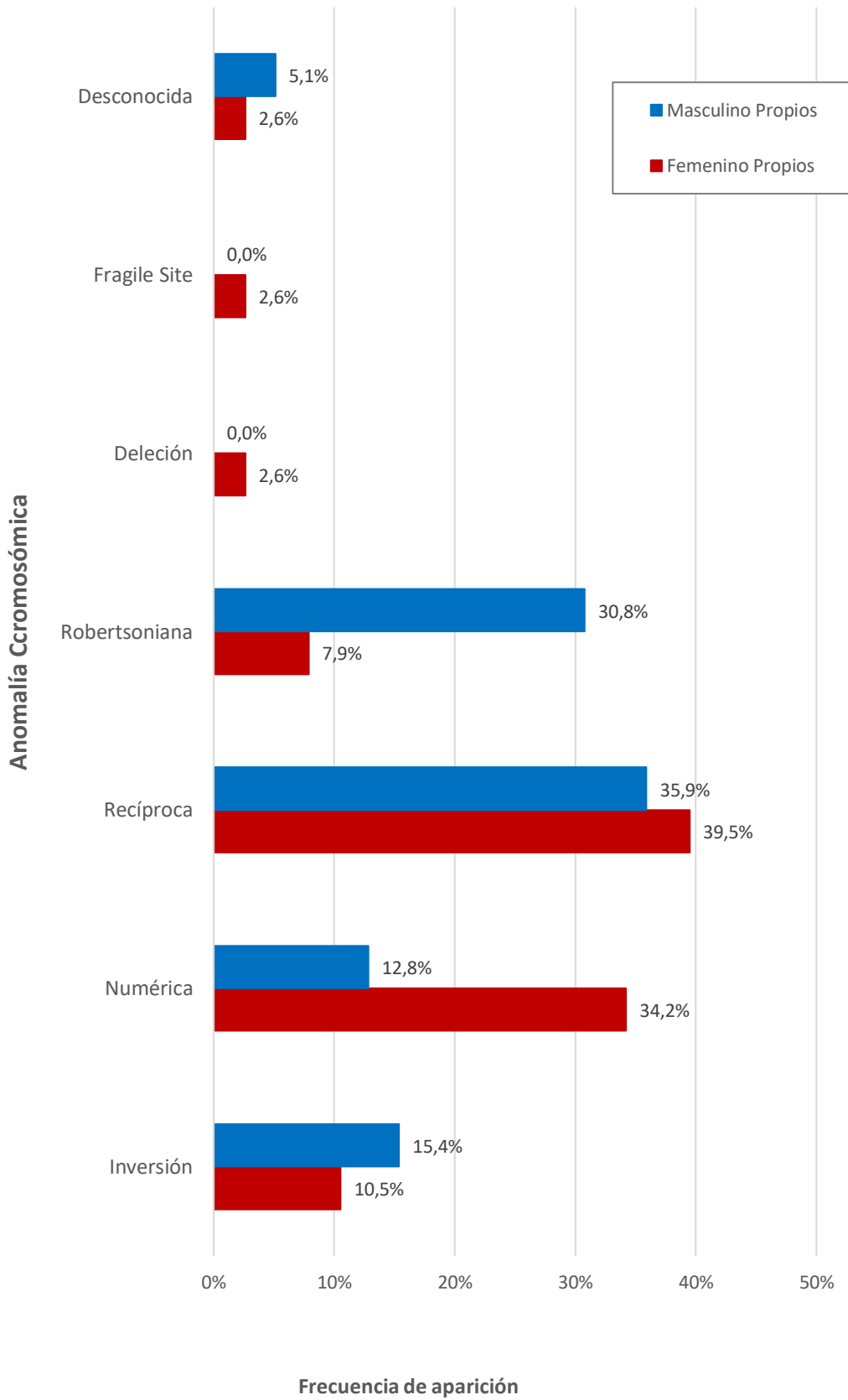


Figura VII. Frecuencia del tipo de polimorfismo cromosómico por sexo en ciclos realizados con gametos propios



cenh+	Aumento de longitud de la heterocromatina centromérica
inv	Inversiones pericéntricas
ps+/pss	Aumento o duplicación de satélites en el brazo corto
pstk+	Aumento en la longitud de los stalks en el brazo corto
qh+	Aumento de longitud de la heterocromatina en el brazo largo
qh-	Disminución de la longitud de la heterocromatina del brazo largo
qs+	Satélites en el brazo largo

Figura VIII. Frecuencia de las anomalías cromosómicas por cromosoma en ciclos realizados con gametos propios



Por su parte, las anomalías cromosómicas se encontraron presentes en un 5,5% de las parejas, presentándose con una frecuencia similar entre sexos (hombres: 2,8% y mujeres: 2,7%). En la **Figura VIII** se presentan las frecuencias observadas de los diferentes tipos de anomalías cromosómicas. Se puede observar que existe una distribución de frecuencias diferente entre hombres y mujeres. En el caso de las mujeres, las anomalías numéricas y las translocaciones recíprocas fueron las más frecuentes, mientras que en los hombres fueron las translocaciones recíprocas y las translocaciones robertsonianas. En el caso de tres individuos (una mujer y dos hombres) el análisis cromosómico solo reportaba que el cariotipo era anormal sin especificar el tipo de alteración cromosómica que presentaba el individuo. Estos casos son los reportados como “Desconocida”. En el Anexo III se encuentran las anomalías cromosómicas reportadas en los análisis de cariotipo realizados en la población de estudio y la frecuencia de aparición por sexo.

1.3 Clasificación de la cohorte de recién nacidos

Para evaluar el efecto que ejerce la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas sobre los tratamientos de reproducción asistida, la gestación y los datos perinatales, la población fue clasificada según la presencia o ausencia de estas variantes en cada uno de los progenitores. A continuación, se presentan los grupos en que fue categorizada la población:

Tabla III. Clasificación de los recién nacidos según el cariotipo de los progenitores en ciclos con gametos propios

Grupo Control	Número de RNVs
Grupo I	
Ambos progenitores con cariotipo normal	1.253
Grupos Experimentales:	
Grupo II	
Mujer portadora de Polimorfismo Cromosómico	37
Grupo III:	
Mujer portadora de Anomalía Cromosómica	38
Grupo IV	
Hombre portador de Polimorfismo cromosómico	29
Grupo V:	
Hombre portador de Anomalía Cromosómica	39

1.4 Características basales de la población de estudio

1.4.1 Características maternas basales

Las características basales de la población de mujeres del grupo control y de los grupos experimentales se presentan en la **Tabla IV**.

Tabla IV. Características basales maternas en ciclos realizados con gametos propios

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	P
Edad (años)					
37,6 ± 3,3	38,3 ± 3,9	35,1 ± 4,3*	37,4 ± 4,9	35,1 ± 3,4*	<0,0001
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)					
23,0 ± 3,6	22,1 ± 2,7	23,2 ± 4,4	22,3 ± 1,3	23,4 ± 5,3	0,9111
Años de Esterilidad (años)					
2,6 ± 1,8	2,3 ± 1,2	2,6 ± 1,9	3,3 ± 3,4	2,6 ± 1,5	0,9533
Hormona Antimülleriana (ng/ml)					
2,1 ± 2,3	2,4 ± 2,5	2,3 ± 2,4	1,2 ± 1,6	1,0 ± 1,7	0,0624
Recuento de Folículos Antrales (n)					
13,4 ± 7,4	9,6 ± 4,3	16,4 ± 8,2	13,9 ± 9,9	20,2 ± 8,9*	0,0001
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				
Los valores se representan como la media ± DE					
Valor de significación estadística: p<0,05					
* presenta significación estadística con el grupo control					

La edad materna media fue de 37,5 ± 3,5 años. Al comparar el grupo control con el grupo de portadores, se alcanzó significación estadística entre ellos (p<0,0001), demostrándose diferencia significativa frente al grupo control para el Grupo III (p=0,0002) y Grupo V (p<0,0001), pero no para los grupos II (p=0,6403) y IV (p>0,9999).

El recuento de folículos antrales medio fue 13,5 ± 7,5, con diferencia significativa entre el grupo control y los grupos experimentales (p=0,0001). Los análisis posteriores demostraron significación estadística para el Grupo V (p=0,0015), pero no para los grupos II, III y IV (p=0,0602, p=0,1893 y p>0,9999, respectivamente).

En el caso del IMC, los años de esterilidad y los niveles de hormona antimülleriana, no se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control ($p > 0,05$).

1.4.2 Características seminales

Las características seminales basales de la población de hombres en el grupo control y los grupos experimentales se presentan en la **Tabla V**.

Tabla V. Características seminales basales en ciclos realizados con gametos propios

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	p
Volumen Fresco (ml)					
2,9 ± 1,5	2,9 ± 1,6	3,1 ± 1,4	2,8 ± 1,5	2,4 ± 1,3	0,2687
Concentración (millón spz/ml)					
42,0 ± 36,3	42,1 ± 33,3	52,2 ± 40,1	33,9 ± 34,8	27,9 ± 35,4*	0,0050
Espermatozoides Totales (millón spz)					
117,2 ± 114,3	129,3 ± 133,4	135,3 ± 99,0	95,3 ± 107,9	69,8 ± 105,0*	0,0006
Espermatozoides Móviles Progresivos a+b (%)					
39,1 ± 18,6	37,4 ± 18,2	45,0 ± 16,7	32,7 ± 22,3	32,8 ± 23,1	0,0454
Espermatozoides Móviles no Progresivos (%)					
10,5 ± 7,4	9,0 ± 5,1	11,1 ± 7,0	16,5 ± 23,3	9,3 ± 6,4	0,6541
Espermatozoides Inmóviles (%)					
50,5 ± 19,8	53,7 ± 18,9	44,0 ± 16,9	50,8 ± 26,4	58,1 ± 25,2	0,0372
Espermatozoides Progresivos Totales (millón spz)					
54,7 ± 65,0	61,8 ± 72,4	65,2 ± 49,2	47,2 ± 64,2	34,2 ± 52,8*	0,0020
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos				
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos				
Los valores se representan como la media ± DE					
Valor de significación estadística: $p < 0,05$					
* presenta significación estadística con el grupo control					

La concentración media del semen fresco fue de $41,8 \pm 36,3$ millones de espermatozoides/ml (mínimo: 0; máximo: 300), encontrándose diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales ($p= 0,0050$). Esta diferencia fue significativa para el Grupo V ($p= 0,0061$) pero no para los grupos II, III y IV ($p > 0,9999$, $p= 0,4943$ y $p= 0,5479$, respectivamente).

La media del total de espermatozoides en el eyaculado fue $116,2 \pm 114,3$ millones de espermatozoides/ml (mínimo: 0; máximo: 805), alcanzando significación estadística entre los grupos ($p= 0,0006$). Esta diferencia se mantuvo para el grupo V ($p= 0,0018$), pero no para los grupos II, III y IV ($p > 0,9999$, $p= 0,9209$ y $p > 0,9999$, respectivamente).

La media observada para el total de espermatozoides progresivos fue $54,5 \pm 64,5$ millones de espermatozoides, alcanzándose significación estadística entre grupos ($p= 0,0020$). Esta diferencia se mantuvo para el Grupo V ($p= 0,0238$), pero no fue alcanzada con los grupos II, III y IV ($p > 0,9999$, $p= 0,3454$ y $p= 0,9609$, respectivamente)

La movilidad espermática mostró diferencias significativas para los espermatozoides móviles progresivos ($p=0,0454$) y los espermatozoides inmóviles ($p=0,0372$), pero no para los espermatozoides no progresivos ($p=0,6541$). No se alcanzó diferencia significativa para ningún grupo al hacer los análisis post-hoc (Móviles progresivos: Grupo II $>0,999$, Grupo III: $p= 0,4639$, Grupo IV: $p > 0,9999$, Grupo V: $p=0,827$; Inmóviles: Grupo II $>0,999$, Grupo III: $p= 0,3021$, Grupo IV: $p > 0,9999$, Grupo V: $p=0,4905$).

Por su parte, las características del semen capacitado se encuentran en la **Tabla VI**.

No se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales para la concentración media del semen capacitado, la media del total de espermatozoides capacitados o para el total de espermatozoides progresivos.

La movilidad espermática mostró diferencias significativas para los espermatozoides móviles progresivos y los inmóviles, pero no para los no progresivos. Sin embargo, esta diferencia no se mantuvo al realizar la comparación post-hoc de cada grupo (Móviles progresivos: Grupo II $>0,999$, Grupo III: $p > 0,999$, Grupo IV: $p > 0,9999$, Grupo V: $p=0,2025$; Inmóviles: Grupo II $=0,7534$, Grupo III: $p= 0,2704$, Grupo IV: $p=0,3866$, Grupo V: $p=0,7090$).

Tabla VI. Características del semen capacitado en ciclos realizados con gametos propios

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	p
Concentración (millones spz/ml)					
10,3 ± 19,3	8,8 ± 11,6	10,3 ± 19,7	5,5 ± 5,6	8,5 ± 17,9	0,4677
Espermatozoides Totales (millón spz)					
3,9 ± 8,8	3,8 ± 4,7	4,0 ± 6,7	3,0 ± 3,7	3,1 ± 6,0	0,3168
Espermatozoides Móviles Progresivos a+b (%)					
83,0 ± 22,5	78,5 ± 26,2	88,0 ± 17,4	71,7 ± 31,5	71,4 ± 30,7	0,0238
Espermatozoides Móviles no Progresivos (%)					
4,8 ± 5,5	4,3 ± 3,9	4,4 ± 3,7	4,0 ± 4,2	6,2 ± 5,1	0,2216
Espermatozoides Inmóviles (%)					
12,4 ± 21,4	17,2 ± 25,6	7,6 ± 17,2	24,5 ± 30,9	22,9 ± 29,6	0,0034
Espermatozoides Progresivos Totales (millón spz)					
3,3 ± 6,5	3,3 ± 4,4	3,7 ± 6,3	2,4 ± 3,5	2,5 ± 4,9	0,2609
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				
Los valores se representan como la media ± DE					
Valor de significación estadística: p<0,05					
* presenta significación estadística con el grupo control					

1.5 Resultados del ciclo de Reproducción Asistida

1.5.1 Características generales de la estimulación ovárica

Las características generales de la estimulación ovárica se encuentran en la **Tabla VII**. No se encontraron diferencias significativas para los días de estimulación, las dosis de FSH y hMG administradas, o los niveles de estradiol y progesterona el día de la administración de la hCG.

El número de ovocitos aspirados y el número de ovocitos MII alcanzaron significación estadística para el Grupo V en comparación con el grupo control ($p= 0,0264$ y $p= 0,0060$, respectivamente), mientras que en los otros grupos no se observó esta diferencia.

Tabla VII. Características de la estimulación ovárica en ciclos realizados con gametos propios

Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V	p
Días de estimulación (días)					
10,8 ± 1,8	10,7 ± 1,6	10,9 ± 2,4	10,9 ± 2,0	11,0 ± 1,6	0,9172
Dosis FSH (UI)					
1846 ± 596	1861 ± 559	1697 ± 579	1857 ± 489	1874 ± 631	0,6202
Dosis hMG (UI)					
1078 ± 570	1260 ± 669	987 ± 554	1108 ± 549	1250 ± 910	0,3000
Niveles de E2 día hCG (pg/ml)					
2573 ± 1477	2303 ± 1277	2060 ± 908	2167 ± 815	2195 ± 767	0,4616
P4 día hCG (ng/ml)					
0,77 ± 0,82	0,81 ± 0,50	0,62 ± 0,30	0,82 ± 0,80	0,78 ± 0,55	0,8998
Ovocitos Aspirados (n)					
13,3 ± 7,4	13,0 ± 6,8	15,4 ± 8,1	16,4 ± 9,0	17,1 ± 8,4*	0,0167
Ovocitos MII (n)					
10,7 ± 6,0	10,6 ± 5,7	12,1 ± 5,2	12,3 ± 6,6	14,2 ± 6,9*	0,0050
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				
UI: Unidades Internacionales; pg/ml: Picogramos por mililitro; ng/ml: Nanogramos por mililitro					
Los valores se presentan como la media ± DE. Valor de significación estadística: $p < 0,05$.					
* presenta significación estadística con el grupo control					

El número de ovocitos aspirados y el número de ovocitos MII alcanzaron significación estadística para el Grupo V en comparación con el grupo control ($p= 0,0264$ y $p= 0,0060$, respectivamente), mientras que en los otros grupos no se observó esta diferencia.

1.5.2 Tasa de Fecundación

En la **Tabla VIII** se presentan el número de ovocitos al que se les realizó ICSI y el número de ovocitos fecundados por grupo.

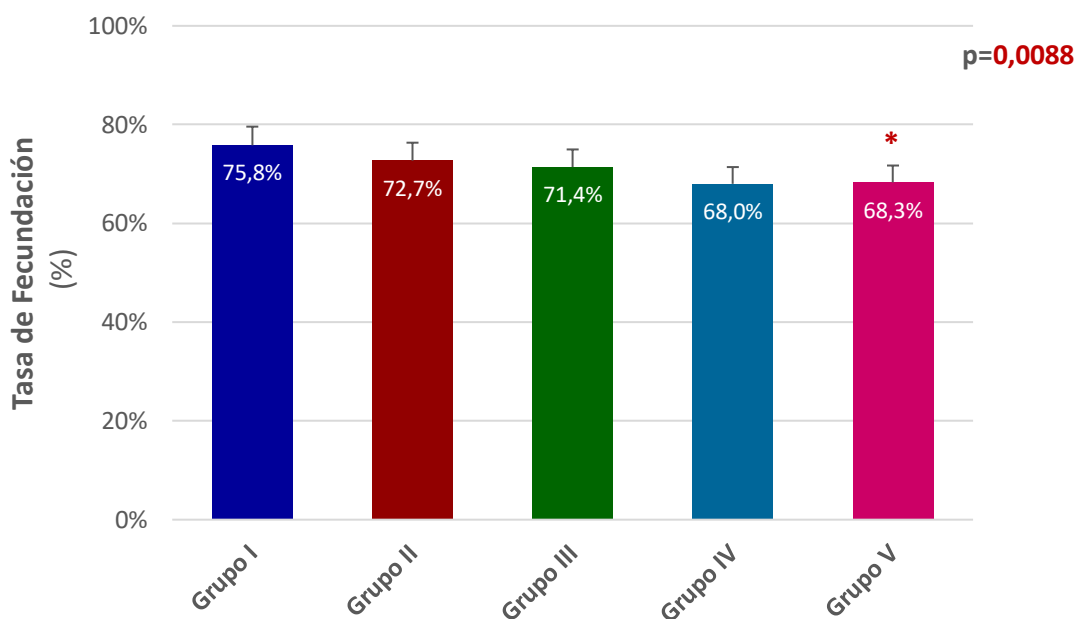
Tabla VIII. Número de ovocitos microinyectados y fecundados en ciclos realizados con gametos propios

Total	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV	Grupo V
Ovocitos Microinyectados (n)					
15.110	13.377	391	461	356	525
Ovocitos fecundados (n)					
11.225	9.988	280	333	240	384
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos				
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				

La tasa de fecundación general fue $75,2 \pm 17,5$, encontrándose en un rango entre 14% y 100%. Se alcanzaron diferencias significativas entre grupos ($p= 0,0088$), manteniéndose esta diferencia estadística en los análisis post-hoc en el Grupo V ($p= 0,0329$), pero no para el resto de los grupos experimentales (Grupo II: $p>0,9999$, Grupo III: $p=0,4501$ y Grupo IV: $p=0,1702$). **Figura IX.**

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,0023$), presentando el grupo portador de anomalías cromosómicas una diferencia significativa con respecto al grupo control ($p=0,0098$), pero no el grupo portador de polimorfismos cromosómicos ($p=0,1286$).

Figura IX. Tasa de fecundación en ciclos realizados con gametos propios



Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
Valor de significación estadística: p<0,05	

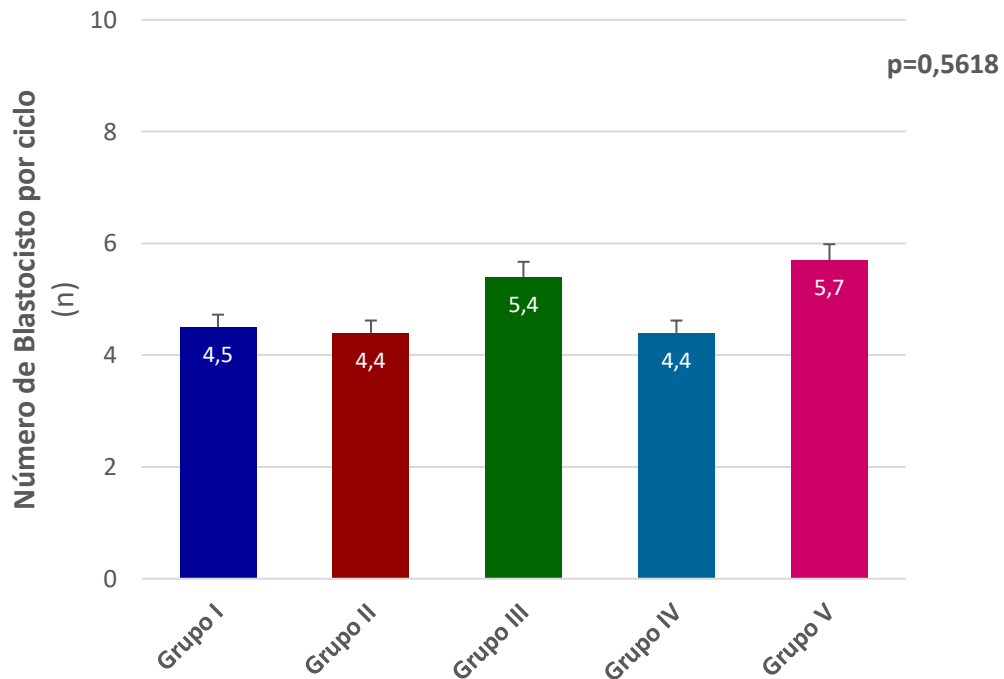
1.5.3 Tasa de desarrollo a blastocisto

El número total de blastocistos de buena calidad a los que se le realizó la biopsia de trofoectodermo en ciclos realizados con gametos propios se presenta en la **Tabla IX**.

Tabla IX. Embriones analizados por PGT en ciclos realizados con gametos propios

Total	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo III	Grupo IV
Número de blastocistos analizados (n)					
6.396	5.695	163	198	128	212
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos				
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos				

Figura X. Media de blastocistos en ciclos realizados con gametos propios



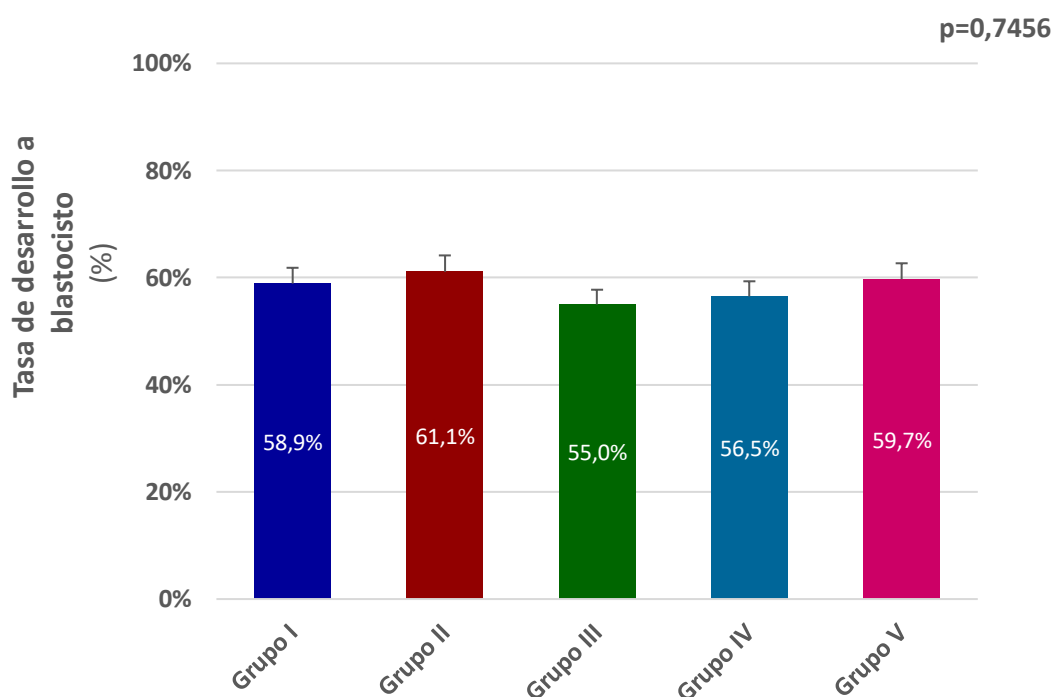
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

La media de blastocistos analizados por ciclo fue $4,7 \pm 3,1$, sin que se alcanzara diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,5618$). **Figura X**

En el caso de la tasa de desarrollo a blastocisto (número de blastocistos/número de ovocitos fecundados correctamente), se obtuvo una media de $58,8 \pm 23,9\%$, sin que ésta presentara diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,7456$). **Figura XI.**

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p = 0,9037$).

Figura XI. Tasa de desarrollo a blastocisto en ciclos realizados con gametos propios



Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

1.5.4 Número de embriones anormales

El número total de blastocistos clasificados como euploides se encuentra en la **Tabla X**.

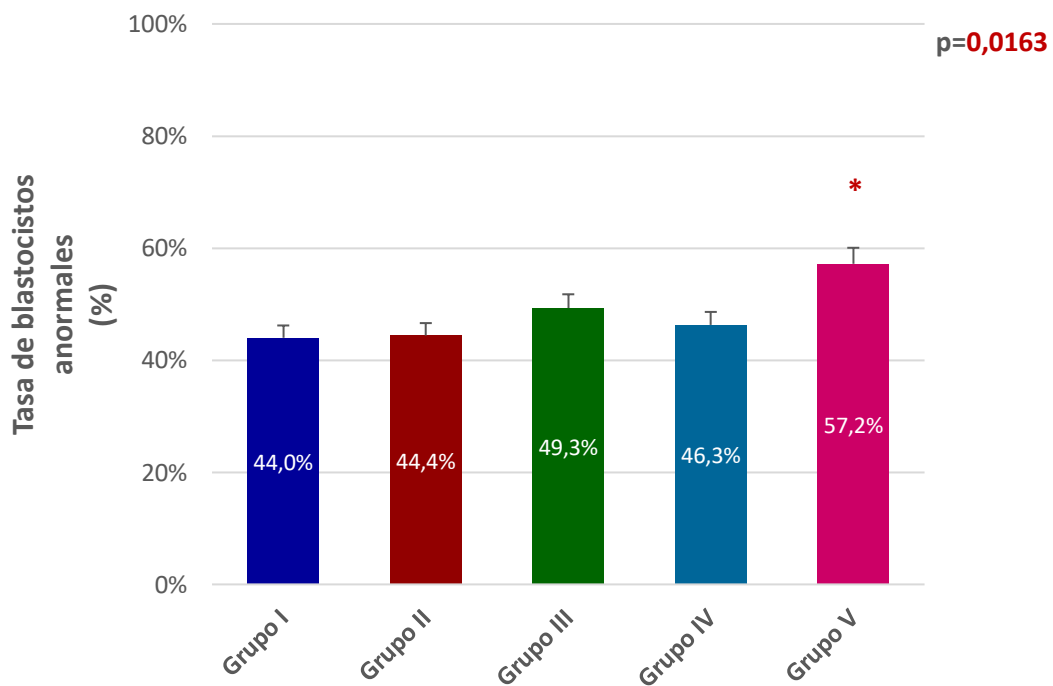
Tabla X. Número de embriones euploides en ciclos realizados con gametos propios

Total	Control	Grupo II	Grupo III	Grupo III	Grupo IV
Número de blastocistos euploides (n)					
3.062	2.755	79	80	60	88
Grupo I:	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo II:	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo III:	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IV:	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo V:	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				

Las tasas de embriones anormales alcanzaron niveles significativamente más altos en los portadores de polimorfismos y anomalías cromosómicas con respecto al grupo control ($p=0,0163$), manteniéndose esta diferencia estadística en los análisis post-hoc en el Grupo V ($p=0,0103$), pero no para el resto de los grupos experimentales (Grupo II: $p>0,9999$, Grupo III: $p>0,9999$ y Grupo IV: $p>0,9999$). **Figura XII.**

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,0073$). Las parejas portadoras de anomalías cromosómicas presentaron una tasa de embriones anormales mayor que la del grupo control. Esto no se observa en las parejas portadoras de polimorfismos cromosómicos

Figura XII. Tasa de embriones anormales en ciclos realizados con gametos propios



Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas

Valor de significación estadística: $p<0,05$

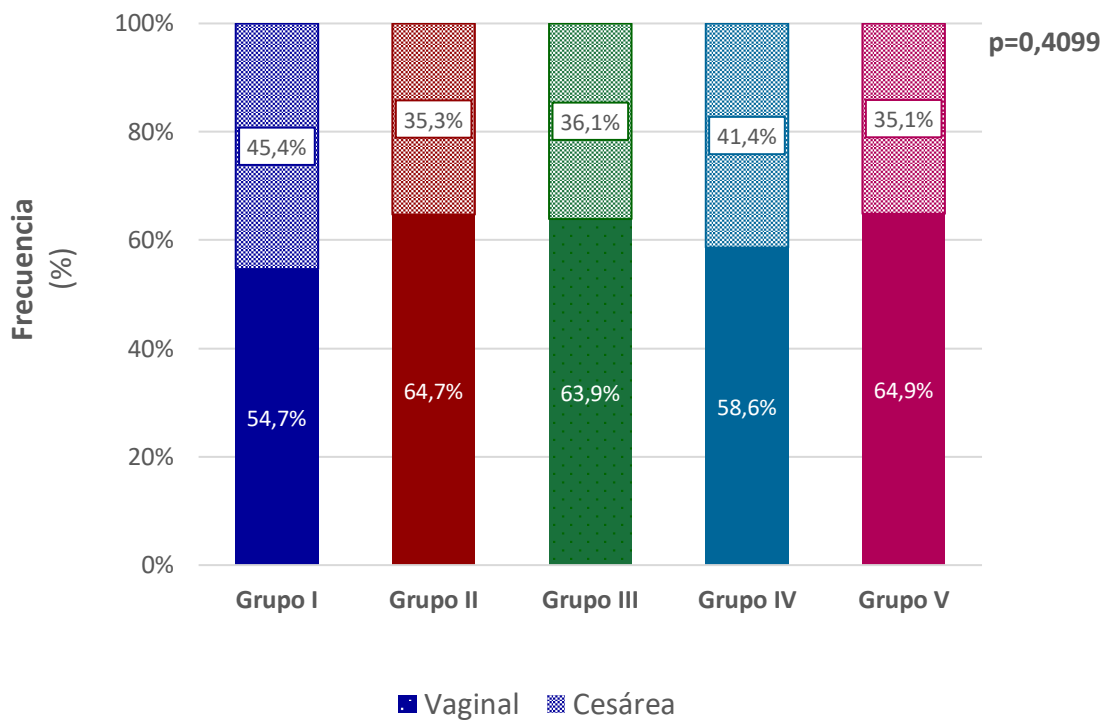
* presenta significación estadística con el grupo control

1.6 Características perinatales y datos gestacionales de los recién nacidos

1.6.1 Tipo de Parto

Los partos fueron realizados por vía vaginal en 55,5% y por cesárea en 44,5% de los casos. Al comparar los grupos experimentales con el control no se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres portadoras de polimorfismos o anomalías cromosómicas y el grupo control ($p=0,4099$). **Figura XIII**

Figura XIII. Frecuencia de partos vaginales y cesáreas en ciclos realizados con gametos propios



Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

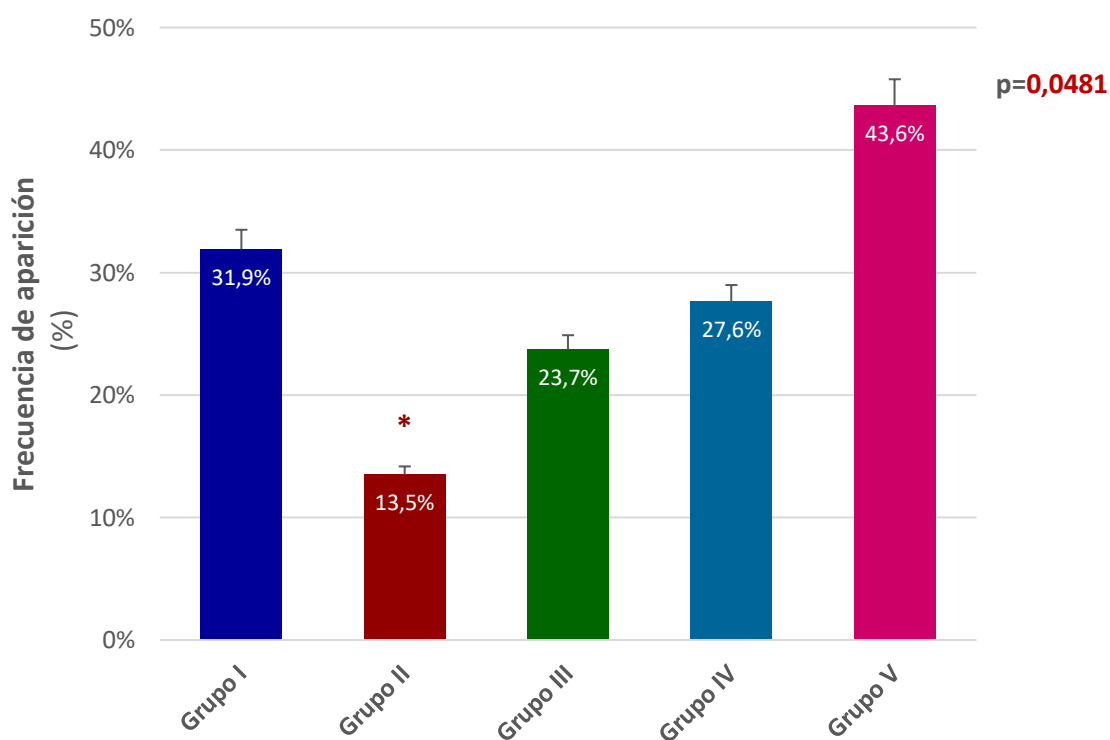
1.6.2 Complicaciones del período perinatal presentadas por los recién nacidos

Las complicaciones perinatales se reportaron en el 31,5% de los recién nacidos, las cuales fueron catalogadas según el Capítulo 16 “*Ciertas afecciones originadas en el período perinatal (P00-P96)*” de la clasificación ICD-10.

La frecuencia reportada de complicaciones perinatales alcanzó niveles significativos entre los grupos experimentales y el grupo control ($p=0,0481$). Al analizar cada grupo de portadores por separado, esta diferencia estadística se mantuvo en el Grupo II ($p=0,0184$), pero no para los Grupos III, IV y V ($p= 0,3761$, $p=0,6915$ y $p=0,1628$, respectivamente). **Figura XIV.**

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,0406$).

Figura XIV. Recién nacidos afectados por complicaciones perinatales en ciclos realizados con gametos propios



Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos

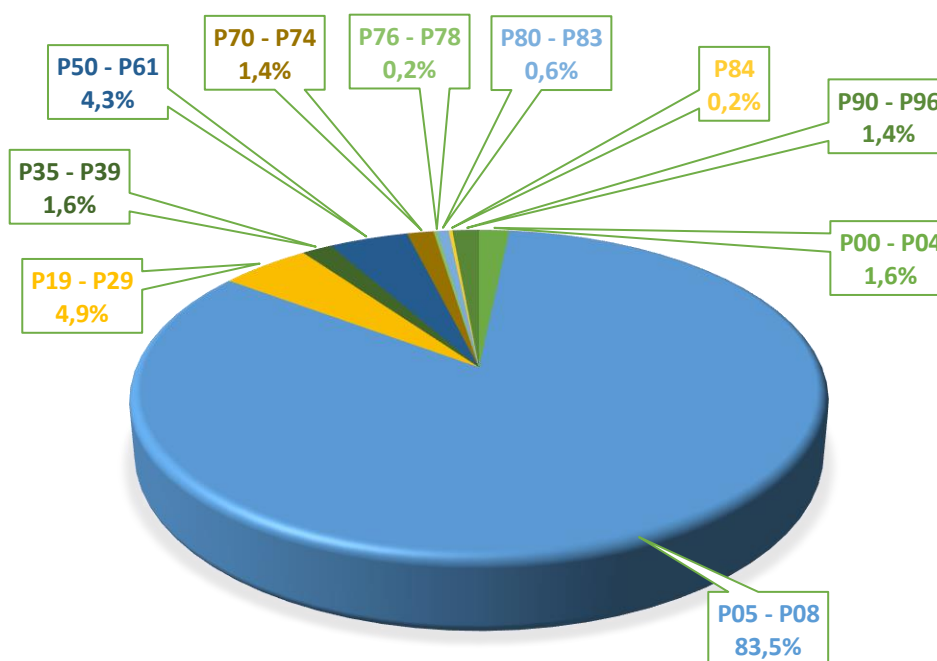
Valor de significación estadística: $p<0,05$

* presenta significación estadística con el grupo control

Al analizar las complicaciones perinatales por categorías ICD-10 (**Figura XV**), se puede observar lo siguiente:

- ✓ Las complicaciones relacionadas con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (P05-P08) representaron la gran mayoría de las complicaciones reportadas (83,5%).
- ✓ No se observan diferencias significativas en la frecuencia de las complicaciones entre los grupos experimentales y el grupo control para ninguna de las categorías ICD-10 ($p=0,7707$).
- ✓ En aquellos recién nacidos que reportaron complicaciones, el 9,3% reportó haber sufrido dos o más complicaciones. El grupo control presentó una frecuencia mayor de recién nacidos con dos o más complicaciones, sin representar una diferencia significativa (Grupo I: 10,0% vs Grupo II-V: 2,56%; $p= 0,1568$).

Figura XV. Frecuencia de aparición de complicaciones perinatales en ciclos realizados con gametos propios



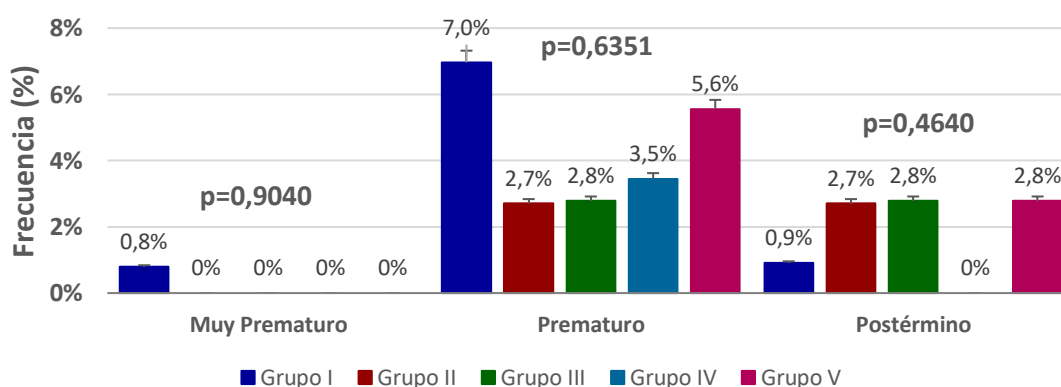
P00 - P04	Factores maternos y complicaciones del embarazo, trabajo de parto y parto
P05 - P08	Relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal
P19 - P29	Trastornos Respiratorios y Cardiovasculares
P35 - P39	Infecciones
P50 - P61	Trastornos Hemorrágicos y Hematológicos
P70 - P74	Trastornos endocrinos y metabólicos transitorios
P76 - P78	Trastornos Aparato Digestivo
P80 - P83	Alteraciones de la piel, los anejos y regulación de la temperatura
P84	Otros problemas del recién nacido
P90 - P96	Otros trastornos originados en el período perinatal

1.6.3 Edad gestacional

Para la clasificación de la duración de la gestación se utilizó el número de semanas de embarazo, clasificando los recién nacidos en: Muy Prematuro (<32 semanas), Prematuro (<37 semanas), a Término (entre 37 y 42 semanas) y Postérmino (>42 semanas). Los resultados se encuentran en la **Figura XVI**:

- ✓ De todos los recién nacidos, 6,6% nacieron pretérmino. No se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los experimentales ($p= 0,6351$). Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,3143$).
- ✓ 0,7% de los recién nacidos fueron clasificados como Muy Prematuros, todos del Grupo I. No hubo diferencias estadísticas con los grupos experimentales ($p=0,9040$). Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,5952$).
- ✓ 1,0% de los recién nacidos nacieron postérmino. No se alcanzaron diferencias significativas entre los grupos ($p= 0,4640$). Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,3027$).

Figura XVI. Edad Gestacional al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios



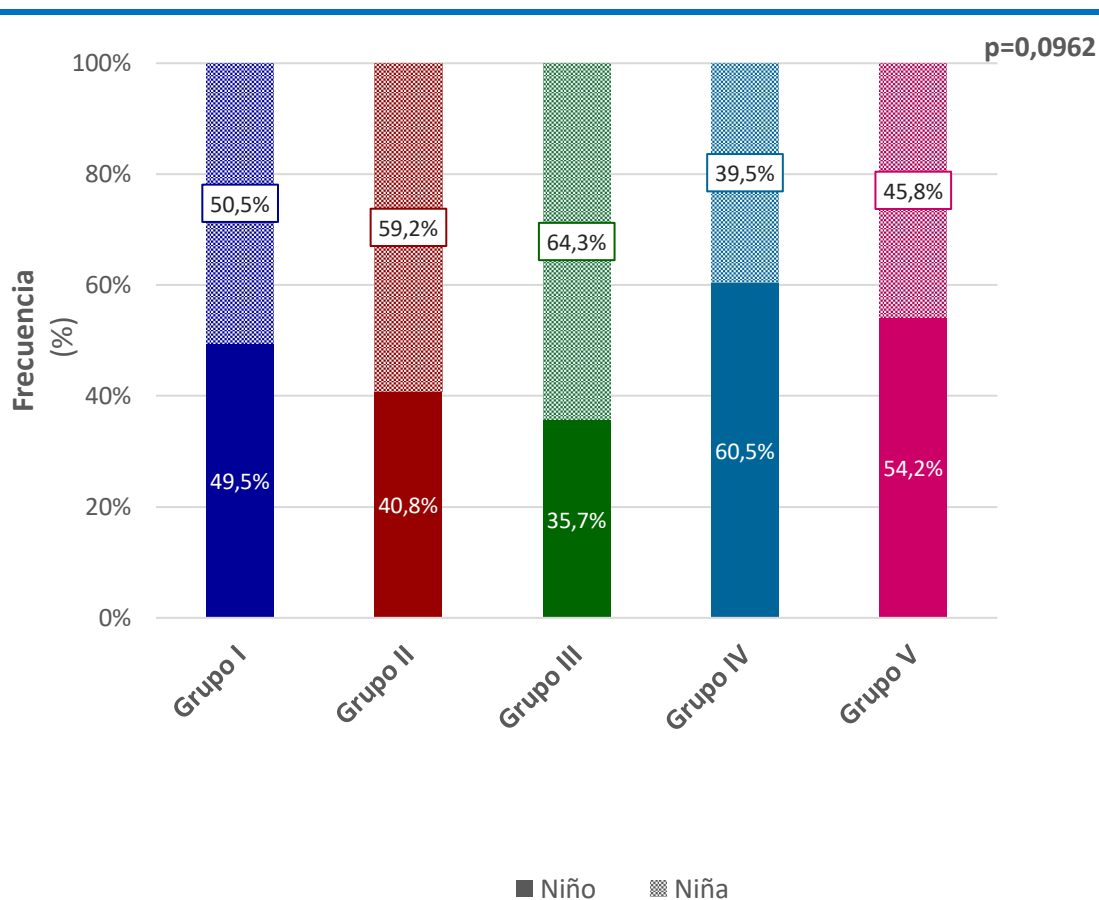
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
Muy Prematuro	<32 semanas de gestación
Prematuro	<37 semanas de gestación
Postérmino	>42 semanas de gestación
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

1.6.4 Sexo de los recién nacidos

El 50,79% de los RNVs fueron niñas y el 49,21% fueron varones (ratio varón/mujer: 0,97). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales ($p=0,0962$). **Figura XVII.**

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,8046$).

Figura XVII. Proporción de sexo de los recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios



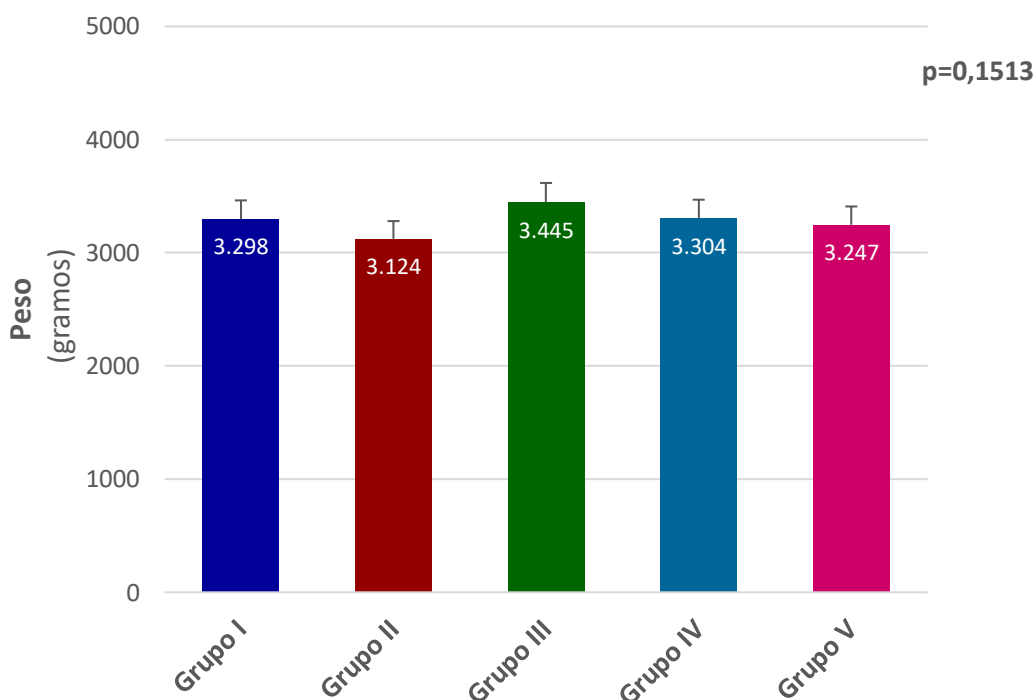
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p<0,05$	

1.6.5 Peso de los recién nacidos

La media de peso de los recién nacidos fue de 3.295 ± 493 gramos, encontrándose un mínimo de 1.094 gramos y un máximo de 5.100 gramos (**Figura XVIII**). Al comparar el grupo control con los grupos experimentales, no se encontraron diferencias significativas entre ellos ($p= 0,1513$).

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,3336$).

Figura XVIII. Peso medio de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios



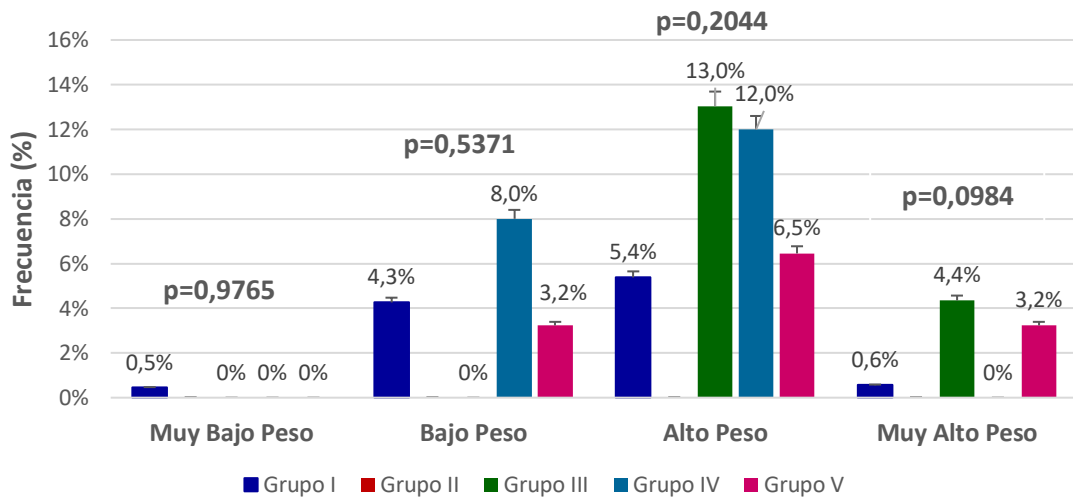
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

Se reportaron 0,4% recién nacidos con muy bajo peso al nacer, 4,1% con bajo peso al nacer, 5,6% con alto peso al nacer y 0,7% con muy alto peso al nacer. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales para ninguna de estas categorías ($p=9765$, $p = 0,5371$, $p=0,2044$ y $p= 0,0984$, respectivamente). **Figura XIX.**

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas (Muy Bajo Peso: $p=0,7913$; Bajo Peso: $p=0,3126$; Alto Peso: $p=0,5254$; Muy Alto Peso: $p=0,2850$).

Figura XIX. Frecuencia de las categorías de peso en ciclos realizados con gametos propios



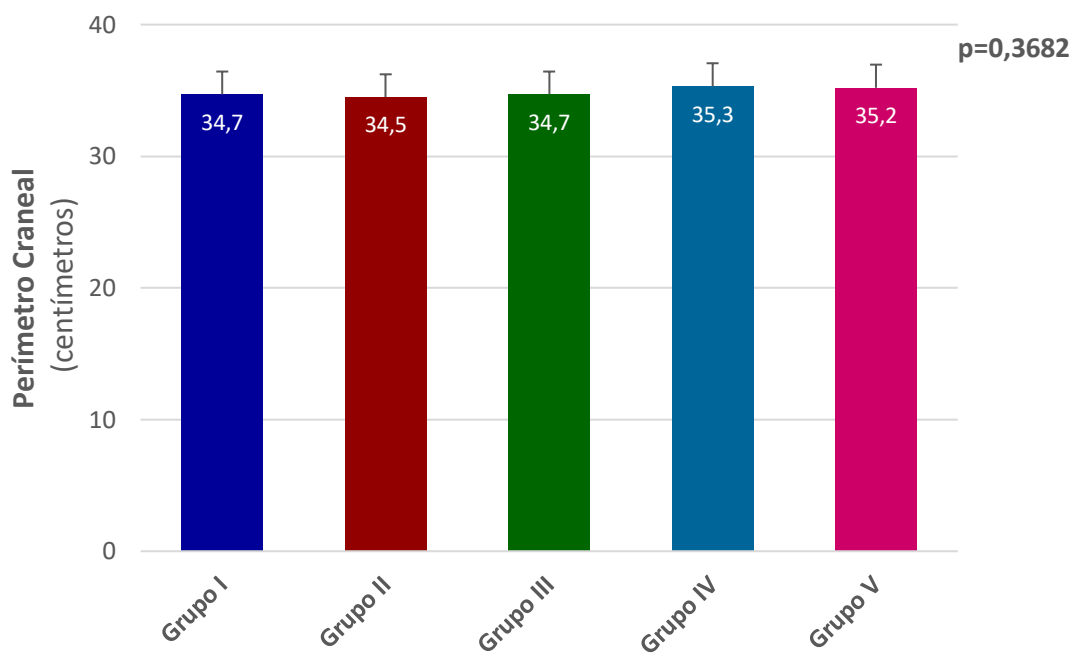
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
Muy Bajo Peso	Peso menor a 1500 g al nacer
Bajo Peso	Peso menor a 2500 g al nacer
Alto Peso	Peso mayor a 4000 g al nacer
Muy Alto Peso	Peso mayor a 4500 g al nacer
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

1.6.6 Perímetro Craneal

La media del perímetro craneal fue de $34,7 \pm 1,7$ cm, con un mínimo de 25 cm y un máximo de 40 cm. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales ($p= 0,3682$). **Figura XX.**

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,4740$).

Figura XX. Perímetro craneal de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios



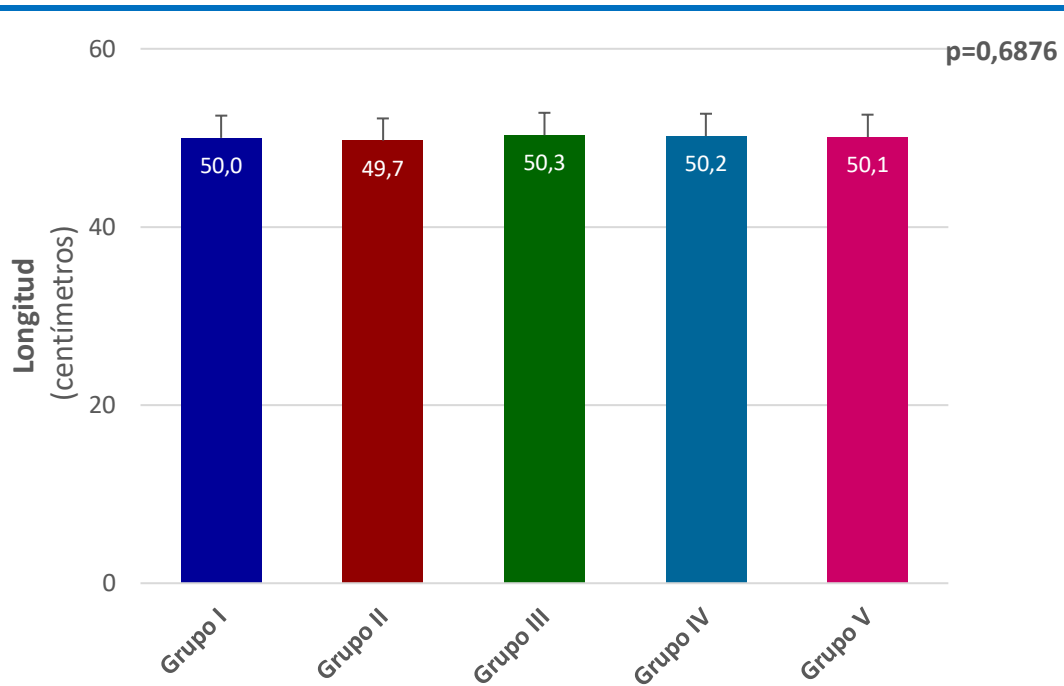
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

1.6.7 Longitud de los recién nacidos

La longitud media de los recién nacidos fue $50,0 \pm 2,4$ cm, con una longitud mínima de 38 cm y una longitud máxima de 58 cm. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales ($p= 0,6876$). **Figura XXI.**

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,6033$).

Figura XXI. Longitud de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con gametos propios



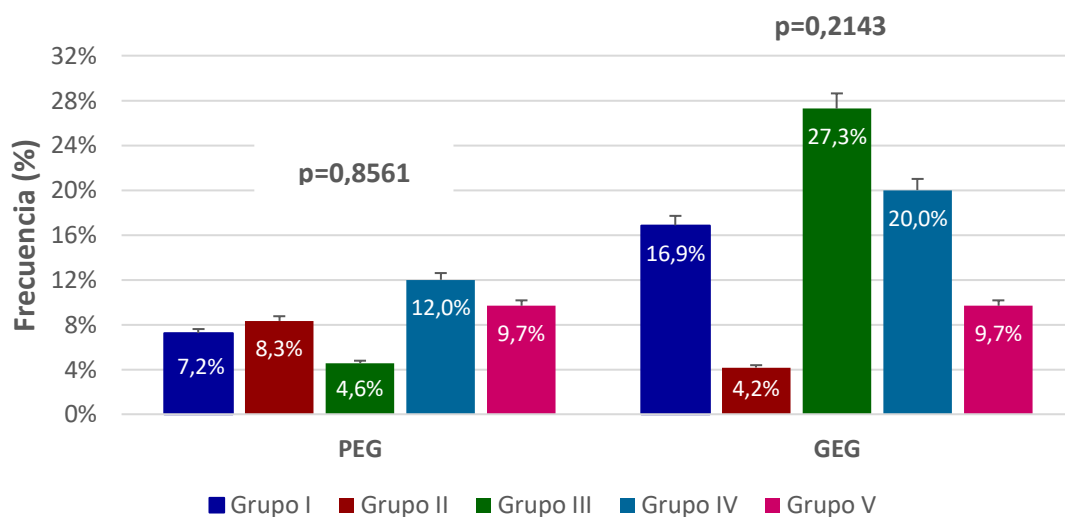
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas

Valor de significación estadística: $p < 0,05$

1.6.8 Peso y talla para edad gestacional

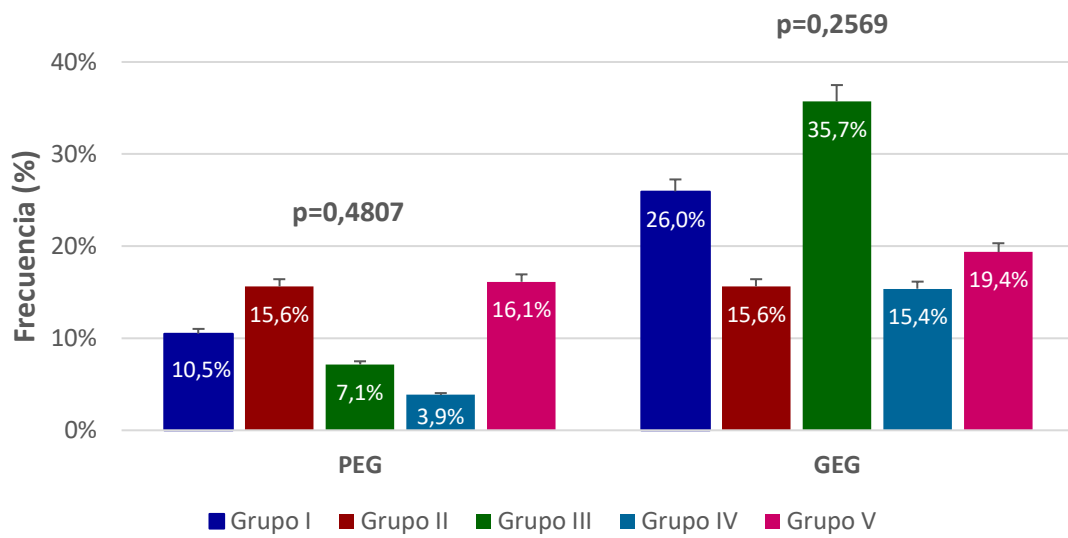
En cuando al tamaño de los recién nacidos para su edad gestacional, los resultados se presentan en la Figuras XXII y XXIII. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales con relación a los recién nacidos que presentaron bajo peso al nacer para su edad gestacional, al ser analizados por peso o por talla ($p= 0,8561$ y $p= 0,9444$, respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias significativas al analizar a los recién nacidos grandes para su edad gestacional por peso o por talla ($p= 0,2143$ y $p= 0,1982$, respectivamente). Resultados similares se obtuvieron al agrupar a los portadores de polimorfismos y anomalías cromosómicas (PEG-peso: $p=0,7420$; PEG-talla: $p=0,9444$; GEG-peso: $0,6989$; GEG-talla: $p=0,1982$)

Figura XXII. Edad gestacional por peso de los recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios



Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
PEG	Pequeño para edad gestacional
GEG	Grande para edad gestacional
Valor de significación estadística: $p<0,05$	

Figura XXIII. Edad gestacional por talla de los recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios



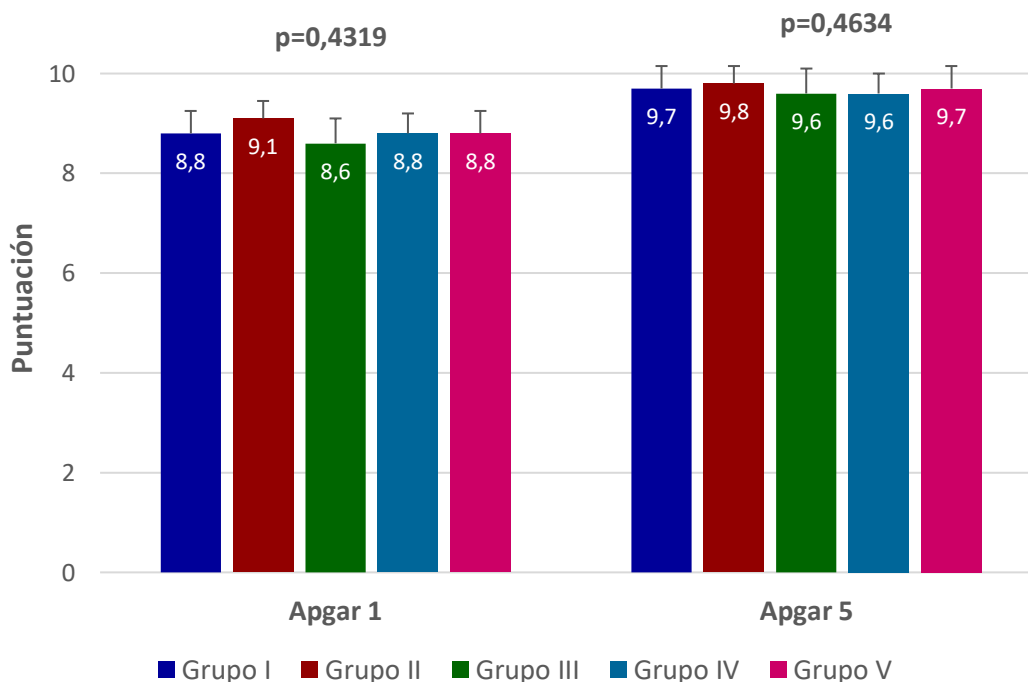
Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
PEG	Pequeño para edad gestacional
GEG	Grande para edad gestacional
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

1.6.9 Test de Apgar

En cuanto a la prueba de Apgar, la puntuación media al primer minuto de vida fue de $8,8 \pm 0,9$, y al minuto cinco de vida fue de $9,7 \pm 0,6$. No se alcanzaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales para ninguno de los dos momentos en que se realizó la valoración (Apgar 1: $p=0,4319$ y Apgar 5: $p=0,4634$). Lo mismo se observa al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas (Apgar 1: $p=0,2595$ y Apgar 5: $p=0,3514$).

Tampoco se observaron diferencias en la proporción de recién nacidos con una puntuación menor a 7 a tanto al minuto 1 como al minuto 5 para ninguno de los grupos ($p=0,5058$ y $p>0,9999$, respectivamente)

Figura XXIV. Puntuación del Test de Apgar al 1º y 5º minuto de vida en ciclos realizados con gametos propios



Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p<0,05$	

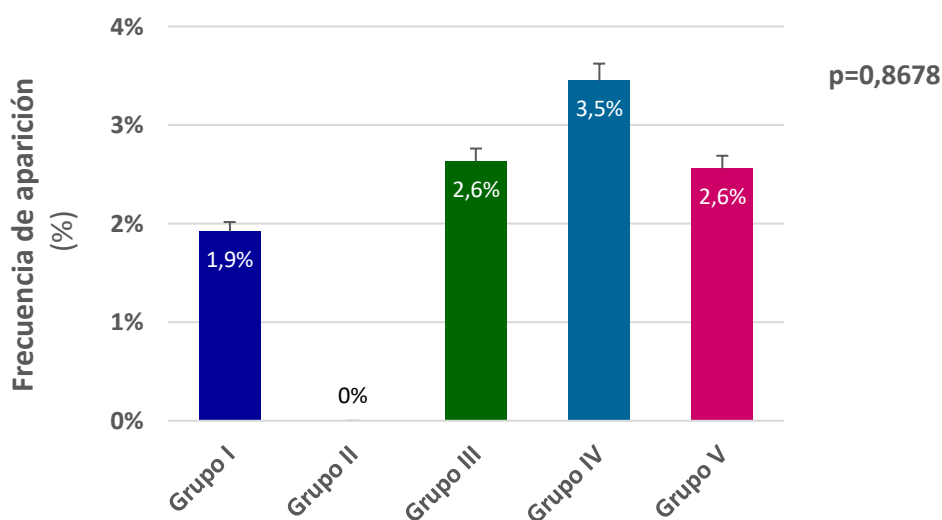
1.6.10 Anomalías Congénitas

Las anomalías congénitas, clasificadas según el Capítulo 17 “Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)” de la codificación ICD-10, se encontraron presentes en 2,0% de los recién nacidos (n=28). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales con respecto a su frecuencia de aparición ($p=0,8678$) (Figura XXV). Lo mismo se observa al agrupar a los portadores de polimorfismos y anomalías cromosómicas (Grupo PMC: 1,5%, $p>0,9999$; Grupo AC: 2,6%, $p=0,6594$)

Al analizar solo aquellos embarazos que llegaron a término (entre 37 y 42 semanas), no se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,8106$).

La frecuencia de las malformaciones fue mayor en niños (2,2% vs 1,7% en niñas, $p=0,5629$), con 15 varones (12 en el grupo control y tres en los grupos experimentales) y 12 niñas (todas en el grupo control) afectados. En el Anexo IV se encuentran todas las anomalías congénitas reportadas en los recién nacidos clasificadas según el ICD-10.

Figura XXV. Presencia de anomalías congénitas en recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios

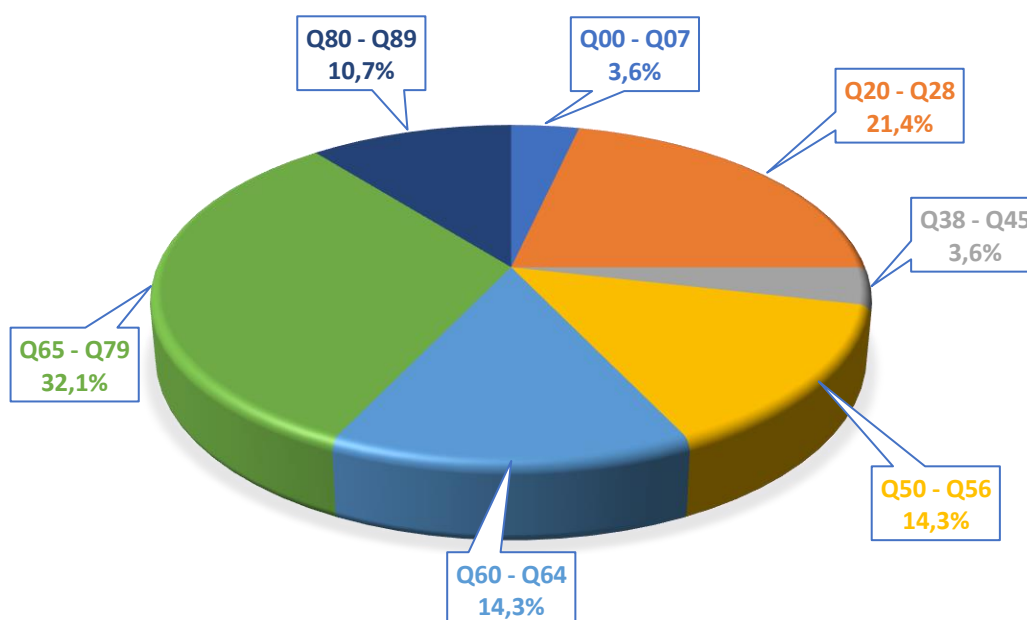


Grupo I	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo II	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo III	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IV	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo V	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
Valor de significación estadística: $p<0,05$	

Al analizar las malformaciones congénitas por categorías ICD-10 (Figura XXVI), se pudo observar que existía una mayor frecuencia de malformaciones del sistema musculoesquelético (32,1%), seguidas por las del sistema circulatorio (21,4%), el sistema genital (14,3%), el sistema urinario (14,3%), el sistema nervioso (3,6%), y el aparato digestivo (3,6%). Aquellas malformaciones no

clasificadas bajo otro concepto, como el Síndrome de Sturge-Weber, o aquellas malformaciones no especificadas, fueron agrupadas bajo el código Q80-89, representando el 10,7% de todas las malformaciones. Al comparar la prevalencia de casos en cada una de las categorías, se alcanzó significación estadística entre los grupos ($p= 0,0401$), presentando el grupo de portadores 3 veces más malformaciones del sistema urinario (Q60-Q65) y 16 veces mayor cantidad de malformaciones clasificadas como otras malformaciones congénitas (Q80-Q89) que el grupo control.

Figura XXVI. Frecuencia de aparición de malformaciones congénitas en recién nacidos en ciclos realizados con gametos propios



Q00 - 07	Malformaciones del Sistema Nervioso
Q20 - 28	Malformaciones del Sistema Circulatorio
Q38 - 45	Malformaciones del Sistema Digestivo
Q50 - 56	Malformaciones del Aparato Genital
Q60 - 64	Malformaciones del Sistema Urinario
Q65 - 79	Malformaciones Músculo-Esquelético
Q80 - 89	Otras Malformaciones Congénitas

2 CICLOS REALIZADOS CON OVOCITOS DONADOS Y SEMEN PROPIO

2.1 Descripción general de la población de estudio

La población de estudio consistió en 639 recién nacidos concebidos a través de ciclos de ICSI con ovocitos de donantes y semen propio, los cuales fueron producto de gestaciones únicas, donde se realizó la transferencia embrionaria de uno o dos blastocistos entre enero 2015 y diciembre 2018. Las donantes de ovocitos debían cumplir con los requisitos internos de IVIRMA Global, que incluyen: ser mayores de 18 años y no superar los 35 años, gozar de un buen estado de salud (física y psicológica), no padecer enfermedades genéticas, hereditarias o infecciosas que puedan ser transmisibles a la descendencia.

De media, las parejas tenían $3,2 \pm 2,4$ años de esterilidad (entre 0-16 años), una edad materna media de $40,3 \pm 3,7$ años (entre 26-50 años) y un índice de masa corporal materno $22,7 \pm 3,1$ Kg/m² (entre 16,4 -35,1 Kg/m²). Con respecto a las características masculinas, la concentración media de espermatozoides fue $42,8 \pm 31,1$ millones/ml y la motilidad progresiva $37,9 \pm 18,6$ %.

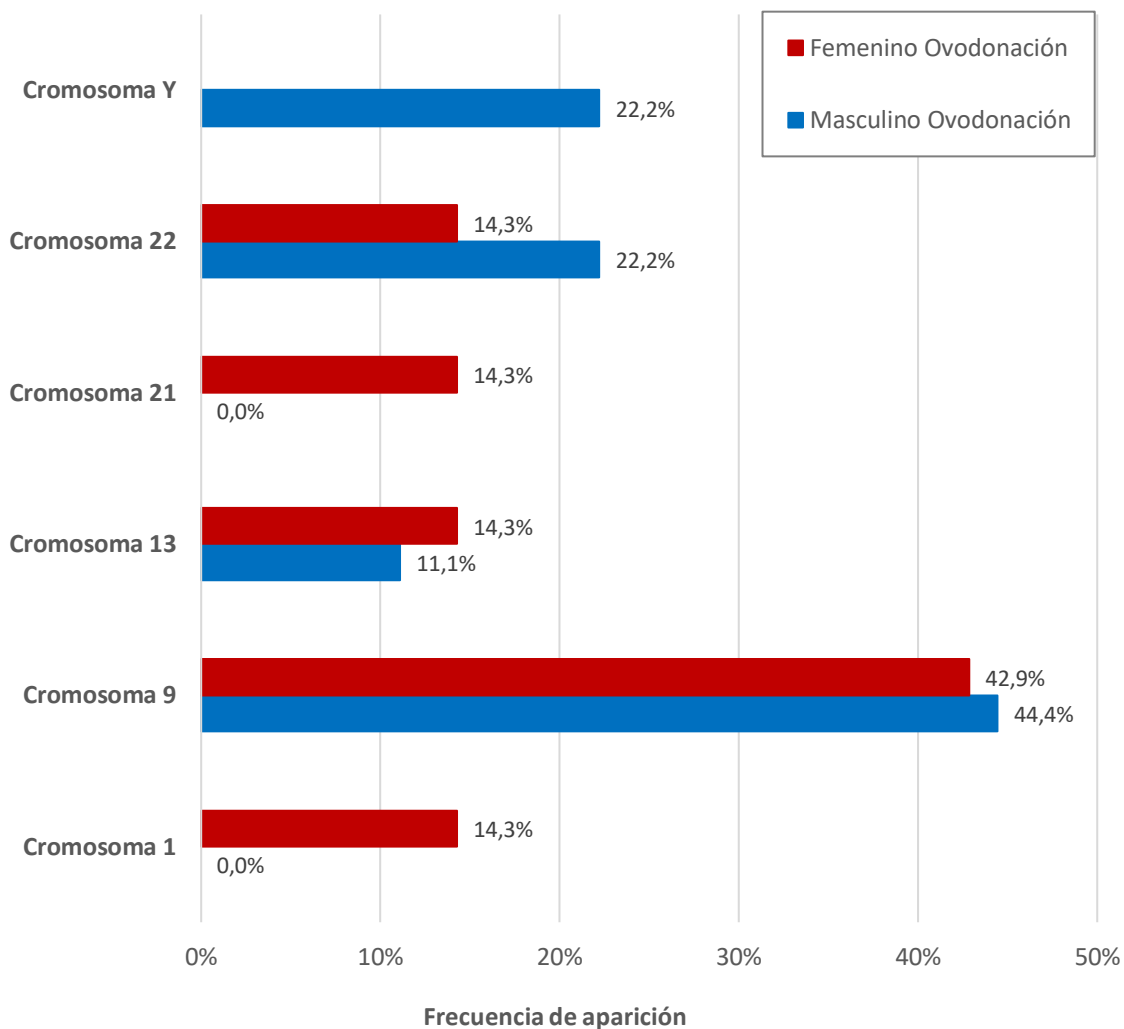
Al igual que en los ciclos realizados con gametos propios, en esta población se evaluó el efecto que ejercía la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas sobre diferentes parámetros de los tratamientos de reproducción asistida, de la gestación y sobre los datos perinatales. La población fue clasificada por la presencia o ausencia de estas variantes en el cariotipo de los progenitores (no de las donantes).

2.2 Presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas

De los recién nacidos incluidos en el estudio, 591 de ellos provenían de padres cuyos cariotipos fueron clasificados como normales sin variantes y 48 recién nacidos provenían de padres con cariotipos que presentaron anomalías o polimorfismos cromosómicos.

Los polimorfismos cromosómicos se encontraron presentes en 2,5% de las parejas (n=16), en una proporción similar entre hombres (1,1%) y mujeres (1,4%). En la **Figura XXVII** se presentan las frecuencias observadas de las variantes polimórficas según el cromosoma afectado.

Figura XXVII. Distribución de heteromorfismos por cromosoma y sexo en ciclos realizados con donación de ovocitos



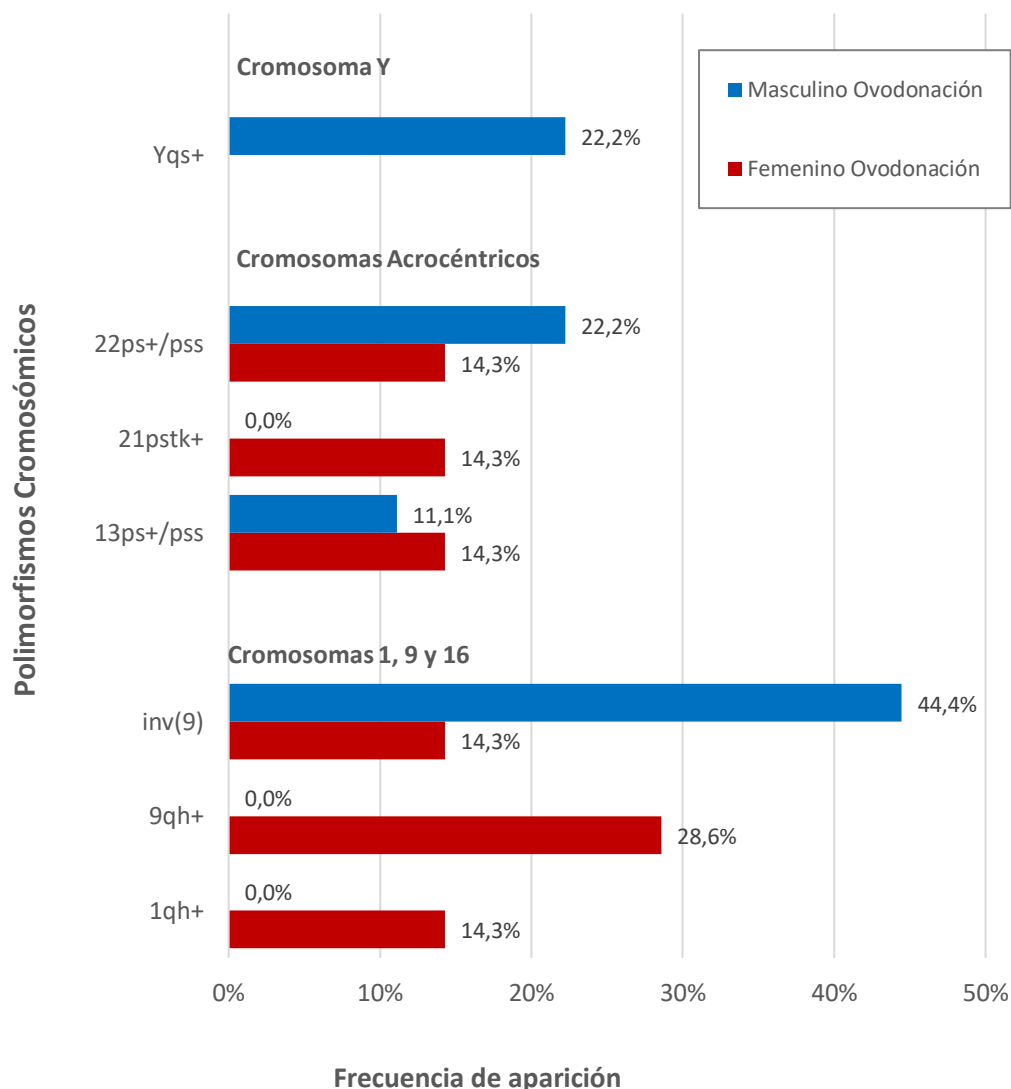
La distribución de frecuencia de los cromosomas afectados presentó diferencias con respecto a la observada en las parejas que realizaron los tratamientos con gametos propios. En el caso de las mujeres, el cromosoma 9 se mantuvo con la mayor frecuencia de aparición, mientras que los cromosomas 1, 13, 21 y 22 se observaron con frecuencias menores. Por su parte, polimorfismos de los cromosomas 14, 16 y aquellos casos con polimorfismos en múltiples cromosomas, no se observaron en esta población. En el caso de los hombres, la distribución de frecuencias fue la siguiente de mayor a menor: 9, Y, 22 y 13. Al igual que en las parejas con gametos propios, las variantes del cromosoma 9 se encontraban en mayor proporción y las del cromosoma Y representaron un porcentaje importante de todas las variantes. No se observaron polimorfismos en los cromosomas 1, 14, 15, 21 o portadores de múltiples variantes. En el Anexo V se encuentran

detallados los polimorfismos observados en la población de estudio y su frecuencia en hombres y mujeres.

Al analizar el tipo de polimorfismo reportado, encontramos que las variantes polimórficas de los cromosomas 1, 9 y 16 representaron 57,1% de los casos en las mujeres y 44,4% en los hombres, siendo ambos valores muy similares a los reportados en los ciclos realizados con gametos propios (60% y 40%, respectivamente). Aquellas variantes de los cromosomas acrocéntricos representaron 42,9% de las variantes en las mujeres (similar a lo observado en gametos propios: 40%) y 33,3% en los hombres (inferior a lo observado en gametos propios: 48,4%). En cuanto a las variantes en el cromosoma Y, estas conformaban el 22,2% de los polimorfismos en hombres, siendo mayor a lo observado en gametos propios (12,9%).

El tipo de variante polimórfica específica y su proporción en hombres y mujeres se puede observar en la **Figura XXVIII**. En el caso de las mujeres, las variantes qh+ y ps+/pss se observaron en mayor proporción, mientras que las inversiones y las variantes pstk+ se encontraron en menor frecuencia. Esto difiere de lo observado en gametos propios, donde las inversiones representaron 30% de los polimorfismos. En el caso de los hombres, no ocurre lo mismo. Las inversiones se presentaron con mayor frecuencia, seguido por los ps+/pss. Sin embargo, no se reportaron hombres portadores de qh+ a diferencia de lo reportado en gametos propios.

Figura XXVIII. Frecuencia del tipo de polimorfismo cromosómico por sexo en ciclos realizados con donación de ovocitos

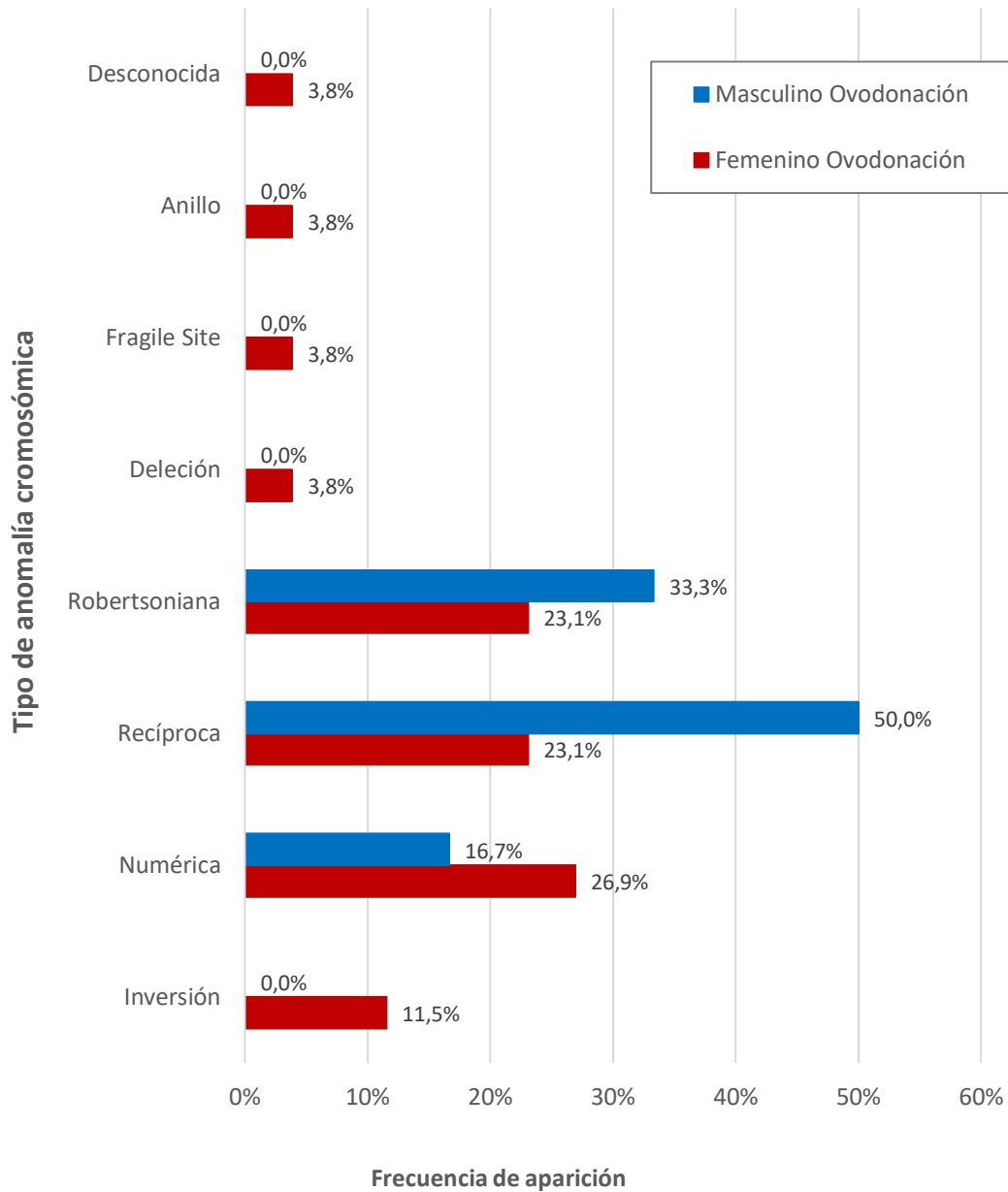


inv	Inversiones pericéntricas
ps+/pss	Aumento o duplicación de satélites en el brazo corto
pstk+	Aumento en la longitud de los stalks en el brazo corto
qh+	Aumento de longitud de la heterocromatina en el brazo largo
qs+	Satélites en el brazo largo

En el caso de las anomalías cromosómicas, estas se presentaron en 5,0% de las parejas, valor similar al observado en parejas con gametos propios (5,4%). La frecuencia observada en mujeres fue 4,1% y en hombres 0,94%. En la **Figura XXIX** se presenta la distribución de frecuencia de aparición por sexo. En el caso de los hombres, se observan translocaciones recíprocas, robertsonianas y anomalías numéricas. En las mujeres, se presentan las mismas anomalías, y adicionalmente se observan otras variantes como cromosomas en anillo, adiciones, deleciones e

inversiones. Se encontró una mujer portadora de una anomalía cromosómica sin especificar el tipo, por lo que se reportó como “Desconocida”. En el Anexo VI se encuentran las anomalías cromosómicas reportadas en estos pacientes.

Figura XXIX. Frecuencia de las anomalías cromosómicas por cromosoma en ciclos realizados con donación de ovocitos



2.3 Clasificación de la cohorte de recién nacidos

Al igual que en los ciclos realizados con gametos propios, esta población fue clasificada según la presencia o ausencia de estas variantes en cada uno de los progenitores. A continuación, se presentan los grupos en los que fue clasificada la población:

Tabla XI. Clasificación de los recién nacidos según el cariotipo de los progenitores en ciclos realizados con donación de ovocitos

Grupo Control	Número de RNVs
Grupo VI	
Ambos progenitores con cariotipo normal	591
Grupos Experimentales:	
Grupo VII	
Mujer portadora de Polimorfismo Cromosómico	7
Grupo VIII	
Mujer portadora de Anomalía Cromosómica	26
Grupo IX	
Hombre portador de Polimorfismo cromosómico	9
Grupo X	
Hombre portador de Anomalía Cromosómica	6

2.4 Características basales de la población de donación de ovocitos

2.4.1 Características maternas basales

Las características basales de la población de mujeres del grupo control y aquellas de los grupos experimentales se presentan en la **Tabla XII**.

La edad materna media fue $40,3 \pm 3,7$ años. Al comparar al grupo control con el grupo de portadores, se alcanzó significación estadística entre ellos ($p < 0,0162$), demostrándose una diferencia significativa para el Grupo VIII ($p = 0,0072$) pero no para los grupos VII, IX y X ($p > 0,9999$, $p = 0,4142$ y $p > 0,9999$, respectivamente)

En el caso del IMC materno (media: $22,7 \pm 3,1$ Kg/m²) y los años de esterilidad (media: $3,2 \pm 2,4$), no se observaron diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control ($p = 0,0624$ y $p = 0,2196$, respectivamente).

Tabla XII. Características basales maternas en ciclos realizados con ovocitos donados

Grupo VI	Grupo VII	Grupo VIII	Grupo IX	Grupo X	p
Edad (años)					
$40,4 \pm 3,5$	$40,3 \pm 2,8$	$37,8 \pm 4,8^*$	$38,1 \pm 5,7$	$40,7 \pm 2,0$	0,0162
Índice de Masa Corporal (Kg/m²)					
$22,7 \pm 3,1$	$29,5 \pm 5,5$	$21,5 \pm 2,4$	$23,4 \pm 3,7$	$25,8 \pm 2,8$	0,0624
Años de Esterilidad (años)					
$3,2 \pm 2,4$	$2,4 \pm 3,4$	$3,3 \pm 2,4$	$3,6 \pm 2,7$	$3,8 \pm 1,6$	0,2196
Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				
Los valores se representan como la media \pm DE					
Valor de significación estadística: $p < 0,05$					
* presenta significación estadística con el grupo control					

2.4.2 Características seminales basales y capacitado

Las características seminales basales de la población de hombres en el grupo control y los grupos experimentales se presentan en la **Tabla XIII**. No se observan diferencias significativas en los parámetros analizados, a diferencia de lo observado en gametos propios.

Tabla XIII. Características seminales basales en ciclos realizados con ovocitos donados

Grupo VI	Grupo VII	Grupo VIII	Grupo IX	Grupo X	p
Volumen Fresco (ml)					
2,5 ± 1,4	1,4 ± 1,0	2,6 ± 1,4	2,5 ± 2,1	2,0 ± 1,7	0,1318
Concentración (millón spz/ml)					
42,5 ± 31,6	48,5 ± 34,8	46,6 ± 29,4	48,6 ± 29,2	38,2 ± 27,3	0,7862
Espermatozoides Totales (millón spz)					
105,1 ± 100,9	75,3 ± 74,6	123,7 ± 106,6	110,8 ± 99,0	60,3 ± 43,0	0,6108
Espermatozoides Móviles Progresivos a+b (%)					
38,2 ± 18,6	31,3 ± 14,9	33,2 ± 20,8	38,1 ± 20,0	33,3 ± 10,3	0,5308
Espermatozoides Móviles no Progresivos (%)					
10,6 ± 8,0	7,3 ± 5,7	12,0 ± 8,7	11,0 ± 6,9	13,7 ± 4,9	0,3717
Espermatozoides Inmóviles (%)					
51,5 ± 20,2	61,4 ± 12,6	56,2 ± 22,5	50,9 ± 22,0	53,0 ± 9,3	0,4274
Progresivos Totales (millón spz)					
47,2 ± 57,0	30,4 ± 33,4	55,5 ± 70,0	51,9 ± 55,2	23,4 ± 21,4	0,8369
Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				
Los valores se representan como la media ± DE					
Valor de significación estadística: p<0,05					

Por su parte, las características del semen capacitado se encuentran en la **Tabla XIV**. No se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales para la concentración media del semen capacitado, la media del total de espermatozoides capacitados, el total de espermatozoides progresivos o la motilidad espermática.

Tabla XIV. Características del semen capacitado en ciclos realizados con ovocitos donados

Grupo VI	Grupo VII	Grupo VIII	Grupo IX	Grupo X	p
Concentración (millones spz/ml)					
8,5 ± 16,9	5,4 ± 5,8	9,9 ± 10,6	1,9 ± 1,7	28,2 ± 47,3	0,1367
Espermatozoides Totales (millón spz)					
3,0 ± 7,1	3,1 ± 4,0	4,4 ± 6,4	1,1 ± 1,6	6,0 ± 9,5	0,2471
Espermatozoides Móviles Progresivos a+b (%)					
84,4 ± 21,0	74,3 ± 35,2	83,8 ± 20,9	86,0 ± 25,1	86,2 ± 11,0	0,8076
Espermatozoides Móviles no Progresivos (%)					
4,5 ± 5,7	3,7 ± 3,1	4,8 ± 4,3	1,3 ± 1,3	4,8 ± 4,2	0,1583
Espermatozoides Inmóviles (%)					
11,3 ± 19,8	22,0 ± 33,0	12,1 ± 21,2	12,7 ± 24,8	9,0 ± 11,8	0,9137
Espermatozoides Progresivos Totales (millón spz)					
2,4 ± 4,6	2,6 ± 2,6	3,8 ± 5,5	1,0 ± 1,4	5,5 ± 8,8	0,2406
Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				
Los valores se representan como la media ± DE					
Valor de significación estadística: p<0,05					

2.5 Resultados del ciclo de Reproducción Asistida

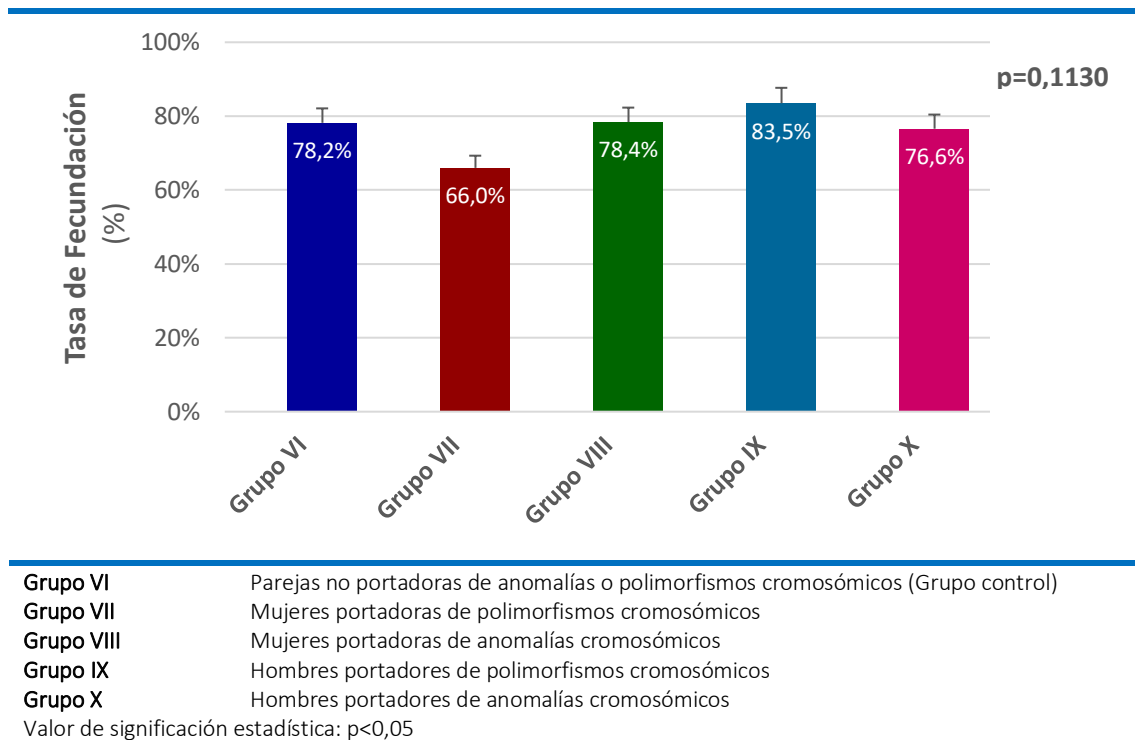
2.5.1 Tasa de Fecundación

En la **Tabla XV** se presentan el número de ovocitos al que se les realizó ICSI y el número de ovocitos fecundados por grupo.

Tabla XV. Número de ovocitos microinyectados y fecundados en ciclos con ovocitos donados

Total	Grupo VI	Grupo VII	Grupo VIII	Grupo IX	Grupo X
Ovocitos Microinyectados (n)					
7.471	6.902	76	302	101	90
Ovocitos fecundados (n)					
5.820	5.378	50	237	85	70
Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				

Figura XXX. Tasa de fecundación en ciclos realizados con ovocitos donados



A diferencia del grupo con gametos propios, las tasas de fecundación no alcanzaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales ($p= 0,1130$). Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,8296$).

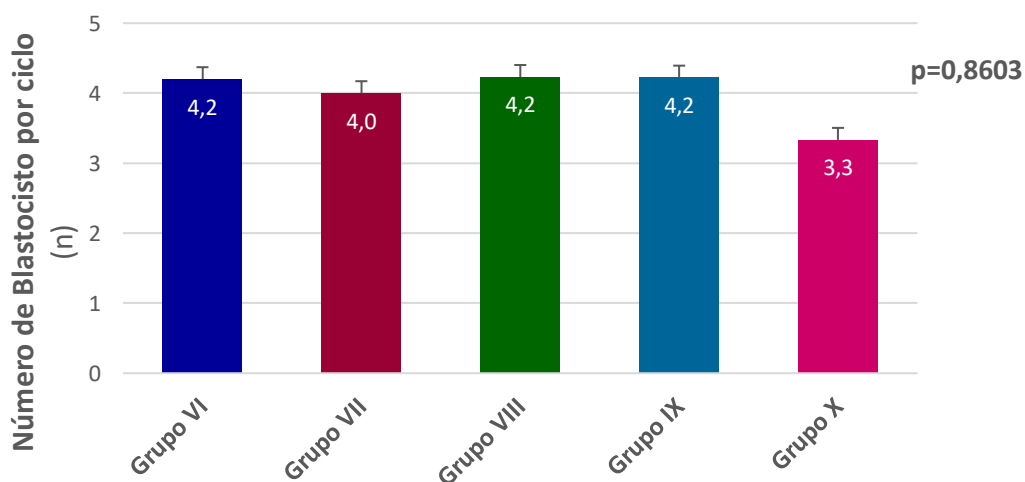
2.5.2 Tasa de desarrollo a blastocisto

El número total de blastocistos de buena calidad obtenidos en los ciclos realizados con ovocitos donados se presentan en la **Tabla XVI**.

Tabla XVI. Número de blastocistos obtenidos en ciclos realizados con ovocitos donados

Total	Grupo VI	Grupo VII	Grupo VIII	Grupo IX	Grupo X
Número de blastocistos (n)					
2.678	2.482	28	110	38	20
Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)				
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos				
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas				
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos				
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas				

Figura XXXI. Media de blastocistos en ciclos realizados con donación de ovocitos

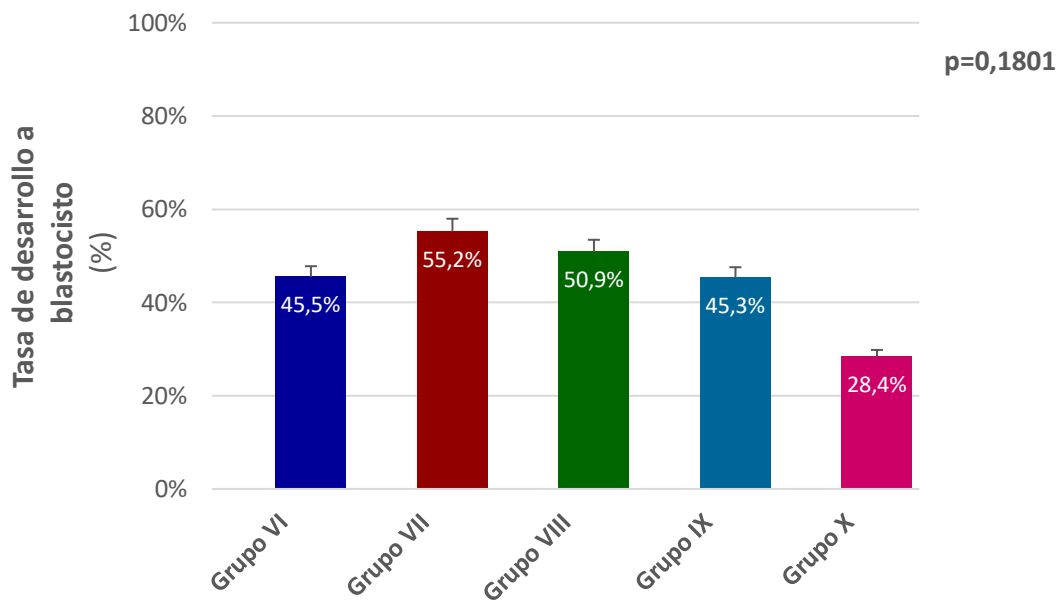


Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p<0,05$	

La media de blastocistos por ciclo fue $4,2 \pm 2,3$, sin que se alcanzara diferencia significativa entre los grupos experimentales y el grupo control ($p=0,8603$). **Figura XXXI**. Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,9261$).

En el caso de la tasa de desarrollo a blastocisto, esta presentó una media de $45,7 \pm 21,1$, sin que se alcanzaran diferencias significativas entre los grupos portadores y el grupo control ($p=0,1801$). **Figura XXXII**. Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,7291$).

Figura XXXII. Tasa desarrollo a blastocisto en ciclos realizados con ovocitos donados



Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

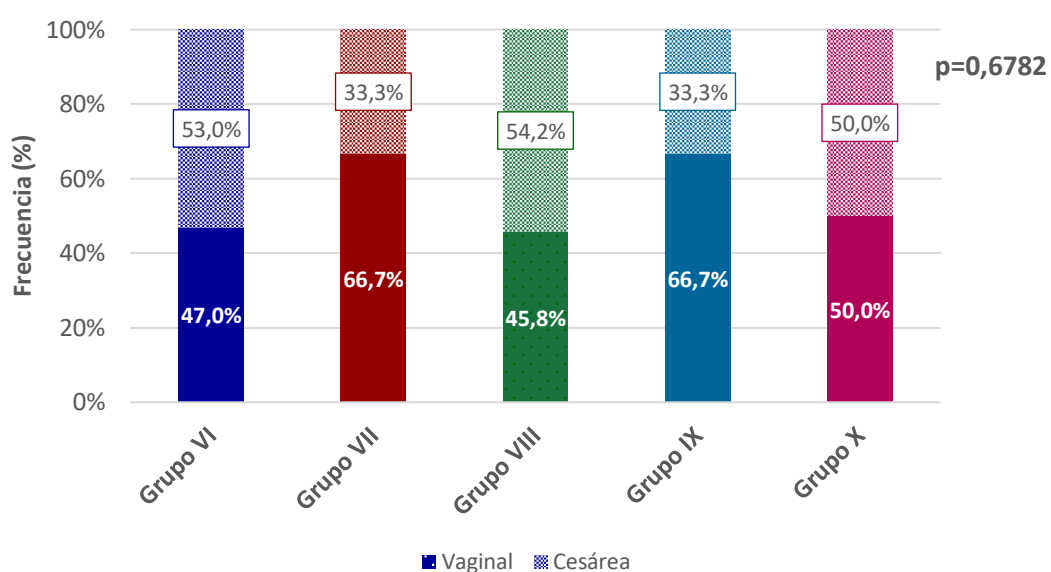
2.6 Características perinatales y datos gestacionales de los recién nacidos

2.6.1 Tipo de Parto

Los partos fueron realizados por vía vaginal en 47,5% de los nacimientos y por cesárea en el 52,6% restante. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control en los grupos individuales ($p= 0,6782$) o al agruparlos por parejas portadoras ($p=0,3197$).

Figura XXXIII.

Figura XXXIII. Frecuencia de tipos de parto en ciclos realizados con ovocitos donados



Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas

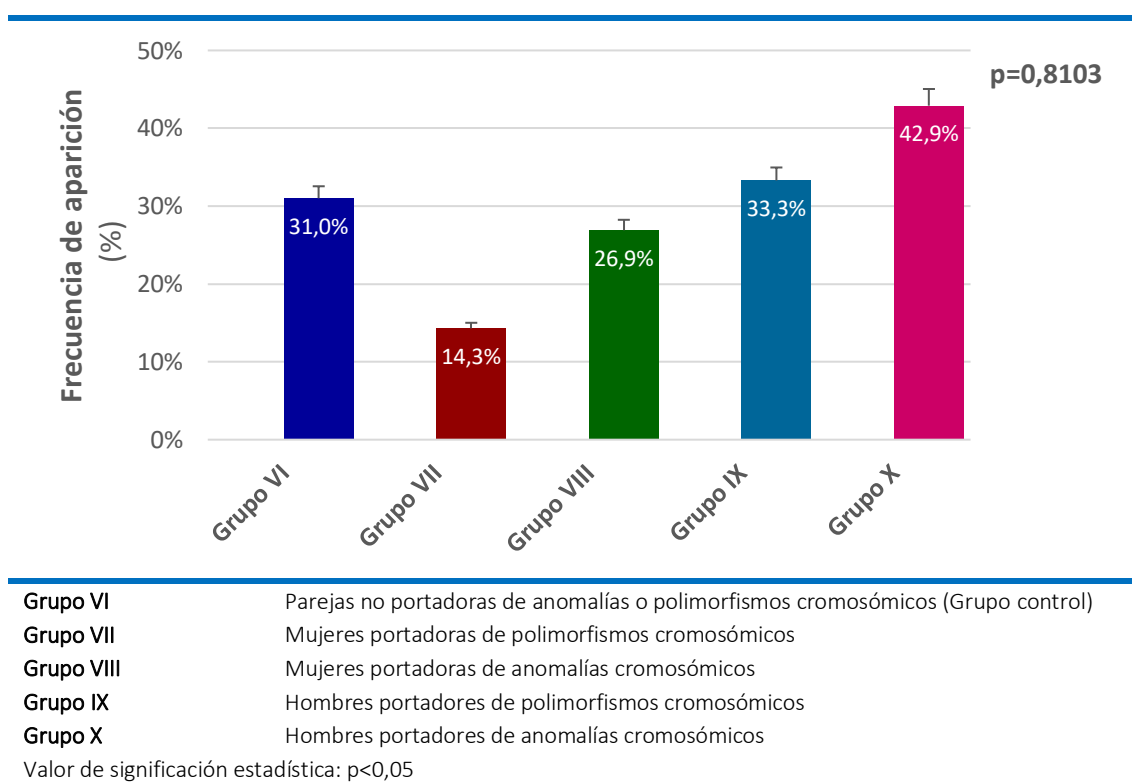
Valor de significación estadística: $p < 0,05$

2.6.2 Complicaciones perinatales presentadas por los recién nacidos

Las complicaciones perinatales fueron reportadas en 30,7% de los recién nacidos, valor similar al observado en el grupo de gametos propios (31,5%). La frecuencia reportada de complicaciones no alcanzó niveles significativos para los grupos experimentales y el grupo control al analizar los grupos individuales ($p= 0,8103$) o al agruparlos por parejas portadoras ($p= 0,8764$). Sin embargo, las parejas portadoras que polimorfismos cromosómicos presentaron una tendencia inferior en la frecuencia de complicaciones perinatales que el grupo control, mientras que las parejas portadoras de anomalías cromosómicas presentaron similar incidencia que el grupo control.

Figura XXXIV.

Figura XXXIV. Recién nacidos afectados por complicaciones perinatales en ciclos realizados con ovocitos donados



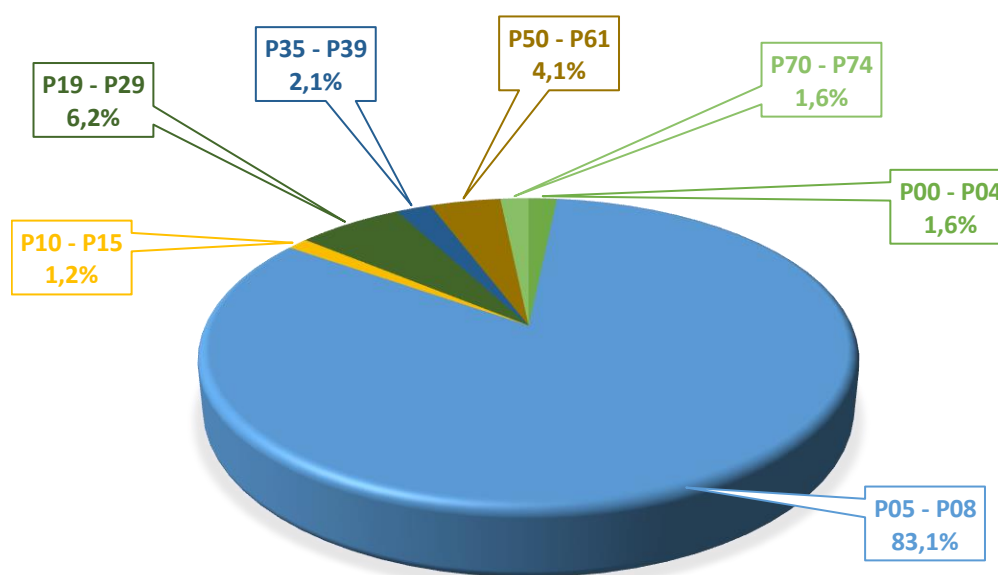
Al analizar las complicaciones por categorías ICD-10 (Figura XXXV), se pudo observar lo siguiente:

- ✓ Las complicaciones relacionadas con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (P05-P08) representaron la gran mayoría de las complicaciones reportadas (83,1%), al igual que el grupo de gametos propios.
- ✓ Se alcanzan diferencias significativas entre los grupos experimentales y el grupo control en cuanto la distribución de las categorías ICD-10 ($p= 0,0395$). El grupo los portadores en conjunto presentó cinco veces más complicaciones del trabajo de parto (P00-P04) y de

la categoría de trastornos endocrinos y metabólicos transitorios (P70-P74) que el grupo control, mientras que reportaron 13,3% menor número de complicaciones relacionadas con la duración de la gestación y el crecimiento fetal (P05-P08).

- ✓ En aquellos recién nacidos que sufrieron complicaciones, el 21,4% reportó dos o más complicaciones. No se alcanzó diferencia significativa entre los grupos experimentales y el grupo control (Grupo VI: 20,8% vs Grupo VII-X: 30,8%; p= 0,4819).

Figura XXXV. Frecuencia de aparición de complicaciones perinatales en ciclos realizados con ovocitos donados

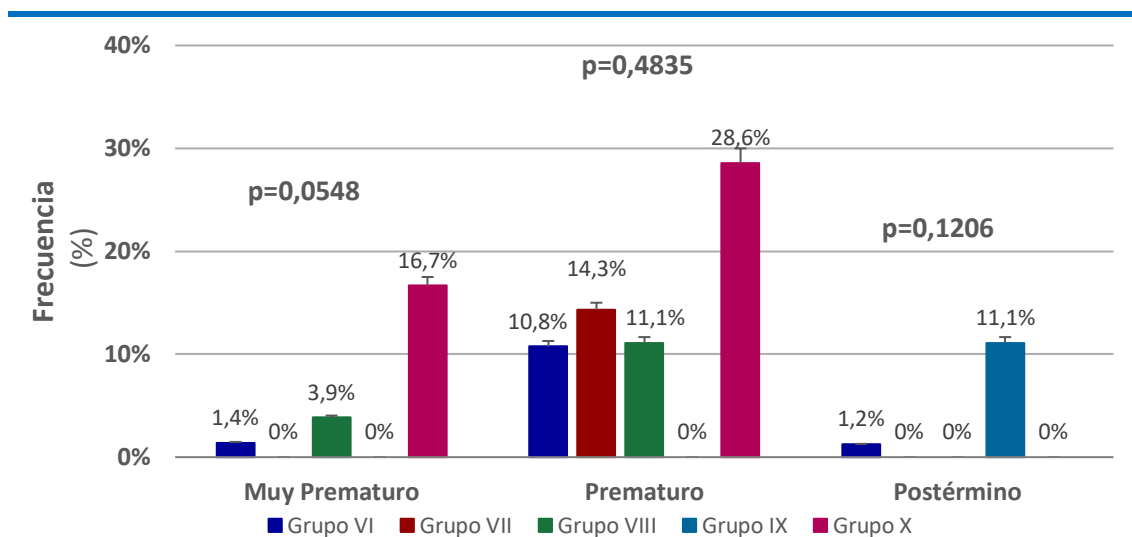


P00 - P04	Factores maternos y complicaciones del embarazo, trabajo de parto y parto
P05 - P08	Relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal
P10 - P15	Traumatismo al nacimiento
P19 - P29	Trastornos Respiratorios y Cardiovasculares
P35 - P39	Infecciones
P50 - P61	Trastornos Hemorrágicos y Hematológicos
P70 - P74	Trastornos endocrinos y metabólicos transitorios

2.6.3 Edad gestacional

Para la clasificación de la duración de la gestación se utilizó el número de semanas de embarazo, clasificando los recién nacidos en: Muy Prematuro (<32 semanas), Prematuro (<37 semanas), a Término (entre semana 37 y 42) y Postérmino (≥ 42 semanas). **Figura XXXVI:**

Figura XXXVI. Edad gestacional al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados



Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
Muy Prematuro	<32 semanas de gestación
Prematuro	<37 semanas de gestación
Postérmino	≥ 42 semanas de gestación
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

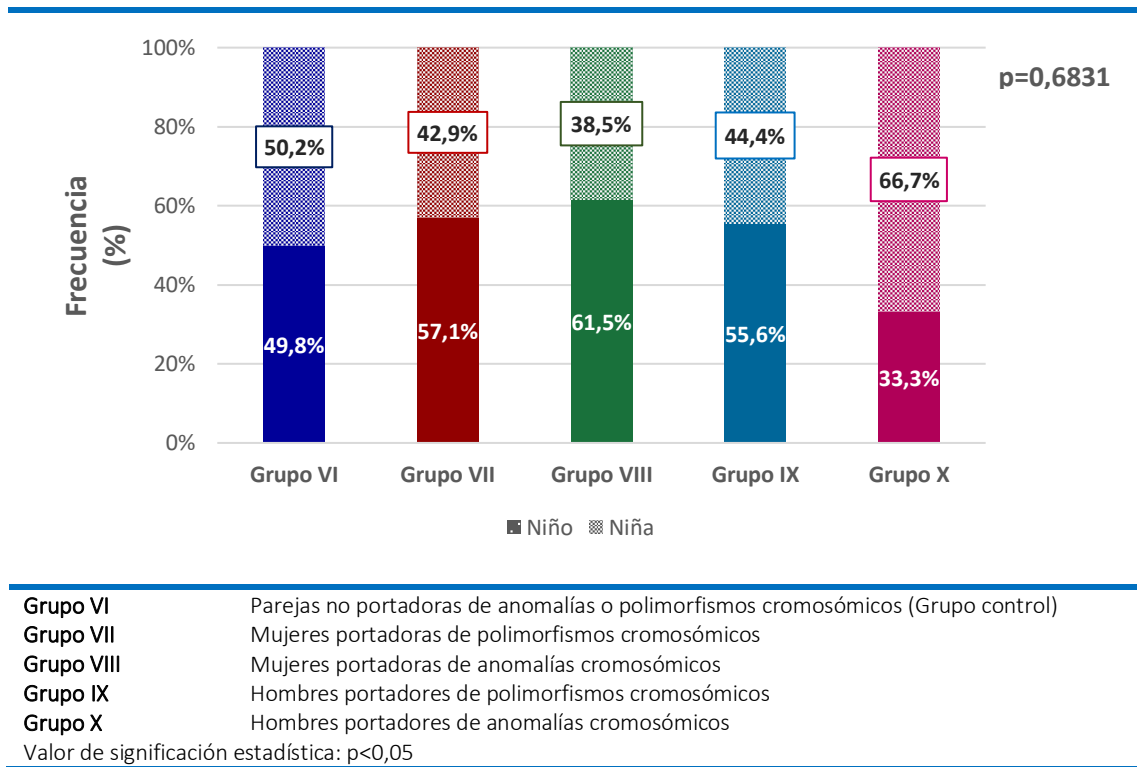
- ✓ De todos los recién nacidos, 9,4% nació pretérmino. No se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los experimentales ($p=0,4835$). Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,9603$).
- ✓ 1,8% de los recién nacidos fueron clasificados como Muy Prematuros. No hubo diferencias entre el grupo control y los grupos experimentales ($p=0,0548$). Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,9640$).
- ✓ 1,3% de los recién nacidos fueron clasificados como postérmino, sin que alcanzara diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales ($p=0,1206$).

Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,1471$).

2.6.4 Sexo de los recién nacidos

- ✓ El 50,31% de los recién nacidos fue de sexo femenino y 49,69% de sexo masculino (ratio varón/mujer: 0,99). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales en cuanto a la proporción de sexos ($p= 0,6831$). **Figura XXXVII.** Resultados similares se obtuvieron al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,6936$).

Figura XXXVII. Proporción de sexo de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados

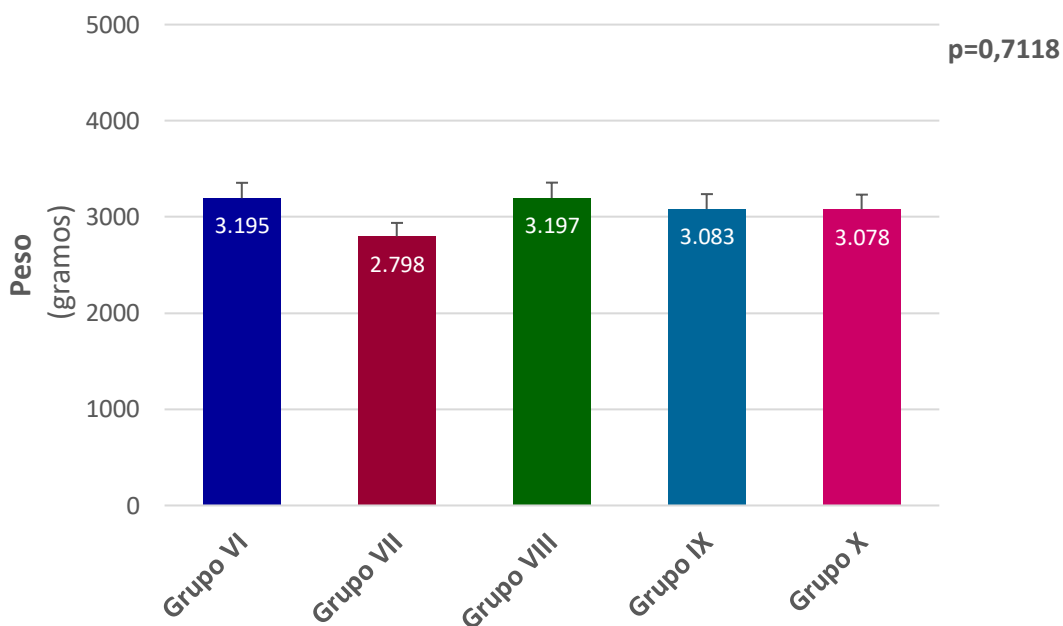


Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas

2.6.5 Peso de los recién nacidos

La media de peso fue de 3.188 ± 571 gramos, encontrándose un mínimo de 500 gramos y un máximo de 4.700 gramos (**Figura XXXVIII**). Al comparar el grupo control con los grupos experimentales, no se encontraron diferencias significativas entre ellos ($p= 0,4456$).

Figura XXXVIII. Peso medio de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados

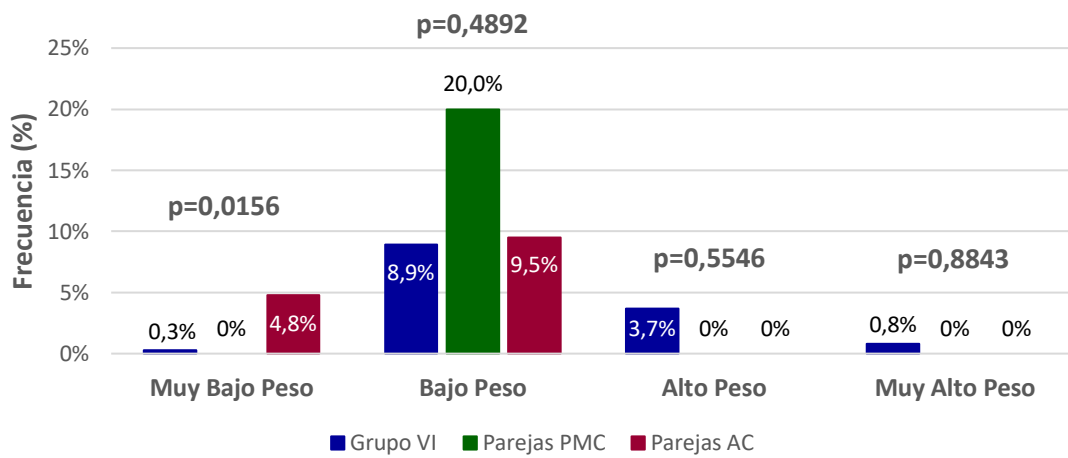


Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas

Valor de significación estadística: $p < 0,05$

Se encontró que 0,5% de los recién nacidos presentaron muy bajo peso al nacer, 9,2% presentó bajo peso al nacer, 3,4% alto peso al nacer y 0,7% muy alto peso al nacer. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas ($p=0,0156$; $p=0,4892$; $p=0,5546$; $p=0,8843$, respectivamente). Debido a la cantidad de casos en los grupos experimentales, no se puede analizar los grupos de progenitores portadores de forma individual.

Figura XXXIX. Frecuencia de las categorías de peso en ciclos realizados con ovocitos donados

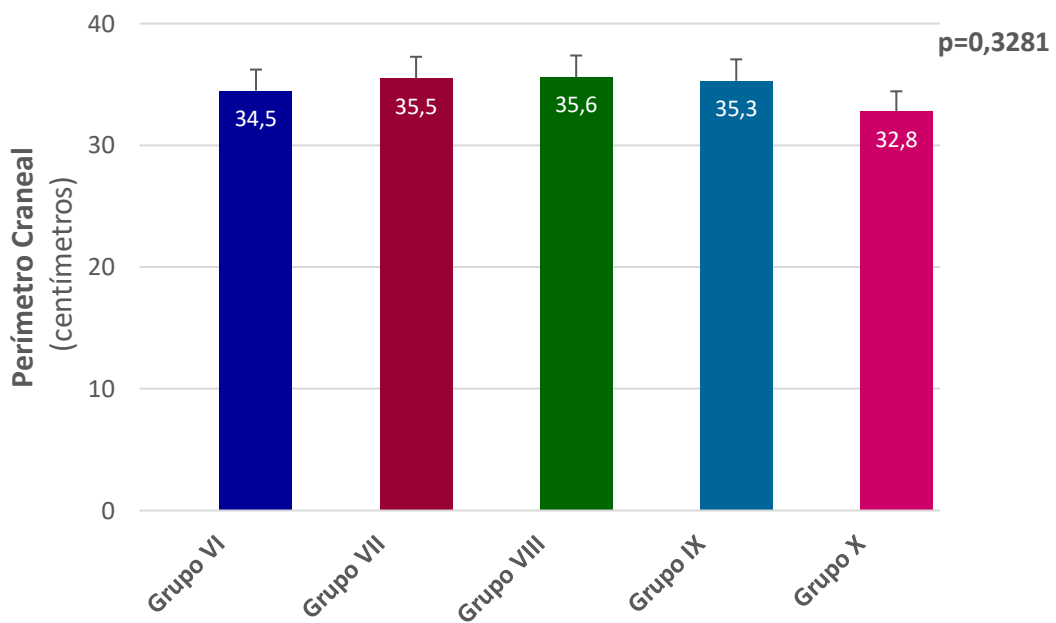


Grupo VI: Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Parejas PMC Parejas portadoras de polimorfismos cromosómicos
Parejas AC Parejas portadoras de anomalías cromosómicas
Muy Bajo Peso: Peso menor a 1500 g al nacer
Bajo Peso: Peso menor a 2500 g al nacer
Alto Peso: Peso mayor a 4000 g al nacer
Muy Alto Peso: Peso mayor a 4500 g al nacer
 Valor de significación estadística: $p < 0,05$

2.6.6 Perímetro craneal

La media del perímetro craneal fue de $34,5 \pm 2,5$ cm, con un mínimo de 20 cm y un máximo de 52 cm. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales al ser analizados en los grupos individuales ($p= 0,3281$) o al agrupar a las parejas portadoras ($p=0,4639$). **Figura XL.**

Figura XL. Perímetro craneal de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados

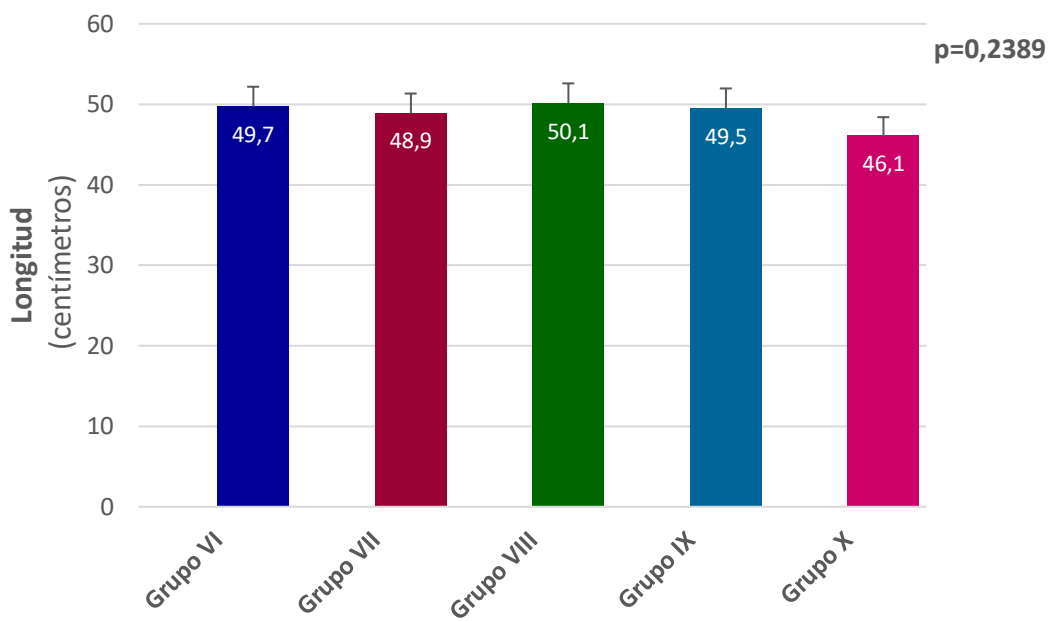


Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicas
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

2.6.7 Longitud de los recién nacidos

La longitud media de los recién nacidos fue $49,7 \pm 2,8$ cm, con una longitud mínima de 28 cm y una longitud máxima de 60 cm. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales al ser analizados en los grupos individuales ($p= 0,2389$) o al agrupar a las parejas portadoras ($p=0,4980$). **Figura XLI.**

Figura XLI. Longitud media de los recién nacidos al momento del parto en ciclos realizados con ovocitos donados



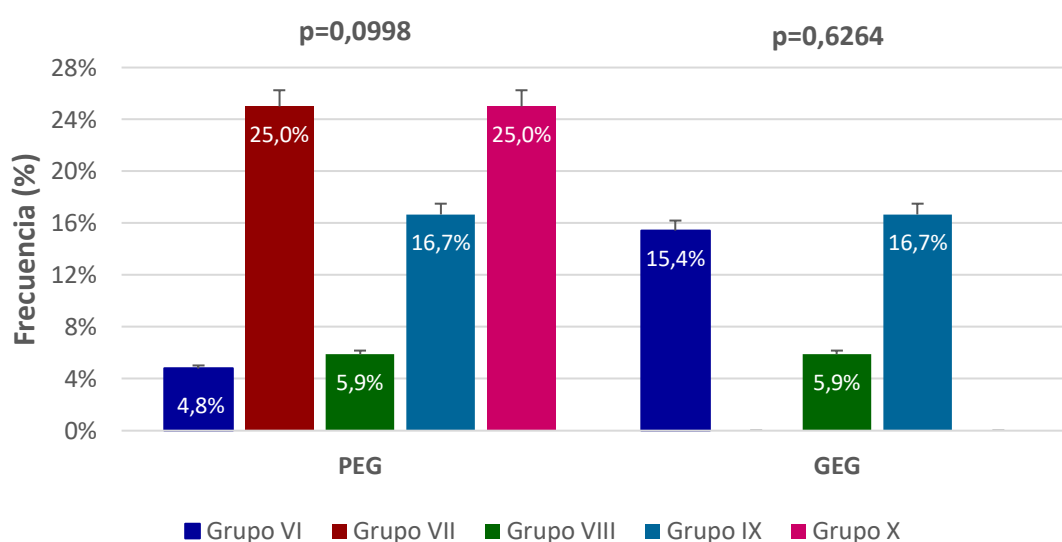
Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicas

Valor de significación estadística: $p < 0,05$

2.6.8 Peso y talla para edad gestacional

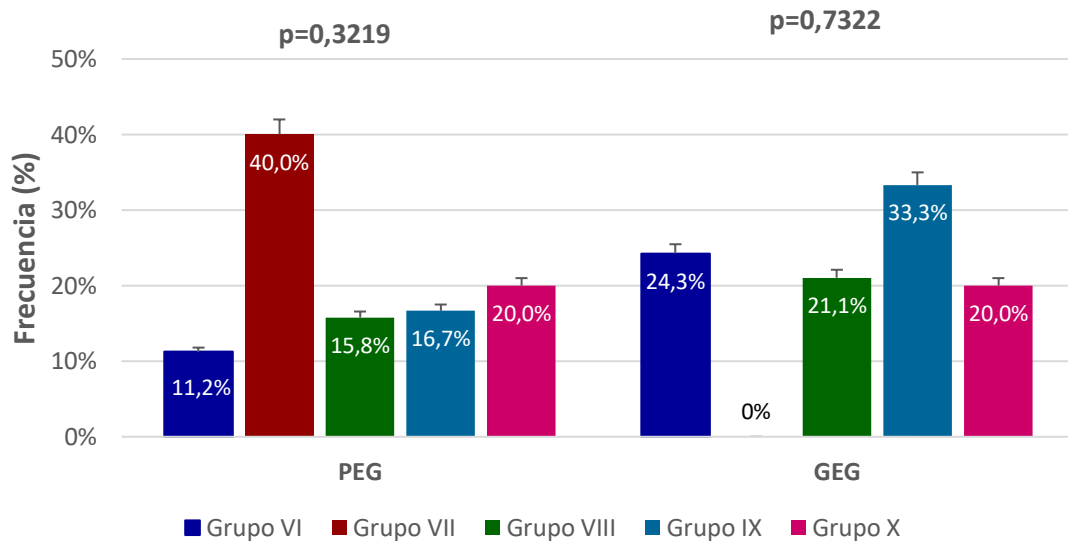
En cuanto a la longitud de los recién nacidos para su edad gestacional, los resultados se presentan en las **Figuras XLII y XLIII**. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales con relación a los recién nacidos que presentaron bajo peso al nacer para su edad gestacional, al ser analizados por peso o por la talla ($p= 0,0998$ y $p= 0,3219$, respectivamente). Tampoco se encontraron diferencias significativas al analizar a los recién nacidos grandes para su edad gestacional por peso o talla ($p= 0,6264$ y $p= 0,7322$, respectivamente). Se obtuvieron resultados similares al agrupar a los las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas (PEG-peso: $p=0,0764$; PEG-talla: $p=0,2027$; GEG-peso: $p=0,3710$; GEG-talla: $p= 0,8379$).

Figura XLII. Edad gestacional por peso de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados



Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
PEG	Pequeño para edad gestacional
GEG	Grande para edad gestacional
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

Figura XLIII. Edad gestacional por talla de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados



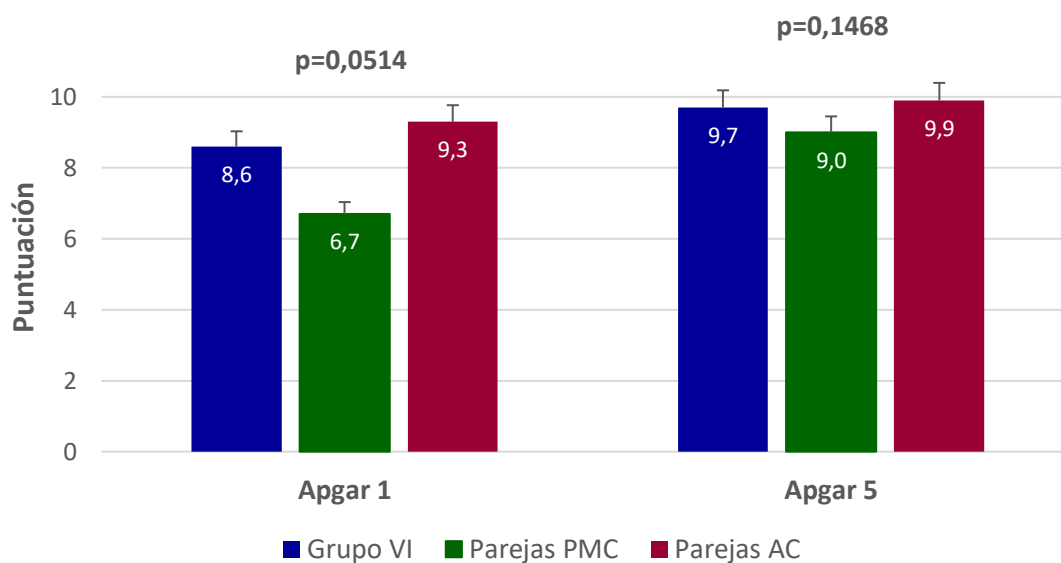
Grupo VI	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Grupo VII	Mujeres portadoras de polimorfismos cromosómicos
Grupo VIII	Mujeres portadoras de anomalías cromosómicos
Grupo IX	Hombres portadores de polimorfismos cromosómicos
Grupo X	Hombres portadores de anomalías cromosómicos
PEG	Pequeño para edad gestacional
GEG	Grande para edad gestacional
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

2.6.9 Test de Apgar

En cuanto a la prueba de Apgar, la puntuación media al primer minuto de vida fue de $8,6 \pm 1,3$, y al minuto cinco de vida fue de $9,7 \pm 0,6$. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas para ninguno de los dos momentos en que se realizó la valoración (Apgar 1: $p= 0,0514$ y Apgar 5: $p= 0,1468$). Debido a la cantidad de casos en los grupos experimentales, no se pudo analizar los grupos de progenitores portadores de forma individual.

Tampoco se observaron diferencias en la proporción de recién nacidos con una puntuación menor a 7 al minuto 1 para ninguno de los grupos ($p= 0,5369$). Con respecto a la puntuación de Apgar al minuto 5, no se reportaron recién nacidos con puntuación menor a 7 en ninguno de los grupos.

Figura XLIV. Test de Apgar al 1º y 5º minuto de vida de los recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados



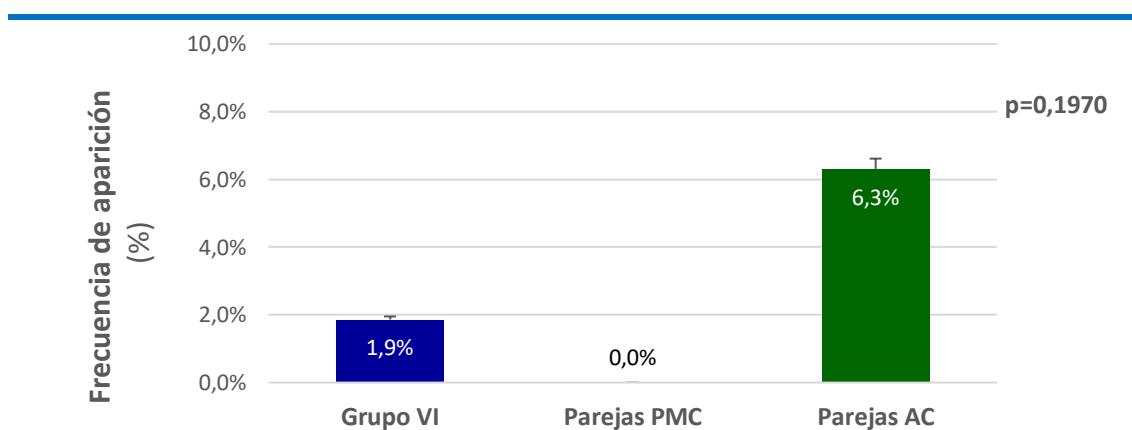
Grupo VI:	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Parejas PMC	Parejas portadoras de polimorfismos cromosómicos
Parejas AC	Parejas portadoras de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: $p < 0,05$	

2.6.10 Anomalías Congénitas

Al igual que en el grupo de gametos propios, las anomalías congénitas estaban presentes en 2,0% de los recién nacidos (n=13). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas con respecto a la frecuencia de aparición de estas malformaciones (p= 0,1226) (**Figura XLV**). Lo mismo se observa al agrupar a las parejas portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas (p=0,1970). Debido a la cantidad de casos en los grupos experimentales, no se pudo analizar los grupos de progenitores portadores de forma individual.

La frecuencia de aparición de estas anomalías fue similar entre mujeres y varones (2,2% vs 1,9%, p= 0,7872), con 6 varones (5 en el grupo control y uno en el Grupo VIII) y 7 niñas afectadas (6 en el grupo control y una en el Grupo X). En el Anexo VII se encuentran todas las anomalías congénitas reportadas en los recién nacidos clasificadas según el ICD-10.

Figura XLV. Presencia de anomalías congénitas en recién nacidos en ciclos realizados con ovocitos donados

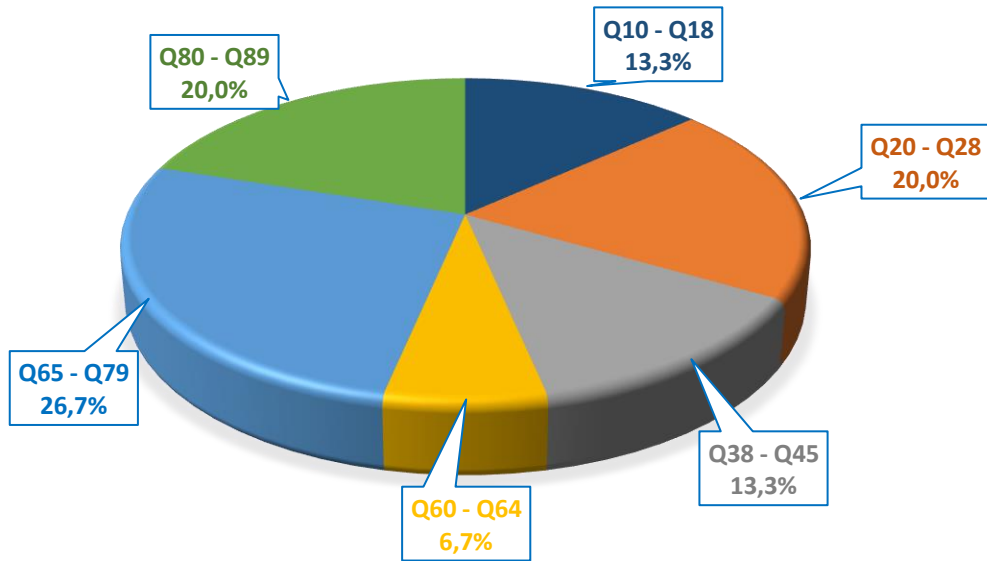


Grupo VI:	Parejas no portadoras de anomalías o polimorfismos cromosómicos (Grupo control)
Parejas PMC	Parejas portadoras de polimorfismos cromosómicos
Parejas AC	Parejas portadoras de anomalías cromosómicas
Valor de significación estadística: p<0,05	

Al analizar las malformaciones congénitas por categorías ICD-10 (**Figura XLVI**), se pudo observar que existía una mayor frecuencia de malformaciones del sistema musculoesquelético (26,7%), seguidas por las del sistema circulatorio (20,0%), malformaciones de los ojos, cuello y cara (13,3%), del sistema digestivo (13,3%) y el sistema urinario (6,7%). En esta población no se reportaron malformaciones del sistema genital. Aquellas malformaciones no clasificadas bajo otro concepto o no especificadas, fueron agrupadas bajo el código Q80-89 y representaron el

20,0% de todas las malformaciones. Al comparar la prevalencia de casos en cada una de las categorías, no se observaron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,2225$).

Figura XLVI. Frecuencia de aparición de malformaciones congénitas en ciclos realizados con ovocitos donados



Q00 - 07	Malformaciones del Sistema Nervioso
Q10 - Q18	Malformaciones de los ojos, oído, cara y cuello
Q20 - 28	Malformaciones del Sistema Circulatorio
Q38 - 45	Malformaciones del Sistema Digestivo
Q50 - 56	Malformaciones del Aparato Genital
Q60 - 64	Malformaciones del Sistema Urinario
Q65 - 79	Malformaciones Músculo-Esquelético
Q80 - 89	Otras Malformaciones Congénitas

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

CAPITULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En los últimos 30 años, las tasas de éxito y seguridad de los tratamientos de reproducción asistida, así como las indicaciones para su uso, han aumentado progresivamente a nivel mundial. De forma similar lo ha hecho la preocupación de que estos procedimientos tengan un impacto negativo sobre la salud de las gestantes y los recién nacidos concebidos a través de ellas. Desde principios de los años 90 se ha descrito una mayor incidencia de patologías perinatales en gestaciones logradas a través de estas tecnologías, incluyendo pérdidas fetales, embarazos ectópicos, partos prematuros, bajo peso al nacer y anomalías congénitas[1,14]. Al inicio, este riesgo se atribuyó al mayor número de gestaciones múltiples presentes en las parejas que se sometían a estos tratamientos[13,94]. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que esta mayor incidencia de patologías perinatales en la población sometida a tratamientos de reproducción asistida era independiente del tipo de gestación (única o múltiple), aunque esta afirmación es controvertida[6,7,9].

En la búsqueda de posibles causas para este aparente aumento, las alteraciones genéticas han sido motivo de estudio durante décadas, asociándose a un aumento de eventos adversos observados en los niños concebidos a través de estas tecnologías. En el caso de las anomalías cromosómicas, se encuentra bien estudiado el impacto que estas tienen sobre la frecuencia de aparición de abortos espontáneos y anomalías congénitas en la descendencia[15–17]. La introducción del análisis genético preimplantacional ha permitido disminuir estos riesgos, alcanzando tasas de éxito similares a las observadas en parejas no portadoras. No obstante, las parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida mantienen un riesgo mayor de presentar anomalías congénitas en su descendencia incluso en parejas con cariotipos normales[22,23].

En los últimos años, los polimorfismos cromosómicos han tomado relevancia como posibles factores que afectan las tasas de éxito de parejas infértiles. Se ha reportado que estas variantes se presentan con mayor frecuencia en hombres con baja calidad espermática, en parejas con peores resultados en los tratamientos de FIV e ICSI, y en parejas con abortos recurrentes. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, no se ha publicado ningún estudio sobre el efecto de los polimorfismos cromosómicos en la incidencia de complicaciones perinatales y anomalías congénitas observadas en niños concebidos a través de técnicas de reproducción asistida.

Con el fin de evaluar el efecto de las anomalías y polimorfismos cromosómicos sobre las características y complicaciones perinatales, con énfasis en las malformaciones congénitas, nos planteamos realizar este estudio retrospectivo. Para evitar que algunas variables pudieran causar confusión o alterar los resultados, se incluyeron solo ciclos con embarazos únicos, en los que se obtuvo un recién nacido vivo. Debido a que las clínicas en España del Grupo IVIRMA Global mantienen un protocolo de trabajo único, se estandarizaron las variables en cuanto al tipo de estimulación ovárica usado, los medios de cultivo empleado, el día de biopsia, el protocolo de vitrificación aplicado, la clasificación embrionaria, entre otros. Adicionalmente, todos los cariotipos de los pacientes fueron enviados a mismo laboratorio de análisis clínico, así como todas las muestras de biopsia de trofoectodermo, minimizando las posibles diferencias entre criterios y técnicos de laboratorio.

Por otra parte, basándonos en los diferentes estudios en los que se propone un impacto de las anomalías y polimorfismos cromosómicos sobre la espermatogénesis, nos planteamos evaluar cómo afectan estas variantes a la gestación y a las complicaciones perinatales cuando se utilizaban ovocitos de mujeres jóvenes, pero se mantenía el factor masculino. Para ello, se incluyeron los ciclos de donación de ovocitos y semen propio, minimizando el efecto de la calidad ovocitaria asociado a la edad materna y evaluando el efecto que estas variantes podrían tener sobre la gestación. Debido a las diferencias en la indicación para donación de ovocitos, en este caso solo los ciclos en los que el hombre era portador de alguna anomalía cromosómica fueron sometidos a diagnóstico genético preimplantacional.

Adicionalmente, se evaluó el efecto que tienen las anomalías y polimorfismos cromosómicos sobre la duración de la gestación y las complicaciones perinatales, tanto en ciclos realizados con ovocitos propios como con ovocitos donados. Se planteó analizar estas variables debido a la evidencia existente en estudios realizados en grupos familiares y poblaciones de gemelos en los que se demuestra la existencia de una contribución genética, tanto materna como fetal, en la determinación de la duración del parto y la predisposición a sufrir partos prematuros.

Veamos a continuación los resultados obtenidos en estas poblaciones estudiadas.

1. PREVALENCIA DE POLIMORFISMOS Y ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Analizando nuestra población de estudio, los polimorfismos cromosómicos se encontraron presentes en 4,7% de las parejas que utilizaron gametos propios y 2,5% de las parejas que usaron ovocitos donados. Ambas poblaciones se encontraban dentro de los valores reportados por otros autores que estudiaron estas variantes en parejas infértiles a nivel mundial (1,9 – 23,5%)[49,95], aunque su frecuencia fue mucho menor que la observada en los estudios realizados en población española (12,2 – 19,4%)[64,96,97], incluso en donantes de gametos, considerados población fértil (13,4%)[64].

Este amplio rango en la prevalencia de polimorfismos en España puede explicarse por las diferencias en el tipo de población estudiada, los criterios de selección aplicados y el tipo de alteraciones o variantes reportadas y estudiadas. Nuestros resultados se encontraban entre los valores más bajos reportados en la bibliografía. Esto podría ser debido a que en los estudios realizados con anterioridad se incluyó población infértil que acudía a realizar un tratamiento de reproducción asistida, sin tomar en cuenta el resultado final de estos procedimientos. Esto difiere de nuestro estudio, en el que solo se incluyeron ciclos en los que se reportó un recién nacido vivo, siendo el único análisis en nuestro conocimiento con este criterio.

Con respecto a la prevalencia de polimorfismos cromosómicos observada en cada uno de los miembros de la pareja, ambos sexos presentaron frecuencias similares, tanto en los ciclos realizados con gametos propios (mujeres: 2,7% y hombres: 2,1%), como en aquellos realizados con ovocitos donados (mujeres: 1,4% y hombres: 1,1%). Resultados semejantes han sido publicados por otros autores donde no se reportan diferencia en la prevalencia de estas variantes entre sexos, aunque existen pequeñas fluctuaciones en las frecuencias observadas[42,48,54,64,96](ver Anexo VIII). Sin embargo, existen otros investigadores que han descrito que la prevalencia de polimorfismos en hombres infértiles es más alta que en mujeres, incluso reportando valores hasta dos veces mayores en portadores masculinos[47,68,98].

En el caso de las anomalías cromosómicas, estas se encontraron presentes en 5,4% de las parejas que utilizaron gametos propios y 5,0% de las parejas que usaron ovocitos donados. Ambas poblaciones se encontraron dentro de los valores reportados por otros autores que estudiaron estas alteraciones cromosómicas en parejas infértiles a nivel mundial (2,4 – 9,0%)[49,59,98,99] (ver Anexo IX). Al igual que en estos estudios, las variantes reportadas en las poblaciones

estudiadas consistieron principalmente en translocaciones recíprocas, robertsonianas, y aberraciones numéricas de los cromosomas sexuales.

Para los siguientes análisis, hay que tener en cuenta que en nuestro caso no se incluyen las parejas portadoras de alteraciones cromosómicas que no tuvieron embriones normales para transferir, o aquellas que no lograron tener un recién nacido vivo, a diferencia de lo estudiado en publicaciones anteriores.

2. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Las características generales de la población femenina en ciclos con gametos propios presentaron diferencias significativas en cuanto a la edad materna y el recuento de folículos antrales, siendo la población portadora de anomalías cromosómicas (Grupos III y V) menores en edad y con mayor número de folículos antrales que el grupo control. Podríamos interpretar que este resultado se debe al hecho de que los pacientes infértiles son sometidos al análisis citogenético al inicio del estudio de infertilidad, donde aquellos que presentan un cariotipo alterado tendrán una indicación clara para ser sometidos a diagnóstico genético preimplantacional. Por su parte, aquellas parejas con cariotipos normales y portadoras de variantes polimórficas son sometidos normalmente a ciclos sin PGT, alargándose el tiempo de espera hasta tener una indicación para su aplicación, como la edad materna avanzada o presentar infertilidad idiopática. En cuanto a la reserva ovárica, al ser menor la edad materna en las parejas portadoras de anomalías cromosómicas, podría esperarse que estas mujeres presentaran mayor número de folículos antrales, aunque esta variable solo alcanzó significación estadística en las mujeres cuyas parejas eran portadores de anomalías cromosómicas. Es posible que el grupo de mujeres portadoras de anomalías cromosómicas no se haya alcanzado significancia estadística debido al número de casos, ya que en este grupo se observó una tendencia mayor de folículos antrales que el grupo control.

En el caso de los ciclos realizados con ovocitos donados, esta población presentó una edad materna promedio mayor que en los ciclos realizados con gametos propios. A diferencia de éstos, solo en el grupo de mujeres portadoras de anomalías cromosómicas (Grupo VIII) se alcanzó diferencia estadística con respecto a la edad materna, teniendo menor edad las portadoras de estas alteraciones cromosómicas. Las razones de esta variación se pueden atribuir a que las mujeres con alteraciones cromosómicas tienen indicación para realizar su tratamiento con ovocitos donados en caso de que no sea posible realizar PGT para el tipo de alteración cromosómica que presentan o por sufrir de insuficiencia ovárica prematura. Para el resto de los

grupos, la donación de ovocitos ocurre cuando hay otra indicación como edad materna avanzada, fallo de implantación, baja respuesta a la estimulación ovárica controlada y/o cuando se han agotado las posibilidades con gametos propios.

En cuanto a las características seminales masculinas, aquellos hombres portadores de polimorfismos y alteraciones cromosómicas que fueron sometidos a un tratamiento con gametos propios (Grupos IV y V) presentaron parámetros de calidad seminal inferiores al ser comparados con el grupo control. La concentración espermática, el número de espermatozoides totales y el número de espermatozoides progresivos totales, presentaron peores valores que los observados en hombres no portadores. En el caso de los hombres con variantes de la heterocromatina (Grupo IV), la disminución en los valores de algunos de los parámetros analizados fue de 14-20% con respecto al grupo control, sin alcanzar significación estadística. Por su parte, en el caso del grupo de portadores de anomalías cromosómicas (Grupo V), la disminución fue aún más marcada, con valores en los parámetros analizados entre 30% y 40% inferiores a los del grupo control, alcanzando significación estadística en algunos de ellos ($p < 0,05$).

En el caso de la población sometida a ovodonación, no se alcanzan diferencias significativas entre los grupos para ninguno de los parámetros seminales analizados. Sin embargo, los portadores de anomalías cromosómicas presentaron peores valores espermáticos que el grupo control, con disminuciones similares a las observadas en los ciclos con gametos propios. Esto no ocurre en la población portadora de polimorfismos, quienes presentaron valores semejantes o incluso de mejor calidad que el grupo control.

Estos resultados concuerdan parcialmente con lo publicado por otros investigadores, quienes han reportado que algunos parámetros seminales se pueden ver afectados en portadores de polimorfismos y anomalías cromosómicas, observándose principalmente una disminución del recuento espermático y la movilidad progresiva. En el caso de las anomalías cromosómicas, se encuentra el estudio realizado por Pylyp y colaboradores, quienes reportan que del 6 al 8% de los hombres con oligozoospermia grave y del 17 al 35% de los hombres con azoospermia, son portadores de anomalías cromosómicas. Estos autores concluyen que la prevalencia de anomalías cromosómicas en hombres con espermatogénesis alterada aumenta a medida que disminuye el recuento espermático[59]. Resultados similares fueron encontrados por el grupo de Liu y colaboradores, con una prevalencia de alteraciones cromosómicas del 25% en hombres oligoastenozoospermicos[52].

En el caso de las variantes polimórficas, la bibliografía presenta resultados contradictorios al igual que en nuestro estudio en las dos poblaciones analizadas (gametos propios y ovodonación). Autores como Guo y Ni encuentran que la prevalencia de oligozoospermia y azoospermia en hombres portadores de polimorfismos es mayor que en aquellos con cariotipos normales[43,57]. Por su parte, autores como Liang, Morales y Yakin, no encuentran relación entre la concentración espermática y la prevalencia de polimorfismos[48,64,65]. Interesantemente, Morales y Yakin evaluaron la prevalencia de aneuploidías espermáticas en hombres que presentaban variantes polimórficas, encontrando que existe un aumento en la frecuencia de aparición de estas patologías espermáticas en los hombres portadores de polimorfismos al ser comparados con hombres infértiles con cariotipos normales.

Establecer la causa genética o molecular del aparente deterioro espermatogénico producido por estas alteraciones cromosómicas es difícil y complicado, debido a que la espermatogénesis es uno de los procesos de diferenciación celular más complejos, en el cual las espermatogonias se transforman en espermatozoides maduros a través de diversas etapas, incluyendo un proceso de meiosis. Se cree que la espermatogénesis está orquestada por aproximadamente 2000 genes, de los cuales entre 600 a 900 se expresan exclusivamente en la línea germinal masculina[100].

Se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales estas variantes y alteraciones cromosómicas pueden afectar la calidad de los espermatozoides. En el caso específico de las anomalías cromosómicas, se han postulado las siguientes opciones:

- a) Variaciones en el modo de segregación de la alteración cromosómica en la meiosis I, lo que podría afectar la proporción de gametos normales, balanceados o anormales para los cromosomas anormales
- b) Influencia del efecto inter cromosómico, el cual está relacionado con la posible interferencia sobre la disyunción y segregación de otros cromosomas no implicados en la alteración cromosómica. Su efecto se atribuye a la formación de apareamientos heterosinápticos entre los cromosomas alterados y otros cromosomas[101], influenciando la tasa de aneuploidías presentes en ellos[102].
- c) La interrupción de genes esenciales para la espermatogénesis causado por los puntos de ruptura de algunas anomalías cromosómicas, generando un efecto de posición en el que un gen se encuentra en una región en la cual su expresión ya no puede ser regulada[103].

Por su parte, en el caso de los polimorfismos cromosómicos se han propuesto los siguientes mecanismos en los que la espermatogénesis se puede ver afectada[65,104]:

- a) El control intergénico realizado por estas variantes podría conducir a la reactivación o silenciamiento de la expresión génica, de manera tal que se vea perjudicada la producción o diferenciación de los espermatozoides. Se especula que dicho proceso se podría realizar mediante la represión transcripcional epigenética de genes marcadores cercanos, también llamado variación o silenciamiento por efecto de su posición.
- b) La producción de proteínas inhibidoras o con mal funcionamiento presentes en la heterocromatina, las cuales pueden suprimir o paralizar la gametogénesis.
- c) Los cambios en el elemento estructural del centrómero debido a los polimorfismos en la heterocromatina, los cuales podrían producir alteraciones en el modo de segregación cromosómica durante la espermatogénesis.

Es difícil conocer de forma exacta la manera en que se ve afectada la espermatogénesis con las anomalías y polimorfismos cromosómico, principalmente debido a tres razones: a) lo específico y especializado que es este proceso, b) al hecho de que cada variante o alteración puede tener un proceso de afectación diferente, y c) a la dificultad de estudiar el desarrollo in vivo e in vitro. Es probable que esta sea la razón por la que existe tal variabilidad en los estudios realizados en parejas infértiles.

Una vez que el semen de los pacientes fue lavado y capacitado, se alcanzó relevancia estadística para el porcentaje de espermatozoides móviles progresivos e inmóviles en los ciclos realizados con gametos propios, presentando peores valores los hombres portadores de polimorfismos y anomalías cromosómicas (Grupos IV y V). Esta diferencia no se observó en aquellos ciclos realizados con ovocitos donados.

3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

En general, los parámetros analizados en cuanto al protocolo de estimulación ovárica utilizado para los cinco grupos realizados con gametos propios presentaron valores similares. Los días de estimulación, la dosis de FSH y hMG administradas y los niveles séricos de estradiol y progesterona el día de la inducción a la ovulación, no alcanzaron diferencias significativas entre los grupos. En la bibliografía consultada, no se reportan tendencias o preferencias en cuanto al tipo de protocolo de estimulación seleccionado por la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en alguno de los progenitores.

Por otra parte, las variables recogidas sobre la respuesta a la estimulación ovárica como son el número de ovocitos recuperados y el número de ovocitos en metafase II, presentaron diferencias

significativas entre el grupo control y el grupo experimental V (hombres portadores de anomalías cromosómicas), siendo mayor en este último. Consideramos que esta diferencia se debe a un hallazgo circunstancial, donde las mujeres del Grupo V eran de menor edad y con mayor número de folículos antrales que las del grupo control, ya que eran sus parejas masculinas los portadores de polimorfismos o anomalías cromosómicas. En el caso de las mujeres portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas (Grupos II y III), no se encontraron diferencias significativas con respecto al grupo control, resultados que concuerdan con lo publicado previamente por Findikli para anomalías cromosómicas[101] y por Morales y Poveda en portadoras de polimorfismos cromosómicos[64,97], donde concluyen que estas variantes no afectan la respuesta a la estimulación ovárica. Sin embargo, Ni y colaboradores reportan que las mujeres portadoras de polimorfismos tienen menor número de ovocitos recuperados que aquellas sin variantes, pero el número total de ovocitos MII no se ve alterado[43], coincidiendo parcialmente con nuestros resultados.

En cuanto a los parámetros analizados del desarrollo y calidad embrionaria, la tasa de fecundación es una de las principales variables que se valoran durante un ciclo de tratamiento. En los ciclos realizados con gametos propios encontramos que las tasas de fecundación alcanzaron diferencia significativa entre el grupo control y los grupos experimentales, aunque esta significación estadística no se mantuvo una vez que los grupos fueron analizados por separado. En el caso de las mujeres portadoras de polimorfismos y anomalías cromosómicas (Grupos II y III), las tasas de fecundación se encontraban ligeramente disminuidas con respecto a las del grupo control (72,7%, 71,4% y 75,8%, respectivamente), mientras que en el caso de los hombres portadores (Grupos IV y V), esta disminución fue aún más acentuada (68,0% y 68,3%, respectivamente).

Curiosamente, al observar las tasas de fecundación en los ciclos realizados con ovocitos donados, los resultados son contrarios. No se observa una disminución en el caso de hombres portadores. Incluso, en el caso de hombres portadores de polimorfismos, la tasa de fecundación se encuentra por encima de aquellos con cariotipo normal, sin alcanzar diferencia estadística (83,5% vs 78,2%, respectivamente). En el caso de las mujeres portadoras, no se alcanzó significación estadística. Sin embargo, la tasa de fecundación se encontraba ligeramente disminuida en las portadoras de polimorfismos.

Diferentes autores han encontrado resultados similares a los nuestros en ciclos realizados con gametos propios. En el caso de las anomalías cromosómicas, autores como Findikli[101], Fodina[105] y Huang[53] reportan tasas de fecundación entre 54% y 80% para portadores de

traslocaciones balanceadas. Adicionalmente, Findikli encuentra que la tasa de fecundación solo alcanza diferencia significativa en el caso de portadores de traslocaciones robertsonianas, pero no en presencia de traslocaciones recíprocas con respecto a las parejas no portadoras[101].

Por su parte, en el caso de los portadores de polimorfismos encontramos que en el metaanálisis publicado por Ou y colaboradores[70] en 2018, que incluye los estudios de Liang[48], Guo[57] y Xu[47] para el análisis, se concluye que la presencia de estas variantes en parejas infértiles disminuye las tasas de fecundación al ser comparado con parejas con cariotipo normales. Más allá, una vez que se analizan hombres y mujeres portadores por separado, se encuentra que la tasa de fecundación solo se ve afectada en caso de hombres portadores de polimorfismos pero no en mujeres portadoras[70]. Resultados contrarios fueron encontrados por otros grupos como Yakin y colaboradores, quienes no encuentran diferencias en la tasa de fecundación entre portadores de polimorfismos y no portadores[65]. De forma similar, Poveda y colaboradores no reportan significación estadística entre la tasa fecundación de hombres portadores y aquellos con cariotipo normal, aunque ésta se encontraba ligeramente disminuida[97].

El segundo parámetro que evaluamos del desarrollo embrionario fue el número de embriones que alcanzaron el estadio de blastocisto, considerándose éste un indicador de los embriones con mayor potencial evolutivo. En este caso, no se observan diferencias significativas en la media de blastocisto por ciclo entre los portadores de polimorfismos y anomalías cromosómicas con respecto al grupo control cuando se utilizaban gametos propios o al utilizar ovocitos donados. Adicionalmente, evaluamos la tasa de desarrollo a blastocisto. En la población que utilizó gametos propios, el porcentaje reportado para cada grupo fue muy similar al observado en el grupo control. Sin embargo, en el caso de los ciclos realizados con ovocitos donados, las mujeres portadoras de polimorfismos o anomalías cromosómicas presentaron valores superiores que el grupo control (21% y 12%, respectivamente), mientras que en el grupo de hombres portadores de anomalías cromosómicas se observó una disminución cercana al 40% en el desarrollo a blastocisto, sin que se alcanzará significancia estadística entre grupos.

Estos resultados concuerdan en parte con lo publicado por otros autores. En el caso de las anomalías cromosómicas, la tasa de desarrollo a blastocisto se encontró dentro del rango de valores reportados anteriormente. Huang y colaboradores en 2013 informan de una tasa de desarrollo a blastocisto de buena calidad de 44,5% en portadores de translocaciones balanceadas[106], mientras que el grupo de Fodina publica en 2019 una tasa de blastocisto de 64% en una población similar[105]. Por su parte, Findikli y colaboradores comparan la tasa de desarrollo a blastocisto entre portadores de translocaciones recíprocas y robertsonianas con una

población no portadora, con resultados contrarios a los encontrados en nuestro estudio en los ciclos realizados con gametos propios. Ellos concluyen que estas alteraciones en el cariotipo disminuyen significativamente la capacidad de desarrollo de los embriones y de alcanzar el estadio de blastocisto, presentando valores hasta 50% menores[101]. Es importante recordar que en nuestro estudio la población analizada se encontraba constituida por ciclos en los que se obtuvo un recién nacido vivo, por lo que aquellos ciclos donde no se obtuvieron blastocistos no se encuentran incluidos.

En el caso de los polimorfismos, es difícil establecer una comparación con otras publicaciones ya que en ellas se reporta la calidad embrionaria en día 3 del desarrollo, a diferencia de lo evaluado en el presente estudio. En el metaanálisis realizado por Ou[70] en 2018, que incluye los estudios de Liang[48], Li[107] y Xu[47] para el análisis de la calidad embrionaria, concluyen que la presencia de estas variantes en parejas infértiles disminuye la tasa de embriones de buena calidad en día 3 de desarrollo. Las parejas portadoras presentan un riesgo 18% veces mayor de tener mala calidad embrionaria al ser comparado con parejas con cariotipo normales. Resultados similares fueron reportados por Poveda y colaboradores en 2010, quienes reportaron una disminución del 38% en el número de embriones de buena calidad en las parejas portadoras de polimorfismos[97]. Por el contrario, el grupo de Li en 2018 publica que la calidad de los embriones no se ve afectada por la presencia de estas variables, incluso cuando se separan a las parejas portadoras por el tipo de variante polimórfica que presentan (qh+, ps+/pss, pstk+, y inv(9))[108]. Más allá, en el metaanálisis de Ou se analizan los hombres y mujeres portadores de polimorfismos por separado, encontrándose que la tasa de embriones de buena calidad solo se ve afectada en caso de hombres portadores, presentando un riesgo 26% mayor ($p < 0.001$), mientras que en las mujeres portadores no se observan diferencias[70]. Resultados contrarios fueron reportados por Ni en 2017, donde las mujeres portadoras de polimorfismos tenían menor número de embriones de buena calidad en el día 3 que aquellas con cariotipos normales, pero esta diferencia no ocurría con los hombres portadores de polimorfismos[43].

Una vez que se tenían en el laboratorio los blastocistos de buena calidad en los ciclos con gametos propios, se procedió a realizar la biopsia de trofoectodermo para el análisis genético. Posteriormente, los embriones fueron vitrificados y almacenados hasta contar con los resultados de este análisis y programar la transferencia embrionaria. Todas las muestras fueron analizadas por un único laboratorio, utilizando aCGH o NGS, de forma tal que se disminuyó en lo posible la variabilidad en la técnica y análisis de las muestras. Para los ciclos con ovocitos donados, se

procedió a vitrificar los embriones hasta que la receptora estuviera en las condiciones óptimas para programar la transferencia.

En la población de gametos propios, encontramos que la tasa de embriones anormales se vio afectada solo entre el grupo control y el grupo de hombres portadores de anomalías cromosómicas (Grupo V), siendo el valor de este último 30% superior. Las mujeres portadoras de estas variantes (Grupo III) presentaron una frecuencia 10% mayor de embriones anormales que el grupo control, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. Estos resultados concuerdan con diferentes publicaciones, las cuales reportan que la presencia de estas alteraciones cromosómicas en alguno de los progenitores aumenta la probabilidad de producir embriones anormales, principalmente en el caso de portadores de traslocaciones. Fodina y colaboradores reportan una tasa de embriones anormales en hombres y mujeres portadores de traslocaciones de 73,3% y 88,9%, respectivamente[105]Fodina, cuando se realiza la biopsia de trofoectodermo. Por su parte, el grupo de Beyer reportó valores inferiores para portadores de translocaciones recíprocas, siendo esta de 46,9%[109], sin diferencias por sexo. Sin embargo, debemos recordar que nuestra población solo se incluyen aquellos ciclos en los que se obtuvo un recién nacido vivo por lo que podríamos decir que se excluyeron todas aquellos hombres y mujeres portadores en los que no se logró obtener embriones normales o que sufrieron una pérdida del embarazo, por lo que su impacto podría ser mayor que el reportado en nuestro estudio.

En el caso de los portadores de polimorfismos cromosómicos, los valores observados para la tasa de embriones anormales son muy similares a los del grupo control y no presentan diferencias estadísticas. En la bibliografía consultada, solo encontramos dos publicaciones en las que se reporta el porcentaje de embriones anormales después del análisis genético. En la primera, el grupo de García-Guixé reporta un aumento en la tasa de embriones anormales entre portadores de estas variantes y aquellos con cariotipo normal (60,0% vs 34,4%, $p < 0,0001$), sin reportar diferencias entre sexos[71]. Esos autores incluyen en su análisis ciclos en los que las biopsias embrionarias fueron realizadas el tercer día de desarrollo. Adicionalmente, incluyeron como grupo control parejas con cariotipo normal que no presentaban problemas de fertilidad, que fueron sometidos a diagnóstico genético preimplantacional por enfermedad ligada al sexo. El segundo estudio fue publicado por Morales y colaboradores en 2016, donde evalúan la tasa de embriones anormales en ciclos realizados con ovocitos donados y semen propio[64]. En este caso, las portadoras de polimorfismos eran las donantes de ovocitos, en las cuales se reporta un

aumento en la tasa de embriones anormales al ser comparadas con donantes con cariotipo normal (50,0% vs 27,6%, $p < 0,001$) cuando se realiza la biopsia de trofoectodermo.

Estos resultados son contrarios a los encontrados en nuestra población de gametos propios, donde no se encuentran diferencias significativas entre portadores de polimorfismos y el grupo control. Podríamos asumir que esta diferencia es debido a diferentes factores. El primero, es que la población analizada en estos estudios no es igual a nuestra población infértil. El grupo de García-Guixé utiliza una población sin problemas de fertilidad como grupo control, mientras que toda la población analizada por Morales es potencialmente fértil. El segundo factor es que la edad materna media en nuestro estudio ($37,5 \pm 3,5$ años) es mayor que la población analizada por estos grupos (25-28 años en donantes de ovocitos y <38 años en ovocitos propios), viéndose posiblemente afectada la calidad ovocitaria. El tercer factor es que en el caso de García-Guixé se realiza la biopsia en día 3 de desarrollo, por lo que no se toma en cuenta la paralización natural del desarrollo que ocurre en algunos embriones anormales en su paso al estadio de blastocisto. Por último, y como comentamos anteriormente, en nuestra población solo incluimos aquellos ciclos en donde se obtuvo un recién nacido producto de los tratamientos, excluyendo aquellos ciclos en los que no se obtuvieron embriones normales para transferir, no se logró un embarazo, o aquellas parejas en donde ocurrió una pérdida del embarazo.

4. CARACTERÍSTICAS PERINATALES Y DATOS GESTACIONALES DE LOS RECIÉN NACIDOS

Como hemos comentado anteriormente, la gran mayoría de los niños concebidos por técnicas de reproducción asistida son sanos y no presentan complicaciones al nacer. Sin embargo, la presencia de anomalías congénitas es una de las principales preocupaciones que presentan los padres y clínicos al momento de un embarazo, debido al impacto que estas tienen sobre la supervivencia y la calidad de vida los niños. Aunque su prevalencia es baja en la población general (entre 3 y 5%), cada año mueren aproximadamente trescientos mil recién nacidos en los primeros 28 días de vida a causa de alguna malformación congénita, según datos de la Organización Mundial de la Salud[110].

Se ha descrito que la frecuencia de aparición de estas malformaciones es más elevada en los niños concebidos mediante técnicas de reproducción asistida que en aquellos concebidos de forma espontánea. Los resultados obtenidos en nuestras poblaciones de estudio (Propios: 2,0% y Ovodonación: 2,0%) se encuentran por debajo de los reportados en otras publicaciones que analizaron el impacto de estas tecnologías sobre la prevalencia de estas malformaciones al nacer (rango 2,3 – 16,7%)[87–89]. Sin embargo, algunos de estos estudios incluyen datos de la década

de los 90, cuando muchos de los procedimientos aplicados actualmente se encontraban en fase experimental. Más allá, muchos de estos estudios solo analizan poblaciones hasta el año 2013, por lo que no se toma en cuenta gran parte de los avances que se han realizado en los últimos 10 años.

Al analizar los grupos experimentales encontramos que la prevalencia de aparición de estas malformaciones congénitas en los portadores de anomalías cromosómicas se asemeja a los reportados por Huang en 2019, con una tasa de defectos congénitos de 3,8%, específicamente en portadores de translocaciones recíprocas y robertsonianas[53]. En el caso de los portadores de polimorfismos, en nuestro conocimiento, este es el primer estudio que reporta la tasa de anomalías congénitas en portadores de estas variantes sometidos a tratamientos de reproducción asistida. En la publicación de Cheng y colaboradores de 2017, se reporta que en 10.214 gestaciones ningún recién nacido presentó malformaciones congénitas[55]. Con respecto al tipo de malformaciones observadas, los resultados de nuestra población se asemejan a los reportados anteriormente en ciclos de ICSI[14,17,32], siendo las malformaciones del aparato circulatorio, musculoesqueléticas y urogenitales las más frecuentes.

No se alcanzó diferencia significativa entre los grupos experimentales y el grupo control para ninguna de las poblaciones analizadas. Sin embargo, los grupos portadores de polimorfismos presentaron menor incidencia de anomalías congénitas que el grupo control, mientras que los portadores de anomalías cromosómicas presentaron una incidencia mayor. Este hallazgo podría ser causado por el hecho de que la descendencia de las parejas portadoras de anomalías cromosómicas es estudiada con mayor detalle que el resto de los recién nacidos, aumentando la posibilidad de observar la presencia de pequeñas malformaciones. Estos resultados nos hacen pensar que los polimorfismos y anomalías cromosómicas no afectan la frecuencia de aparición de defectos del nacimiento en aquellos ciclos de ICSI en los que se realiza PGT, ni en ciclos en los que se utilizaron ovocitos donados.

Basándonos en los resultados anteriores, nos planteamos analizar la proporción de recién nacidos masculinos y femeninos nacidos en cada una de las poblaciones. De esta forma podríamos evaluar la influencia que tienen las variantes cromosómicas sobre el proceso de gametogénesis, especialmente la espermatogénesis, pudiendo verse reflejado su impacto en la ratio niña/niño. Nuestros resultados en cuanto a la proporción de sexos son similares a los reportados por autores como Rodríguez y Sharpe para ciclos de FIV e ICSI, tanto en ciclos con gametos propios como para ciclos de ovodonación[25,88]. Se obtuvo que los polimorfismos y anomalías cromosómicas no parecen alterar la ratio niña/niño en ninguno de los grupos experimentales de forma significativa.

Esto es contrario a lo reportado por Xu en hombres portadores de polimorfismos cromosómicos, donde encuentra una proporción significativamente mayor de niñas que de varones (1,73:1) en una población infértile sometida a FIV e ICSI[47]. En el caso de los portadores de anomalías cromosómicas, no encontramos publicaciones en las que se analizara este parámetro en hombre o mujeres portadores de estas variantes. Por otra parte, es interesante notar que, dentro de los ciclos realizados con gametos propios, aquellos grupos de mujeres portadoras (Grupos II y III) presentaron mayor proporción de niñas que en el grupo control. Lo contrario ocurre en los grupos de hombres portadores (Grupos IV y V), presentando mayor proporción de varones que el grupo control. Por su parte, en el caso de los ciclos realizados con ovocitos donados, debido a la baja cantidad de casos, se analizaron los portadores de cada variante cromosómica sin separar por sexo, y no se observaron diferencias con el grupo control.

A continuación, analizamos los resultados de la prueba de Apgar en las diferentes poblaciones estudiadas. Esta prueba se realiza a los recién nacidos al primer y quinto minuto después del nacimiento, de forma que se pueda estimar la tolerancia al parto y su evolución después de éste. Durante esta prueba se evalúa el esfuerzo respiratorio, la frecuencia cardíaca, el tono muscular, los reflejos y el color de la piel. Las puntuaciones de 7, 8 o 9 son normales y son una señal de que el recién nacido está bien de salud. Cualquier puntaje inferior a 7 es una señal de que el bebé necesita atención médica. Los resultados obtenidos en nuestro estudio tanto para ciclos autólogos como heterólogos se encuentran dentro de los valores normales reportados por otros autores[87,111] y no se observan diferencias entre los grupos de portadores y los controles.

Con respecto al tipo de parto, los resultados obtenidos en nuestro estudio en cuanto a la frecuencia de cesáreas son similares a los reportados por Bay en 2016 (47%)[87]. Al comparar las categorías experimentales de los ciclos de gametos propios y aquellos con donación de ovocitos con los respectivos grupos control, no se alcanzaron diferencias significativas entre ellos. Sin embargo, la mayoría de los grupos experimentales presentaron una frecuencia menor de cesáreas que el grupo control.

Posteriormente, clasificamos las complicaciones desarrolladas en el período perinatal usando el sistema ICD-10, en las categorías P00 a P96. Este incluye las afecciones o complicaciones que se han originado en el período perinatal y las causas maternas que provocan estas patologías en el recién nacido. La Organización Mundial de la Salud define este período perinatal como el comprendido entre la semana 28 de gestación y el vigésimo octavo día de vida, contabilizando el día del nacimiento como "día cero".

La frecuencia de complicaciones observada en el presente estudio fue 31,5% en los recién nacidos concebidos con gametos propios y 30,7% en los recién nacidos concebidos por donación de óvulos. Ambos valores son inferiores que los reportados por otros estudios en poblaciones similares[89,112,113]. Sin embargo, es difícil establecer comparaciones entre estudios ya que no todos incluyen el mismo tipo de complicaciones o el mismo sistema de clasificación. Por ejemplo, Desmyttere, Elenis y Savasi incluyeron en sus estudios recién nacidos que murieron en el periodo perinatal, embarazos múltiples y algunas complicaciones del embarazo como diabetes gestacional, complicaciones placentarias, preeclampsia, entre otros. Esta pudiera ser la causa de que en estos estudios se observe una frecuencia de complicaciones superior que la observada en nuestro estudio.

En cuanto a la frecuencia reportada para cada uno de los grupos experimentales, en los ciclos autólogos se alcanzó diferencia significativa para el grupo de mujeres portadoras de polimorfismos (Grupo II) con respecto al grupo control, presentando una disminución de 58% en la aparición de estas complicaciones. Creemos que esta diferencia se debe principalmente al bajo número de casos en este grupo más que a un efecto protector de los polimorfismos maternos. Para el resto de los grupos experimentales, no se alcanzó significación estadística. Sin embargo, el grupo de hombres portadores de anomalías cromosómicas presentó una frecuencia 13% mayor que el grupo control en la frecuencia de aparición de complicaciones.

En el caso de los ciclos realizados con ovocitos donados, no hubo diferencia significativa entre los grupos con respecto al tipo de complicaciones. Vale la pena destacar que se observó una tendencia similar a la reportada en los ciclos con gametos propios, donde el grupo de mujeres portadoras de polimorfismos presentó menor tasa de complicaciones, con una disminución cercana al 50%, y el grupo de hombres portadores de anomalías cromosómicas un aumento de 12% por encima del grupo control.

Analizando con más detenimiento el tipo de complicaciones, no se observaron diferencias entre los grupos experimentales y el grupo control en la población de recién nacidos concebidos con gametos propios. El grupo mayoritario de complicaciones son aquellas pertenecientes a la categoría P05-08 del ICD-10, que incluye los trastornos relacionados con la duración de la gestación y el crecimiento fetal. El resto de las categorías se reportaron en menos del 10% de los infantes. Por su parte, en la población de ovodonación, se alcanzaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos experimentales, reportándose un aumento en la frecuencia de las complicaciones del trabajo de parto y de los trastornos endocrinos y metabólicos transitorios en los grupos experimentales.

Debido a que la categoría P05-05 fue la más numerosa, analizamos los parámetros antropométricos usados comúnmente, como el peso y la longitud, para evaluar diferencias en el crecimiento fetal. Los valores encontrados en el presente estudio en cuanto al peso y la talla media de los recién nacidos en las poblaciones estudiadas se encuentran dentro de los valores descritos por otros autores[85,89] y por la Organización Mundial de la Salud[114]. Nuestros resultados parecen indicar que la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en los progenitores no afecta de forma significativa estos parámetros en los recién nacidos.

Por otra parte, los resultados obtenidos en cuanto a parto prematuro, parto muy prematuro, y gestación prolongada, se encuentran dentro de los valores reportados por otros autores para ciclos de FIV e ICSI y por la Organización Mundial de la Salud para la población general[114]. Adicionalmente, en los ciclos realizados con gametos propios, la incidencia de parto prematuro es similar a los valores reportados para ciclos con PGT[85,87,88]. Nuestros resultados indican que la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas parentales no afectan la duración de la gestación en ciclos realizados con gametos propios o en aquellos realizados con ovocitos donados. El parto prematuro es uno de los problemas de salud más graves del mundo para las mujeres y su descendencia, afectando aproximadamente 15 millones de niños cada año, donde al menos un millón de ellos muere. Una de las razones por las que el parto prematuro es un problema de salud tan difícil de resolver, es que en 50% de los casos, no se conocen sus causas. Sin embargo, se considera que el predictor más relevante de sufrir un episodio es la existencia de antecedentes de parto prematuro, ya sea que la mujer haya lo experimentado con anterioridad o que alguno de sus familiares lo haya sufrido. Esto nos indica que existen factores genéticos importantes que aún no conocemos, pero que tienen un gran impacto en su prevalencia, estimándose que estos factores contribuyen al 30% del riesgo de sufrir un parto prematuro[23,24]. Es por ello, que en los últimos años ha crecido considerablemente el interés por identificar las causas genéticas implicadas en la duración de la gestación, y que pudieran explicar la diferencia en la incidencia de parto prematuro en diferentes grupos poblacionales. Sin embargo, nuestros resultados indican que los polimorfismos y las anomalías cromosómicas parentales no son las causantes de este riesgo.

Por otra parte, quisimos clasificar a los recién nacidos usando el peso, la talla y la duración de la gestación de forma conjunta. Este sistema de clasificación fue creado por Styne[115] en 1998, quien establece que los recién nacidos son grandes para su edad gestacional cuando presentan peso o talla superior al percentil 90 y pequeños para la edad gestacional cuando su peso o talla es inferior al percentil 10. Este sistema tiene gran utilidad ya que permite identificar a los infantes

que pueden presentar mayores tasas de morbilidad y mortalidad en el período neonatal, así como también, a aquellos con riesgo para desarrollar trastornos del crecimiento y enfermedades metabólicas y cardiovasculares en edades más avanzadas[116]. En las poblaciones estudiadas, los polimorfismos y anomalías cromosómicas no parecen influir significativamente sobre los valores de peso y talla para la edad gestacional.

Por último, evaluamos el crecimiento del cráneo, ya que este está íntimamente relacionado con el crecimiento del cerebro y con la circulación del líquido cefalorraquídeo. Por ello, cualquier entidad que afecte a alguna de ellas se vería reflejado en el tamaño del cráneo. Nuestros resultados del perímetro craneal son similares a los reportados por otros autores[85,89] en población infértil sometida a ICSI, así como por la Sociedad Española de Pediatría[117] en embarazos únicos. En este caso, las variantes cromosómicas analizadas tampoco parecen afectar el crecimiento cerebral de los recién nacidos estudiados.

En base a estos resultados del presente estudio, podemos asumir que la presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas en los progenitores no afecta a la tasa de malformaciones congénitas o la tasa de complicaciones perinatales, siempre que se transfieran embriones euploides en ciclos realizados con gametos propios o cuando se transfieran embriones de buena calidad en ciclos realizados con ovocitos donados.

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES

Los resultados de los diferentes análisis realizados en este trabajo han dado lugar a las siguientes conclusiones:

1. La presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en parejas sometidas a ICSI + PGT no influye en la incidencia de anomalías congénitas en su descendencia al transferirse embriones euploides.
2. De igual forma, la presencia de estas variables cromosómicas en los progenitores en ciclos de donación de ovocitos y semen propio no influye en la incidencia de anomalías congénitas en los recién nacidos vivos.
3. La presencia de estas variantes cromosómicas no aumenta significativamente la frecuencia de aparición de complicaciones perinatales cuando se transfieren embriones euploides en ciclos de ICSI + PGT.
4. La presencia de estas variantes cromosómicas no influye en la frecuencia de aparición de complicaciones perinatales en ciclos de ovodonación y semen propio.
5. Las parejas portadoras de estas variantes sometidos a ICSI + PGT o a donación de óvulos no tienen mayor probabilidad de tener un parto por cesárea.
6. Estas variables no influyen en los parámetros antropométricos de los recién nacidos concebidos por ciclos de ICSI + PGT o donación de ovocitos con semen propio.
7. La duración de la gestación no se ve afectada por la presencia de estas variables en los progenitores en ciclos de ICSI + PGT o en aquellos ciclos de donación de óvulos y semen propio.
8. La incidencia de recién nacidos pequeños o grandes para su edad gestacional no se ve alterada por la presencia de estas variantes en los progenitores.

9. La descendencia de portadores de polimorfismos o anomalías cromosómicas obtienen valoraciones del Test de Apgar al minuto 1 y al minuto 5 similares que los recién nacidos de parejas no portadoras en ciclos de ICSI + PGT-A y en ciclos de donación de ovocitos.
10. Las parejas portadoras de polimorfismos o anomalías cromosómicas que logran tener un recién nacido sano por medio de ICSI + PGT presentan una tasa de fecundación disminuida con respecto a las parejas con cariotipo normal sometidas al mismo tratamiento.
11. La tasa de fecundación no se ve afectada en parejas portadoras de polimorfismos o anomalías cromosómicas que logran tener un recién nacido sano en ciclos de ovodonación con semen propio.
12. La tasa de desarrollo a blastocisto no se ve afectada significativamente en parejas portadoras de polimorfismos o anomalías cromosómicas que logran tener un recién nacido sano en ciclos de ICSI + PGT o de donación de ovocitos.
13. La tasa de embriones euploides se encuentra afectada significativamente por la presencia de anomalías cromosómicas en el progenitor masculino en aquellos ciclos de ICSI + PGT realizados con gametos propios que resultan en un recién nacido sano. Por el contrario, la presencia de polimorfismos cromosómicos en alguno de los progenitores, o de anomalías cromosómicas maternas no parecen afectar la tasa de embriones anormales en estos ciclos.
14. Los resultados de la estimulación ovárica no se ven afectados por la presencia de polimorfismos o anomalías cromosómicas en los progenitores en aquellos ciclos con un recién nacido vivo.
15. La presencia de polimorfismos y anomalías cromosómicas afecta la calidad seminal en aquellos ciclos de ICSI + PGT que logran un recién nacido sano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertility and sterility*. 2009;92:1520–4.
2. Ralapanawe MSB, Khattak H, Hapangama HR, Weerakkody GR, Papadopoulou A, Gallos I. Chromosomal polymorphisms in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Human Fertility*. 2022;1–12.
3. ESHRE. A policy audit on fertility: Analysis of 9 EU Countries. Strasbourg; 2017.
4. Garcia-Gandia F, Pérez-Jover M V. Qué elementos son necesarios para una comunicación centrada en la persona con problemas de fertilidad. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción humana*. 2020;37:3–12.
5. Luke B, Brown MB, Wantman E, Forestieri NE, Browne ML, Fisher SC, et al. The risk of birth defects with conception by ART. *Human Reproduction*. 2021;36:116–29.
6. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, De Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*. 2017;32:1786–801.
7. Reigstad MM, Storeng R. Development of In Vitro Fertilization, a Very Important Part of Human Reproductive Medicine, in the Last 40 Years. *International journal of women's health and wellness*. 2019;5:89.
8. Chambers GM, Dyer S, Zegers-Hochschild F, de Mouzon J, Ishihara O, Banker M, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology, 2014. *Human reproduction*. 2021;36:2921–34.
9. Banker M, Dyer S, Chambers GM, Ishihara O, Kupka M, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART): world report on assisted reproductive technologies, 2013. *Fertility and Sterility*. 2021;116:741–56.
10. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, De Mouzon J, Ferraretti AP, Kupka M, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with

registries from two other regions. *Human Reproduction*. 2020;35:2832–49.

11. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE. *Human Reproduction*. 2018;33:1586–601.

12. Qin JB, Sheng XQ, Wu D, Gao SY, You YP, Yang TB, et al. Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2017;295:285–301.

13. Okun N, Sierra S, Wilson RD, Audibert F, Brock J-A, Campagnolo C, et al. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;36:64–83.

14. Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *Journal of developmental origins of health and disease*. 2017;8:388–402.

15. Bhandari H, Choudhary MK, Stewart JA. Complications of assisted reproductive technology treatment and the factors influencing reproductive outcome. *The Obstetrician & Gynaecologist*. 2018;20:177–86.

16. Refaat B, Dalton E, Ledger WL. Ectopic pregnancy secondary to in vitro fertilisation-embryo transfer: pathogenic mechanisms and management strategies. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2015;13:30.

17. Vulliamoz NR, McVeigh E, Kurinczuk J. In vitro fertilisation: perinatal risks and early childhood outcomes. *Human Fertility*. 2012;15:62–8.

18. Loss EP. ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: Early Pregnancy Loss. *Obstetrics and gynecology*. 2018;132:1311–3.

19. (UK); NI for H and CE. Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management. NICE Guideline, No 126. 2019;

20. HFEA. Fertility treatment 2019: trends and figures. 2021.

21. Hipp H, Crawford S, Kawwass JF, Chang J, Kissin DM, Jamieson DJ. First trimester pregnancy loss after fresh and frozen in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility*. 2016;105:722–8.

22. Hu L, Du J, Lv H, Zhao J, Chen M, Wang Y, et al. Influencing factors of pregnancy loss and survival probability of clinical pregnancies conceived through assisted reproductive technology.

Reproductive Biology and Endocrinology. 2018;16:74.

23. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LJM, Juodakis J, et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine*. 2017;377:1156–67.

24. Strauss JF, Romero R, Gomez-Lopez N, Haymond-Thornburg H, Modi BP, Teves ME, et al. Spontaneous preterm birth: advances toward the discovery of genetic predisposition. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218:294-314.e2.

25. Rodriguez-Wallberg KA, Lundberg FE, Ekberg S, Johansson AL V, Ludvigsson JF, Almqvist C, et al. Mortality from infancy to adolescence in singleton children conceived from assisted reproductive techniques versus naturally conceived singletons in Sweden. *Fertility and sterility*. 2020;113:524–32.

26. Gelabert G. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas. *Manual de Codificación CIE-10 Diagnósticos*. Unidad Técnica de Codificación CIE-10-ES Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016. p. 247–9.

27. Organization World Health, Centers for Disease Control and Prevention. *Birth defects surveillance: a manual for programme managers*. Second edi. Geneva: World Health Organization; 2020.

28. Boulet SL, Kirby RS, Reefhuis J, Zhang Y, Sunderam S, Cohen B, et al. Assisted Reproductive Technology and Birth Defects Among Liveborn Infants in Florida, Massachusetts, and Michigan, 2000-2010. *JAMA pediatrics*. 2016;170:e154934.

29. Hansen M, Kurinczuk JJ, De Klerk N, Burton P, Bower C. Assisted reproductive technology and major birth defects in Western Australia. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;120:852–63.

30. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, Van Essen P, Priest K, Scott H, et al. Reproductive technologies and the risk of birth defects. *The New England journal of medicine*. 2012;366:1803–13.

31. Henningsen A, Bergh C, Skjaerven R, Tiitinen A, Wennerholm UB, Romundstad LB, et al. Trends over time in congenital malformations in live-born children conceived after assisted reproductive technology. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;97:816–23.

32. von Wolff M, Haaf T. In Vitro Fertilization Technology and Child Health. *Deutsches Arzteblatt international*. 2020;117:23–30.

33. Wen J, Jiang J, Ding C, Dai J, Liu Y, Xia Y, et al. Birth defects in children conceived by in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2012;97:1331–7.
34. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomäki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*. 2013;19:87–104.
35. Berntsen S, Söderström-Anttila V, Wennerholm U-B, Laivuori H, Loft A, Oldereid NB, et al. The health of children conceived by ART: ‘the chicken or the egg?’ *Human reproduction update*. 2019;25:137–58.
36. Harper JC, Aittomäki K, Borry P, Cornel MC, de Wert G, Dondorp W, et al. Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. *European journal of human genetics*. 2018;26:12–33.
37. Wilson A, Watt K, Ma S. The incidence of long heterochromatin polymorphism variants in infants conceived through assisted reproductive technologies. *Reproductive biomedicine online*. 2017;35:219–24.
38. Nussbaum R, McInnes R, Willard H. *Genética en Medicina*, 7ª Edición. Buenos Aires, Argentina: Elsevier Masson; 2008.
39. International Standing Committee on Human Cytogenomic Nomenclature. *ISCN: an international system for human cytogenomic nomenclature (2016)*. 2016.
40. Grewal SI, Jia S. Heterochromatin revisited. *Nature reviews*. 2007;8:35–46.
41. Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, Kulkarni D, Uttamchandani SA, Parikh FR. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertility and sterility*. 2009;92:88–95.
42. Sun L, Chen Z, Yang L, Yi C-X, Liu J, Ou C-Q. Chromosomal polymorphisms are independently associated with multinucleated embryo formation. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2018;35:149–56.
43. Ni T, Li J, Chen H, Gao Y, Gao X, Yan J, et al. Male chromosomal polymorphisms reduce cumulative live birth rate for IVF couples. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2017;34:1017–25.
44. Craig-Holmes AP, Shaw MW. Polymorphism of human constitutive heterochromatin. *Science*.

1971;174:702–4.

45. Bhasin MK. Human population cytogenetics: a review. *International Journal of Human Genetics*. 2005;5:83–152.

46. Ralapanawe MSB, Gajaweera SL, Karunaratne N, Price MJ, Melo P, Coomarasamy A, et al. Chromosomal polymorphisms in assisted reproduction: an analysis of 942 cycles. *Reproduction and Fertility*. 2022;3:133–9.

47. Xu X, Zhang R, Wang W, Liu H, Liu L, Mao B, et al. The effect of chromosomal polymorphisms on the outcomes of fresh IVF/ICSI-ET cycles in a Chinese population. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2016;33:1481–6.

48. Liang J, Zhang Y, Yu Y, Sun W, Jing J, Liu R. Effect of chromosomal polymorphisms of different genders on fertilization rate of fresh IVF-ICSI embryo transfer cycles. *Reproductive Biomedicine Online*. 2014;29:436–44.

49. Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reproductive Biomedicine Online*. 2005;11:726–32.

50. Wyandt HE, Tonk VS. *Human Chromosome Variation: Heteromorphism and Polymorphism*. Berlin: Springer 2011.

51. Šípek A, Mihalová R, Panczak AA, Hrčková L, Janashia M, Kaspříková N, et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: a possible association with reproductive failure. *Reproductive Biomedicine Online*. 2014;29:245–50.

52. Liu Y, Kong XD, Wu QH, Li G, Song L, Sun YP. Karyotype analysis in large-sample infertile couples living in Central China: a study of 14965 couples. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2013;30:547–53.

53. Huang C, Jiang W, Zhu Y, Li H, Lu J, Yan J, et al. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers with two or more unfavorable pregnancy histories: before and after preimplantation genetic testing. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2019;36:2325–31.

54. Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, Bulakbasi T, Ozer O, Zeyneloglu HB. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2008;25:191–5.

55. Cheng R, Ma Y, Nie Y, Qiao X, Yang Z, Zeng R, et al. Chromosomal Polymorphisms Are Associated With Female Infertility and Adverse Reproductive Outcomes After Infertility

- Treatment: A 7-Year Retrospective Study. *Obstetrical & gynecological survey*. 2017;72:600–1.
56. Caglayan AO, Ozyazgan I, Demiryilmaz F, Ozgun MT. Are heterochromatin polymorphisms associated with recurrent miscarriage? *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2010;36:774–6.
57. Guo T, Qin Y, Gao X, Chen H, Li G, Ma J, et al. The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. *International journal of andrology*. European Academy of Andrology; 2012;35:802–9.
58. Morales R, Lledo B, Ortiz AJ, Rodriguez-Arnedo A, Blanca H, Llacer J, et al. Chromosomal polymorphic variants increase the embryo aneuploidy rate in IVF cycles. *Human Reproduction*. 2015;30:395.
59. Pylyp LY, Spinenko LO, Verhoglyad N V, Kashevarova OO, Zukin VD. Chromosomal abnormalities in patients with infertility. *Cytology and Genetics*. 2015;49:173–7.
60. Shao Y, Li J, Lu J, Li H, Zhu Y, Jiang W, et al. Clinical outcomes of Preimplantation genetic testing (PGT) application in couples with chromosomal inversion, a study in the Chinese Han population. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2020;18:79.
61. Viotti M. Preimplantation Genetic Testing for Chromosomal Abnormalities: Aneuploidy, Mosaicism, and Structural Rearrangements. *Genes*. 2020;11:602.
62. Ieş M, Tan J, Taskin O, Alfaraj S, AbdelHafez FF, Abdellah AH, et al. Does preimplantation genetic diagnosis improve reproductive outcome in couples with recurrent pregnancy loss owing to structural chromosomal rearrangement? A systematic review. *Reproductive biomedicine online*. 2018;36:677–85.
63. Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertility and sterility*. 2017;107:19–26.
64. Morales R, Lledo B, Ortiz JA, Ten J, Llacer J, Bernabeu R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. *Systems Biology in Reproductive Medicine*. 2016;62:317–24.
65. Yakin K, Balaban B, Urman B. Is there a possible correlation between chromosomal variants and spermatogenesis? *International journal of urology*. 2005;12:984–9.
66. Wang Y, Li G, Zuo MZ, Fang JH, Li HR, Quan DD, et al. Y chromosome polymorphisms may contribute to an increased risk of male-induced unexplained recurrent miscarriage. *Bioscience*

Reports. 2017;37:1–8.

67. Dong Y, Jiang YT, Du RC, Zhang HG, Li LL, Liu RZ. Impact of chromosomal heteromorphisms on reproductive failure and analysis of 38 heteromorphic pedigrees in Northeast China. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2013;30:275–81.

68. Hong Y, Zhou Y-W, Tao J, Wang S-X, Zhao X-M. Do polymorphic variants of chromosomes affect the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer treatment? *Human Reproduction*. 2011;26:933–40.

69. Li S jiao, Cheng Y xiang, Ye-Shang, Zhou D ni, Zhang Y, Yin T lang, et al. Chromosomal polymorphisms associated with reproductive outcomes after IVF-ET. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*; 2020;37:1703–10.

70. Ou Z, Yin M, Chen Z, Sun L. Meta-analysis of the association between chromosomal polymorphisms and outcomes of embryo transfer following in vitro fertilization and/or intracytoplasmic sperm injection. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;144:135–42.

71. Garcia-Guixé E, Jimenez-Macedo A, Arjona C, Gimenez C, Sandalinas M, Garcia-Guixe E, et al. Chromosomal variants and increased risk of aneuploidy in preimplantational embryos. *Human Reproduction*. 2011;26:154–154.

72. Hernandez-Nieto C, Alkon T, Lee J, Gounko D, Cervantes E, Copperman AB, et al. Parental heterochromatic chromosomal variants are not associated with an increased risk of embryo aneuploidy. *Fertility and Sterility*. 2018;110:e350.

73. Chen H-F, Chen S-U, Ma G-C, Hsieh S-T, Tsai H-D, Yang Y-S, et al. Preimplantation genetic diagnosis and screening: Current status and future challenges. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2018;117:94–100.

74. Coonen E, Rubio C, Christopikou D, Dimitriadou E, Gontar J, Goossens V, et al. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the detection of structural and numerical chromosomal aberrations. *Human Reproduction Open*. 2020;1–20.

75. Rubio C. Update on preimplantation genetic diagnosis for chromosomal abnormalities. *Expert review of molecular diagnostics*. 2010;10:973–6.

76. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Fossum G, et al. The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertility and*

sterility. 2018;109:429–36.

77. Parikh FR, Athalye AS, Naik NJ, Naik DJ, Sanap RR, Madon PF. Preimplantation Genetic Testing: Its Evolution, Where Are We Today? *Journal of human reproductive sciences*. 2018;11:306–14.

78. Technology PC of the S for AR, Medicine PC of the AS for R. Preimplantation genetic testing: a Practice Committee opinion. *Fertility and sterility*. 2008;90:S136–43.

79. Harton GL, Munné S, Surrey M, Grifo J, Kaplan B, McCulloh DH, et al. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertility and sterility*. 2013;100:1695–703.

80. Chang J, Boulet SL, Jeng G, Flowers L, Kissin DM. Outcomes of in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis: an analysis of the United States Assisted Reproductive Technology Surveillance Data, 2011–2012. *Fertility and sterility*. 2016;105:394–400.

81. Mantzouratou A, Delhanty JD. Aneuploidy in the human cleavage stage embryo. *Cytogenetic and genome research*. 2011;133:141–8.

82. ACOG. Preimplantation Genetic Testing: ACOG Committee Opinion, Number 799. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135:133–7.

83. Chen M, Wei S, Hu J, Quan S. Can comprehensive chromosome screening technology improve IVF/ICSI outcomes? A meta-analysis. *PloS one*. 2015;10.

84. Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2015;104:1503–12.

85. Sacchi L, Albani E, Cesana A, Smeraldi A, Parini V, Fabiani M, et al. Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Improves Clinical, Gestational, and Neonatal Outcomes in Advanced Maternal Age Patients Without Compromising Cumulative Live-Birth Rate. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2019;36:2493–504.

86. Kucherov A, Fazzari M, Lieman H, Ball GD, Doody K, Jindal S. PGT-A is associated with reduced cumulative live birth rate in first reported IVF stimulation cycles age ≤ 40 : an analysis of 133,494 autologous cycles reported to SART CORS. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*; 2023;40:137–49.

87. Bay B, Ingerslev HJ, Lemmen JG, Degn B, Rasmussen IA, Kesmodel US. Preimplantation genetic diagnosis: a national multicenter obstetric and neonatal follow-up study. *Fertility and sterility*. 2016;106:1363–9.

88. Sharpe A, Avery P, Choudhary M. Reproductive outcome following pre-implantation genetic diagnosis (PGD) in the UK. *Human Fertility*. 2018;21:120–7.
89. Desmyttere S, De Rycke M, Staessen C, Liebaers I, De Schrijver F, Verpoest W, et al. Neonatal follow-up of 995 consecutively born children after embryo biopsy for PGD. *Human Reproduction*. 2012;27:288–93.
90. Cruz M, González-Ravina C, Rubio C, Fernández-Sánchez M, Requena A. Chromosomal polymorphic variations in females significantly affects clinical outcomes following an in vitro fertilization cycle. *Reproductive BioMedicine Online*. 2018;36:41.
91. Kotdawala AP, Mir P, Herrero J, Khajuria R, Lalitkumar PGL, Banker M. Embryonic aneuploidy after preimplantation genetic screening: Age-and indication-matched comparative study between Indian and Spanish population. *Journal of human reproductive sciences*. 2019;12:141.
92. Kuwayama M, Vajta G, Kato O. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reproductive BioMedicine Online*. 2005;11:300–8.
93. Cobo AC, Meseguer M, Remohí J, Pellicer A. Use of cryo-banked oocytes in an ovum donation programme: a prospective, randomized, controlled, clinical trial. *Human reproduction*. 2010;25:2239–46.
94. ESHRE. More than 8 million babies born from IVF since the world's first in 1978 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.eshre.eu/Annual-Meeting/Barcelona-2018/ESHRE-2018-Press-releases/De-Geyter>
95. Kalotra V, Lall M, Saviour P, Verma IC, Kaur A. Prevalence of Cytogenetic Anomalies in Couples with Recurrent Miscarriages: A Case-control Study. *Journal of human reproductive sciences*. 2017;10:302–9.
96. Rueda J, Moreno JM, Ochando I, Gil L, Lopez-Galvez JJ, Lloret M, et al. Chromosome heteromorphisms in infertile couples. *Chromosome Research*. 2007;15:35–6.
97. Poveda M, Rubio T, Ochando I, Gil L, Lloret M, Gálvez JLL, et al. Las variantes cromosómicas afectan la calidad embrionaria. *Revista Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción*. 2010;15:19–23.
98. Turan G. Chromosomal abnormalities and polymorphisms among couples with recurrent fertilization (IVF) failure. *International Medical Journal of Sifa University*. 2015;2:49.
99. De la Fuente-Cortes BE, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez MI, Garcia-Vielma C, De la Rosa

Alvarado RM, Cortes-Gutierrez EI, et al. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reproductive biomedicine online*. 2009;18:543–8.

100. Tüttelmann F, Ruckert C, Röpke A. Disorders of spermatogenesis: Perspectives for novel genetic diagnostics after 20 years of unchanged routine. *medizinische genetik*. 2018;30:12–20.

101. Findikli N, Kahraman S, Kumtepe Y, Donmez E, Biricik A, Sertyel S, et al. Embryo development characteristics in Robertsonian and reciprocal translocations: a comparison of results with non-translocation cases. *Reproductive biomedicine online*. 2003;7:563–71.

102. Merrion K, Maisenbacher M. Pericentric inversion (Inv) 9 variant—reproductive risk factor or benign finding? *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2019;36:2557–61.

103. Pérez-González EA, Domínguez-Castro M, Castro-Llamas J, Quintana-Palma M, Zavaleta-Abreu MJ, Grether-González P, et al. Alteraciones cromosómicas y decisiones reproductivas en pacientes con infertilidad masculina de causa genética. *Perinatología y Reproducción Humana*. 2015;29:60–4.

104. Christofolini DM, Mafrá FA, Neto RP, Saab de Almeida Barros RA, Amaro dos Santos A, Peluso C, et al. Correlation between chromosomal variants and male infertility in a population of Brazilian infertile men. *Reproductive Sys Sexual Disord*. 2012;1:2.

105. Fodina V, Dudorova A, Alksere B, Dzalbs A, Vedmedovska N, Andersone S, et al. The application of PGT-A for carriers of balanced structural chromosomal rearrangements. *Gynecological Endocrinology*. 2019;35:18–23.

106. Huang C-C, Chang L-J, Tsai Y-Y, Hung C-C, Fang M-Y, Su Y-N, et al. A feasible strategy of preimplantation genetic diagnosis for carriers with chromosomal translocation: using blastocyst biopsy and array comparative genomic hybridization. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2013;112:537–44.

107. Li Y, Liu D, Yao Z, Wu L. Influence of chromosomal polymorphisms on the clinical outcome of patients undergoing in vitro fertilization embryo transfer. *Chinese journal of medical genetics*. 2016;33:849–53.

108. Li S, Zhou D, Zhang Y, Yang J, Xu W. Polymorphic variants of chromosomes decrease cleaved embryos rate in vitro fertilization and embryo transfer treatment. *Fertility and sterility*. 2018;110:143.

109. Beyer CE, Willats E. Natural selection between day 3 and day 5/6 PGD embryos in couples

with reciprocal or Robertsonian translocations. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2017;34:1483–92.

110. DeSilva M, Munoz FM, Mcmillan M, Kawai AT, Marshall H, Macartney KK, et al. Congenital anomalies: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2016;34:6015.

111. Grady R, Alavi N, Vale R, Khandwala M, McDonald SD. Elective single embryo transfer and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*. 2012;97:324–31.

112. Elenis E, Sydsjö G, Skalkidou A, Lampic C, Svanberg AS. Neonatal outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: a cohort study in Sweden. *BMC pediatrics*. 2016;16:1–10.

113. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Human reproduction update*. 2016;22:620–33.

114. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization fetal growth charts: a multinational longitudinal study of ultrasound biometric measurements and estimated fetal weight. *PLoS medicine*. 2017;14.

115. Styne DM. Fetal growth. *Clinics in perinatology*. 1998;25:917–38.

116. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *Anales de Pediatría*. 2008;68:544–51.

117. Parrilla Fernández A, García Martínez MA, Barceló Ugarte I, Hernández Martínez ML, Millán Callado AS. Relación entre perímetro cefálico, peso neonatal y tipo de parto en mujeres nulíparas. *Matronas Hoy*. 2015;3.

118. Morel F, Douet-Guilbert N, Le Bris MJ, Amice V, Le Martelot MT, Roche S, et al. Chromosomal abnormalities in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection. A study of 370 couples and review of the literature. *International journal of andrology*; 2004;27:178–82.

119. Jesus AR, Silva-Soares S, Silva J, Severo M, Barros A, Dória S. Reproductive success of assisted reproductive technology in couples with chromosomal abnormalities. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*; 2019;36:1471–9.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo I. Informe favorable del Comité Ético Investigación Clínica de la Comunidad Autónoma de Madrid (CEIC)



PI-151/19

D^a. BELEN RUIZ ANTORAN, SECRETARIA TÉCNICA DEL COMITÉ ETICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID

CERTIFICA

Que revisado el proyecto titulado: "Impacto de los polimorfismos cromosómicos en las anomalías congénitas presentadas por los recién nacidos vivos producto de fecundación in vitro.", del que es investigador principal el Dr. Antonio Requena Director Médico de IVI Madrid, se considera que se trata de un trabajo científico de revisión de historias clínicas que puede someterse a un trámite de revisión simplificada por el CEIm.

Desde el punto de vista del CEIm, el proyecto se limita al uso secundario de información previamente obtenida en el curso de la asistencia médica, bajo la responsabilidad del mismo equipo profesional responsable de la asistencia. El equipo queda sujeto al compromiso de confidencialidad en el manejo de los datos personales de los pacientes y no se aprecia ningún impedimento de tipo ético o legal para la realización del estudio.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos.

En Majadahonda, a 18 de septiembre de 2019



Fdo.: Dra. BELEN RUIZ ANTORAN
Secretaría Técnica del CEIm

Anexo II. Frecuencia de los polimorfismos cromosómicos en hombres y mujeres

Polimorfismo	Femenino		Masculino	
	Cantidad (n=37)	Frecuencia (%)	Cantidad (n=29)	Frecuencia (%)
1qh+	1	2,7	4	13,8
9qh+	3	8,1	2	6,9
9qh-	1	2,7	-	-
9cenh+	1	2,7	-	-
Inv(9)	11	29,7	5	17,2
13ps+/pss	1	2,7	1	3,4
14ps+/pss	4	10,8	3	10,3
14pstk+	-	-	2	6,9
15ps+/pss	-	-	2	6,9
16qh+	5	13,5	-	-
21ps+/pss	1	2,7	2	6,9
22ps+/pss	6	16,2	1	3,4
22pstk+	-	-	1	3,4
Yqh+	-	-	3	10,3
Yqs+	-	-	1	3,4
<u>Múltiples</u>	3	8,1	2	6,9
9qh+,21ps+	-	-	1	3,4
9qh+, 21pstk+	1	2,7	-	-
inv(9), 21ps+	1	2,7	-	-
14pstk+,14pstk+	1	2,2	-	-
21ps+,22ps+	-	-	1	3,4

Anexo III. Anomalías cromosómicas reportadas

	Femeninas	n	Masculinas	n
Numéricas	Mos 45,X/46,XX	8	Mos 46,XY/47,XXY	2
	Mos 45,X/46,XX/47,XXX	3	47,XXY	1
	Mos 46,XX/47,XXX	1	47,XYY	2
	Mos 47,XXX/49,XXXXX	1		
Robertsonianas	45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	1	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	12
	45,XX,rob(14;21)(q10;q10)	2		
Delección	46,X,del(X)(p22,32)	1		
Fragile Site	46,XX,fra(16)(q22)	1		
Recíprocas	46,XX,t(1,9)	1	46,XY,t(1;5)(p22;q15)	1
	46,XX,t(1;17)(p34,3;q21)	1	46,XY,t(1;5)(q12;q11,2)	2
	46,XX,t(1;6)(q42,1;p22,2)	1	46,XY,t(1;19)(p13;p13,3)	1
	46,XX,t(1;8)(p21,1;p11,2)	1	46,XY,t(3;4)(p14,2;q33)	1
	46,XX,t(11,22)(q23;q11,2)	1	46,XY,t(3;7)(q25,1;q32)	1
	46,XX,t(11;17)(q14;q25)	1	46,XY,t(4;17)(p15,32;q23,1)	1
	46,XX,t(12;22)(q21,2;q11,21)	1	46,XY,t(5;6)(q23;q22)	1
	46,XX,t(2;11)(q37,1;q21)	1	46,XY,t(5;11)(q35,q23)	1
	46,XX,t(3;11)(p25;13)	1	46,XY,t(5;17)(q33,1;p13,1)	1
	46,XX,t(3;15)(q21;q13)	1	46,XY,t(7;16)(p22;p13,1)	1
	46,XX,t(3;9)(p10;q10)	1	46,XY,t(10;14)(q23;p11,2)	1
	46,XX,t(4;11)(p16;q12)	1	46,XY,t(11,20)(q14;q13,2)	1
	46,XX,t(4;16)(q26;q23)	1	46,XY,t(14;20)(q32,31;p11,22)	1
	46,XX,t(7;19)(q22;q13,3)	1		
	46,XX,t(7;20)(p13;p11,2)	1		
Inversiones	inv(1)(p13;q21)	1	inv(2)(p11,2q13)	1
	inv(2)(p11,2q13)	2	inv(7)(p15,3q22)	1
	inv(10)(q11,2;q25,1)	1	Inv(12)	1
			inv(14)(p11q13)	1
			inv(15)(p11,2q12)	1
			inv(17)(p11,2q21)	1
No Reportadas	Desconocida	1	Desconocida	2

Anexo IV. Anomalías congénitas presentes en los RNVs

Sistema afectado	ICD -10. Capítulo 17. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)		Sexo
Malformaciones congénitas del Sistema Nervioso	Q00 - Q07	Q04.0 - Malformaciones congénitas del cuerpo caloso	Niña
Malformaciones congénitas del aparato Circulatorio	Q20 - Q28	Q20 - Malformaciones congénitas de las cámaras y conexiones cardíacas	Niño
		Q24 - Otras MC cardíacas - Dextrocardia	Niña
		Q24.5 - Malformación de los vasos coronarios	Niña
		Q25.0 - Ductus arterioso permeable	Niña
		Q25.0 - Ductus arterioso permeable	Niño
		Q27.3 - Malformación arteriovenosa (periférica)	Niño
Otras Malformaciones congénitas del aparato digestivo	Q38 - Q45	Q38.2 Macroglosia - Hipertrofia congénita de la lengua	Niña
Malformaciones congénitas de los órganos genitales	Q50 - Q56	Q50 - Malformaciones congénitas de los ovarios, las trompas de Falopio y los ligamentos ancho	Niña
		Q54 - Hipospadias	Niño
		Q54 - Hipospadias	Niño
		Q54 - Hipospadias	Niño
Malformaciones congénitas del aparato urinario	Q60 - Q64	Q62 - Defectos obstructivos congénitos de la pelvis renal y malformaciones congénitas del uréter	Niño

ANEXOS

		Q62 - Defectos obstructivos congénitos de la pelvis renal y malformaciones congénitas del uréter	Niña
		Q62 - Defectos obstructivos congénitos de la pelvis renal y malformaciones congénitas del uréter	Niño
		Q64.9 - Malformación congénita del aparato urinario no especificada	Niño
Malformaciones y deformidades congénitas del sistema Osteomuscular	Q65 - Q79	Q65 - Deformidades congénitas de la cadera	Niña
		Q65 - Deformidades congénitas de la cadera	Niña
		Q65 - Deformidades congénitas de la cadera	Niña
		Q65 - Deformidades congénitas de la cadera	Niño
		Q68.8 - Otras deformidades músculo esqueléticas congénitas especificadas - Luxación congénita del hombro	Niña
		Q71.30 - Agenesia (aplasia) congénita de mano y dedos no especificados	Niño
		Q75.0 – Craneosinostosis	Niña
		Q75.3 – Macrocefalia	Niño
		Q76.0 - Espina bífida oculta	Niño
Otras Malformaciones congénitas	Q80 - Q89	Q85.8 - Otras facomatosis no clasificadas bajo otro concepto - Síndrome de Sturge-Weber	Niño
		Q87.3 - Síndromes malformativos congénitos que afectan al desarrollo temprano. Síndrome Beckwith-Wiedemann	Niña
		Q89.9 - Malformación congénita, no especificada – Anomalía congénita NEOM	Niño

ANEXOS

Anexo V. Frecuencia de los polimorfismos cromosómicos en hombres y mujeres en ciclos de ovodonación

Polimorfismo	Femenino		Masculino	
	Cantidad (n=7)	Frecuencia (%)	Cantidad (n=9)	Frecuencia (%)
1qh+	1	14,3		
9qh+	2	28,6		
Inv(9)	1	14,3	4	44,4
13ps+/pss	1	14,3	1	11,1
21pstk	1	14,3		
22ps+/pss	1	14,3	2	22,2
Yqs+	-	-	2	22,2

ANEXOS

Anexo VI. Anomalías cromosómicas reportadas en hombres y mujeres en ciclos de ovodonación

	Femeninas	n	Masculinas	n
Numéricas	45,X	3	Mos 45,X/46,XY	1
	Mos 45,X/46,XX	4		
Robertsonianas	45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	4	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	2
	45,XX,rob(14;21)(q10;q10)	1		
	45,XX,rob(14;21)(q10;q19)	1		
Recíprocas	46,XX,t(8;11)(q13;p13)	1	46,XY,t(6;13)	1
	46,XX,t(5;20)(q14;q12)	1	46,XY,t(12;20)(q24.1; q11,2)	1
	46,XX,t(6;12;18)(q26;q21;q11.2)	1		
	46,XX,t(10;18)(p11.2;p11.2)	1		
	46,XX,t(3;4)(q21; p14)	1		
	46,XX,t(4;20)(q21.22;q11.22)	1		
Fragile Site	46,XX, fra(X)	1	46,XY,t(1;20)(q21.1;q11.2)	1
Inversiones	46,XX,inv(10)(q11.2q25)			
	46,XX,inv(10)(q11.2q26.1)			
	46,XX,inv(5)(p15.1q21)			
Delección	46,XX,del(X)(q26)	1		
Anillo Cr.	46,XX, Ring	1		
No Reportadas	Desconocida	1		

Anexo VII. Anomalías congénitas presentes en los RNVs de ciclos de Ovodonación

Sistema afectado	ICD -10. Capítulo 17. Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas (Q00-Q99)		Sexo
Malformaciones congénitas de los ojos, oído, cara y cuello	Q10-Q18	Q12.0 - Catarata congénita	Niña
		Q14.1 Malformación congénita de la retina	Niño
Malformaciones congénitas del aparato Circulatorio	Q20 - Q28	Q21 Malformaciones congénitas de los tabiques cardiacos	Niña
		Q22.1 - Estenosis congénita de la válvula pulmonar	Niña
		Q23.4 - Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico	Niña
Otras Malformaciones congénitas del aparato digestivo	Q38 - Q45	Q38.1 - Anquiloglosia	Niño
		Q41 - Ausencia, atresia y estenosis congénitas del intestino delgado o	Niño
Malformaciones congénitas del aparato urinario	Q60 - Q64	Q61.4 - Displasia renal	Niña
Malformaciones y deformidades congénitas del sistema Osteomuscular	Q65 - Q79	65 - Deformidades congénitas de la cadena	Niño
		Q65.9 - Deformidad congénita de cadera, no especificada	Niña
		Q65.2 - Luxación congénita de cadera, no especificada	Niña
		Q79.5 - Otras malformaciones congénitas de la pared abdominal	Niña
Otras Malformaciones congénitas	Q80 - Q89	Q82.5 Nevus no neoplásico congénito	Niña
		Q89.9 Malformación congénita, no especificada	Niño
		Q89.9 Malformación congénita, no especificada	Niño

Anexo VIII: Prevalencia de Polimorfismos Cromosómicos en población infértil

Población	N	Sexo	Frecuencia PMC (%)	Grupo de Cromosoma			Autor/Año
				A	B	C	
China	1228	♂	3,3	57,2	23,9	19,1	Liang 2014[48]
		♀	2,9	50,0	50,0	-	
China	3956	♂	11,2	21,3	16,5	60,1	Hong 2011[68]
		♀	4,9	65,8	30,7	-	
China	2520	♂	6,7	47,0	47,0	5,7	Sun 2018[42]
		♀	6,9	58,0	42,0	-	
China	19950	♀	5,5	62,5	37,5	-	Cheng 2017[55]
Republica Checa	1036	♂	13,4	66,1	-	33,8	Sipek* 2014[51]
		♀	11,1	100	-	-	
India	842	♂	28,8	23,5	23,5	34,1	Madon 2005[49]
		♀	17,2	60,6	22,7	-	
España	835	♂	10,6	74,5	25,5	2,3	Rueda 2007[96]
		♀	13,8				
España	866	♂	18,4	32,0	65,5	2,4	Morales 2016[64]
		♀	20,8				
España	2792	♂	2,1	37,9	41,3	13,8	Presente estudio. Propios
		♀	2,7	59,4	32,4	-	
España	1278	♂	1,1	44,4	33,3	22,2	Presente estudio. Ovodon
		♀	1,4	57,2	42,9	-	

*No reportan PMC de los cromosomas acrocéntricos en el estudio











N= número de individuos infértiles en el estudio

Grupo A = Cromosomas no acrocéntricos

Grupo B = Cromosomas Acrocéntricos

Grupo C = Cromosoma Y

Anexo IX: Prevalencia de Anomalías Cromosómicas en población infértil

Población	N	Sexo	Frecuencia AC	Autor/Año
China	29.930		3,8 %	Liu - 2013[52]
Ucrania	3.414		2,4 %	Pylyp - 2015[59]
India	842		3,9 %	Madon - 2005[49]
Francia	705		8,1 %	Morel - 2004[118]
Turquía	480 ^a		9,0 %	Turan - 2015[98]
Turquía	336 ^b		4,0 %	Caglayan - 2010[56]
México	158 ^b		7,6 %	De la Fuente-Cortés - 2009[99]
Portugal	5.978		3,9 %	Jesús - 2019[119]
España	2.792		4,7 %	Presente estudio. Propios
España	1.278		2,5 %	Presente estudio. Ovodon

N= número de individuos infértiles en el estudio

^aParejas infértiles con fallo de implantación recurrente

^bParejas infértiles con aborto recurrente