

**ASOCIACIÓN DE RESULTADOS DE REPRODUCCION ASISTIDA CON
HETEROMORFISMOS EN DONANTES DE OVULOS, RISARALDA 2006 - 2022**

ANDRES FELIPE ERAZO NARVAEZ

**UNIVERSIDAD DE CALDAS
FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
MANIZALES
2022**

**ASOCIACIÓN DE RESULTADOS DE REPRODUCCION ASISTIDA CON
HETEROMORFISMOS EN DONANTES DE OVULOS, RISARALDA 2006 - 2022**

ANDRES FELIPE ERAZO NARVAEZ

**TRABAJO DE GRADO PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN
EPIDEMIOLOGIA**

ASESOR

**OLIVA FRANCO BETANCUR
BACTERIÓLOGA ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD DE CALDAS
FACULTAD DE CIENCIAS PARA LA SALUD
ESPECIALIZACION EN EPIDEMIOLOGIA
MANIZALES**

2022

Firma del presidente del jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Manizales 15, diciembre, 2022

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Título: asociación de resultados de reproducción asistida con heteromorfismos en donantes de óvulos, Risaralda 2006 - 2022

Autores

Investigador:

Andres Felipe Erazo Narváez

Médico General

andres.erazo7954@ucaldas.edu.co

Director de investigación:

Oliva Franco Betancur

Bacterióloga especialista en epidemiología

olifrancob@gmail.com

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN.....	Pag 7
INTRODUCCIÓN.....	Pag 9
1. JUSTIFICACIÓN.....	Pag 12
2. OBJETIVOS.....	Pag 14
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	Pag 14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	Pag 14
3. METODOLOGÍA.....	Pag 15
3.1 TIPO DE ESTUDIO.....	Pag 15
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	Pag 15
3.3 POBLACION OBJETO.....	Pag 16
3.4 INSTITUCIONES PARTICIPANTES.....	Pag 16
3.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	Pag 16
3.6 HIPOTESIS.....	Pag 17
3.7 VARIABLES.....	Pag 18
3.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	Pag 21
3.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	Pag 21
3.10 PLAN DE ANÁLISIS.....	Pag 22
3.11 ASPECTOS ÉTICOS.....	Pag 25
4. RESULTADOS.....	Pag 28
5. DISCUSIÓN.....	Pag 40
6. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	Pag 46
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	Pag 47
7.1 CONCLUSIONES.....	Pag 47
RECOMENDACIONES.....	Pag 48
8. BIBLIOGRAFÍA.....	Pag 49

LISTAS DE TABLAS

TABLA 1. PRUEBA DE NORMALIDAD.....	Pag 29
TABLA 2. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS.....	Pag 30
TABLA 3. VARIABLES CLINICAS.....	Pag 31
TABLA 4. RESULTADOS DE TECNICA DE REPRODUCCION ASISTIDA..	Pag 32
TABLA 5. RESULTADO CARIOTIPOS.....	Pag 32
TABLA 6. ANALISIS VARIABLES CUANTITATIVAS.....	Pag 33
TABLA 7. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS.....	Pag 33
TABLA 8. VARIABLES CLINICAS.....	Pag 34
TABLA 9. DESENLACE OBSTETRICO Y VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS.....	Pag 36
TABLA 10. DESENLACE OBSTETRICO Y CARACTERISTICAS CLINICAS.....	Pag 37
TABLA 11. EFECTO DE LA PRESENCIA DE HETEROMORFISMOS.....	Pag 38
TABLA 12. EVALUACIÓN DE MEDIDA DE RIESGO (OR) PARA VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (P<0,005).	Pag 39

RESUMEN

Introducción: Las casusas de infertilidad son múltiples, según la etiología identificada existen alternativas de tratamiento, como el uso de óvulos. Las políticas de reclutamiento de mujeres donantes son estrictas en aras de lograr resultados exitosos; dentro de las pruebas básicas usadas para evaluar a las mujeres a reclutar se encuentra el cariotipo, el cual permite establecer el número y la morfología de los cromosomas. Los heteromorfismos son variantes cromosómicas consideradas previamente inocuas en términos de fertilidad; a pesar de ello, estudios recientes han mostrado una posible asociación entre dichas variantes en mujeres donantes de óvulos y la afección de resultados de ciclos de técnicas de reproducción asistida, generando incertidumbre en la decisión de incluir a estas pacientes en programas de donación de gametos.

Objetivo: Asociar los resultados de técnicas de reproducción asistida con la presencia de heteromorfismos en donantes de óvulos en una institución de fertilidad de Pereira entre los años 2006 y 2022

Metodología: Estudio retrospectivo, de casos y controles, observacional, analítico y transversal. Población de estudio: El tamaño de muestra correspondió a la población total de mujeres pertenecientes al programa de donación de óvulos. Los gametos que fueron usados en ciclos que culminaron en malos resultados obstétricos se emparejaron 1:2 con controles, para un total de 26 casos y 55 controles, los factores de riesgo fueron evaluados por medio de análisis bivariado (OR) con intervalos de confianza del 95% y un nivel de significancia de 0.05, se realizó regresión logística para evitar factores de confusión.

Resultados: Se realizó el análisis de 81 pacientes, con 26 casos y 55 controles. Se encontró un alto porcentaje de ciclos exitosos (86,8 %) y de ciclos que finalizaron en nacidos vivos (60,4 %). La proporción de heteromorfismos es mayor a la reportada en la literatura (17,6 %) y, los más comunes son los que afectan al cromosoma 9 (46,6 %). En el análisis bivariado se encontraron diferencias para la variable escolaridad ($p = 0,047$), pero al medir la fuerza de asociación (OR:0,331)

su intervalo de confianza atraviesa la unidad (0,109-1,008); no se encontraron diferencias evidentes para ninguna de las otras asociaciones evaluadas.

Conclusión: No se encontró asociación entre malos resultados obstétricos y las variables evaluadas ni entre la presencia de heteromorfismos en mujeres donantes de óvulos con resultados adversos en las técnicas de reproducción asistida.

INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como la incapacidad de una pareja para embarazarse posterior a 12 meses de sostener relaciones sexuales sin un método de planificación (1); en Estados Unidos anualmente el 12.7 % de las mujeres en edad reproductiva buscan tratamiento por infertilidad (2). En Colombia para el año 2015, aproximadamente el 12.1 % de mujeres entre los 15 y 49 años que deseaban embarazarse tuvieron problemas de fertilidad, proporción que se ve incrementada en mujeres entre los 40 y 44 años con un 25.4 % de dicho grupo (3).

Existen múltiples causas de infertilidad, entre ellas: disfunción ovulatoria, infertilidad masculina, endometriosis, patología tubárica y casos en los que la etiología no es evidente (15% de las parejas) (2,4).

A nivel mundial el número de gestaciones ha disminuido, debido a la introducción de anticonceptivos orales que permiten la planificación familiar y posponen la reproducción, con un incremento consecuente de la edad de las parejas que contribuye a la tasa de infertilidad (5), menor cantidad de recién nacidos e incremento de la necesidad de terapias de reproducción asistida (5,6,7).

Existen diversos enfoques terapéuticos: inducción de la ovulación, inseminación intrauterina, fertilización in vitro e inyección intracitoplasmática de espermatozoides son algunos de ellos (8); cuando se presentan defectos graves de la calidad o cantidad de gametos o condiciones hereditarias letales, se puede considerar el uso de ovocitos o espermatozoides de donantes (5,9–13).

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (por sus siglas en inglés ESHRE), ha establecido políticas internacionales sobre el reclutamiento y selección de donantes de gametos (óvulos), dentro de las cuales están:

evaluación psicológica, edad menor a 35 años, solicitud y registro de información mínima como apariencia, educación, profesión, origen social y motivación a donar (14). El uso de pruebas básicas para las mujeres que ingresan a programas de donación de óvulos se ha hecho frecuente en los centros de reproducción asistida (15); laboratorios básicos como serología, virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis y cariotipo son solicitados regularmente (16) y el uso de esta última prueba ha permitido detectar anomalías cromosómicas numéricas y estructurales que pueden relacionarse con incremento de riesgo de anomalías embrionarias, pérdida gestacional recurrente y abortos espontáneos (16).

Múltiples alteraciones cromosómicas estructurales se han relacionado con situaciones como subfertilidad, infertilidad y pérdida recurrente de embarazos (17–19), sin embargo existen algunas variantes polimórficas que se han considerado normales por comprometer regiones de heterocromatina que ocurren en la población general y que se han denominado heteromorfismos. Estudios recientes han mostrado como la incidencia de este tipo de variantes es mayor en pacientes que muestran infertilidad, parejas que sufren abortos espontáneos recurrentes y en hombres con mala calidad espermática (18,20,21), siendo la región centromérica del cromosoma 1, 9 y 16, el extremo distal del brazo largo del cromosoma Y y los brazos cortos de los cromosomas acrocéntricos las regiones más afectadas (22).

Varios estudios han evaluado este tipo de alteraciones cromosómicas y su relación con la fertilidad en mujeres de distintas regiones, mostrando resultados heterogéneos y discordantes (18,22–26) respecto a la hipótesis de la influencia de variables heteromórficas sobre la fertilidad (18,22,23,27). Morales y colaboradores realizaron análisis en mujeres donantes de óvulos y solo encontraron resultados significativos sobre la calidad de embriones generados sin reportar ni investigar otras características importantes (18).

En nuestro medio existe la incertidumbre respecto a la decisión del ingreso de las mujeres que presentan dichos heteromorfismos al programa de donación de óvulos, debido a la falta de información respecto a la importancia de los mismos en el resultado final de la gestación donde se usan dichos gametos. Conocer la prevalencia, distribución y co existencia de este tipo de variantes con alteraciones en los resultados de técnicas reproductivas en el ámbito local resulta fundamental para dirigir de manera adecuada la selección de mujeres donantes de óvulos y el pronóstico reproductivo de los gametos obtenidos de las portadoras de las variantes.

Por lo expuesto, el objetivo de este estudio fue asociar los resultados de técnicas de reproducción asistida con la presencia de heteromorfismos en donantes de óvulos.

1 JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de heteromorfismos cromosómicos y su relación con resultados adversos en técnicas de reproducción asistida en mujeres que hacen parte de programas de donación es escasa en la literatura y varía ampliamente entre una y otra publicación (18,22,23,27).

En América latina no existen registros ni estudios acerca de esta condición y por tanto resulta importante realizar el análisis de la misma y las condiciones específicas que padecen las pacientes portadoras; esto es fundamental para dirigir de manera adecuada la selección de mujeres donantes de óvulos y el pronóstico reproductivo de los gametos obtenidos de las portadoras de las variantes.

La obtención de esta información permitirá conocer la importancia de este tipo de variantes cromosómicas y, de esta manera, generar conciencia en las personas que desempeñan su labor en el área de fertilidad humana, permitiendo tomar postura frente a la condición en mención y alteraciones en la transcripción genética secundarias a la misma.

Es de gran relevancia la ejecución del presente proyecto puesto que no existe ningún tipo de información en Latinoamérica que permita analizar condiciones específicas acerca del tema en mención; se tuvo en cuenta la baja cantidad de pacientes donantes de óvulos en la institución por lo que se decidió tomar la información de manera retrospectiva de todas las pacientes que ingresaron en un periodo de 16 años al programa de donación.

En Latinoamérica no se conocen estudios respecto a los aspectos planteados y su conocimiento identificará las variantes presentes a nivel regional, permitiendo no solo ser la base para el inicio de nuevos estudios, sino que también llevará a una

toma de decisiones clínicas ajustada que se refleje en un mejor pronóstico y mejores resultados de técnicas de reproducción asistida (resultados de ciclos y desenlaces obstétricos finales).

Por lo anterior y ante la factibilidad de ejecución dado por la disponibilidad de recursos humanos y la baja necesidad de recursos financieros y materiales, se hace necesario identificar las características de las pacientes portadoras de heteromorfismos y su relación con resultados de técnicas de reproducción asistida.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Asociar los resultados de técnicas de reproducción asistida con la presencia de heteromorfismos en donantes de óvulos en una institución de fertilidad de Pereira entre los años 2006 y 2022

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Describir las características sociodemográficas de las mujeres donantes de óvulos en una institución de fertilidad de Pereira entre los años 2006 y 2022.
2. Describir las características clínicas de las mujeres donantes de óvulos en una institución de fertilidad de Pereira entre los años 2006 y 2022.
3. Describir los resultados del ciclo y los desenlaces obstétricos de las técnicas de reproducción asistida en donde se usaron los gametos de las mujeres donantes en una institución de fertilidad de Pereira entre los años 2006 y 2022.
4. Relacionar las características sociodemográficas y clínicas de las mujeres donantes de óvulos con los desenlaces obstétricos exitosos o no de técnicas de reproducción asistida.
5. Asociar la presencia de heteromorfismos en las mujeres donantes con desenlaces obstétricos, cantidad de ovocitos recuperados y resultados del ciclo de las pacientes receptoras en una institución de fertilidad de Pereira entre los años 2006 y 2022.

3. METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE ESTUDIO

Este estudio se planteó como un diseño retrospectivo, de casos y controles, observacional y transversal.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

Casos y Controles: Los casos se determinaron como pacientes de las que fueron extraídos gametos y cuya gestación resultante de la técnica de reproducción asistida en donde se usó dicho gameto haya presentado un mal desenlace obstétrico (resultado compuesto por: muerte embrionaria y abortos) o que no se haya logrado la gestación posterior a la implantación del embrión en la cavidad de la receptora; los controles correspondieron a pacientes de quienes fueron extraídos gametos y cuya gestación resultante de la técnica de reproducción asistida donde se usó dicho gameto haya presentado un embarazo exitoso (independiente del número de nacidos vivos), de enero de 2006 a julio de 2022 en un instituto de fertilidad de Pereira.

Analítico: se buscó asociar los resultados de técnicas de reproducción asistida con la presencia de heteromorfismos en donantes de óvulos

Observacional: Los investigadores no intervinieron en el evento, se realizó una captación de datos secundarios obtenidos a partir de historias clínicas y se registraron en una hoja de cálculo.

Retrospectivo: los datos fueron tomados de fuentes secundarias de sucesos de los años 2006 al 2022.

Transversal: En este estudio no se realizó seguimiento de ningún tipo de variable y los datos fueron obtenidos en un determinado momento.

3.3 POBLACIÓN OBJETO

Se incluyeron todas las pacientes pertenecientes al programa de donación de óvulos del instituto durante los años establecidos, el presente estudio no requirió un ejercicio de muestreo, en tanto se entiende que se trató de un procedimiento censal para dicha institución en el periodo establecido de tiempo, agregado a ello no existen estudios que arrojen prevalencia o medida de riesgo previos. Con el fin de garantizar una confianza de 95% de las pruebas estadísticas a utilizar, se identificaron al menos 2 controles por cada caso, con una proporción de exposición entre los controles del 30% un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, determinado con el programa Epi Info versión 7.2.5.0 (licencia: Acceso libre) mediante statcalc.

Se analizó todas las mujeres pertenecientes al programa de donación de óvulos del instituto de fertilidad del departamento de Risaralda entre enero de 2006 y julio de 2022 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

3.4 INSTITUCIONES PARTICIPANTES

Instituto de Fertilidad Humana, INSER, Pereira (Risaralda).

3.5 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Posterior a la aprobación del proyecto, se solicitó el acceso a la base de datos del instituto en donde se filtraron las historias clínicas por tipo de paciente “programa de donación de óvulos” y de manera manual se confirmó la pertenencia de la mujer al programa.

Se evaluó el cumplimiento de las historias clínicas con los criterios de inclusión y exclusión y posterior a ello se consignó las variables establecidas en el estudio sobre el documento estructurado para la recolección de los datos secundarios

consignados en la historia clínica. Cada instrumento de recolección se revisó de manera manual y se confirmaron los datos.

Concomitantemente se realizó el registro de la información en la base de datos creada en el programa Microsoft Excel Office Profesional Plus 2019 (licencia: 6EE7622C-18D8-4005-9FB7-92DB644A279B). Después, mediante el uso del software IBM SPSS Statics versión 22.0 (licencia: JG6P63NBNX7T2JTA128NSZK3ACX4INFZMU17GWKBTH5JLOUZMSKANXDNX 92UHKG8LUP42JNOBHKL21), se llevó a cabo el análisis estadístico.

3.6 HIPOTESIS

HIPOTESIS ALTERNA

Existe asociación de los resultados de técnicas de reproducción asistida con la presencia de heteromorfismos en donantes de óvulos en la institución de fertilidad en Pereira.

HIPOTESIS NULA

No existe asociación de los resultados de técnicas de reproducción asistida con la presencia de heteromorfismos en donantes de óvulos en la institución de fertilidad en Pereira.

3.7 VARIABLES

OBJETIVO	VARIABLE	DEFINICIÓN	VALORES FINALES	NIVEL DE MEDICION
Objetivo 1 y 4	EDAD	Edad en años cumplidos de la paciente consignada en la historia clínica	Edad en años	Cuantitativa, de razón, continua
Objetivo 1 y 4	PROCEDENCIA	Lugar de permanencia continua de la paciente consignada en la historia clínica	Rural Urbana	Categoría, nominal, dicotómica.
Objetivo 1 y 4	ESCOLARIDAD	Mayor nivel académico alcanzado por la paciente y consignado en la historia clínica	Sin escolaridad Primaria Secundaria Bachiller Técnico Pregrado Especialización Maestría Doctorado	Categoría, ordinal, politómica.
Objetivo 1 y 4	ESTADO CIVIL	Estado civil del paciente consignado en la historia clínica	Soltera Unión libre Casada Viuda Separada	Categoría, Nominal, politómica
Objetivo 2 y 4	PESO	Peso en kg de la paciente, descrito en la historia clínica	Kg	Cuantitativa, de razón, continua
Objetivo 2 y 4	TALLA	Talla en centímetros de la paciente, descrito en la historia	Cm	Cuantitativa, de razón, continua

		clínica.		
Objetivo 2 y 4	GESTACIONES PREVIAS	Número de veces en la que la paciente ha estado en embarazo, independientemente de la finalización del mismo, descrito en la historia clínica.	Cantidad de gestaciones.	Cuantitativa, de razón, discreta
Objetivo 2 y 4	ABORTOS PREVIOS	Número de veces en que la paciente ha presentado un aborto, descrito en la historia clínica.	Cantidad de abortos	Cuantitativa, de razón, discreta
Objetivo 2 y 4	ANTECEDENTES PERSONALES	Patologías relevantes en fertilidad presentadas por la mujer, descrito en la historia clínica	Antecedente personal	Cualitativa, nominal, politómica
Objetivo 2 y 4	ANTECEDENTES FAMILIARES	Patologías relevantes en fertilidad presentadas por la familia en primer grado de la mujer perteneciente al estudio, descrito en la historia clínica	Antecedente familiar	Cualitativa, nominal, politómica
Objetivo 2 y 4	ABORTOS EN FAMILIA	Historia de abortos presentes en familiares de primer grado de la mujer	Si No	Cualitativa, nominal, dicotómica

		perteneciente al estudio, descritos en la historia clínica		
Objetivo 2 y 4	NÚMERO DE OVOCITOS RECUPERADOS	Número de ovocitos recuperados de la mujer posterior al ciclo de estimulación ovárica, descrito en la historia clínica	Número de ovocitos recuperados	Cuantitativa, de razón, discreta
Objetivo 3, 4 y 5	RESULTADOS DEL CICLO	Obtención de embriones a partir de los ovocitos recuperados en el ciclo de estimulación ovárica, descrito en la historia clínica	Exitoso Fallido	Cualitativa, nominal, dicotómica
Objetivo 3, 4 y 5	CARIOTIPO	Descripción del conjunto completo de cromosomas de un individuo y presencia de alteraciones estructurales o numéricas a través de un código establecido de la mujer, descrito en la historia clínica.	Formula del cariotipo	Cualitativa, nominal, politómica.
Objetivo 3, 4 y 5	DESENLACE OBSTETRIC O	Resultado final obstétrico de la receptora quien fue sometida a la técnica	Perdida gestacional recurrente Perdida de embarazo en 1 trimestre Perdida de	Cualitativa, nominal, politómica.

		de reproducción asistida con los gametos donados por la mujer perteneciente al estudio, descrito en la historia clínica.	embarazo en 2 trimestre Perdida de embarazo en 3 trimestre Embarazo anembrionado Embrión alterado Muerte fetal Embarazo ectópico Embarazo clínico Embarazo en curso	
--	--	--	--	--

3.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Mujeres que ingresaron al programa de donación de óvulos de la institución donde se realiza el estudio
2. Haber ingresado al programa entre los años 2006 y 2022

3.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes sin resultado determinable del cariotipo a pesar de búsqueda exhaustiva de información.
2. Pacientes sin desenlace obstétrico final claramente establecido.
3. Pacientes con resultados anormales de cariotipo, diferentes a los establecidos como heteromorfismos.
4. Pacientes no sometidos al proceso de estimulación y captación de óvulos a pesar de ser parte del programa de donación.

3.10 PLAN DE ANÁLISIS

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete estadístico IBM SPSS Statics versión 22.0 y se realizó de la siguiente manera:

OBJETIVO ESPECIFICO 1

Se realizó la descripción de las características sociales y demográficas de la siguiente manera:

- Variables categóricas (procedencia, escolaridad, estado civil) se realizó análisis de distribución de frecuencias y proporciones.
- Variables cuantitativas (edad): se observó distribución de la variable mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, resultando con distribución diferente a la normal por lo que se calculó mediana y rangos intercuartílicos.

OBJETIVO ESPECIFICO 2

Se realizó la descripción de las características clínicas de la siguiente manera:

- Para las variables cuantitativas (índice de masa corporal, cantidad de gestaciones previas, abortos previos, índice de masa corporal, número de ovocitos recuperados): se determinó distribución de la variable mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Si la variable presentó distribución normal se calculó promedio y desviación estándar; por el contrario, si la variable tenía distribución diferente a la normal se calculó mediana y rangos intercuartílicos.
- Para las variables categóricas (antecedentes personales, antecedentes familiares, presencia de aborto en familiares, resultado del ciclo, cariotipo y desenlace obstétrico) se realizó análisis de distribución de frecuencias y proporciones.

OBJETIVO ESPECIFICO 3

Para estimar el efecto de las variables sociodemográficas y clínicas sobre los resultados de técnicas de reproducción asistida se realizó los siguientes análisis:

Se buscaron diferencias en la distribución de la variable de interés según covariables.

Para las variables categóricas, nominales, dicotómicas (antecedente de aborto, resultado del ciclo y heteromorfismo) se usó la prueba de chi cuadrado de homogeneidad, en las variables categóricas, nominales, politómicas (procedencia, estado civil, antecedentes personales) se realizó dicotomización: procedencia: Pereira y otros lugares (Dos Quebradas, Santa Rosa, Cartago, Manizales, Armenia y Chinchiná), estado civil: con pareja (casada, unión libre) o sin pareja (soltera, separada), antecedentes personales: con antecedentes obstétricos y/o tiroideos y sin antecedentes obstétricos y/o tiroideos; posterior a ello se procedió a aplicar la prueba de chi cuadrado de homogeneidad.

Para las variables categóricas, ordinales (escolaridad) el análisis se realizó mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

En las variables cuantitativas (índice de masa corporal, ovocitos recuperados y edad) se analizó el tipo de distribución que presentó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, para las variables con distribución normal el análisis se realizó con la prueba t student y si la distribución fue diferente a la normal se aplicaron pruebas no paramétricas (Prueba de la mediana y U de Mann Whitney). Posterior al análisis descrito se realizó agrupación de los datos en rangos basados en estudios previos y posterior a su clasificación se realizará el análisis con prueba estadística chi cuadrado.

En las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa con valores de $p \leq 0,05$ se procedió a calcular OR con sus respectivos intervalos de confianza.

Se realizó regresión logística múltiple (variable dependiente: Desenlace obstétrico) con el paquete estadístico SPSS en resultados que en el análisis bivariado se obtenga valor $p \leq 0.2$ (según criterio del investigador) y se consideró la variable

como estadísticamente significativa en las que se obtenga OR con un valor $p < 0.05$ e intervalos de confianza del 95% que no crucen el valor de la unidad.

OBJETIVO ESPECIFICO 4

Para estimar el efecto de la presencia de heteromorfismos sobre las distintas variables de las pacientes incluidas en el estudio se realizó los siguientes análisis:

Se buscaron diferencias en la distribución de la variable de interés según covariables.

Para las variable categórica, nominal, dicotómica (resultados del ciclo) se usó la prueba de chi cuadrado de homogeneidad, en la variable categórica, nominal, politómica (desenlaces obstétricos) se realizó dicotomización: Mal resultado (Mal resultado obstétrico y no embarazo) y exitoso, posterior a ello se procedió a aplicar la prueba de chi cuadrado de homogeneidad.

En las variables cuantitativas (cantidad de ovocitos recuperados) se analizó el tipo de distribución que presentó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, encontrando distribución normal por tanto el análisis se realizó con la prueba t student.

Posterior al análisis descrito se realizó agrupación de los datos en rangos basados en estudios previos y posterior a su clasificación se realizó el análisis con prueba estadística chi cuadrado.

En las variables que presentaron asociación estadísticamente significativa con valores de $p \leq 0,05$ se procedió a calcular OR con sus respectivos intervalos de confianza.

Se realizó regresión logística múltiple (variable dependiente: Desenlace obstétrico) con el paquete estadístico SPSS en resultados que en el análisis bivariado se obtenga valor $p \leq 0.2$ (según criterio del investigador) y se consideró la variable como estadísticamente significativa en las que se obtenga OR con un valor $p < 0.05$ e intervalos de confianza del 95% que no crucen el valor de la unidad.

3.11 ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto, se procedió a solicitar la autorización para el acceso a la información de las historias clínicas al comité de ética de las instituciones participantes (Instituto de reproducción humana y Universidad de Caldas) y para el manejo de la información obtenida, respetando siempre la privacidad de cada uno de los pacientes y la normatividad que la histórica clínica define como objeto legal. En la investigación no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de las historias clínicas de individuos que participan en el estudio, por lo cual es definida por la resolución No.8430 de 1993 Artículo 11, Capítulo I, Título II del ministerio de Salud como una “investigación sin riesgo”.

En el presente estudio se tendrán en cuenta normas bioéticas tanto nacionales como internacionales con el fin de salvaguardar la privacidad de los pacientes y hacer uso adecuado y correcto de la información:

- Declaración de Helsinki: Dentro del estudio prevaleció la importancia de los derechos e intereses de las personas participantes sobre cualquier objetivo de la misma, se tuvieron en cuenta los principios éticos básicos, fue ejecutado por personal idóneo con formación, educación y calidad científicas y ética.
- Pautas éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas: El presente estudio: tiene validez científica debido a que aporta al vacío de conocimiento basado en estudios previos, que lleva a mejorar la calidad de atención de las pacientes, fue aprobado por los comités de ética de las instituciones participantes, no tuvo patrocinio externo, no se requirió consentimiento informado individual por lo expuesto en párrafos posteriores y no se aportaron incentivos a los participantes.
- Resolución 8430 del ministerio de salud de la república de Colombia
- Artículo 15 de la constitución política de Colombia: Todas las personas tienen derecho a su intimidad personal y familiar y a su buen nombre, y el Estado debe respetarlos y hacerlos respetar.

PRINCIPIOS ÈTICOS:

- **Confidencialidad:** Los resultados que se obtengan en este estudio solo se usarán con fines investigativos, bajo ninguna circunstancia se revelara el anonimato cuando se divulguen los resultados puesto que ellos se harán de manera generalizada y sin ningún tipo de información personal.
- **Principio de beneficencia y no maleficencia:** Los resultados que se obtengan en el presente proyecto permitirá determinar las características de las mujeres donantes de óvulos que son portadoras de heteromorfismos y sus desenlaces finales en las técnicas de reproducción permitiendo así la toma de decisiones ajustadas a los resultados y beneficiando directamente tanto a las donantes como a las receptoras de óvulos de nuestro medio.
- **Autonomía:** En la presente investigación no se requiere la obtención de consentimiento informado por parte de las mujeres puesto que la identidad no será revelada, no se abordará directamente a las pacientes, no se realizarán encuestas directas ni interrogatorios, tampoco se realizará examen físico; aunque tomaremos información consignada en las historias clínicas, siempre se tendrá en cuenta la privacidad y los valores fundamentales de los pacientes.
- **Principio de justicia:** Todos los seres humanos somos iguales en dignidad, todos tienen derecho a un trato justo y equitativo en el manejo de la información y en el respeto a su privacidad cuando se lleva a cabo investigaciones clínicas.

MANEJO DE LA CONFIDENCIALIDAD

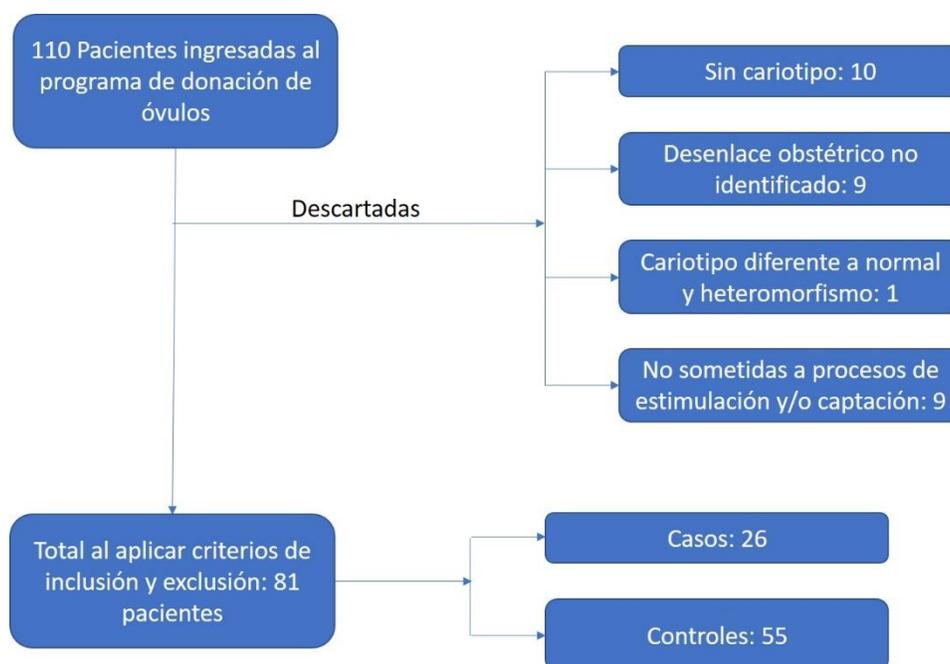
Con la finalidad de mantener la confidencialidad de los pacientes solo se permitirá el acceso a los datos a los integrantes del grupo de investigación, siempre y cuando estos se hayan comprometido en la no divulgación bajo ningún fin que no sea netamente investigativo de los registros encontrados, solo se obtendrán datos que sean fundamentales y necesarios para llevar a cabo la investigación y bajo ninguna circunstancia se accederá a datos que no cumplan un objetivo primordial

en este proceso. Se anonimizó los datos mediante el uso de códigos específicos para cada participante pareados con los números de historias clínicas de la institución, las parejas de datos resultantes solo fueron conocidos por los autores principales.

4 RESULTADOS

Durante el periodo de estudio ingresaron un total de 110 pacientes al programa de donación de óvulos, posterior a la aplicación de criterios de inclusión y exclusión se descartaron 29 mujeres, obteniendo finalmente 81 donantes para el análisis (figura 1).

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes



Fuente: Elaboración propia. 2022

Se consideraron como casos 26 donantes en quienes la gestación resultante de la técnica de reproducción asistida en donde se usaron sus gametos presentó un mal desenlace obstétrico (abortos: 17 y muerte embrionaria: 1) o que no se haya logrado la gestación posterior a la implantación del embrión en la cavidad de la receptora (pacientes: 8). Los controles correspondieron a 55 pacientes de quienes fueron extraídos gametos y cuya gestación resultante de la técnica de

reproducción asistida donde se usó dicho gameto presento un embarazo que finalizó de manera exitosa. No se requirió emparejamiento puesto que todas las pacientes (casos y controles) cumplieron requisitos estrictos para el ingreso al programa de donación de óvulos (tamizaje de enfermedades previas, laboratorios que descartan enfermedades infecciosas, tamizaje de enfermedades hereditarias, antecedentes familiares y límite de edad).

En aras de cumplir el objetivo número 1 y 2, se realizó el análisis de normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov – Smirnov encontrando distribución normal en las variables edad e IMC (índice de masa corporal) y diferente a la gaussiana en las demás variables evaluadas (tabla 1)

TABLA 1. PRUEBA DE NORMALIDAD		
VARIABLE	KOLMOGOROV-SMIRNOV	DISTRIBUCIÓN NORMAL
EDAD	0,098 (p= 0,051)	Si
PESO	0,113 (p= 0,012)	No
TALLA	0,099 (p= 0,049)	No
IMC	0,088 (p= 0,187)	Si
OVOCITOS RECUPERADOS	0,109 (p= 0,019)	No

Fuente: Elaboración propia. 2022.

Se realizó la descripción de las características sociales y demográficas mediante análisis de distribución de frecuencias y proporciones de las variables cualitativas (tabla 2) y medidas de tendencia central y dispersión como promedio, desviación estándar, mediana y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas.

TABLA 2. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS		
VARIABLE	FRECUENCIA (n)	%
<i>PROCEDENCIA</i>		
Pereira	57	70,4%
Dos quebradas	16	19,7%
Santa Rosa	2	2,5%
Cartago	2	2,5%
Manizales	2	2,5%
Armenia	1	1,2%
Chinchiná	1	1,2%
<i>ESCOLARIDAD</i>		
Primaria	3	3,7
Secundaria	16	19,8
Bachiller	4	4,9
Técnico	28	34,6
Universitaria	30	37
<i>ESTADO CIVIL</i>		
Soltera	42	51,9%
Unión Libre	21	25,9%
Casada	13	16%
Separada	5	6,2%

Fuente: Elaboración propia. 2022.

La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio eran provenientes de Pereira, tenían niveles de estudio técnico y superior y más de la mitad de la población eran solteras.

Respecto a las variables clínicas, la mayoría de las pacientes presentaron un índice de masa corporal normal, el 6% de ellas presentaron antecedentes de

aborto, el 3,7% presentaron antecedentes obstétricos y solo el 3,7% presentaron antecedentes de patología tiroidea (tabla 3)

TABLA 3. VARIABLES CLINICAS		
VARIABLE	FRECUENCIA (n)	%
<i>INDICE DE MASA CORPORAL</i>		
Normal	64	79%
Sobrepeso	13	16%
Obesidad tipo 1	4	5%
<i>ANTECEDENTE DE ABORTO</i>		
Si	5	6%
No	76	94%
<i>ANTECEDENTES PERSONALES</i>		
Sin antecedentes	66	81,5%
Obstétricos	3	3,7%
Tiroideos	3	3,7%
Otros	9	11,1%

Fuente: Elaboración propia. 2022

Considerando los resultados de la técnica de reproducción asistida, la mayoría de los ciclos fueron exitosos (resultaron en blastocistos de buena calidad), más de la mitad finalizó en gestación exitosa (nacidos vivos), 18 pacientes presentaron malos resultados obstétricos (1 muerte embrionaria, 1 parto prematuro extremo que murió y 16 abortos) y el restante de la población no pudo finalizar en embarazo (tabla 4)

TABLA 4. RESULTADOS DE TECNICA DE REPRODUCCION ASISTIDA		
VARIABLE	FRECUENCIA (n)	%
<i>RESULTADO DEL CICLO</i>		
Exitoso	78	96,3%
Fallido	3	3,7%
<i>DESENLACE OBSTETRICO</i>		
Exitoso	55	67,9%
Mal resultado obstétrico	18	22,2%
No embarazo	8	9,9%

Fuente: Elaboración propia. 2022

Dentro de los cariotipos evaluados se observó solo 1 anomalía que no se correlacionó con heteromorfismos y fue el mosaico de monosomía X; la mayoría de las pacientes mostró un cariotipo normal (46XX) llevando a una proporción de heteromorfismos de 17,6% que en su mayoría correspondieron a anomalías en el cromosoma 9 (7,7%) (tabla 5).

TABLA 5. RESULTADO CARIOTIPOS		
VARIABLE	FRECUENCIA (n)	%
46XX	75	82,4%
9qh+	4	4,4%
1qh+	3	3,3%
16qh+	3	3,3%
17ps+	1	1,1%
15pstk+	1	1,1%
46XX inv9p12q13	1	1,1%
9qh+9qh- + Cromosoma X adicional	1	1,1%
Inv (9) (p11 q13)	1	1,1%

Mosaico de monosomía X (2%)	1	1,1%
-----------------------------	---	------

Fuente: Elaboración propia. 2022

Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante el uso de promedio, desviación estándar, mediana y rangos intercuartílicos (tabla 6).

TABLA 6. ANALISIS VARIABLES CUANTITATIVAS				
VARIABLE	PROMEDIO	DE	MEDIANA	RANGOS INTERCUARTILICOS
EDAD	25,16	3,3	26	5
PESO	59,7	9,11	58	12
TALLA	160,2	6,1	160	9
IMC	23,2	2,95	23	3,31
OVOCITOS RECUPERADOS	14,01	8,13	14	10

Fuente: Elaboración propia. 2022. Celdas en gris: medidas de tendencia central a considerar para cada variable según el tipo de distribución.

Se realizó comparación de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas entre casos y controles (tabla 7 y 8).

TABLA 7. VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS			
VARIABLE		CASOS n = 26 (%)	CONTROLES n = 55 (%)
PROCEDENCIA	Pereira	18 (69,2%)	39 (70,9%)
	Dos quebradas	4 (15,4%)	12 (21,8%)
	Santa Rosa	0 (0%)	2 (3,6%)
	Cartago	2 (7,7%)	0 (0%)
	Manizales	0 (0%)	2 (3,6%)

	Armenia	1 (3,8%)	0 (0%)
	Chinchiná	1 (3,8%)	0 (0%)
ESCOLARIDAD	Primaria	1 (3,8%)	2 (3,6%)
	Secundaria	3 (11,5%)	13 (23,6%)
	Bachiller	1 (3,8%)	3 (5,5%)
	Técnico	12 (46,2%)	16 (29,1%)
	Universitaria	9 (34,6%)	21 (38,2%)
ESTADO CIVIL	Soltera	15 (57,7%)	27 (49,1%)
	Unión Libre	6 (23,1%)	15 (27,3%)
	Casada	2 (7,7%)	11 (20%)
	Separada	3 (11,5%)	2 (3,6%)
EDAD	Media	24,6	25,7
	95% de I de C para la media	(23,3-26)	24,8 – 26,5
	DE	3,33	3,17

Fuente: Elaboración propia. 2022

TABLA 8. VARIABLES CLINICAS			
VARIABLE		CASOS n = 26 (%)	CONTROLES n = 55 (%)
INDICE DE MASA CORPORAL	Normal	22 (84,6%)	42 (76,4%)
	Sobrepeso	3 (11,5%)	10 (18,2%)
	Obesidad tipo 1	1 (3,8%)	3 (5,5%)
ANTECEDENTE DE ABORTO	Si	2 (7,7%)	3 (5,5%)
	No	24 (92,3%)	52 (94,5%)
ANTECEDENTES PERSONALES	Sin antecedentes	19 (73,1%)	47 (85,5%)
	Obstétricos	2 (7,7%)	1 (1,8%)
	Tiroideos	2 (7,7%)	1 (1,8%)
	Otros	3 (11,5%)	6 (10,9%)
RESULTADOS DE CICLO	Exitoso	23 (88,5%)	55 (100%)
	Fallido	3 (11,5%)	0 (0%)

CARIOTIPO	Heteromorfismo	2 (7,7%)	4 (7,3%)
	Normal	24 (92,3%)	51 (92,7%)
PESO	Mediana	57	58
	Rango intercuartílico	11,8	15
TALLA	Mediana	159,5	159
	Rango intercuartílico	13	8
OVOCITOS RECUPERADOS	Mediana	17	14
	Rango intercuartílico	12	7

Fuente: Elaboración propia. 2022

La distribución del sitio de procedencia dentro de los grupos fue similar matemáticamente, mostrando un porcentaje equiparable de pacientes pertenecientes a la ciudad de Pereira respecto a los otros sitios de procedencia; en cuanto al grado de escolaridad, el nivel técnico tuvo mayor proporción dentro del grupo de casos, mientras que el porcentaje de mujeres universitarias fue mayor en el grupo de controles; la mediana de edad para los casos y los controles fue 25 y 26 respectivamente (tabla 7).

Referente a las variables clínicas, se presentó mayor proporción de antecedente de aborto en el grupo de casos y mujeres sin antecedentes personales en el grupo de controles; el 100% de los controles tuvieron resultados de ciclos exitosos mientras que solo el 88,5% de los casos presentaron este tipo de resultados, la distribución o el hallazgo de heteromorfismos en los dos grupos fue comparable y la mediana para las variables peso y talla fueron similares. Se presentó una media mayor de ovocitos recuperados en los casos al ser comparados con los controles (tabla 8).

Se realizó análisis bivariado entre la variable dependiente (desenlace obstétrico) y las variables independientes, aplicando las pruebas estadísticas que correspondían según el tipo de variable.

Se realizó cruce de variables sociodemográficas con la variable dependiente; la escolaridad dicotomizada (educación básica [primaria, secundaria y bachiller] vs avanzada [técnico y profesional]) tuvo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,046$) encontrando que las pacientes con educación básica presentaron menor proporción de malos resultados obstétricos al ser comparadas con las pacientes con educación avanzada, 17,9% vs 39,6% respectivamente (tabla9).

TABLA 9. DESENLACE OBSTETRICO Y VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS				
VARIABLE DEPENDIENTE	VARIABLE INDEPENDIENTE	PRUEBA REALIZADA	Estadístico (P)	RELACION ESTADISTICA
DESENLACE OBSTETRICO	Procedencia	Chi cuadrado	0,024 (0,88)	NO
	Escolaridad	Chi cuadrado	3,982 (0,046)	SI
	Estado Civil	Chi cuadrado	1,176 (0,278)	NO
	Edad	T de Student	-1,39 (0,166)	NO
	Edad agrupada	Chi cuadrado	0,498 (0,480)	NO

Fuente: Elaboración propia. 2022. Nota: La dicotomización de variables se realizó de la siguiente manera: Procedencia: Pereira y otras ciudades, escolaridad: educación básica (primaria, secundaria y bachiller) y avanzada (técnico y profesional), estado civil: con pareja (casada, unión libre) o sin pareja (soltera, separada), Edad: se tomó como punto de corte 25 años y 30 años de edad (por debajo y por encima de los puntos de corte determinados)

Al analizar las variables clínicas como variables independientes, ninguna de ellas presento asociación estadística con la variable dependiente (tabla 10).

TABLA 10. DESENLACE OBSTETRICO Y CARACTERISTICAS CLINICAS					
VARIABLE DEPENDIENTE E	VARIABLE INDEPENDIENTE E	PRUEBA REALIZADA	P	RELACION ESTADISTICA	
DESENLACE OBSTETRICO	IMC (normal vs anormal)	Chi cuadrado	0,395	NO	
	ANTEC ABORTO	Chi cuadrado	0,696	NO	
	ANTEC PERSONALES (OBS, TIR, OBS Y TIR)	Chi cuadrado	0,153	NO	
	RESULTADO DEL CICLO	Chi cuadrado corrección de Yates	0,053	NO	
	CARIOTIPO	Chi cuadrado corrección de Yates	1,00	NO	
	PESO		Prueba de la mediana	0,675	NO
			U de M W	0,581	NO
	TALLA		Prueba de la mediana	0,939	NO
			U de M W	0,619	NO
	OVOCITOS RECUPERADOS		Prueba de la mediana	0,097	NO
			U de M W	0,146	NO
	OVOCITOS RECUPERADOS DICOTOMIZADA (10,12,15)		Chi cuadrado corrección de Yates	0,156	NO
	IMC		T Student	0,894	NO

Fuente: Elaboración propia. 2022

Para dar cumplimiento al objetivo número 5 se realizó análisis bivariado, buscando asociación entre la presencia de heteromorfismos (variable independiente) y desenlaces obstétricos, resultados de ciclo y cantidad de ovocitos recuperados (variables dependientes), sin encontrar significancia estadística en ninguna de las asociaciones (tabla 11)

TABLA 11. EFECTO DE LA PRESENCIA DE HETEROMORFISMOS				
VARIABLE		HETEROMORFISMO n = 6 (%)	CARIOTIPO NORMAL n = 75 (%)	P
DESENLACE OBSTETRICO	Mal resultado	2 (33,3%)	24 (32%)	1,00*
	Exitoso	4 (66,7%)	51 (68%)	
RESULTADO DEL CICLO	Fallido	0 (0%)	3 (4%)	1,00*
	Exitoso	6 (100%)	72 (96%)	
OVOCITOS RECUPERADOS	Mediana	18	14	0,209**
	Rango intercuartil	6	9	0,101***
OVOCITOS RECUPERADOS DICOTOMIZADO	Punto de corte: ≥15	5 (83,3%)	34 (45,3%)	0,171*
	Punto de corte: ≥12	6 (100%)	50 (66,7%)	0,214*
	Punto de corte: ≥10	6 (100%)	60 (80%)	0,504*

* Corrección de Yates

** U de Mann Whitney

*** Prueba de la mediana

Fuente: Elaboración propia. 2022

Se evaluó la fuerza de asociación mediante el cálculo de la medida de riesgo (OR) con sus respectivos Intervalos de confianza del 95% para la variable que presentó significancia estadística (tabla 12)

TABLA 12. EVALUACIÓN DE MEDIDA DE RIESGO (OR) PARA VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS (P<0,05).				
VARIABLE	P	OR	INTERVALO DE CONFIANZA	
			INFERIOR	SUPERIOR
ESCOLARIDAD	0,046	0,331	0,109	1,008

Fuente: Elaboración propia. 2022

La única variable que presento significancia estadística fue la escolaridad dicotomizada como se indicó previamente; al medir la fuerza de asociación no se encontró que esta variable se comporta como factor de riesgo o protector puesto que el intervalo de confianza del análisis atraviesa la unidad.

Se planteó inicialmente realizar análisis de regresión logística binaria con las variables que presentarían significancia estadística en el análisis bivariado; pero, al no encontrar ninguna variable con esta característica, el análisis se dio por terminado en esta fase.

5 DISCUSIÓN

Este es el primer estudio realizado en Latinoamérica en donde se analiza la presencia de heteromorfismos en un grupo de mujeres donantes de óvulos y se evalúa la importancia de estos como factor de riesgo para malos resultados obstétricos en las gestaciones producto de los gametos donados.

La edad promedio del grupo de mujeres pertenecientes al programa fue de 25 años, equivalente a lo que se ha reportado en la literatura (28,29). La mayoría de ellas tienen niveles de educación técnica o superior, encontrando solo un 3,3% con niveles de educación primaria y 23,1% cursando básica secundaria o graduadas; este resultado no es acorde a lo descrito por Khosravi et al en año 2020, quienes encontraron que el 72% de su población tenían un nivel de educación de bachillerato o menor y niveles superiores a este tan solo en el 28% (30); esta diferencia podría explicarse debido a la adecuada selección de mujeres que ingresan al programa, siendo gran parte de ellas estudiantes universitarias de áreas de la salud, las cuales tienen acceso a información acerca del programa de donación.

El estado civil prevalente fue mujeres solteras, en cuyos casos se facilita el acceso al programa al no tener una pareja con quien compartir dicha decisión altruista; a pesar de lo encontrado en este estudio, Cormery y colaboradores, en el año 2020, identificaron tan solo un 33,3% de mujeres solteras en su cohorte, mientras que el 66,7% de ellas tenían pareja (31), esta diferencia puede ser causa de las particularidades de la población de los países en los que se realizaron los proyectos (Colombia y Francia), además, como se mencionó anteriormente gran parte de la población incluida en el presente estudio fueron estudiantes universitarias del área de la salud.

La mayoría de las mujeres que pertenecen a este tipo de programas son mujeres sanas con pocos antecedentes, tanto personales como familiares que puedan influir en los resultados obstétricos en las gestaciones para las cuales se usan los ovocitos; dentro de las características a tener en cuenta se encuentra el índice de masa corporal, debido a que la obesidad se ha descrito como un posible disruptor de la fertilidad femenina (32) y dicho índice como un posible factor de riesgo para disminución de tasa de nacidos vivos en técnicas de reproducción asistida (33); el promedio de índice de masa corporal en nuestra población fue de 23,2 kg/m², lo que refleja un adecuado estado nutricional de las mujeres donantes, acorde a los estándares internacionales, además de mostrar niveles menores del índice en mención respecto a otros estudios (34). Hubo una escasa cantidad de pacientes con antecedentes de abortos en gestaciones previas; Scott y otros investigadores, en el año 2010, reportaron dentro de su cohorte un 26,4% de donantes que habían experimentado al menos un aborto espontáneo en su vida (35) y este contraste de prevalencias puede mostrar una adecuada selección de pacientes en la institución en la que fue realizada el estudio. El 81,3% de las mujeres no presentaron antecedentes personales relevantes, solo 4 presentaron antecedentes obstétricos en sus gestaciones previas (preeclampsia: 2, diabetes gestacional: 1, prematuro extremo: 1) y 3 presentaron antecedentes de patología tiroidea (hipotiroidismo: 2, nódulo tiroideo: 1). Se destacan los antecedentes obstétricos y tiroideos puesto que tanto las cifras tensionales elevadas como las alteraciones metabólicas tiroideas pueden asociarse con infertilidad y por ende con menor número de ovocitos obtenidos (36–38), al presentarse una pequeña cantidad de pacientes con antecedentes obstétricos y tiroideos dentro de la población se pone en manifiesto la adecuada selección de las mujeres pertenecientes al programa de donación de óvulos y la escasa probabilidad de influencia de dicha variable en los resultados finales.

La mayoría de ciclos realizados en la institución fueron exitosos, considerándose como exitosos ciclos que finalizan con blastocistos de buena calidad en

encontrando tan solo un 4,4% de ciclos fallidos; tan solo 3 pacientes no habían sido sometidas a extracción de óvulos para técnicas de reproducción asistida en el momento de la recolección de datos. El estudio de Malhotra et al realizado en 2021 evaluó un total de 262 donantes y encontró una tasa de fecundación de 70,4%, la cual es inferior a la reportada en nuestro estudio (33), al igual que Barton y colaboradores quienes reportaron una tasa de fertilización de 66,12% (39). El promedio de ovocitos recuperados en los ciclos de estimulación fue de 14, superiores al promedio reportado por Malhotra et al (9 ovocitos por ciclo) (33) pero inferior al reportado por Barton (media de 17,2 por ciclo) (39). Estas variaciones tanto en los resultados del ciclo como en la cantidad de ovocitos recuperados se podrían explicar por la rigurosidad de selección de pacientes que ingresan al programa de donación de óvulos, la experticia de las embriólogas que realizan los ciclos y la adecuada estimulación ovárica por parte de los ginecólogos especialistas en fertilidad de la institución.

El 60,4% de las mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida terminaron en nacidos vivos, mientras que el 20,9% tuvieron malos resultados obstétricos (19 pacientes, de las cuales 1 tuvo una muerte embrionaria, 1 parto prematuro extremo que murió y 17 presentaron abortos) y 8,8% del total de técnicas de reproducción asistida no pudo finalizar en embarazo clínico. Kawwass y otros autores en el año 2021 evaluaron una cohorte de donantes de Estados Unidos de América, el 47,1% de los ciclos realizados resultaron en nacidos, cifra inferior a la obtenida en esta investigación (28), al igual que la tasa de nacidos vivos reportada por Roca et al en el año 2022 (40,7%) (40), diferencias que pueden ser explicadas al igual que el resultado de los ciclos y la cantidad de ovocitos recuperados por la calidad en selección de donantes, estimulación de las mismas y los procesos realizados dentro del laboratorio.

Dentro de los cariotipos evaluados, se encontró una proporción de heteromorfismos del 17,6%, siendo los más comunes los que afectan el

cromosoma 9 (46,6% del total de heteromorfismos). Esta cifra es elevada respecto a los reportes realizados en otras poblaciones; en la tesis doctoral de Urbano et al realizada en la universidad Miguel Hernández en Alicante, se encontró una prevalencia de alteraciones polimórficas del 8,07%, dentro de las cuales la afección del cromosoma 9 represento el 34,4% (41). Esta diferencia se puede esperar debido a la gran variabilidad genética que existen entre diferentes regiones del mundo.

Se comparo los distintos tipos de variables entre los dos grupos (casos y controles), la edad, el índice de masa corporal, los antecedentes obstétricos y tiroideos fueron similares para ambos grupos, sin embargo, se observó que existe mayor proporción de mujeres con niveles de educación superior dentro del grupo de casos. El hecho de que las pacientes pertenecientes al grupo de control tuvieran una media de ovocitos recuperados menor en comparación con el grupo de casos, podría ser explicado por la importancia de la calidad de los ovocitos recuperados y no solo la cantidad de los mismos.

La no asociación de ninguna variable con malos resultados obstétricos puede explicarse por el tamaño de la población estudiada y la poca variabilidad de los dos grupos debido a la adecuada selección de las mujeres pertenecientes al programa de donación de óvulos. El hecho de que la presencia de heteromorfismos no se hayan asociado a ningún resultado adverso durante el proceso de donación de óvulos apoya las teorías que se establecieron previo a los estudios reportados en los últimos años que tratan de relacionar los variantes polimórficas con malos resultados en técnicas de reproducción asistida (18,22,23,27).

En el estudio realizado por Roca et al en el año 2022 se encuentra que la tasa de nacidos vivos es afectada por la edad de la donante, disminuyendo dicha tasa en pacientes menores de 25 años y especialmente por debajo de 20 años de edad

(40), relación que no se encontró en nuestro estudio probablemente por la pequeña cantidad de pacientes por debajo de 20 años participantes en el presente proyecto.

Malhotra y colaboradores en el año 2021 realizan un análisis multivariado de características de las donantes de óvulos que posiblemente afectan la tasa acumulada de nacidos vivos; así, edad, índice de masa corporal, estradiol sérico, número de ovocitos totales son evaluados, y se encuentra que el índice de masa corporal de la receptora fue predictor independiente de la tasa de nacidos vivos dado que un $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ reduce la posibilidad de nacido vivo en un 50% (33). Este estudio en Risaralda no logró demostrar dicha asociación, probablemente por la escasa cantidad de pacientes con sobrepeso y obesidad lo que refleja la adecuada selección de las mismas.

Al realizar el análisis de la relación de la presencia de heteromorfismos con malos desenlaces obstétricos, resultados de ciclo fallidos y el número de ovocitos recuperados (numérico y dicotomizado), no se encontró diferencias en ninguna de ellas; por tanto, no se halló asociación como factor de riesgo para estos desenlaces.

Son varios los estudios que han buscado relacionar la presencia de heteromorfismos con alteraciones en fertilidad en mujeres. Morales et al (18), en Bernabeu España, en el año 2016 encuentra que las donantes portadoras de polimorfismos presentan 2,7 veces el riesgo de presentar aneuploidía embrionaria que las pacientes que no eran portadoras (OR 2.7 IC95% 1.039 – 7.264, $p < 0.05$); a pesar de ello, al dividir las aneuploidías en monosomías y trisomías se encontró que las primeras eran más comunes en pacientes portadoras mientras que las trisomías lo fueron en las no portadoras (18).

Son múltiples los autores que han intentado relacionar la presencia de heteromorfismos con alteraciones en fertilidad, pero aún no se ha encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre las mismas (22,26) y los pocos estudios que han logrado identificar diferencias presentan problemas en la metodología de los estudios como controles no adecuados (comparación de personas adultas con cariotipos de amniocentesis de fetos) (24,25).

Como se observó anteriormente, los resultados de las investigaciones actuales son variables, heterogéneas y discordantes en sus resultados, presentando hallazgos que sirven de soporte a la hipótesis de que las variables heteromorfas pueden afectar a las mujeres y otros que lo refutan. Los resultados de nuestro análisis no muestran significancia de la presencia de variables heteromorfas en donantes de óvulos como factor de riesgo para malos resultados en de ciclos de reproducción asistida.

A pesar de no haber encontrado relación entre las variables estudiadas, la muestra es pequeña y no se puede descartar la posibilidad de la influencia de las variables independientes sobre las variables dependientes analizadas, por tanto, se recomienda continuar con este tipo de investigación con una muestra mayor que permita dilucidar de mejor manera estas asociaciones.

6. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La característica retrospectiva del diseño del presente estudio se considera como limitante, debido a falta de información de registro de variables que provocó el descarte de pacientes de la muestra total.

A pesar de que el número de pacientes que hacen parte de los programas de donación de óvulos es limitado en la mayoría de las instituciones, esta característica se considera como limitante puesto que reduce el poder estadístico de los resultados.

La fortaleza del estudio radica en la escasa literatura existente acerca del tema, el mismo permite generar soporte tanto técnico como científico para la toma de decisiones clínicas al momento de permitir el ingreso de mujeres portadoras de heteromorfismos a programas de donación de óvulos teniendo en cuenta la escasa cantidad de personas interesadas en este tipo de programa.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1 CONCLUSIONES

Las pacientes que ingresan al programa de donación de óvulos presentan características sociodemográficas y clínicas que demuestran un análisis estricto de las candidatas a seleccionar; la media de edad, nivel de educación, pocos antecedentes personales relevantes e índice de masa corporal adecuados son algunos de ellos.

Los resultados de las técnicas de reproducción asistida y de los ciclos, el número de ovocitos recuperados y el porcentaje de nacidos vivos presentan mayor efectividad respecto a los reportados por otros estudios publicados previamente.

La proporción de heteromorfismos en las mujeres pertenecientes al programa de la institución es mayor a la identificada en otros estudios, mostrando la particularidad de la misma y haciendo énfasis en la necesidad de estudios propios en nuestra población.

No se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre malos resultados obstétricos y las variables evaluadas ni de la presencia de heteromorfismos en mujeres donantes de óvulos con resultados adversos en las técnicas de reproducción asistida.

A pesar de lo anterior, el número limitado de pacientes evaluadas no permite descartar con seguridad las asociaciones evaluadas.

RECOMENDACIONES

El estudio muestra una proporción de heteromorfismos mayor al reportado en la literatura, demostrando particularidades de nuestra población respecto a las poblaciones de otros continentes, sin embargo se evidencia la necesidad de realizar estudios propios que permitan verificar los resultados que se puedan presentar en estudios futuros relacionados con el tema, además de evaluar una mayor cantidad de mujeres donantes de óvulos y de esta manera apoyar o refutar los resultados del presente estudio

Ni el presente estudio ni los descritos en la literatura han demostrado relaciones claras entre alteraciones en los resultados de técnicas de reproducción asistida y mujeres donantes de óvulos que porten heteromorfismos; por tanto, hasta el momento no es pertinente rechazar o usar este parámetro como criterio de exclusión para pacientes candidatas a ingresar a programas de donación de gametos.

El análisis estricto de las características de las candidatas a pertenecer a programas de donación de óvulos evidenciado en el estudio y el éxito de los resultados de las técnicas de reproducción asistida en los que se usaron los óvulos donados, evidencia la importancia de realizar estos procesos de manera estricta para poder obtener adecuados resultados.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Doody KJ. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obs Gynecol Clin North Am.* 2021;48(4):801-812.
2. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2021;326(1):65–76.
3. Ministerio de Salud y Protección Social. Minsalud adopta Política Pública de Prevención y Tratamiento de la Infertilidad [Internet]. 2020. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Minsalud-adopta-Politica-Publica-de-Prevencion-y-Tratamiento-de-la-Infertilidad.aspx#:~:text=En Colombia%2C de acuerdo con,44 años con el 25.4%25.>
4. Mol BW, Hart RJ. Unexplained Infertility. *Semin Reprod Med.* 2020;38(1):1–2.
5. De Geyter C. Assisted reproductive technology: Impact on society and need for surveillance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019;33(1):3–8.
6. Vollenhoven B, Hunt S. Ovarian ageing and the impact on female fertility. *F1000Research.* 2018;7(0):1835.
7. Tamrakar SR, Bastakoti R. Determinants of Infertility in Couples. *J Nepal Health Res Counc [Internet].* 2019 Apr 28 [cited 2022 Nov 26];17(1):85–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31110383/>
8. Doody KJ. Infertility Treatment Now and in the Future. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021 Dec 1;48(4):801–12.
9. Larsen EC, Bentin-Ley U, Knudsen UB. [Oocyt donation]. *Ugeskr Laeger [Internet].* 2021 Nov 23 [cited 2022 Nov 26];183(48). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34852907/>
10. Farland L V., Grodstein F, Srouji SS, Forman JP, Rich-Edwards J, Chavarro JE, et al. Infertility, fertility treatment, and risk of hypertension. *Fertil Steril [Internet].* 2015 Aug 1 [cited 2022 Nov 26];104(2):391–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26049054/>

11. Saha S, Roy P, Corbitt C, Kakar SS. Application of Stem Cell Therapy for Infertility. *Cells* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Nov 26];10(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34203240/>
12. Hull MGR. Effectiveness of infertility treatments: Choice and comparative analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 1994;47(2):99–108.
13. Hull MGR. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* [Internet]. 1992 [cited 2022 Nov 26];7(6):785–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1500476/>
14. ESHRE. III. Gamete and embryo donation. *Hum Reprod*. 2002;17(5):1407–8.
15. Melnick AP, Rosenwaks Z. Oocyte donation: insights gleaned and future challenges. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;110(6):988–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.021>
16. Mastellari E, Marca A LA. Genetic conditions impairing female fertility. *Panminerva Med*. 2020;62(4):260–7.
17. Gunes S, Esteves SC. Role of genetics and epigenetics in male infertility. *Andrologia* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Nov 26];53(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314821/>
18. Morales R, Lledó B, Ortiz JA, Ten J, Llácer J, Bernabeu R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(5):317–24.
19. Maddirevula S, Awartani K, Coskun S, AlNaim LF, Ibrahim N, Abdulwahab F, et al. A genomics approach to females with infertility and recurrent pregnancy loss. *Hum Genet* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Nov 26];139(5):605–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172300/>
20. 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. *Fertil Steril*. 2009 Jul;92(1):88–95.
21. Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, Bulakbasi T, Ozer O, Zeyneloglu HB.

- Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Nov 26];25(5):191–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18461436/>
22. Serapinas D, Valantinavičienė E, Machtejevienė E, Bartkevičiūtė A, Bartkevičienė D. Evaluation of chromosomal structural anomalies in fertility disorders. *Med*. 2021;57(1):1–9.
 23. Rawal L, Kumar S, Mishra SR, Lal V, Bhattacharya SK. Clinical manifestations of chromosomal anomalies and polymorphic variations in patients suffering from reproductive failure. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(3):209–15.
 24. Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, Bulakbasi T, Ozer O, Zeyneloglu HB. Chromosome heteromorphisms: An impact on infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(5):191–5.
 25. Šípek A, Mihalová R, Panczak A, Hrčková L, Janashia M, Kaspříková N, et al. Heterochromatin variants in human karyotypes: A possible association with reproductive failure. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(2):245–50.
 26. Wilson A, Watt K, Ma S. The incidence of long heterochromatic polymorphism variants in infants conceived through assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;35(2):219–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.04.008>
 27. Purandare H, Fernandes NV, Deshmukh SV, Chavan S. Heterochromatic variations and pregnancy losses in humans. *Int J Hum Genet*. 2011;11(3):167–75.
 28. Kawwass JF, Ten Eyck P, Sieber P, Hipp HS, Van Voorhis B. More than the oocyte source, egg donors as patients: a national picture of United States egg donors. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Dec 10];38(5):1171. Available from: </pmc/articles/PMC8190211/>
 29. Liu Y, Hipp HS, Nagy ZP, Capelouto SM, Shapiro DB, Spencer JB, et al. The effect of donor and recipient race on outcomes of assisted reproduction. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Dec 10];224(4):374.e1.

Available from: [/pmc/articles/PMC7952465/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652481/)

30. Khosravi S, Kazemi A, Ahmadi SM. Oocyte donor's emotions towards the potential offspring: Development and psychometric properties. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Dec 11];252:313–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652481/>
31. Cormery E, Frapsauce C, Malmanche H. Étude préliminaire sur le vécu des donneuses d'ovocytes au CHRU de Tours : des éléments clés identifiés pour de futures recherches. *Gynécologie Obs Fertil Sénologie* . 2020 Apr 1;48(4):366–73.
32. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2022 Dec 11];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29523133/>
33. Malhotra N, Gupta M, Yadav A, Jaiswal P, Bansawal R, Singh N, et al. Multivariate analysis of oocyte donor and recipient factors affecting cumulative live birth rate in oocyte donor IVF (OD-IVF) cycles. *JBRA Assist Reprod* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 11];25(4):549. Available from: [/pmc/articles/PMC8489827/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32652481/)
34. Braga DP de AF, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Predictive factors for successful pregnancy in an egg-sharing donation program. *J Bras Reprod Assist*. 2020;24(2):163–9.
35. Sills ES, Collins GS, Walsh DJ, Omar AB, Salma U, Walsh APH. A descriptive study of selected oocyte, blood and organ/tissue donation features among fertility patients in Ireland. <http://dx.doi.org/10.3109/146472732010491573> [Internet]. 2010 Jun [cited 2022 Dec 11];13(2):98–104. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14647273.2010.491573>
36. Stern JE, Liu CL, Hwang SS, Dukhovny D, Farland L V., Diop H, et al. Influence of placental abnormalities and pregnancy-induced hypertension in prematurity associated with various assisted reproductive technology techniques. *J Clin Med* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2022 Dec 11];10(8):1681.

Available from: /pmc/articles/PMC8070757/

37. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Dec 11];99(5):907–21. Available from: <https://academic.oup.com/biolreprod/article/99/5/907/4995900>
38. Karmon AE, Cardozo ER, Souter I, Gold J, Petrozza JC, Styer AK. Donor TSH level is associated with clinical pregnancy among oocyte donation cycles. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2022 Dec 11];33(4):489. Available from: /pmc/articles/PMC4818630/
39. Barton SE, Missmer SA, Ashby RK, Ginsburg ES. Multivariate analysis of the association between oocyte donor characteristics, including basal follicle stimulating hormone (FSH) and age, and IVF cycle outcomes. *Fertil Steril* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Dec 11];94(4):1292–5. Available from: <http://www.fertstert.org/article/S0015028209034657/fulltext>
40. Roca-Feliu M, Clua E, García S, Polyzos NP, Martínez F. Recipient outcomes in an oocyte donation programme: should very young donors be excluded? *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Dec 11];44(5):867–73. Available from: <http://www.rbmojournal.com/article/S1472648322000694/fulltext>
41. Urbano Carrillo AJ. Alteraciones genéticas en donantes de ovocitos [Internet]. Universidad Miguel Hernández; 2014. Available from: http://dspace.umh.es/bitstream/11000/1754/1/TD_Urbano_Carrillo%2CA.J..pdf