



Frecuencia de alteraciones cromosómicas en donadoras de óvulos en una clínica de reproducción asistida

Frequency of chromosomal alterations in oocyte donors in an assisted reproduction clinic.

Ivan Israel Sánchez-Orduña,¹ Carlos Gerardo Salazar-López Ortiz,² José Luis Castro-López,³ Natyeli Bahena-Espinosa,³ Héctor Mondragón-Alcocer,³ Sergio Téllez-Velasco⁴

Resumen

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de alteraciones cromosómicas en mujeres donadoras de óvulos en una clínica de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio transversal, retrospectivo. Se analizaron los expedientes clínicos de donadoras de óvulos de la clínica HISPAREP, Ciudad de México, durante el periodo 2008-2017. El estudio citogenético se realizó a partir de una muestra de sangre total mediante método convencional con bandas GTG usando cultivos celulares e incubación durante 72 horas. Se estudiaron 46 cromosomas (20 a 30 metafases). La interpretación citogenética se realizó a través del sistema Applied Spectral Imaging V7.2.

RESULTADOS: Se incluyeron 74 registros clínicos de las participantes. La edad media fue 24.3 ± 4.41 años. El índice de masa corporal mostró media de 21.8 ± 2.5 . La concentración media de prolactina fue de 15.4 ± 9.89 ng/mL y de hormona estimulante de tiroides de 2.55 ± 4.77 μ UI/mL. La frecuencia de anomalías en el cariotipo fue de 9.2% (n = 7). Los polimorfismos qh+ se encontraron en 71.4% (n = 5), polimorfismo ps+ en 14.2% (n = 1) y monosomía X en 14.2% (n = 1), observando alteración del cromosoma 9 en cinco pacientes (71.4%) y un caso de alteración en los cromosomas 9 y 16.

CONCLUSIONES: La prevalencia de polimorfismos genéticos en una población mexicana de donantes de óvulos es de 9.2%, mayor a lo descrito en la bibliografía mundial y por la posibilidad de repercusiones en la calidad del embrión y de un recién nacido vivo con anomalía cromosómica, es necesario realizar cariotipo convencional a todas las donantes de óvulos.

PALABRAS CLAVE: Óvulos; cariotipo anormal; polimorfismos.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of chromosomal anomalies of oocyte donors in an assisted reproduction center.

MATERIAL AND METHOD: A transversal, retrospective study that analyzed the medical records of oocyte donors who applied for oocyte donors' program at HISPAREP, Mexico City, from 2008 to 2017. The cytogenetic test was accomplished from a total blood sample by conventional method with GTG bands using cell culture and incubation for 72 hours analyzing 46 chromosomes (20-30 metaphases). The cytogenetic interpretation was done with the Applied Spectral Imaging software V7.2.

RESULTS: There were included 74 medical records. The mean age was 24.3 ± 4.41 years. The mean body mass index was 21.8 ± 2.5 . The mean serum prolactin and stimulating thyroid hormone was 15.4 ± 9.89 ng/mL and 2.55 ± 4.77 μ UI/mL, respectively. The frequency of karyotype anomalies was 9.2% (n = 7): the qh+ polymorphisms were reported in 71.4% (n = 5), ps+ polymorphisms in 14.2% (n = 1) and X monosomy in 14.2% (n = 1). We noticed that the alteration of chromosome 9 was reported in 5 cases (71.4%) and in one case was involved both, the 9 and 16 chromosomes.

¹ Ginecología y Obstetricia. Residente de biología de la reproducción humana.

² Biología de la reproducción humana. Asesor científico. Director general.

³ Biología de la reproducción humana. Asesor científico. Médico adjunto.

⁴ Biología de la reproducción humana. Asesor científico. Director médico. Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español de México, Ciudad de México.

Recibido: 8 de abril 2019

Aceptado: 2 de abril 2020

Correspondencia

Ivan Israel Sánchez Orduña
ivan.reproduccion@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Orduña II, Salazar-López Ortiz CG, Castro-López JL, Bahena-Espinosa N y col. Frecuencia de alteraciones cromosómicas en donadoras de óvulos en una clínica de reproducción asistida. Reproducción (México). 2020; Vol. 11:1-6.
<http://doi.org/10.24245/rmmr.v11id.4139>

CONCLUSIONS: The prevalence of genetic polymorphisms in a Mexican oocyte donors' population is 9.2%, which is higher than reported in the literature and given the possibility of its repercussion to embryo quality and having a newborn with a chromosome abnormality, it is necessary to do karyotype test to all donors.

KEYWORDS: Oocyte; Abnormal karyotype; Polymorphisms.

ANTECEDENTES

La infertilidad se define como la incapacidad para lograr un embarazo clínico tras 12 meses de relaciones sexuales con frecuencia regular (2 a 3 veces por semana) y sin uso de método anticonceptivo.¹

Se ha descrito que a partir de la edad de 35 años existe disminución en la cantidad y la calidad de los ovocitos. Cuando la mujer supera 40 años de edad, la probabilidad de que ocurra un embarazo de forma espontánea es menor a 2%,² esto debido al aumento en las tasas de aneuploidías y a la disminución de la reserva ovárica. La evidencia muestra que las trisomías ocurren en cerca de 35% de todos los embarazos en mujeres mayores a 40 años comparado con 2 a 3% de lo que ocurre en mujeres entre 20 y 30 años.³

La ovodonación es una alternativa que ofrece mayores posibilidades de éxito en los tratamientos de reproducción asistida, con tasa de recién nacido vivo por transferencia de 55% aproximadamente. Incluso cuando la mujer es mayor de 45 años, esta tasa se estima en 52%, principalmente por tratarse de óvulos de mejor calidad al provenir de mujeres más jóvenes.⁴

Los factores genéticos han cobrado gran interés en la actualidad y mucho se ha estudiado acerca del papel de la eucromatina y la heterocromatina

en los procesos de reproducción. La heterocromatina se divide en constitutiva y facultativa. Hasta la fecha no se conoce con precisión el papel que cumple en el genoma humano; sin embargo, se han descrito distintas variantes polimórficas que afectan principalmente los cromosomas 1, 9, 16 y en la heterocromatina distal del cromosoma Y. Los aumentos en ésta se designan como qh+.^{5,6}

Las anomalías estructurales cromosómicas son causa de infertilidad y de pérdida repetida de la gestación. Recientemente se describió la asociación entre distintos polimorfismos cromosómicos y la infertilidad, tanto en la mujer como en el hombre, a pesar de ser considerado por muchos autores variantes normales del cariotipo.⁷

De las variantes reportadas hasta el momento, la que se observa con mayor frecuencia en la población infértil es en el cromosoma 9 (9qh+). Si bien se cree que estos polimorfismos no repercuten directamente en el número de ovocitos que pueden obtenerse por cada ciclo de hiperestimulación ovárica, se ha observado que al comparar por grupos entre donantes de ovocitos portadoras de polimorfismos y las que no, se encuentra que la tasa de aneuploidías embrionarias es mayor en el grupo de donantes portadoras.⁸

Los lineamientos en la actualidad sugieren realizar una evaluación genética a las donantes de



ovocitos basada en la historia, de acuerdo con el origen étnico y las directrices vigentes locales.⁹

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de alteraciones cromosómicas en donantes de ovocitos que acuden a la clínica de reproducción asistida HISPAREP y con ello justificar el estudio rutinario de cariotipo en todas las mujeres que se incluyan en este programa de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal, retrospectivo, en el que se obtuvo la información a partir de los expedientes del archivo médico de las donantes de ovocitos de la clínica de reproducción asistida HISPAREP, Ciudad de México, de 2008 a 2017.

Las donantes de ovocitos se citaron para elaborar una historia clínica y exploración física por parte del médico adscrito a la clínica de reproducción asistida, asimismo, se incluyó una evaluación psicológica. De no existir alguna contraindicación, se incluyeron sus datos generales, antecedentes heredofamiliares, patológicos y sus características físicas en un catálogo que se encontró a disposición de las solicitantes de óvulos de donante.

Al ser seleccionada la donante, se citó nuevamente para efectuar biometría hemática, química sanguínea, prolactina y hormona estimulante de tiroides sérica, examen general de orina, estudio citogenético (cariotipo), serologías para VIH, VDRL, hepatitis B y hepatitis C. Al disponer de los resultados completos y de no haber contraindicación se programó su ciclo de hiperestimulación ovárica controlada.

La técnica del estudio citogenético se realizó a partir de una muestra de sangre total con heparina de sodio mediante método convencional con técnica de bandedo G usando cultivos celulares RPMI

1640 y PB-MAX e incubación durante 72 horas. Se estudiaron 46 cromosomas y 20-30 metafases. La interpretación citogenética se realizó a través del sistema Applied Spectral Imaging V7.2.

Se incluyeron para análisis estadístico las pacientes con protocolo de estudio completo y con reporte de cariotipo. Las pacientes con reporte de anomalías cromosómicas de cualquier tipo no iniciaron ciclos de hiperestimulación ovárica y se retiraron del catálogo de donantes; sin embargo, sí se consideraron para el análisis estadístico. Las donantes que no fueron elegidas dentro de un periodo de cinco años a partir de la fecha de ingreso al programa de ovodonación, se retiraron del catálogo sin haberse efectuado ningún estudio bioquímico y, por tanto, se excluyeron de este estudio.

La población de estudio se dividió en dos grupos, el primero conformado por donantes con alteración cromosómica y el segundo por donantes sin alteración cromosómica, ambos determinados según el resultado de cariotipo.

El análisis estadístico se efectuó con el programa estadístico GraphPad InStat V3.0. Se compararon medias de las características generales de los grupos utilizando prueba t no pareada. Se describió la frecuencia en la aparición de alteraciones del cariotipo en las donantes. Debido a que en nuestra clínica no se inician ciclos de hiperestimulación ovárica en donantes con diagnóstico de alteración cromosómica de cualquier tipo, no se determinaron los resultados reproductivos ni el comparativo con las donantes cuyo cariotipo fue normal. Se consideró valor de $p < 0.05$ significativamente estadístico. Nivel de evidencia 2-B.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se encontraron 129 expedientes, de los que se analizaron 74

al corresponder con las donantes que contaron con protocolo de estudio completo. Los 55 expedientes restantes correspondieron a donantes que no contaron con estudio de cariotipo o que no realizaron donación de óvulos y, por tanto, se excluyeron del estudio.

De los 74 expedientes incluidos, 67 contaron con cariotipo normal y 7 donantes cursaron con alteraciones en el mismo. Se compararon las medias entre ambos grupos. No se observaron diferencias significativas en relación con la edad e índice de masa corporal, así como entre la media de concentración de prolactina y la hormona estimulante de tiroides entre ambos grupos (**Cuadro 1**).

La frecuencia con la que ocurrieron anomalías en el cariotipo en la población de estudio fue de 9.2% ($n = 7$) y éstas se distribuyeron de la siguiente manera: los polimorfismos qh+ se encontraron en 71.4% ($n = 5$), polimorfismo ps+ en 14.2% ($n = 1$) y monosomía X (mosaicismos 45X/46XX) en 14.2% ($n = 1$; **Cuadro 2**), observando afección del cromosoma 9 en cinco pacientes (71.4%) y un caso con alteración en los cromosomas 9 y 16 qh+ (**Cuadro 3**).

DISCUSIÓN

La relación entre los polimorfismos cromosómicos y la infertilidad es un tema controvertido. Si

Cuadro 2. Alteraciones reportadas en el cariotipo

Variable	Núm. (%)
Polimorfismo qh+	5 (71.4)
Polimorfismo ps+	1 (14.3)
Monosomía X	1 (14.3)

Cuadro 3. Cromosoma alterado

Cromosoma	Núm. (%)
Cromosoma 9	6 (85.7)
Cromosoma 9 y 16*	1 (14.3)

* Alteración simultánea de ambos cromosomas en el mismo caso.

bien en la actualidad se han publicado distintos estudios que evalúan esta relación, hace falta mayor investigación para poder confirmar los resultados.¹⁰

En este estudio se observó que la prevalencia de polimorfismos en donantes de óvulos fue de 9.2%. En nuestro conocimiento, en México no existen estudios dirigidos a la población de donantes de ovocitos que demuestre su prevalencia porque la mayor parte de los estudios se enfocan a identificar la existencia de éstos en población infértil o con pérdida repetida de la gestación.¹¹

Cuadro 1. Características generales de la población de estudio distribuidas por el reporte de cariotipo

Variable	Cariotipo normal ($n = 67$)	Cariotipo anormal ($n = 7$)	Valor de p
Edad	24.58 \pm 4.42	23.28 \pm 4.42	0.4629
Índice de masa corporal (kg/m ²)	21.79 \pm 2.49	22.78 \pm 3.60	0.3137
Hijos previos	0.56 \pm 0.82	0.14 \pm 0.37	0.1823
TSH (μ UI/mL)	2.64 \pm 4.20	5.89 \pm 11.99	0.1158
PRL (ng/mL)	15.63 \pm 8.30	13.25 \pm 5.98	0.4638

TSH: hormona estimulante de tiroides; PRL: prolactina.



En 2009 De la Fuente-Cortés y colaboradores efectuaron un estudio en México en el que incluyeron 158 parejas con diagnóstico de pérdida repetida de la gestación y encontraron que la frecuencia de polimorfismos de la heterocromatina ocurrió en 29.1% de la población estudiada y de éstos, 5.7% fue en el cromosoma 9(qh+), 3.16% en el cromosoma 16(qh+), 6.96% en el cromosoma 1(qh+) y 13.29% en el cromosoma Y(q+).¹¹

Asimismo, en 2017, Cheng y su grupo compararon los resultados citogenéticos entre mujeres fértiles e infértiles observando que la incidencia de polimorfismos fue de 5.53%, siendo mayor que el grupo control (3.74%) y, además, cuando se realizó el análisis por subgrupos basado en los factores de infertilidad implicados, la mayor incidencia ocurrió en mujeres con infertilidad de causa inexplicable (8.51%). En ambos casos el cromosoma detectado con polimorfismos con más frecuencia fue el 9 y la variante más común el qh+ (22.6% control y 25.6% infértiles) con diferencias estadísticamente significativas, similar a nuestros resultados. Estos autores concluyen que los polimorfismos genéticos se asociaron con mayores tasas de aborto espontáneo y nacimientos pretérmino.¹²

Si bien se espera que los embriones resultantes de donantes de ovocitos son de mejor calidad por tratarse de mujeres sanas y jóvenes, no sucede lo mismo en términos de euploidía. Munné y su grupo evaluaron los resultados de biopsia embrionaria de 114 mujeres donantes de ovocitos con edad media de 25.6 años y reportaron algún tipo de anomalía cromosómica en, incluso, 57% de los casos.¹³

Asimismo, se ha descrito repercusión en la calidad y cantidad de los ovocitos que provienen de mujeres donantes portadoras de polimorfismos. En un estudio efectuado por Morales y su grupo, al comparar las tasas de euploidía embrionaria entre donantes de ovocitos portadoras de po-

limorfismos y mujeres sanas, observaron que la frecuencia de polimorfismos fue de 19.4%, con alteración del cromosoma 9 en 2.9%, cifra mayor a la de nuestro estudio. Asimismo, observaron que las tasas de aneuploidía embrionaria fueron significativamente mayores en el grupo de donantes portadoras de polimorfismos que en el grupo control (50 vs 27.6%; $p < 0.001$).⁸

Nuestros resultados son mayores a lo reportado por Madon y su grupo, quienes, a través de un estudio en el que incluyeron 384 mujeres, observaron que la variante y cromosoma afectado más frecuente fue el 9qh+ (4.40). Lo anterior puede justificarse por las diferencias en el tamaño de muestra.⁶

El cromosoma 9 es el que tiene el mayor grado de variaciones morfológicas de todos los cromosomas humanos. Se cree que estos grandes segmentos de heterocromatina pueden condicionar la desestabilización en el emparejamiento de los cromosomas, lo que condiciona la detención meiótica y, de esta forma, altera la gametogénesis normal.⁶

Este estudio demuestra que la prevalencia de alteraciones cromosómicas, específicamente de polimorfismos de la heterocromatina, es ligeramente mayor a lo reportado en la bibliografía mundial.

Debido a los antecedentes, la frecuencia y las posibles asociaciones con la mala calidad de los gametos resultantes de donantes portadoras de polimorfismos, en nuestra clínica existe la indicación de no realizar ciclos de hiperestimulación ovárica controlada cuando se documenta este tipo de alteraciones en las donantes, por lo que, previo al inicio del tratamiento de reproducción asistida, debe tenerse la certeza de normalidad en el cariotipo y, en caso de alteraciones, se excluyen del programa ofreciendo asesoría genética.

Con base en nuestros resultados y lo que se ha reportado en la bibliografía mundial, se recomienda efectuar estudio citogenético mediante cariotipo convencional en todas las donantes que iniciarán ciclos de hiperestimulación ovárica. Efectuar cariotipo a todas las donantes de ovocitos permitiría aumentar las probabilidades de éxito reproductivo al contar con mayor número de embriones euploides y de mayor calidad para su transferencia.

CONCLUSIONES

La prevalencia de polimorfismos genéticos en una población mexicana de donantes de óvulos es de 9.2%, cifra mayor a la descrita en la bibliografía mundial. Debido a la posibilidad de repercusiones en la calidad y euploidía embrionaria, se recomienda realizar cariotipo convencional a todas las donantes de óvulos.

REFERENCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson G, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Fertil Steril* [Internet] 2017;108(3):393-406. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.005>.
2. Tarlatzis B, Zepiridis L. Perimenopausal conception. *Ann NY Acad Sci* 2003;997:93-104. DOI: 10.1196/annals.1290.011.
3. Dahdouh E, Balayla J, Audibert F, Wilson R, Brock J, Campagnolo C, et al. Technical update: preimplantation genetic diagnosis and screening. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet] 2015;37(5):451-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30261-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30261-9).
4. Crawford N, Steiner A. Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet] 2015;42(1):15-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ogc.2014.09.005>.
5. Mierla D, Stoian V. Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the Romanian population. *Balk J Med Genet* 2012;15(2):23-8. DOI: 10.2478/bjmg-2013-0003.
6. Madon P, Athalye A, Parikh F. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2005;11(6):726-32. [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)61691-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)61691-4).
7. Bhasin M. Human population cytogenetics: A review. *Int J Hum Genet* 2005;5(2):83-152. <https://doi.org/10.1080/09723757.2005.11885918>.
8. Morales R, Lledó B, Ortiz J, Ten J, Llácser J, Bernabeu R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. *Syst Biol Reprod Med* [Internet] 2016;62(5):317-24. <http://dx.doi.org/10.1080/19396368.2016.1212949>.
9. American Society for Reproductive Medicine. Recommendations for gamete and embryo donation: A Committee opinion. *Fertil Steril* [Internet] 2013;99(1):47-62.e1. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.09.037>.
10. Caglayan A, Ozyazgan I, Demiryilmaz F, Ozgun M. Are heterochromatin polymorphisms associated with recurrent miscarriage? *J Obstet Gynaecol Res* [Internet] 2010;36(4):774-6. <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1447-0756.2010.01207.x>.
11. De la Fuente-Cortés B, Cerda-Flores R, Dávila-Rodríguez M. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2009;18(4):543-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60132-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60132-0).
12. Cheng R, Ma Y, Nie Y, Qiao X. Chromosomal polymorphisms are associated with female infertility and adverse reproductive outcomes after infertility treatment: a 7-year retrospective study. *Reprod Biomed Online* [Internet] 2017;35(1):72-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.03.022>.
13. Munné S, Ary J, Zouves C, Escudero T, Barnes F. Wide range of chromosome abnormalities in the embryos of young egg donors. *Reprod Biomed Online* 2006;12(3):340-6. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)61007-3.