

11281
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ERRORES DE LA MORFOGENESIS.
ESTUDIO FENOTIPICO EN
ABORTOS ESPONTANEOS

T E S I S
Que para obtener el grado de
DOCTOR EN
CIENCIAS BIOMEDICAS

presenta

SEBASTIAN MANUEL ARTEAGA MARTINEZ

Tutor: DR. ENRIQUE PEDERNERA ASTEGIANO



México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Esta investigación fue realizada
en el Departamento de Biología
del Desarrollo y Teratogénesis del
Hospital General “Dr. Manuel
Gea González”, México, D.F.**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Dedicatoria

*Q Isabel, por su amor, comprensión e infinita
paciencia en los momentos difíciles de nuestra vida.*

*Q mis hijos, porque con sus risas y sus logros han
sido un constante estímulo para tratar de superarme.*

*Q mis padres, por su amor, abnegación y ejemplo
para superar la adversidad.*

*Q los 1756 niños que estudiamos en este
trabajo, quienes, aunque nunca llegaron a
nacer, están contribuyendo a mejorar nuestro
conocimiento y calidad humana.*

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A LOS INTEGRANTES DE MI COMITÉ TUTORAL:

- **DR. ENRIQUE PEDERNERA ASTEGIANO**, TUTOR DE LA TESIS, POR SUS VALIOSOS CONSEJOS Y SU INAGOTABLE PACIENCIA,
- **DRA. MARTHA PATRICIA OSTROSKY SHEJET**, QUE CON SU FÉRREO CARÁCTER Y CARIÑOSO TRATO FUE DETERMINANTE PARA MI INGRESO Y CONCLUSIÓN DEL DOCTORADO,
- **DRA. TERESA FORTOUL VAN DER GOES**, POR SU CONSTANTE ESTÍMULO, ATINADOS COMENTARIOS Y SU INCONDICIONAL APOYO.

A LOS MIEMBROS DEL JURADO DE EXAMEN: **DRS. ALESSANDRA CARNEVALE CANTONI, ENRIQUE PEDERNERA ASTEGIANO, FABIO SALAMANCA GÓMEZ, OSVALDO MUTCHINICK, ROGELIO HERNÁNDEZ PANDO, MARTHA PATRICIA OSTROSKY SHEJET Y RICARDO JUAN GARCÍA CAVAZOS**, POR SU VALIOSO TIEMPO PARA REVISAR EL MANUSCRITO DE ESTA TESIS; SUS OBSERVACIONES FUERON PARTE FUNDAMENTAL PARA LA ELABORACIÓN DEL TEXTO FINAL.

A MI EQUIPO DE TRABAJO - MI SEGUNDA FAMILIA - :

- **DRA. ISABEL GARCÍA PELÁEZ**, PILAR FUNDAMENTAL DE MI VIDA, POR CONFIAR EN MI Y ESTAR SIEMPRE CONMIGO. SIN SU COLABORACIÓN ESTE TRABAJO NUNCA HUBIERA CONCLUIDO,
- **DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS**, POR SU ENSEÑANZA, APOYO Y AMISTAD DURANTE TODOS ESTOS AÑOS. CONFÍO EN MI SU TESORO CIENTÍFICO, Y ESPERO NO HABERLA DEFRAUDADO,
- **M. EN C. TERESA ERRASTI DIDDÍ Y LA BIOL. EXP. BEATRIZ ZAVALETA VILLA**, QUE CON SU EFICIENTE LABOR HICIERON POSIBLE LA RECOLECCIÓN Y CONSERVACIÓN DE LOS CONCEPTOS, ASÍ COMO LA CAPTURA DE LA INFORMACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO. SU CALLADA LABOR FUE TRASCENDENTAL PARA LOS LOGROS ALCANZADOS,
- **DRA. SILVIA DEL CARMEN CHAVIRA ESTEFAN Y DRA. LAURA ROSA CORNEJO ROLDÁN**, POR SU AYUDA EN EL ESTUDIO DE LOS EMBRIONES Y FETOS. SUS CONOCIMIENTOS Y CURIOSIDAD CIENTÍFICA FUERON FUNDAMENTALES EN LA INVESTIGACIÓN,
- **DRA. IRENE RIVERA SALGADO**, QUE CON SU GRAN HABILIDAD Y CONOCIMIENTO DE LA PATOLOGÍA PERINATAL, HIZO POSIBLE EL ESTUDIO NECRÓPSICO DE LOS FETOS PARA COMPLEMENTAR LOS DIAGNÓSTICOS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A LAS AUTORIDADES, PASADAS Y PRESENTES, DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ", POR HABERNOS DADO LAS FACILIDADES NECESARIAS PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO EN ESE CENTRO.

AL PERSONAL MÉDICO Y PARAMÉDICO DE LOS SERVICIOS DE OBSTETRICIA, ANATOMÍA PATOLÓGICA Y RADIOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ", QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE PARTICIPARON EN LA INVESTIGACIÓN. ESPECIAL MENCIÓN DEL DR. GERARDO PERDIGÓN, POR SU ENTUSIASTA AYUDA EN LOS ESTUDIOS DE RADIOLOGÍA Y ULTRASONOGRAFÍA POSTMORTEM DE LOS CONCEPTOS, Y DEL DR. LUIS VILLANUEVA EGÁN, POR SU COLABORACIÓN EN EL ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO.

AL DR. JOAQUÍN CARRILLO FARGA Y A LA QUIM. TERESA AMADOR GUERRERO, DE LA ANTON VAN LEEUWENHOEK SOCIETY FOR LIFE & EXACT SCIENCES, POR SU AMISTAD Y SU AYUDA EN LA IMPRESIÓN FINAL DE LAS ILUSTRACIONES.

A LA SRITA. MARÍA ELENA LÓPEZ FIGUEROA, DE LA ESCUELA DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD PANAMERICANA, POR SU APOYO EN LA PRESENTACIÓN FINAL DE LAS ILUSTRACIONES.

AL DR. JESÚS REYNAGA OBREGÓN, POR SUS DESINTERESADOS Y SABIOS CONSEJOS EN EL MANEJO ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS.

A TODOS LOS COMPAÑEROS Y AMIGOS QUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE HAN TENIDO PARTICIPACIÓN EN ESTE TRABAJO Y A TODOS MIS MAESTROS, DENTRO Y FUERA DEL PAÍS, QUE TANTO HAN TENIDO QUE VER EN MI VIDA Y MI FORMACIÓN.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Pag.
1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. ETAPAS DEL DESARROLLO HUMANO	7
2.2. ABORTO ESPONTÁNEO	15
2.3. ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	19
2.4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	23
3. OBJETIVOS	24
4. HIPÓTESIS	26
5. MATERIAL Y MÉTODOS	28
5.1. MATERIAL	29
5.1.1. BIOLÓGICO	29
5.1.1.1. UNIVERSO DE ESTUDIO	29
5.1.1.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA	29
5.1.1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	29
5.1.1.4. VARIABLES INDEPENDIENTES	29
5.1.1.5. VARIABLES DEPENDIENTES	30
5.1.2. EQUIPO	30
5.1.3. INSTRUMENTAL	31
5.1.4. CRISTALERIA	31
5.1.5. REACTIVOS Y OTROS MATERIALES	31
5.1.6. VARIOS	32
5.2. MÉTODO	32
5.2.1. TIPO DE ESTUDIO	32
5.2.2. GRUPO DE INVESTIGACIÓN	32
5.2.3. DETECCIÓN DE LOS CASOS	33
5.2.4. FACTORES DE RIESGO DE LAS PACIENTES	33
5.2.5. RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS	34

5.2.6.	RESTOS ÓVULO-PLACENTARIOS	34
5.2.7.	ANÁLISIS Y APERTURA DEL SACO GESTACIONAL	34
5.2.8.	ANÁLISIS EMBRIONARIO Y FETAL	35
5.2.9.	CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS MUESTRAS	37
5.2.10.	CLASIFICACIÓN DE LAS DISMORFIAS	38
5.2.11.	TÉCNICA FOTOGRAFICA	39
5.2.12.	RADIOLOGÍA Y ULTRASONOGRAFÍA POSTMORTEM	41
5.2.13.	ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO ÓSEO	41
5.2.14.	ESTUDIO NECRÓPSICO	41
5.2.15.	PREPARACIÓN DE FORMOL AMORTIGUADO	42
5.2.16.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	42
6.	RESULTADOS	43
6.1.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	44
6.2.	ANÁLISIS MORFOLÓGICO	44
6.2.1.	SACOS ANEMBRIÓNICOS	44
6.2.2.	EMBRIONES	44
6.2.2.1.	<i>DISMÓRFIAS EMBRIONARIAS O ERRORES DE LA MORFOGENESIS</i>	45
6.2.2.1.1.	<i>Malformaciones</i>	45
6.2.2.1.2.	<i>Alteraciones del crecimiento y desarrollo</i>	48
6.2.3.	FETOS	48
6.2.3.1.	<i>DISMÓRFIAS FETALES O ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS</i>	48
6.2.3.1.1.	<i>Malformaciones</i>	48
6.2.3.1.2.	<i>Alteraciones del crecimiento y desarrollo</i>	53
6.2.4.	SEXO	54
6.2.5.	GESTACIONES MÚLTIPLES	54
6.2.6.	EDAD MATERNA	55
6.3.	FACTORES DE RIESGO DE LAS PACIENTES	55
6.3.1.	ANTECEDENTES PATERNOS	55
6.3.1.1.	<i>EDAD PATERNA</i>	55
6.3.1.2.	<i>OCUPACIÓN PATERNA</i>	55

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

6.3.2.	CONSANGUINIDAD DE LA PAREJA	56
6.3.3.	ANTECEDENTES MATERNOS	56
6.3.3.1.	EDAD MATERNA	56
6.3.3.2.	OCUPACIÓN MATERNA	56
6.3.3.3.	ESCOLARIDAD MATERNA	57
6.3.3.4.	NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES	57
6.3.3.5.	ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS	58
6.3.3.5.1.	<i>Edad de la menarca</i>	58
6.3.3.5.2.	<i>Ritmo menstrual</i>	58
6.3.3.5.3.	<i>Edad inicio de la vida sexual</i>	58
6.3.3.5.4.	<i>Número de gestaciones</i>	58
6.3.3.5.5.	<i>Número de partos</i>	58
6.3.3.5.6.	<i>Número de abortos</i>	59
6.3.3.5.7.	<i>Número de cesáreas</i>	59
6.3.3.5.8.	<i>Embarazos molares previos</i>	59
6.3.3.5.9.	<i>Mortinatos previos</i>	59
6.3.3.6.	ANTECEDENTES PATOLÓGICOS Y NO PATOLÓGICOS	60
6.3.3.6.1.	<i>Periodo intergenésico corto</i>	60
6.3.3.6.2.	<i>Dispositivo intrauterino presente</i>	60
6.3.3.6.3.	<i>Problemas reproductivos</i>	60
6.3.3.6.4.	<i>Antecedentes familiares</i>	60
6.3.3.6.5.	<i>Otros</i>	61
6.3.3.7.	ENFERMEDADES MATERNAS	61
6.3.3.8.	EXPOSICIÓN AGENTES TERATOGENICOS	62
6.3.3.9.	TOXICOMANIAS	62
6.3.3.9.1.	<i>Tabaquismo</i>	62
6.3.3.9.2.	<i>Alcoholismo</i>	63
6.3.3.9.3.	<i>Drogadicción</i>	63
6.3.3.10.	REPORTE HISTOPATOLÓGICO ANEXOS	63
7.	DISCUSIÓN	64
7.1.	TAMAÑO DE LA MUESTRA	65
7.2.	ANÁLISIS MORFOLÓGICO	65

7.2.1. SACOS ANEMBRIÓNICOS	65
7.2.2. EMBRIONES Y FETOS	66
7.2.2.1. SEXO	68
7.2.2.2. DISMÓRFIAS	69
7.2.2.2.1. Malformaciones Tipo 1	72
7.2.2.2.2. Malformaciones Tipo 2	81
7.2.2.2.3. Malformaciones Tipo 3	86
7.2.2.2.4. Alteraciones del crecimiento y desarrollo	88
7.2.2.3. GESTACIONES MÚLTIPLES	91
7.3. FACTORES DE RIESGO	92
7.3.1. ANTECEDENTES PATERNOS	93
7.3.2. CONSANGUINIDAD	93
7.3.3. ANTECEDENTES MATERNOS	93
7.3.3.1. ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS	94
7.3.3.2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS Y NO PATOLÓGICOS	95
7.3.3.3. ENFERMEDADES MATERNAS	95
7.3.3.4. EXPOSICIÓN AGENTES TERATOGENICOS	96
7.3.3.5. TOXICOMANÍAS	96
7.3.3.6. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO ANEXOS	97
8. CONCLUSIONES	99
9. TABLAS	101
10. FIGURAS	109
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	137
12. ANEXOS	146

1. RESUMEN

RESUMEN

Con objeto de investigar la frecuencia y tipo de las dismorfias fetales en abortos espontáneos en la población mexicana, se realizó un estudio prospectivo transversal y descriptivo de todos los casos de aborto espontáneo atendidos en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de la Ciudad de México, del 1 de julio de 1989 al 30 de junio de 1999. Se valoró el estado de normalidad o anormalidad de los conceptos y su edad morfológica, y se realizó una entrevista a las pacientes abortadoras, tratando de detectar posibles factores de riesgo a los que estuvieron expuestas durante su embarazo. En total se atendieron 6375 pacientes de aborto espontáneo: en 1756 se pudo recuperar el concepto (27.5%) y en 4619 sólo se encontraron restos óvulo-placentarios (72.5%). De los 1756 conceptos estudiados, 201 (11.4%) correspondieron a sacos anembrionicos o con embrión en vías de desintegración y 1555 a embriones y fetos. De los 1555 embriones y fetos, el 45.5% fueron considerados morfológicamente normales, el 48% dismórficos y el 6.5% no valorables; fue mayor la frecuencia de dismorfias en la etapa embrionaria (57.5%) que en la fetal (45.3%). La prevalencia total de las dismorfias en los abortos espontáneos fue de 513.7 x 1,000 conceptos valorables abortados. Las dismorfias más comunes fueron las malformaciones,

y de éstas la mayor parte correspondió a malformaciones múltiples no identificables, con una prevalencia de 171.9 x 1,000 conceptos valorables abortados; de las malformaciones conocidas, las más frecuentes fueron las fisuras faciales (completas o incompletas), con una prevalencia de 56.4 x 1,000 conceptos valorables abortados. De las alteraciones del crecimiento y desarrollo, las más frecuentes fueron los complejos deformativos extrínsecos, con una prevalencia de 48.1 x 1,000 conceptos valorables abortados. De los casos sugestivos de complejos o síndromes conocidos, los más comunes fueron los sugestivos de displasias esqueléticas y síndrome de Turner, con una prevalencia de 15.1 y 13.7 x 1,000 conceptos valorables abortados, respectivamente. No se detectaron factores de riesgo de tipo sociodemográfico y reproductivo que pudieran ser determinantes para las dismorfias, aunque si para el aborto, y no se excluye la posibilidad de que presentándose de manera conjunta, si pudiesen generar un factor aditivo como riesgo para la presencia de dismorfias embrionarias y fetales.

Este trabajo nos permite concluir que las dismorfias en abortos espontáneos son mucho más frecuentes que lo que se observa en los nacidos vivos y muertos, constituyendo un problema importante de salud reproductiva en nuestra población.

2. INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El ser humano, al igual que todos los mamíferos, inicia su vida dentro del claustro materno y durante un periodo de 40 semanas lunares permanece ahí con una dependencia total de la madre, hasta que alcanza el grado de madurez necesario para sobrevivir fuera del útero materno. El "fenómeno del nacimiento" debe ser considerado sólo como la transición entre la etapa de la vida intrauterina y la extrauterina, pero no el inicio de la vida de ese nuevo ser.

Es durante el **desarrollo intrauterino o prenatal** donde ocurre la combinación del material genético entre los gametos femenino y masculino que da lugar al inicio de la formación de un nuevo ser, es también durante este periodo que este nuevo ser organiza sus diferentes tejidos, aparatos y sistemas para que le sean útiles durante su vida postnatal, pero es también el periodo en que ese nuevo ser es más lábil a las agresiones de su entorno, que comprometan su adecuada formación e incluso su vida misma. Es por todo esto, que esta etapa de nuestra vida es tan importante para todo lo que vendrá más adelante, ya que si empezamos con deficiencias, la vida de calidad futura es incierta.

Se denomina **huevo o cigoto** a la célula resultante de la unión de los gametos femenino y masculino, célula que desde este momento ya puede considerarse como un **nuevo individuo**, único e irrepetible, diferente a sus progenitores. Este cigoto casi inmediatamente comenzará a experimentar una serie de cambios que lo transformarán en un organismo multicelular, que mediante un proceso denominado como **morfogénesis** determinará su apariencia morfológica final al momento del nacimiento. La morfogénesis está programada en forma temporal y secuencial y, al igual que todas las reacciones que se llevan a cabo en los seres vivos, está determinada y regulada genéticamente. No obstante, como antes señalado, existen posibilidades de error, especialmente, en las etapas tempranas de la morfogénesis, donde la alteración de una estructura puede comprometer la formación de las subsecuentes, originando las llamadas **dismorfias fetales, defectos al nacimiento o errores de la morfogénesis** (Spranger et al, 1982; Opitz y Wilson, 1997), los cuales, mientras más temprano ocurran, más graves serán.

En forma muy simple, el desarrollo prenatal humano se divide en tres grandes etapas: a) **Presomítica**, mal llamada también preembrionaria, que comprende desde la fecundación hasta el final de la 2ª semana; b) **Somítica o Embrionaria**, de la 3ª a la 8ª semana; y c) **Fetal**, de la

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

9ª semana hasta el nacimiento (England, 1983; Moore y Persaud, 1999). Durante las etapas presomítica y embrionaria ocurren los cambios más dramáticos en la formación del nuevo ser, que permiten a éste diferenciar y organizar sus diferentes órganos y segmentos corporales hasta alcanzar una forma humana, que la distingue de la de otras especies; durante la etapa fetal, si bien los cambios morfológicos continúan, éstos son más sutiles, y la característica principal de esta etapa es el rápido incremento de la masa corporal, manifestado por el aumento del peso corporal y de todas sus dimensiones. Durante las etapas presomítica y embrionaria, a este nuevo ser se le denomina comúnmente **embrión**, y durante la etapa fetal se le designa como **feto**. Cuando en términos generales nos referimos indistintamente a un embrión o a un feto, utilizamos el término "**concepto**" evitando de esta forma el utilizar la denominación "producto de la concepción", que consideramos incorrecto y peyorativo para un ser humano.

Partiendo de la base de que la vida se inicia cuando ocurre la fecundación, y que a partir de ésta se suceden con rapidez cambios en el concepto, que modifican en forma considerable su apariencia, se hace evidente la necesidad de conocer con precisión la **edad del concepto** o tiempo transcurrido desde la fecundación. Existen discrepancias para determinar la **edad gestacional**, ya que en la práctica ginecoobstétrica se calcula a partir de la fecha de la última menstruación, debido a que en la mayoría de las ocasiones se desconoce el momento en que se produjo la fecundación, y por tanto, el único dato que se puede obtener es la fecha del primer día de la última menstruación, el cual corresponde aproximadamente a 14 días antes de la fecundación; de esta manera, lo que obtenemos es en realidad la "**edad menstrual**", pero no la **edad morfológica real** del concepto.

En la Biología del Desarrollo, el cálculo de la **edad morfológica real** del concepto se basa en las características morfológicas cuali-cuantitativas del mismo (Streeter, 1920; England, 1983; Moore y Persaud, 1999). Se han utilizado varios sistemas, tanto para medición morfológica directa como por ultrasonografía, todos con limitaciones e inexactitudes, siendo las más utilizadas la longitud coronilla-rabadilla (C-R), el diámetro biparietal, la longitud femoral y las circunferencias cefálica y abdominal (Streeter, 1920, 1942, 1945, 1948, 1951; Nishimura et al, 1968; O'Rahilly, 1972; O'Rahilly, 1973; Nishimura et al, 1974; Golbus y Berry, 1976; Moore et al, 1981; O'Rahilly y Mukker, 1987) en los últimos años se ha resaltado la utilidad de la longitud del pie (Mercer et al. 1987; Platt et al, 1988; Campbell et al, 1988; Hata et al, 1996;

Arteaga et al, 1997) y de diversos índices corporales (Deter et al, 1982; Hadlock et al, 1983; Hadlock et al, 1984; Campbell et al, 1988; Hadlock et al, 1990; Hadlock et al, 1991).

Así, para poder determinar la edad del concepto es necesario tener en cuenta distintos parámetros que nos de mayor precisión y que nos permita detectar alteraciones o retraso de desarrollo del concepto en conjunto o de alguno o algunos de sus segmentos. Dichos parámetros, si bien en esencia son los mismos durante las etapas embrionaria y fetal, el peso o importancia que se da a algunos de ellos varía dependiendo si se trata de un embrión o de un feto (Anexos I y II). La **edad fetal**, suele ser referida en semanas de desarrollo o semanas post-fertilización, y dado que durante este largo periodo de la vida prenatal los cambios en la forma son muy sutiles, a diferencia de los cambios en el aumento de peso y volumen corporal que experimenta, estos son utilizados como los criterios más importantes para determinar la edad morfológica real (Anexo II), mientras que los cambios cualitativos en la forma son utilizados como parámetros secundarios y de apoyo a los parámetros cuantitativos.

Por el contrario, durante las etapas presomitica y embrionaria, los cambios cualitativos son infinitamente de mayor utilidad para determinar la **edad embrionaria**, ya que los cambios en la forma en estas etapas son muy evidentes y fáciles de identificar (Anexo I), mientras que los cambios cuantitativos son leves y muy susceptibles de cambios secundarios o derivados de las condiciones de hidratación, deshidratación, maceración, etc. que ocurren durante el proceso del aborto y/o manipulación o fijación del concepto. Desde la primera mitad del Siglo XX, se hizo evidente que el considerar la edad embrionaria en semanas completas durante estas 8 semanas del desarrollo prenatal, era un método muy burdo, ya que durante una misma semana ocurren cambios tan drásticos que la morfología de un embrión al inicio de esa semana puede ser totalmente diferente a la que presenta al finalizar la misma. Esto llevó a Streeter en la década de los 40's (Streeter, 1942, 1945, 1948, 1951) a diseñar una clasificación que permitiera seguir con más detalle los cambios morfológicos durante estas primeras 8 semanas de vida intrauterina, dividiéndolas en 23 Horizontes o Estadios, los cuales a su vez fueron ligeramente ajustados por O'Rahilly (1972, 1973), y que aún en la actualidad siguen siendo la base para determinar la edad del embrión, conociéndoseles como **Horizontes de Streeter o Estadios de la Carnegie**.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.1. ETAPAS DEL DESARROLLO HUMANO

Con objeto de dar una sólida plataforma que ayude a entender los errores de la morfogénesis, se hará un breve resumen de los eventos y cambios más importantes que ocurren durante las primeras 20 semanas del desarrollo prenatal humano, haciendo mención en las etapas presomítica y embrionaria de los Horizontes o Estadios correspondientes (Anexo I).

1ª SEMANA: Comprende del estadio 1 al comienzo del estadio 5. Durante esta semana, el concepto viaja desde el tercio distal de la trompa uterina, lugar donde habitualmente se realiza la fecundación, hasta la cavidad uterina donde inicia su proceso de implantación en el endometrio.

Estadio 1 ó fertilización (1^{er} día). Ocurre alrededor de las 12 horas de la ovulación y consiste en la entrada del espermatozoide a un óvulo maduro recién expulsado del folículo (Fig. 1 A), dando lugar a un **huevo o cigoto**, el cual está envuelto por la zona pelúcida.

Estadio 2 ó periodo de segmentación (2^o y 3^{er} día). Se caracteriza porque el cigoto se divide para dar lugar a los dos primeros **blastómeros**, que a su vez van a sufrir divisiones sucesivas hasta formar un racimo de 32 a 64 células, que recibe el nombre de **mórula** (Fig. 1 B).

Estadio 3 ó etapa de blastocisto (4^o y 5^o día). En él se observa un reordenamiento de los blastómeros, los cuales se disponen en la periferia de una cavidad que se forma en el centro o **blastocelo**; un grupo de blastómeros se agrupa en una zona del blastocisto formando el **embrioblasto** o polo animal, mientras que el resto de los blastómeros se aplanan y disponen alrededor del blastocelo, constituyendo el **citotrofoblasto** (Fig. 1 C).

Estadio 4 ó eclosión del blastocisto (6^o día). El blastocisto abandona la zona pelúcida y toma contacto con la superficie endometrial; las células del trofoblasto que contactan con el endometrio comienzan a proliferar para dar lugar al **sincitiotrofoblasto**.

2ª SEMANA: Comprende los estadios 5 y 6. Durante esta semana, el concepto se implanta en el espesor del endometrio, se forma el disco embrionario, la cavidad amniótica y el saco vitelino.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estadio 5 ó etapa de blástula (7° a 12° día). El blastocisto se transforma en una **blástula**, que mide de 0.1 a 0.2 mm de diámetro, y que se va introduciendo en el endometrio para implantarse en él. Las células del embrioblasto forman una estructura aplanada denominada **disco embrionario** (Fig. 1 D), el cual está formado por dos capas: el **epiblasto** y el **hipoblasto**; entre el epiblasto y el trofoblasto se forma una nueva cavidad, la **cavidad amniótica**, y por debajo del hipoblasto el blastocelo se transforma en **saco vitelino primitivo**.

Estadio 6 o formación de la línea primitiva (13° a 15° día). La blástula, de alrededor de 0.2 mm de diámetro, queda totalmente oculta de la superficie endometrial y se comienzan a formar las **vellosidades coriónicas**. Al final de este estadio, en el epiblasto se comienza a apreciar una depresión, la **línea primitiva**. Recubriendo la superficie dorsal de la blástula y las paredes de la cavidad amniótica se forma una delgada membrana: el **amnios**.

3ª SEMANA: Comprende los estadios 7 a 9. Durante esta semana se forma el disco embrionaria trilaminar y se inicia el proceso de tubulación, de la organogénesis del Sistema Nervioso Central y del aparato cardiovascular, y concluye la etapa presomítica, dando inicio a la etapa somítica o embrionaria

Estadio 7 ó etapa de gástrula (16° a 17° día). El concepto mide alrededor de 0.4 mm. En este estadio ocurre la migración celular a través de la línea primitiva para formar el mesodermo y el endodermo intraembrionario, constituyéndose así un **disco embrionario trilaminar** (Fig. 1 E) con sus tres hojas blastodérmicas: **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**.

Estadio 8 ó inicio de la tubulación (18° a 19° día). El disco embrionario se alarga y se ensancha en su extremo cefálico, midiendo de 1.0 a 1.5 mm de longitud, adoptando una morfología "piriforme" (Fig. 1 F). Se forma la **placa neural**, la **notocorda**, el **canal neuroentérico** y los primeros **islotos sanguíneos** en el mesodermo intermedio que rodea la placa neural, iniciándose el proceso de tubulación por la aparición de los **pliegues cefálico, caudal y laterales**.

Estadio 9 ó inicio de la etapa embrionaria (20° a 21° día). Se acentúa la forma tubular del embrión, midiendo de 1.5 a 3.0 mm de longitud. Aparecen los tres primeros pares de somites, iniciándose la etapa somítica o embrionaria (Fig. 1 G). En la placa neural

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aparece una depresión longitudinal, el **surco neural**, flanqueada por dos elevaciones, los **pliegues neurales**. Se forma también la **herradura cardiogénica** y se fusionan los **primordios mio-endocárdicos**.

4ª SEMANA: Comprende los estadios 10 a 12. Durante esta semana, el embrión concluye la tubulación, cerrándose ventralmente el intestino primitivo y quedando sólo un estrecho pedículo de fijación a través del cual queda conectado al saco vitelino, aloja a la alantoides y da paso a los vasos vitelinos y umbilicales.

Estadio 10 (22° a 23° día). El embrión presenta ya de 4 a 12 pares de somites y mide de 2.0 a 3.5 mm de longitud. Al inicio de este estadio el embrión es casi recto, curvándose ligeramente al final debido al crecimiento de los extremos cefálico y caudal (Fig. 1 H, I). Los **pliegues neurales comienzan a fusionarse** a nivel de los somites, iniciándose el proceso de **cierre del tubo neural**, el cual permanece ampliamente abierto en su porción craneal y caudal – **neuroporos rostral y caudal** -. Aparecen los **dos primeros arcos faríngeos** y se insinúa entre ellos la **boca primitiva o estomodeo**.

Estadio 11 (24° a 25° día). Existen de 13 a 20 pares de somites y la longitud mayor es de 2.5 a 4.5 mm. Se acentúa la incurvación del embrión y pueden observarse las **vesículas ópticas** y las **placodas óticas** a ambos lados del extremo cefálico del embrión (Fig. 2 A). El 1^{er} arco faríngeo se hace muy prominente, distinguiéndose en él a los **procesos maxilar y mandibular** limitando al estomodeo que está cubierto por la **membrana bucofaríngea**. Los neuroporos rostral y caudal están aún abiertos, pero son ya muy pequeños.

Estadio 12 (26° a 27° día). Se han formado ya de 21 a 29 pares de somites y se alcanza de 3.0 a 5.0 mm de longitud mayor. El embrión adopta una franca forma de “C” debido al desarrollo de las **vesículas encefálicas** y del extremo caudal embrionario (Fig. 2 B). Se **cierra el neuroporo rostral** y las **vesículas ópticas** son muy evidentes. Comienza a **perforarse la membrana bucofaríngea** y aparece el **3^{er} arco faríngeo**. Las **placodas óticas** se hunden, transformándose en **fosas óticas**. **Aparecen los brotes o yemas de las extremidades superiores**.

5ª SEMANA: Marca el inicio del segundo mes de vida intrauterina. Comprende los estadios 13 a 15. Durante esta semana, el embrión crece considerablemente, ya

pudiendo determinarse la longitud coronilla-rabadilla (C-R) debido a la flexión general del cuerpo embrionario.

Estadio 13 (28° a 30° día). Existen de 30 a 35 pares de somites y el embrión mide de 4.0 a 6.0 mm de longitud C-R. Se **cierra el neuroporo caudal**. A nivel de la vesícula óptica se forma un engrosamiento ectodérmico, las **placodas del cristalino**. Las fosas óticas se profundizan y transforman en **vesículas óticas**. A los lados del estomodeo se aprecian dos engrosamientos: las **placodas olfatorias** y aparecen los **4° arcos faríngeos**. Las **extremidades superiores** adoptan la forma de una aleta y **aparecen los brotes o yemas de las extremidades inferiores**. El extremo caudal o cola del embrión comienza a atenuarse.

Estadio 14 (31° a 32° día). Los somites siguen formándose, pero ya no sobresalen a la superficie impidiendo su conteo. La longitud C-R es de 5.0 a 7.0 mm. La cabeza del embrión se flexiona sobre el tronco, formándose la **curvatura o flexura cervical** (Fig. 2 C). Por transparencia pueden verse las **vesículas cerebrales primarias** y la **curvatura pontina**. Las vesículas óticas se transforman en **copas óticas**, dentro de las cuales de hunden las placodas del cristalino, formando las **vesículas del cristalino**. Las placodas olfatorias se transforman en **fosas olfatorias**. Las **extremidades superiores** adoptan la forma de una pala o remo y las de las **extremidades inferiores** la forma de una aleta corta.

Estadio 15 (33° a 36° día). El embrión mide de 7.0 a 9.0 mm de longitud C-R. Las vesículas cerebrales primarias se transforman en **vesículas cerebrales secundarias**. Las vesículas del cristalino se separan de la superficie ectodérmica. Las fosas olfatorias se profundizan y crecen sus bordes laterales formando los **procesos nasales medial y lateral**. El 2° arco faríngeo crece considerablemente ocultando al 3° y 4° arcos, dejando una depresión denominada **seno cervical**. Las extremidades superiores se aplanan en su extremo distal formando la **placa de la mano**, mientras que las **extremidades inferiores** adoptan la forma de una pala o remo.

6ª SEMANA: Comprende los estadios 16 y 17. Durante esta semana, el embrión transforma radicalmente sus características faciales al iniciarse la migración o desplazamiento de sus diferentes estructuras en dirección medio-ventral. En este momento ya hay sensibilidad superficial de la cara, pudiendo responder de manera

refleja a los estímulos, y se ha reportado que también puede haber movimientos espontáneos.

Estadio 16 (37° a 40° día). El embrión alcanza de 8.0 a 11.0 mm de longitud C-R (Fig. 2 D). En los bordes del 1^{er} surco faríngeo aparecen unos abultamientos, las **prominencias o montículos auriculares**, primordios de los futuros pabellones auriculares. En los **ojos** aparece una coloración oscura dada por el **pigmento de la retina** que se inicia en este estadio. En algunos embriones en las extremidades superiores pueden distinguirse ya los **esbozos del codo y la muñeca**, y las extremidades inferiores han formado ya la **placa del pie**.

Estadio 17 (41° a 43° días). La longitud C-R es de 11.0 a 14.0 mm. Las vesículas cerebrales crecen considerablemente, distinguiéndose el **segmento del cuello**, el cual comienza a enderezar la cabeza con respecto al tronco. Las prominencias auriculares son más prominentes, así como el codo y la muñeca en las extremidades superiores. En la **placa de la mano** aparecen unas crestas o radiaciones longitudinales denominadas **rayos digitales** (esbozos de los futuros dedos).

7^a SEMANA: Comprende los estadios 18 a 20. Durante esta semana, termina la morfogénesis primaria del corazón y el embrión aumenta considerablemente todas sus dimensiones.

Estadio 18 (44° a 46° día). El embrión mide de 13.0 a 17.0 mm de longitud C-R (Fig. 2 E). Aparecen los primeros **esbozos de los párpados** y las prominencias auriculares se fusionan entre sí para formar unos **pabellones auriculares rudimentarios**. El seno cervical se ha obliterado por la fusión del 2° arco faríngeo con la pared lateral del cuello. Los rayos digitales de la **placa de la mano** son muy evidentes y aparecen unas **muecas en el borde libre**. En la **placa del pie** aparecen sus correspondientes **radiaciones digitales**. Los **pezones** pueden ser vistos en la pared ventral del tórax.

Estadio 19 (47° a 48° día). La longitud C-R es de 16.0 a 18.0 mm. La región del tronco se alarga y endereza. Las extremidades superiores e inferiores aumentan notoriamente su longitud, aproximándose a la línea media. Las muecas del borde de la placa de la mano se hacen más grandes, comenzando a liberarse los **dedos de la mano**. En el interior de la base del cordón umbilical comienza a apreciarse el desarrollo de **asas intestinales**.

Estadio 20 (49° a 51° día). El embrión alcanza de 18.0 a 22.0 mm de longitud C-R (Fig. 2 F). En la cabeza se distingue el plexo vascular del cuero cabelludo. Los párpados y los pabellones auriculares son más notorios. En las **manos**, los **dedos** se han separado en gran extensión, y en las **extremidades inferiores** pueden distinguirse la **rodilla** y **muecas en el borde libre** de la placa del pie. Las asas intestinales abultan considerablemente la base del cordón umbilical. La cola del embrión es muy corta, pero aún visible.

8ª SEMANA: Comprende los estadios 21 a 23. Durante esta semana, el embrión concluye la etapa embrionaria, y la cara y todo el embrión en su conjunto van adoptando paulatinamente una apariencia fetal. Ya existe sensibilidad y reflejos en pies y manos, pudiendo realizar el embrión movimientos de flexión y estiramiento, aunque estos aún no pueden ser percibidos por la madre.

Estadio 21 (52° a 53° día). El embrión alcanza de 22.0 a 24.0 mm de longitud C-R (Fig. 2 G). La cabeza comienza a redondearse y el cuello se alarga y endereza. Las manos y los pies se aproximan a su contralateral, pudiendo incluso llegar a tocarse. Los **dedos de las manos** se han **separado** totalmente, habiendo desaparecido la membrana interdigital. Los **dedos de los pies** son ya **identificables**, aunque aún unidos en gran extensión. Los intestinos son aún más visibles en el interior del cordón umbilical.

Estadio 22 (54° a 55° día). La longitud C-R es de 23.0 a 28.0 mm (Fig. 2 H). Se ha constituido con claridad la región del **cuello**. Los **párpados** están muy desarrollados y casi cubren los ojos. Los **pabellones auriculares** comienzan su **ascenso** desde la región del cuello. Los **dedos de los pies** se han **liberado** totalmente, desapareciendo la membrana interdigital que los unía. El **talón** es ya distinguible, lo que permite delimitar al **pie** y poderlo cuantificar, midiendo en este momento entre 4.0 y 4.9 mm de longitud..

Estadio 23 (56° día). Es el último estadio y con él **termina la etapa embrionaria** e inicia la etapa fetal. La longitud C-R es de 27.0 a 31.0 mm (Fig. 2 I). La **cabeza** se redondea y **disminuye proporcionalmente su tamaño** con respecto al cuerpo del embrión. Los **párpados** cubren totalmente los globos oculares y comienzan a fusionar el epitelio de sus bordes libres. Los **pabellones auriculares** han alcanzado su **altura definitiva** a nivel de los ojos. Se distingue bien la **región del tobillo**, quedando la pierna y el pie con un ángulo entre sí de alrededor de 90°. El pie mide entre 5.2 y 6.2 mm de

longitud.. **La cola del embrión ha desaparecido**, aunque en algunos embriones aún puede apreciarse un vestigio de ella. Los **genitales externos** muestran ya algunas **pequeñas diferencias** en los embriones masculinos y femeninos, pero éstas son tan sutiles que hacen muy difícil asegurar el sexo del embrión en este momento.

9ª SEMANA: Da inicio la etapa fetal, durante la cual, como ya mencionado antes, las características cuantitativas del feto son las determinantes para establecer la edad fetal (Anexo II) (Fig. 3 A). En este momento, **la cabeza del feto constituye la mitad de la longitud C-R**. La **cara** es ancha y los **ojos** se aprecian aún moderadamente separados entre sí debido a que no han alcanzado aún su ubicación definitiva. Las **extremidades inferiores** son más cortas que las superiores, debido a que los muslos y las piernas son aún relativamente pequeños. Los **genitales externos** están un poco más diferenciados, pero en la mayoría de los embriones aún no es factible determinar si corresponden a un sexo o a otro. Las **asas intestinales** que se alojaban en el cordón umbilical son ya escasas e inclusive en algunos embriones se han alojado ya en la cavidad abdominal. En esta semana se forman las cuerdas vocales, se inicia el proceso de mielinización, el feto puede presentar hipo y movimiento aislado de las extremidades, aún imperceptibles para la madre.

10ª-13ª SEMANAS: Corresponde al tercer mes de desarrollo intrauterino y al final del 1º trimestre del embarazo (Fig. 3 B, C, D). La somatometría correspondiente a esta etapa puede ser apreciada en el Anexo II. La proporción cabeza – cuerpo fetal disminuye paulatinamente, siendo aproximadamente de 1:2, es decir, **la cabeza corresponde a aproximadamente un tercio de la longitud C-R**. Los ojos alcanzan su posición definitiva y las características faciales son menos burdas que en las semanas anteriores. Las **extremidades superiores** alcanzan su proporción casi definitiva y aparecen las **uñas en los dedos**. Las **extremidades inferiores** se aprecian aún proporcionalmente cortas. Los **genitales externos son claramente identificables** pudiéndose determinar el sexo fetal en base a sus características. Entre la 10ª y 11ª semana termina en todos los fetos la migración de las **asas intestinales** hacia la **cavidad abdominal**. En algunos fetos se observa ya el **orificio anal perforado**. La **eritropoyesis**, que hasta antes de este periodo la llevaba a cabo el hígado, comienza a ser realizada por el bazo. El feto es capaz de deglutir líquido

amniótico y de realizar movimientos respiratorios, y se comienza a excretar **orina** en la cavidad amniótica.

14^a-16^a SEMANAS: La somatometría correspondiente a esta etapa puede ser apreciada en el Anexo II. Es un periodo de **crecimiento corporal muy rápido**. La proporción **cabeza:cuerpo fetal** disminuye aún más. Las **extremidades inferiores** alcanzan casi su proporción relativa final y aparecen las **uñas de los ortijos**. La madre puede ya llegar a percibir **movimientos fetales**, aunque estos son aún leves, pero que si pueden ser apreciados con el ultrasonido. La **osificación** es muy activa en diferentes puntos del esqueleto fetal.

17^a-20^a SEMANAS: La somatometría correspondiente a esta etapa puede ser apreciada en el Anexo II. Es también un periodo de **crecimiento intenso** (Fig. 3 E, F), en el que los miembros alcanzan sus proporciones relativas finales y en el que la **madre percibe con toda claridad los movimientos fetales**. La piel del feto se recubre de un material blanquecino y espeso, conocido como **vernix caseosa**, el cual protege a la piel de su exposición al líquido amniótico. Al final de este periodo se aprecian un vello fino distribuido por todo el cuerpo, denominado **lanugo**, así como la presencia de **cejas y pestañas**. Durante estas semanas se forma la **grasa parda** que se acumula en diferentes partes del cuerpo fetal, dando la apariencia de que el feto "engorda" durante este periodo. En los conceptos femeninos se forma el **útero** y se inicia la **canalización de la vagina**, y en los conceptos masculinos se inicia el **descenso de los testículos** en busca de su ubicación definitiva hacia las bolsas escrotales.

21^a-38^a SEMANAS: Durante este periodo la mayoría de los **aparatos y sistemas terminan su maduración**, preparándose para la vida postnatal, alcanzando el feto un estado de **viabilidad** que le permite bajo ciertas condiciones a sobrevivir fuera del claustro materno, viabilidad que va aumentando en relación directa a la edad fetal. Durante esta etapa aumentan considerablemente los **depósitos de grasa** y en los varones termina el **descenso testicular hasta las bolsas escrotales**. En la última o dos últimas semanas de este periodo, el feto alcanza una longitud C-R de aproximadamente 360 mm y un peso corporal de alrededor de 3000 g; la **grasa fetal** es casi el 16% del peso corporal.

2.2. ABORTO ESPONTÁNEO

Se considera aborto espontáneo a la interrupción fortuita de la gestación antes de que el concepto sea viable, es decir, con edad gestacional menor de 20 semanas o con un peso corporal inferior a 500 gramos de peso (Winter et al, 1988; Salamanca, 1990; Moore y Persaud, 1999). La frecuencia global del aborto espontáneo varía de acuerdo a las diferentes series estudiadas, en relación al método de recolección de la información y a las características propias de la población analizada. Hay evidencias de que muchos óvulos fecundados son abortados en etapas muy tempranas, y algunos autores señalan que alrededor del 30% de éstos se pierden en las primeras semanas post-fertilización, antes de que la gestación pueda ser reconocida clínicamente (Hertig et al, 1959; James, 1970; Miller et al, 1980; Opitz y Wilson, 1997). En embarazos reconocidos, se considera que del 10 al 20% de los conceptos son abortados, presentándose la mayor incidencia entre la 8ª y la 12ª semanas de gestación (Mall, 1920; Boué et al, 1975; Botella y Clavero, 1978; Rushton, 1981; Edmonds et al, 1982; Roman y Stevenson, 1983; Salamanca, 1990). Así pues, podemos considerar que del total de huevos fecundados, aproximadamente el 50% son abortados en forma espontánea, constituyendo el aborto la complicación más frecuente del embarazo (Knowles, 1987).

En el aborto el concepto es separado gradualmente del útero materno. Los vasos sanguíneos de la membrana decidual se rompen, y el concepto separado de su aporte sanguíneo muere y se llena de sangre. El útero comienza a contraerse, el canal cervical se dilata y el concepto es expulsado en unas cuantas contracciones. La madre sufre dolores abdominales que van aumentando de intensidad. Generalmente, el dolor va acompañado de sangrado abundante, aunque esto depende de la etapa de la gestación y del periodo del aborto.

En un aborto espontáneo se consideran las siguientes etapas, las cuales pueden o no ser consecutivas (Pritchard et al, 1991):

- a) **Amenaza de aborto:** Se caracteriza por la presencia de un flujo vaginal sanguinolento de intensidad variable, o una franca hemorragia vaginal durante la primera mitad del embarazo, pero sin que exista salida de tejido ni de líquido amniótico. Puede ir acompañada de dolores espasmódicos semejantes a los que aparecen durante la

menstruación o de dolor de espalda. Según esta definición la amenaza de aborto es en extremo común, pues una de cada cinco mujeres sangra un poco o tienen importantes hemorragias durante los primeros meses de la gestación. De las mujeres que sangran al principio del embarazo abortan realmente la mitad o menos. La hemorragia de la amenaza de aborto es frecuentemente ligera, aunque puede persistir durante muchos días e incluso semanas.

- b) **Aborto Inminente:** Está caracterizado por fuertes cólicos uterinos con sangrado moderado. El concepto está separado del endometrio en un área pequeña, pero permanece dentro del útero. El cérvix está cerrado.
- c) **Aborto Inevitable:** En esta etapa hay ruptura de las membranas, estando el cérvix dilatado, o bien cuando la paciente expulsó tejido con una dilatación del cérvix de 1.5 cm o más; en estas condiciones es casi seguro que va a producirse el aborto y rara vez se presenta una pérdida de líquido amniótico durante la primera mitad del embarazo sin consecuencias serias. Cuando existen índices bajos de gonadotropina coriónica suele ser señal de aborto inevitable. En otros casos existe hemorragia y calambres, acabando con la expulsión del embrión o feto.
- d) **Aborto diferido:** Como tal, se considera a la retención prolongada de un embrión o feto que murió durante la primer mitad de la gestación, siendo esta retención de 8 semanas o más y termina expulsándose en forma espontánea.
- e) **Aborto incompleto:** Este se presenta cuando sólo una parte del concepto o sus anexos son expulsados del útero, mientras que otra porción permanece dentro; puede ser amnios, corion, decidua, placenta o parte de estos. Se caracteriza por hemorragia prolongada, moderada o profusa, con coágulos y a veces membranas. El canal cervical permite la introducción de un dedo y está abierto el orificio interno.
- f) **Aborto completo:** Cuando han sido expulsados del útero el concepto y todos sus anexos. Generalmente va acompañado de cólico, hemorragia o coágulos.
- g) **Aborto séptico:** Se considera como tal, cuando el concepto y/o sus anexos están infectados. Se ha asociado con frecuencia, aunque no siempre ocurre así, con el aborto criminal. Puede terminar en una sepsis, que en la mayoría de los casos es causada por los microorganismos procedentes de la flora intestinal o vaginal; generalmente, la infección queda confinada en el útero.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Causas del aborto: Durante los primeros meses del embarazo, la expulsión del concepto está precedida casi siempre de la muerte del embrión o feto (Pritchard et al, 1991). Las causas más frecuentes de aborto espontáneo son:

- 1. Desarrollo anormal del cigoto:** Se estima que entre el 50 y 60% de los abortos espontáneos tempranos se asocian a anomalías cromosómicas (Salamanca, 1990). Las alteraciones en el número de cromosomas son mucho más frecuentes que las que afectan a la estructura. Estas últimas pueden transmitirse a través de uno de los padres, que sea portador equilibrado o aparecer *de novo*. Las causas de las alteraciones numéricas consisten en divisiones meióticas anómalas del gameto de uno de los padres, dispermia en el momento de la fertilización o anomalías en las primeras divisiones mitóticas; así las alteraciones más frecuentes son las monosomías, trisomías y poliploidías.
- 2. Causas hormonales:** Es indispensable la función adecuada del cuerpo lúteo, en especial la producción de progesterona, tanto para la implantación como para la conservación del embarazo temprano. Se requiere una relación adecuada entre la progesterona y el estradiol en la fase luteínica, para transformar el sitio de implantación endometrial con el patrón secretor necesario para la nidación. La frecuencia de la fase luteínica inadecuada es de casi 3% en la población general y en pacientes con abortos recurrentes puede llegar hasta 35 a 50 %.
- 3. Causas uterinas y cervicales:** La incompetencia cervical, ya sea traumática o congénita, puede acompañar a abortos repetidos. Se caracteriza por la expulsión repentina del feto, sin cólicos ni hemorragias previas. Esto se puede reparar con el cerclaje cervical, que consiste en suturar el cuello uterino hasta que el feto pueda ser viable. Los abortos pueden deberse a anomalías uterinas, en especial útero bicorne, sin embargo, sólo 25% de las pacientes con útero doble tienen problemas de pérdida fetal, así como también en útero tabicado. Otras causas pueden ser los miomas submucosos, pólipos endometriales o sinequias uterinas, que alteran la cavidad endometrial y pueden producir abortos repetidos (Anne, 1991)
- 4. Causas infecciosas:** Se cree que varios tipos de infección, tanto uterinas como diseminadas, pueden provocar abortos. Entre estas se encuentran las infecciones virales por herpes, rubéola y enfermedades por inclusión citomegálica; en especial, ha

sido implicada la *Brucella abortus*. También se cree que las infecciones endometriales crónicas producen abortos; existe relación entre endometritis focal por micoplasma o *chlamydia*, la sífilis, brucelosis, listeriosis, toxoplasmosis, enfermedad de inclusión citomegálica, etc.

5. **Causas tóxicas y ambientales:** Algunos productos tóxicos producen pérdidas gestacionales y anormalidades fetales, incluso por inhalación. Hemminki y Kyronenp (1986) reportaron que, entre el personal hospitalario, las anesthesiólogas tienen mayor frecuencia de abortos (37.8 %), óbitos y malformaciones fetales (6.5%). El manejo de los fármacos citostáticos no aumenta la frecuencia de aborto espontáneo, pero sí tiene cierta relación con las malformaciones de los hijos.
6. **Causas metabólicas y endocrinas:** Cualquier enfermedad crónica puede acompañarse de abortos, aunque las enfermedades hepáticas y renales generalmente se vinculan con anovulación. La obesidad también produce anovulación.
7. **Incompatibilidad sanguínea:** Se ha señalado que tanto las similitudes antigénicas entre los padres como en sus diferencias, pueden desempeñar alguna función en la génesis del aborto. Por ejemplo, las mujeres con anticuerpos al semen no sólo pueden tener dificultades para la concepción, sino que, además abortan con mayor frecuencia.
8. **Defectos de espermatozoides:** Pueden encontrarse en casos de abortos repetidos. Las translocaciones cromosómicas de los espermatozoides pueden dar lugar a un cigoto con escaso material cromosómico que acabe con un aborto.
9. **Nutrición:** Sólo una malnutrición general intensa puede predisponer a una mayor frecuencia de abortos. Las náuseas y vómitos que aparecen con frecuencia durante las primeras fases del embarazo y la posible malnutrición que pueden provocar, rara vez se asocian a abortos espontáneos posteriores. En numerosas ocasiones se ha afirmado que la mayoría de los micronutrientes podrían disminuir el riesgo de un aborto espontáneo.
10. **Alcohol y tabaco:** Se ha comprobado que en las mujeres fumadoras hay una mayor incidencia de abortos espontáneos (Harlap y Shiono, 1980; Kline et al., 1977). De la misma forma se ha relacionado el alcohol con un aumento de riesgo de aborto espontáneo, especialmente si su consumo es importante (Harlap y Shiono, 1980; Kline et al., 1977).

- 11. Laparatomía:** El trauma que representa la laparatomía a veces provoca el aborto. En general puede decirse que será mas probable la aparición del aborto cuanto más cerca de los órganos pélvicos se practique la intervención, sin embargo pueden extirparse quistes ováricos o miomas pediculados durante el embarazo sin que, en la mayoría de los casos se interfiera con los mismos. La peritonitis aumenta las posibilidades de que se produzca el aborto.
- 12. Trauma físico o síquico** En muchas ocasiones se relaciona el aborto con una caída reciente, con un golpe o quizás con una fuerte impresión. Si el aborto fue causado por un traumatismo, es probable que éste no sea un accidente reciente sino un suceso ocurrido algunas semanas antes del aborto.

2.3. ESTADO ACTUAL Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se denomina **dismorfia fetal, defecto al nacimiento o error de la morfogénesis** a toda aquella alteración estructural presente durante la etapa prenatal y que puede ser apreciada por métodos clínicos prenatales y/o al momento de la liberación del concepto del claustro materno. Las dismorfias fetales mayores ocupan un lugar preponderante en la patología humana, tanto por su relativa frecuencia, como por las repercusiones físicas, funcionales, psicológicas y sociales que implican, así como por su alto costo de atención.

Estos trastornos del desarrollo se conocen desde los albores de la humanidad, tal como lo muestran grabados y figurillas, mudos testigos de civilizaciones pasadas, encontradas en diferentes partes del mundo. El nacimiento de un niño con defectos siempre ha causado consternación, pero la explicación que se ha dado a este fenómeno ha variado en las diferentes épocas, de acuerdo a los conceptos mágico-religiosos o filosóficos prevalentes. Así, en algunas culturas, un niño malformado era considerado como un ser impuro que no debía vivir y, por tanto, ser destruido; por el contrario, en otras culturas un niño malformado era deificado y adorado. En algunas religiones se consideraba como fruto del pecado y un castigo divino, mientras que en otras, era un presagio de futuros acontecimientos, producto de desavenencia entre los dioses o de guerras

cósmicas. A mediados del Siglo XX nació la **Teratología** como la ciencia que trataba acerca de las monstruosidades; en la década de los 70's, se acuñó el término de "**dismorfología**" para referirse a la Ciencia que estudiaba a las malformaciones.

Las dismorfias pueden ser menores o mayores, únicas o múltiples, y externas, internas o mixtas. Desde el punto de vista etiológico, las dismorfias pueden ser:

- a) **Genéticas:** Monogénica, cromosómica o multifactorial, cayendo en esta última categoría la mayoría de las dismorfias de origen genético, tales como el labio hendido, el espectro facioauriculovertebral, los defectos de cierre del tubo neural, las cardiopatías congénitas, entre muchas otras.
- b) **Ambientales:** Las cuales pueden ser producidas por agentes físicos, químicos o biológicos, tales como algunos virus como el de la rubéola, las radiaciones, fármacos como la talidomida, etc.
- c) **De causa desconocida:** Que constituyen más de la mitad de los casos de todas las dismorfias.

El tipo y frecuencia de las dismorfias varían de acuerdo a las diferentes series estudiadas, variaciones que pueden atribuirse no sólo a las diferencias metodológicas, sino también a las características étnicas, ambientales y sociales de las diferentes poblaciones estudiadas. En los países industrializados, las dismorfias constituyen la tercera causa más frecuente de morbi-mortalidad perinatal (Lamy y Frezal, 1961; Kennedy, 1967; Saxen y Rapola, 1969; Sholta et al, 1976; Swain et al, 1994), situación que en las últimas décadas ha sido también observada en México (Carnevale et al, 1985; Mutchinick, 1988). En los recién nacidos vivos, la frecuencia de dismorfias fetales varia del 2 al 3% (Chávez et al, 1969; Jiménez-Balderas et al, 1985; Mutchinick et al, 1988; Winter et al, 1988; Martínez-Frias, 1989; Canún et al, 1990), mientras que en los nacidos muertos la cifra se eleva del 7 al 11% (Mutchinick et al, 1988; Winter et al, 1988; Canún et al, 1990); esto significa que aproximadamente 1 de cada 50 recién nacidos vivos y 1 de cada 9 nacidos muertos presenta algún tipo de dismorfia al momento del nacimiento.

Con respecto a las dismorfias en los conceptos de aborto espontáneo, hasta hace dos o tres décadas, eran consideradas meras curiosidades anatómicas. En años recientes, el

interés ha aumentado sobre el diagnóstico de estas alteraciones, y en la actualidad constituye una verdadera necesidad para el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético.

La frecuencia de dismorfias externas en los abortos espontáneos varía entre 1 y 61% (Nishimura et al, 1968; Nishimura y Okamoto, 1976; Winter et al, 1988; Canún et al, 1990; Arredondo et al, 1992). Nishimura et al, en 1968, en su estudio realizado en Japón sobre 1213 "embriones intactos obtenidos de aborto electivo por razones sociomédicas", encontraron que sólo el 1.15% de su muestra presentaba malformaciones. Nishimura y Okamoto, en 1976, de un total de 5937 abortos estudiados (algunos de aborto espontáneo y otros de aborto inducido) encontraron que el 26.3% mostraban malformaciones: el 19.4% fueron malformaciones externas, el 57.8% malformaciones internas, y el 22.8% malformaciones mixtas, obteniendo una prevalencia total de malformaciones externas de 42.1 x 1000 abortos malformados, cifra muy elevada en relación al grupo de recién nacidos malformados.

Con respecto a las anomalías cromosómicas en los abortos espontáneos, estas se han reportado con una frecuencia que va entre 22 y 65% (Carr, 1965; Boué et al, 1975; Carr y Gedeon, 1978; Hassold et al, 1980; Kajii et al, 1980; Rushton, 1981; Andrews et al, 1984; Byrne y Blanc, 1985; Byrne et al, 1985; Warburton et al, 1991; Kalousek, 1997). Carr (1965) encontró anomalías cromosómicas en el 22% de los abortos espontáneos que estudió, una cifra 50 veces mayor que la de los recién nacidos vivos, indicándolas como causa probable del aborto. Carr y Gedeon (1978), mediante el uso de bandas Q demostraron que del 50 al 61.5% de los conceptos abortados espontáneamente tenían anormalidades cromosómicas, y reporta una alta incidencia de trisomías, triploidias, monosomías X y tetraploidias. Por su parte, Warburton et al (1991) encontraron que en los cariotipos practicados a los embriones, fetos, o restos óvulo-placentarios obtenidos de abortos espontáneos, el 40% tenían un complemento cromosómico anormal; la frecuencia relativa de las anormalidades que encontraron fueron: del 75% en los embriones desorganizados, del 58% en los sacos gestacionales rotos, y del 62% en los sacos anembrionicos. Otras investigaciones han relacionado la edad gestacional con el tipo de anormalidades cromosómicas, encontrándose que dichas anormalidades son más

frecuentes en los casos correspondientes a abortos espontáneos del primer trimestre (Andrews et al, 1984; Kaji et al, 1980).

El mayor número de aberraciones cromosómicas en los abortos espontáneos, corresponde a las trisomías autosómicas y de estas la más frecuente de todas es la trisomía 16 (Creasy et al, 1976, Salamanca, 1990; Warburton et al, 1991). Correlacionando las malformaciones con las alteraciones cromosómicas, se ha reportado que las trisomías 2 y 3 producen sacos anembrionicos; la trisomía 9 produce desarrollo muy anormal; la trisomía 13 produce trastornos morfológicos graves e hipodesarrollo; la trisomía 16, como antes referido la más frecuente de las alteraciones cromosómicas, origina fundamentalmente embriones desorganizados o sacos anembrionicos; la trisomía 18 no produce tantos trastornos, pero si retardo en el crecimiento; y la trisomía 21, que es la alteración cromosómica más frecuente en los recién nacidos, produce una importante gama de expresión morfológica, que va desde fenotipo normal, hasta mostrar importantes alteraciones anatómicas, y el bajo peso es casi la regla (Salamanca, 1990; Warburton et al, 1991; Comas y Carrera, 1997). Se estima que el 80% de las trisomías 21 mueren durante la segunda mitad del embarazo, la cual puede ser debida a hipoplasia fetal (Boué et al, 1981).

De todos estos datos de las aberraciones cromosómicas en abortos espontáneos, podemos concluir que el monitoreo de la tasa de aborto espontáneo y de las anomalías cromosómicas en los conceptos abortados espontáneamente, son de un gran valor complementario para el estudio del monitoreo de las malformaciones en los recién nacidos (Holtzman y Khoury, 1986; Erickson, 1991).

Si bien en México han sido publicados dos trabajos previos sobre malformaciones externas en abortos espontáneos (Canún et al, 1990; Arredondo et al, 1992), estos no muestran resultados convincentes debido a los criterios de selección y estudio que utilizaron los autores, por lo que sólo nos dan una idea vaga del problema pero no nos permiten sacar conclusiones puntuales de muchas variedades de dismorfias que pueden presentarse en los abortos espontáneos. De igual manera, en nuestro País no existe ningún estudio citogenético en abortos espontáneos, que nos permita conocer con precisión la frecuencia y tipo de las alteraciones cromosómicas en los conceptos abortados espontáneamente. El conocer el tipo y frecuencia de errores de la

morfogénesis en abortos espontáneos en nuestra población, sería de gran utilidad para su diagnóstico *in útero*, el asesoramiento genético de la pareja y el monitoreo de dichos defectos en nuestro medio. Por ello, nos pareció de interés investigar la incidencia de dismorfias fetales externas en abortos espontáneos en una muestra de la población mexicana, así como determinar la frecuencia de los diferentes tipos de tales dismorfias en una muestra estadísticamente significativa.

2.4. PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es la frecuencia total de errores de la morfogénesis en los embriones y fetos obtenidos de aborto espontáneo en la población mexicana ?
- ¿Cuál es la frecuencia global de malformaciones en los embriones y fetos obtenidos de aborto espontáneo en la población mexicana ?
- ¿Cuál es la frecuencia de cada uno de los tipos de errores de la morfogénesis en los embriones y fetos abortados espontáneamente en nuestra población ?
- ¿ En la población mexicana, los errores de la morfogénesis en embriones y fetos abortados espontáneamente son más frecuentes que en otras poblaciones ?

3. OBJETIVOS

OBJETIVOS

- 1. Investigar la incidencia y prevalencia de dismorfias externas en los embriones y fetos abortados espontáneamente en una muestra representativa de la población mestiza mexicana contemporánea.**
- 2. Determinar la frecuencia de los diferentes tipos de dismorfias externas presentes en dicha muestra.**
- 3. Investigar los posibles factores de riesgo de tipo reproductivo y socio-demográficos asociados a la presencia de dismorfias externas en embriones y fetos abortados espontáneamente en nuestra población.**

4. HIPÓTESIS

HIPOTESIS

Si los errores de la morfogénesis comprometen la vida y/o la función del individuo durante la etapa postnatal, deben hacerlo también en la vida prenatal, algunos de ellos pudiendo llegar a provocar muerte *in útero* y aborto espontáneo, cuya frecuencia y tipo debe ser significativamente diferente que lo que se observa en los recién nacidos vivos.

Asimismo, si la correcta morfogénesis del embrión depende no sólo de su genotipo, sino también de su micro, matro y macroambiente, es de esperar que en los casos de conceptos con errores de la morfogénesis se encuentre una mayor frecuencia de circunstancias o eventos nocivos, que en los embriones y fetos no dismórficos abortados espontáneamente, y que solos o combinados pudieran ser los responsables de tales errores de la morfogénesis.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. MATERIAL

5.1.1. BIOLÓGICO

5.1.1.1. UNIVERSO DE ESTUDIO: Todos los sacos amniocoriónicos íntegros, embriones y fetos obtenidos de aborto espontáneo en el Servicio de Ginecoobstetricia en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SSa del 1° de julio de 1989 al 31 de junio de 1999. Esta investigación fue aprobada por los Comités de Ética e Investigación de dicho Centro Sanitario.

5.1.1.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA: En este lapso se atendieron 6375 abortos espontáneos, de los cuales en 4619 se obtuvieron sólo restos óvulo-placentarios, y en 1756 fue posible recuperar el saco amniocoriónico íntegro y/o un embrión o feto claramente identificable.

5.1.1.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

De inclusión: Sacos amniocoriónicos íntegros, embriones y fetos obtenidos por aborto espontáneo, sin la menor sospecha de maniobras abortivas (terapéuticas o criminales).

De exclusión: Sacos amniocoriónicos íntegros, embriones y fetos obtenidos de aborto provocado u obtenidos de embarazos ectópicos.

De eliminación: Embriones y fetos incompletos y/o no valorables por su estado de preservación.

5.1.1.4. VARIABLES INDEPENDIENTES:

Edad gestacional: Tiempo aproximado transcurrido desde el momento de la fecundación hasta la muerte y/o expulsión del concepto del claustro materno.

Edad morfológica real embrionaria o fetal: Tiempo real transcurrido desde el momento de la fecundación hasta la muerte del embrión o el feto. La edad embrionaria y fetal fue determinada de acuerdo a los criterios cuali-cuantitativos de los segmentos corporales manejados en la literatura, que incluyen: peso corporal, longitud coronilla-rabadilla, longitudes del pie, fémur, y mano, perímetros cefálico,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

torácico y abdominal, y diámetros cefálicos biparietal y occipito-frontal (Mall, 1907, 1914; Streeter, 1920; Iffy et al, 1967; Nishimura et al, 1968, 1974; O'Rahilly, 1979; England, 1983; Dickey y Gasser, 1993; Arteaga et al, 1993; García-Peláez et al, 1993; Arteaga et al, 1997; Herrera et al, 1997; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000).

Escala de medición: Intervalo

Indicador: En los embriones: Horizontes o estadios (Streeter, 1920; O'Rahilly, 1979).

En los fetos: Semanas de gestación.

Sexo fetal: Característica fenotípica y genotípica de los seres humanos que se determina desde la fecundación por la dotación de los cromosomas sexuales, y que se manifiesta morfológicamente durante la etapa fetal, a partir de la 9ª ó 10ª semanas post-fertilización, por las diferencias en los órganos genitales externos e internos.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Indicador: Masculino vs femenino.

5.1.1.5. VARIABLES DEPENDIENTES:

Características cualitativas: Rasgos fenotípicos externos dependientes de la edad embrionaria o fetal y estado de conservación del espécimen.

Escala de medición: Nominal.

Indicador: Normal vs anormal.

Características cuantitativas: Peso corporal y dimensiones externas de los diferentes segmentos del feto.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Indicador: Gramos para el peso corporal; milímetros para las otras dimensiones.

Anormalidad embrionaria o fetal: Rasgos fenotípicos externos que en relación con la edad embrionaria o fetal y estado de conservación del espécimen se apartan de lo considerado como normal en el humano.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Indicador: Anormal vs normal.

5.1.2. EQUIPO

- Ampliadora fotográfica BESLER

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--

- Balanza electrónica digital SARTORIUS con escala hasta miligramos
- Balanza granataria OHAUS
- Cámara fotográfica NIKON F-3 de 35 mm con objetivo Micronikor de 55 mm
- Computadora PC LANIX
- Equipo de micro-macrofotografía Multiphot NIKON
- Impresora de inyección de tinta Deskjet 695C HEWLETT PACKARD
- Lámpara de halógeno NIKON de 9V 30W
- Lámpara fluorescente con lupa ADESI
- Microscopio estereoscópico binocular NIKON SMZ10 con ocular micrométrico
- Refrigerador

5.1.3. INSTRUMENTAL

- Aguja histológica
- Calibrador Vernier con escala de décimas de milímetro
- Espumadera
- Pinza de disección de 4 ½" con punta recta
- Pinza de disección de 4" con punta curva
- Pinzas de relojero rectas del No. 5, con punta extrafina (2)
- Regla de plástico calibrada en mm

5.1.4. CRISTALERIA

- Cajas de Petri de 6 cm de diámetro
- Embudo de cristal de 15 cm de diámetro
- Frascos de cristal del 100, 250, 500, 1000 y 2000 ml
- Garrafón de 20 litros
- Probetas de 100, 250 y 1000 ml
- Vasos de precipitados de 250, 500 y 1000 ml

5.1.5. REACTIVOS Y OTROS MATERIALES

- Agua destilada
- Fijador Fotográfico KODAK
- Formaldehído en solución al 40%
- Fosfato de sodio dibásico anhidro BAKER

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Fosfato de sodio monobásico BAKER
- Fitolámparas de 250 Watts
- Jabón líquido germicida
- Papel fotográfico KODABROME II
- Pelicula diapositivas AGFACHROME 100 de 35 mm
- Pelicula fotográfica ILFORD Pan F de 35 mm
- Polvos de talco
- Revelador fotográfico Dektol
- Revelador fotográfico HC-110

5.1.6. VARIOS

- Bandejas plásticas para revelado fotográfico
- Cartuchos de tinta para impresora
- Cubrebocas
- Guantes quirúrgicos
- Hojas de papel BOND tamaño carta
- Paquetería de computación
 - DBASE 3 PLUS
 - EPIDAT OPS/OMS 2.0
 - OFFICE 98
 - SPSS 10
 - WINDOWS 97
- Pinzas de caucho para revelado
- Tanque de revelado manual

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

5.2. MÉTODO

5.2.1. TIPO DE ESTUDIO: Prospectivo, transversal y descriptivo.

5.2.2. GRUPO DE INVESTIGACIÓN: El grupo de investigación estuvo conformado por:

- a) Un investigador responsable (M.C. Sebastián Manuel Arteaga Martínez),
- b) Un investigador titular, genetista clínico (Dra. Dolores Saavedra Ontiveros),

- c) Un morfólogo, Doctor en Ciencias Biológicas (Dra. Isabel García Peláez),
- d) Un biólogo, Maestro en Ciencias Biológicas (M. en C. Teresa Errasti Diddi),
- e) Un biólogo, Licenciado en Biología Experimental (Biol. Beatriz Zavaleta Villa),
- f) Dos médicos, genetistas clínicos (Dras. Silvia Chavira Estefan y Laura Rosa Cornejo Roldán).

5.2.3. DETECCIÓN DE LOS CASOS: Con objeto de detectar todos los casos atendidos de aborto espontáneo en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" SSA, se acudió diariamente entre las 8.00 y las 9.00 horas a.m. a la Unidad Tocoquirúrgica del Servicio de Ginecología, durante el lapso comprendido entre el 1° de julio de 1989 y el 30 de junio de 1999 (inclusive los fines de semana y periodos vacacionales). Una vez identificadas las pacientes abortadoras, se les solicitó su aceptación para participar en el estudio y, con objeto de detectar los factores de riesgo involucrados en cada caso, se procedió inmediatamente a realizarles una entrevista antes de su egreso hospitalario. A cada paciente se le dio cita 3 ó 4 semanas después de su aborto para informarles del resultado de su estudio y proporcionarles asesoramiento genético.

5.2.4. FACTORES DE RIESGO DE LAS PACIENTES ABORTADORAS: Con objeto de investigar los posibles factores de riesgo de tipo reproductivo y sociodemográfico a los que estuvo expuesta la paciente antes y durante la gestación, se les realizó una entrevista previo a su alta hospitalaria, tratando de detectar los antecedentes patológicos y no patológicos de la paciente y de su pareja, historial ginecoobstétrico y su posible exposición a agentes teratogénicos durante el embarazo. Se exploraron los siguientes aspectos: a) edad, ocupación y origen paterno, b) edad, ocupación, origen, lugar de residencia, escolaridad, antecedentes ginecoobstétricos, enfermedades intercurrentes y exposición materna a teratogenos conocidos, y c) consanguinidad y antecedentes familiares de malformaciones y/o retraso mental. Toda esta información fue capturada en una cédula elaborada específicamente para este propósito (ANEXO III) y vaciada en la computadora en el programa EXCEL. Para el análisis de los resultados se utilizaron el programa estadístico SPSS® (versión 10.0 para Windows®).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 5.2.5. RECOLECCIÓN DE LAS MUESTRAS:** Concluida la entrevista de las pacientes, se recogieron en la misma Unidad Tocoquirúrgica todo el material obtenido durante el proceso de atención y/o del legrado uterino instrumental que se practica de rutina a todos los casos de aborto espontáneo. Todas estas muestras biológicas fueron llevadas al Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis del mismo Hospital, donde se procedió inmediatamente a la identificación de los restos óvulo-placentarios y, cuando existía, del saco gestacional íntegro y/o del embrión o feto correspondiente, utilizando una lámpara de luz fluorescente acoplada a una lupa de observación, y cuando fue necesario un microscopio estereoscópico binocular.
- 5.2.6. RESTOS ÓVULO-PLACENTARIOS:** Con objeto de investigar las características de los anexos embrionarios, los restos óvulo-placentarios de todos los casos fueron separados cuidadosamente del embrión o feto, colocados en una bolsa de plástico debidamente identificada y fijados por inmersión con formol amortiguado (ver más adelante). Estas muestras fueron enviadas al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital para su estudio histopatológico con técnicas convencionales de corte y tinción. Los resultados de este estudio fueron reportados aproximadamente dos semanas después de su envío, correlacionándolos en ese momento con los datos obtenidos en la entrevista de las pacientes y con los hallazgos encontrados en el estudio del embrión o feto correspondiente.
- 5.2.7. ANÁLISIS Y APERTURA DEL SACO GESTACIONAL ÍNTEGRO:** Cuando en la muestra obtenida se encontró un saco gestacional aún íntegro, es decir sin evidencia de ruptura o desgarros de su pared, y conteniendo en su interior líquido amniótico a presión, dicho saco gestacional fue colocado sobre una caja de Petri o una bandeja de plástico y medido en sus diámetros mayores mediante una regla de plástico o un calibrador Vernier. Se inspeccionó por transiluminación el saco gestacional, tratando de identificar la silueta o posición del embrión o feto, aunque esto muchas veces no se logró debido al grosor de la pared del saco, a la abundancia de vellosidades coriales, a la pequeñez del embrión o a la ausencia o desintegración de este último. Bajo un microscopio estereoscópico binocular se abrió el saco gestacional, utilizando pinzas de disección finas y tijera quirúrgica pequeña, cuidando de no lesionar el embrión o feto, si es que existía. Se inspeccionó con el microscopio estereoscópico

toda la superficie interna del saco amniótico, separando de él al concepto que se hubiera encontrado para su fijación y análisis posterior. Esta valoración del saco gestacional fue realizada por el investigador responsable y al menos otro miembro del grupo de investigadores. Se hubiera o no encontrado embrión o feto en el interior, se colocó el saco gestacional en una bolsa de plástico con formol amortiguado debidamente identificada y se envió al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital para su estudio histopatológico con técnicas convencionales de corte y tinción, junto con los restos óvulo-placentarios.

5.2.8. ANÁLISIS EMBRIONARIO O FETAL: Cuando fue posible identificar y recuperar al embrión o feto de entre sus anexos y con el propósito de determinar sus características cuali-cuantitativas, éste fue colocado en un frasco de vidrio de tamaño apropiado y fijado por inmersión con formol amortiguado para su estudio morfológico. Entre una y dos semanas después del inicio de su fijación, el embrión o feto fue analizado cuidadosamente bajo una lámpara de luz fluorescente con lupa de observación o bajo un microscopio estereoscópico binocular. El estudio del embrión o feto fue realizado, en todos los casos, por el investigador responsable y cuando menos otro miembro del grupo investigador, y cuando fue necesario se discutió y valoró el caso por todo el grupo. En algunos casos se tomó registro fotográfico del concepto o de sus anexos. La secuencia de este análisis fue ligeramente diferente dependiendo de si se trataba de un embrión o un feto.

ANÁLISIS EMBRIONARIO: Dado el pequeño tamaño de los embriones, especialmente durante las primeras semanas, y de su fragilidad cutánea y corporal, toda manipulación debe ser extremadamente delicada y deben de utilizarse instrumentos de medición apropiados. Para este análisis se hizo el siguiente procedimiento:

- Se sacaba el embrión del frasco del fijador utilizando una espumadera
- Se colocaba el embrión en una caja de Petri, en la cual se había colocado previamente una pequeña cantidad de agua corriente.
- El análisis cualitativo del embrión se realizó bajo un microscopio estereoscópico binocular con iluminación de tungsteno, utilizando como referencia los Atlas del Desarrollo Prenatal Humano existentes y nuestra propia experiencia. Especial

énfasis se dio al desarrollo y cierre del tubo neural y de la pared abdominal, a las características de los arcos faríngeos, del ojo, oído y extremidades superiores e inferiores. Los hallazgos encontrados fueron capturados en una hoja de captación de datos elaborada para este protocolo (ANEXO IV).

- El análisis cuantitativo del embrión se realizó también, en la mayoría de los casos, bajo un microscopio estereoscópico binocular con iluminación de tungsteno, al cual se le acopló un ocular micrométrico de medición previamente calibrado. En algunos especímenes y para las dimensiones mayores, se empleó el calibrador Vernier. Las mediciones obtenidas fueron comparadas con las existentes de la literatura y capturadas en la hoja de captación de datos (ANEXO IV).
- Se dejó escurrir el embrión de 1 a 5 minutos sobre un papel parafinado y se pesó en una balanza electrónica digital con escala hasta miligramos.
- Finalmente, tomando como referencia fundamental las **características cualitativas** del embrión y secundariamente a las características cuantitativas, se determinaba la **edad morfológica real embrionaria** y, ambas para su estado de normalidad o anormalidad (Mall, 1907, 1914; Iffy et al, 1967; Nishimura et al, 1968, 1974; O'Rahilly, 1979; England, 1983; Arteaga et al, 1993; García-Peláez et al, 1993; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000) (ANEXO I).

ANÁLISIS FETAL: Para el estudio de los fetos se utilizó el siguiente procedimiento:

- Se sacaba el feto del frasco del fijador utilizando una espumadera o unas pinzas de disección y se lavaba en agua corriente durante unos minutos.
- Se colocaba el feto en una bandeja de plástico para su análisis.
- El análisis cualitativo del feto se realizó bajo una lámpara de luz fluorescente acoplada a una lupa o, cuando fue necesario, bajo un microscopio estereoscópico binocular con iluminación de tungsteno. Se utilizó como referencia los Atlas del Desarrollo Prenatal Humano existentes y nuestra propia experiencia. El sexo fetal fue determinado en base a las características de los genitales externos. Al igual que en los embriones, especial énfasis se dio al desarrollo y cierre del tubo neural y de la pared abdominal, y a las características faciales, de pabellones auriculares y de las extremidades superiores e inferiores. Los hallazgos encontrados fueron

capturados en una hoja de captación de datos elaborada para este protocolo (ANEXO IV).

- El análisis cuantitativo del feto se realizó también, en la mayoría de los casos, bajo una lámpara de luz fluorescente acoplada a una lupa o, bajo un microscopio estereoscópico binocular con iluminación de tungsteno y ocular micrométrico de medición previamente calibrado. Para la toma de la mayoría de las longitudes fetales se empleó el calibrador Vernier, con excepción de la longitud coronilla-rabadilla, para la cual se empleó directamente una regla de plástico calibrada en milímetros. Las circunferencias fetales (cefálica, torácica y abdominal) se tomaron utilizando un hilo de algodón grueso (± 1 mm de diámetro) humedecido, el cual se adhería a la superficie externa del segmento a medir; finalmente, tomando el hilo con una pinza de hemostasia se llevaba éste sobre una regla de plástico y se tomaba la medida de la longitud del segmento del hilo correspondiente. Los valores obtenidos fueron comparados con los existentes de la literatura y capturados en la hoja de captación de datos (ANEXO IV).
- El peso corporal fetal se tomó mediante una balanza granataria.
- Finalmente, tomando como referencia fundamental las **características cuantitativas** del feto y secundariamente a las características cualitativas, se determinaba la **edad morfológica real fetal** y, entre ambas, su estado de normalidad o anormalidad (Streeter, 1920; England, 1983; Dickey y Gasser, 1993; Arteaga et al, 1997; Herrera et al, 1997; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000) (ANEXO II).
- En algunos casos en que las características morfológicas fetales sugerían algún tipo de alteración esquelética, se realizó estudio radiológico y/o ultrasonográfico postmortem, así como estudio histopatológico óseo.
- De igual manera, con objeto de precisar el diagnóstico y poder dar un asesoramiento genético adecuado, en algunos casos se realizó estudio necrópsico del feto.

5.2.9. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS MUESTRAS: De acuerdo a su morfología, las muestras obtenidas fueron clasificadas en cuatro categorías (Arteaga et al, 2001):

- ❖ **SACOS ANEMBRIÓNICOS O CON EMBRIÓN DESORGANIZADO:** Sacos gestacionales íntegros, pero en cuyo interior no se encontró embrión o éste estaba en franco proceso de desintegración o reabsorción.
- ❖ **CON EMBRIÓN O FETO NORMAL:** Embriones o fetos con características cualitativas dentro de los límites considerados como adecuados a su edad morfológica real.
- ❖ **CON EMBRIÓN O FETO ANORMAL:** Embriones o fetos con características cualitativas y/o cuantitativas que se apartan de la normalidad según su edad morfológica y que por tanto son considerados como **DISMÓRFICOS O CON ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS**.
- ❖ **CON EMBRIÓN O FETO NO VALORABLE:** Embriones o fetos mutilados y/o en muy mal estado de conservación (papiráceos, macerados, etc.), que impide determinar su estado de normalidad o anormalidad.

5.2.10. CLASIFICACIÓN DE LAS DISMORFIAS: Los embriones y fetos dismórficos o con errores de la morfogénesis fueron clasificados en dos grandes grupos: A) Embriones o fetos con malformaciones y B) Embriones o fetos con alteraciones del crecimiento y desarrollo (Arteaga et al, 2001). Cada uno de estos grupos fue subdividido como sigue:

A) EMBRIONES O FETOS CON MALFORMACIONES:

Malformaciones tipo 1: Malformaciones únicas o múltiples, similares a las conocidas durante la vida postnatal.

Malformaciones tipo 2: Malformaciones múltiples sugestivas de complejos o síndromes conocidos durante la vida postnatal.

Malformaciones tipo 3: Malformaciones únicas o múltiples, no similares a entidades nosológicas conocidas durante la vida postnatal.

B) EMBRIONES O FETOS CON ALTERACIONES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO:

Complejos deformativos: Embriones o fetos con alteración de su superficie, la cual fue debida a una fuerza o compresión externa cuando aún estaba vivo, lo que afectó su forma de manera parcial o total, limitando sus movimientos normales y

modificando su morfología final. Las causas más frecuentes de compresión externa son el oligohidramnios y la miomatosis uterina.

Complejos disruptivos: Embriones o fetos con alteración de su superficie, la cual fue causada por alguno de los anexos embrionarios:

- **Complejos disruptivos umbilicales:** Anormalidades debidas a alteraciones o accidentes del cordón umbilical, las cuales no permiten el flujo normal de sangre por compresión o acodamiento de los vasos umbilicales y/o de los segmentos corporales atrapados por el cordón umbilical. Las causas más frecuentes de estas alteraciones son las circulares del cordón en cualquier parte del cuerpo del concepto y los nudos verdaderos del cordón umbilical.
- **Complejos disruptivos amnióticos:** Bandas o bridas que se desprenden de la superficie interna del saco amniótico que se adhieren o enredan alrededor del cordón umbilical o de cualquier parte del cuerpo del concepto interfiriendo con el desarrollo normal de la región comprometida.

5.2.11. TÉCNICA FOTOGRAFICA: Los embriones y fetos de los que se consideró necesario tener un registro fotográfico, fueron fotografiados en película negativa de blanco y negro y/o diapositiva en color, ambas de 35 mm. Según el tamaño del espécimen, se utilizó diferente técnica:

SACOS GESTACIONALES, EMBRIONES Y FETOS PEQUEÑOS (o acercamientos de alguna región):

- Se sacaban los especímenes de su frasco de fijador utilizando una espumadera o pinzas de disección sin dientes.
- Se lavaban los especímenes en agua corriente durante algunos minutos.
- Se colocaban los especímenes en un recipiente apropiado que permitiera cubrir con agua destilada toda la superficie del espécimen, de tal manera que éste quedara totalmente sumergido en el líquido. Dicho recipiente, según el tamaño de lo que se fuera a fotografiar podía ser: una caja de Petri, una caja de plástico o un recipiente de cristal o unicel, pero en cualquiera de los casos, el fondo del recipiente siempre estaba cubierto de algún material plástico, negro o de color.

- Según lo que se fuera a fotografiar, los especímenes se colocaban en la posición más apropiada, sujetándolo cuando era necesario con un hilo delgado o “apuntalándolo” con algún material que no interfiriera con la imagen fotográfica.
- Se colocaba el recipiente con el espécimen en el equipo Multiphot de macro-microfotografía con el objetivo apropiado, el cual tenía acoplado una cámara Nikon F-3 de 35 mm y se tomaba la fotografía.
- Como fuente de iluminación para la fotografía se utilizaron dos lámparas universales Nikon de epiiluminación de 30W (a 9 Volts si la fotografía era en color o a menor voltaje si la fotografía era en blanco y negro) ó cuatro lámparas de tungsteno (con fotolámparas de 250 Watts si la fotografía era en película de color o con lámparas de 100 Watts si era en blanco y negro).
- Las películas en color se mandaron procesar en un laboratorio comercial.
- Las películas negativas en blanco y negro fueron procesadas por nosotros en nuestro laboratorio, utilizando revelador HC-110 y fijador ácido Kodak. Los negativos fueron positivados en una ampliadora fotográfica Besler, utilizando papel fotográfico Kodabrome, procesado manualmente con revelador Dektol y fijador ácido Kodak.

FETOS GRANDES (o acercamientos de alguna región):

- Se sacaban los fetos de su frasco de fijador utilizando unas pinzas de disección sin dientes.
- Se lavaban los fetos en agua corriente durante algunos minutos.
- Se colocaban los fetos sobre una base de cristal antirreflejante que tenía por debajo de él papel lustre negro o de color.
- Según lo que se fuera a fotografiar, el feto se colocaba en la posición más apropiada, sujetándolo cuando era necesario con un hilo delgado o “apuntalándolo” con algún material que no interfiera con la imagen fotográfica.
- Se colocaba la base con el feto en el equipo Multiphot de macro-microfotografía para ser fotografiado directamente con la cámara Nikon F-3 de 35 mm con su objetivo Micronikor de 55 mm.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Como fuente de iluminación para la fotografía se utilizaron generalmente cuatro lámparas de tungsteno (con fotolámparas de 250 Watts si la fotografía era en película de color o con lámparas de 100 Watts si era en blanco y negro).
- El procesado de las películas y positivado en papel se hizo de la misma manera que en el apartado anterior.

5.2.12. RADIOLOGÍA Y ULTRASONOGRAFÍA POSTMORTEM:

RADIOLOGÍA: Se dejaba escurrir el feto de 5 a 10 minutos y pasado ese tiempo se le colocaba en posición adecuada directamente sobre el chasis de la placa. Se daba la exposición de la radiación en base a la calibración previa hecha en el aparato de Rayos X para este tipo de material. Se utilizaron placas radiológicas convencionales o placas de mamografía (Ektascan EM-1). El revelado se hizo manual en bandejas plásticas utilizando revelador Dektol y fijador ácido Kodak.

ULTRASONOGRAFÍA: Estos estudios se realizaron en el Servicio de Radiología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" S.Sa. Se colocaba al feto en agua dentro de una bolsa de plástico gruesa y transparente, de tamaño apropiado que permitiera libertad de cambio de posición del feto. Utilizando un ultrasonógrafo SIEMENS con transductor de 5 MHz se captaban las imágenes de las regiones fetales a explorar, registrando dichas imágenes en placas radiográficas convencionales, reveladas en un aparato automático de revelado.

5.2.13. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO ÓSEO: Mediante bisturí, se realizaba una incisión longitudinal a lo largo del borde lateral del muslo. Se disecaba cuidadosamente con instrumental de microcirugía los tejidos blandos para liberar al fémur de sus inserciones musculares y articulares. Una vez extraído el fémur, se postfijaba el hueso en formol amortiguado y se procesaba para su estudio histopatológico. Se incluyeron las muestras en parafina y se realizaron cortes de 7 μ y tinción de Hematoxilina y Eosina, y tricómico de Masson.

5.2.14. ESTUDIO NECRÓPSICO: Con el feto colocado en posición decúbito dorsal, se realizaba con bisturí una incisión en "T" en la piel de la cara anterior de la pared del tronco, desde la unión esterno-clavicular hasta la sínfisis del pubis. Mediante disección

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

roma se separaban los tejidos blandos de la parrilla esterno-costal, y se cortaban con tijeras los cartilagos costales a ambos lados, dejando expuesta la cavidad toracica y abdominal. Se hacia una inspección *in situ* de las vísceras y en caso necesario un registro fotográfico.

Mediante disección roma se liberaban las vísceras de las paredes de las cavidades, teniendo especial cuidado de liberar los riñones y glándulas suprarrenales de la pared posterior del abdomen. Se cortaban con tijeras la tráquea y el esófago a nivel del cuello, así como el recto a nivel de su unión al orificio anal, lo que permitía extraer el bloque visceral tóraco-abdominal íntegro.

Se colocaba el bloque visceral en una plancha de corcho o en una bandeja apropiada para diseccionar los componentes de los diferentes sistemas (cardiovascular, respiratorio, digestivo, excretor, reproductor) en busca de patologías específicas. En caso necesario se realizó registro fotográfico de alguna(s) víscera(s).

5.2.15. PREPARACIÓN DE FORMOL AMORTIGUADO: La solución fijadora de formol para las muestras biológicas se preparó de la siguiente forma (para 1 litro de solución):

Formol comercial (37-40%)	100 ml
Agua destilada	900 ml
Fosfato de sodio monobásico	4.0 g
Fosfato de sodio dibásico anhidro	6.5 g

5.2.16. ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Para la descripción de los grupos se calcularon frecuencias simples y para su comparación se empleó la prueba de Chi cuadrada, considerando como estadísticamente significativa un valor de $p < 0.05$.

Para la estimación del riesgo de los diferentes antecedentes reproductivos y socio-demográficos, se utilizó el cálculo de Razón de Momios con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Dado el tamaño de la muestra, el análisis se realizó en forma agrupada (conceptos normales vs conceptos anormales y sacos anembrionicos) y de manera individual con cada uno de los subgrupos.

Para el análisis de los resultados se utilizaron el programa estadístico SPSS® (versión 10.0 para Windows®) y el programa de análisis epidemiológico de datos tabulados EPIDAT OPS/OMS (versión 2.0 para Windows).

<p style="text-align: center;">TESIS CON FALLA DE ORIGEN</p>
--

6. RESULTADOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

6.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

De los 1756 conceptos de aborto espontáneo obtenidos, 201 (11.4%) correspondieron a sacos anembrionicos o con embrión desorganizado, y en los 1555 casos restantes (88.5%) fue posible identificar con claridad el concepto. De estos 1555 conceptos, 707 (45.5%) fueron considerados normales, 747 (48%) dismórficos y 101 (6.5%) no valorables.

6.2. ANÁLISIS MORFOLÓGICO:

Del total de 1756 muestras obtenidas para el análisis morfológico de los conceptos obtenidos de aborto espontáneo, 201 (11.4%) correspondieron a sacos anembrionicos o con embrión desorganizado, y en los 1555 casos restantes (88.5%) fue posible identificar con claridad un embrión o feto.

6.2.1. SACOS ANEMBRIÓNICOS: De los 201 casos en que se recibió el saco gestacional íntegro, en 149 (74.1%) en el interior no se encontró embrión ni vestigios de éste, apreciándose la cara interna del amnios lisa en su totalidad sin evidencias de restos embrionarios ni de un cordón umbilical rudimentario (Fig. 4 A, B).

En los 52 casos restantes (25.9%) en el interior del saco gestacional si se pudieron identificar vestigios del embrión (Fig. 4 C, D), e inclusive un embrión de morfología atípica, en el que no era posible identificar ni los arcos branquiales, ni los esbozos de extremidades y con un característico pediculo de implantación en pleno extremo caudal del embrión (Fig. 4 E, F). En ambas situaciones, el tamaño del embrión o restos embrionarios fueron muy pequeños en comparación con la cavidad amniótica en la que estaban contenidos.

6.2.2. EMBRIONES: De los 1555 casos en que se recuperó un embrión o feto, 351 correspondieron a la etapa embrionaria (menores de 9 semanas post-fertilización) y el resto a la etapa fetal (de 9 a 20 semanas) (Tabla I). De los 351 embriones, el 37.3% correspondió a la 8ª semana (estadios 22 y 23 de Streeter) y el embrión más pequeño correspondió a la 3ª semana (estadio 9) (Tabla I).

De los 351 embriones, sólo en cuatro casos fue posible determinar el sexo en base a las características de los genitales externos, dos correspondientes al sexo masculino y dos al femenino. En los 347 casos restantes no fue posible determinar el sexo embrionario debido a que aún se encontraban los genitales externos en su etapa indiferenciada, y en ninguno se apreciaron características que pudieran sugerir alteraciones en el desarrollo de los mismos.

De los 351 embriones, 101 (28.8%) fueron normales, 202 (57.5%) presentaban errores de la morfogénesis y 48 (13.7%) no pudieron ser valorables debido a su estado de conservación (Tabla II).

Correlacionando la edad embrionaria (en semanas) y su estado de normalidad o anormalidad, se encontró que a menor edad era más alta la frecuencia de errores de la morfogénesis, y a mayor edad la proporción iba disminuyendo, aproximándose paulatinamente los valores entre sí (Fig. 5 A).

6.2.2.1. DISMÓRFIAS EMBRIONARIAS O ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. De los 202 embriones anormales, 201 fueron considerados como malformados y sólo 1 como con alteración del crecimiento y desarrollo (Tabla II).

6.2.2.1.1. Malformaciones: En base a nuestra clasificación, de los 201 embriones malformados, 46 (22.9%) correspondieron a malformaciones del tipo 1 (malformaciones únicas o múltiples, similares a entidades conocidas durante la vida postnatal), 8 (4.0%) a malformaciones del tipo 2 (malformaciones múltiples sugestivas de complejos o síndromes conocidos durante la vida postnatal), y 147 (73.1%) a malformaciones del tipo 3 (malformaciones únicas o múltiples, no similares a entidades nosológicas conocidas durante la vida postnatal) (Tablas III y IV).

MALFORMACIONES TIPO 1: De los 46 embriones que tuvieron malformaciones del tipo 1, 41 (89.1%) fueron malformaciones únicas y 5 (10.9%) presentaron dos o más alteraciones. La edad de los embriones fluctuó entre 4 y 8 semanas (estadios 12 a 23). El diagnóstico principal de estos 46 embriones puede ser visto en las Tablas III y IV.

De los 11 embriones con **Fisuras Faciales**, 6 fueron coloboma de párpados, 2 fisuras unilaterales únicas, 2 labio y paladar hendidos (Fig. 6 A) y 1 con ablefaron bilateral. La edad embrionaria fluctuó entre la 7ª y 8ª semanas (estadios 18 a 23), y la edad materna entre 16 y 42 años, con una media de 26.4 años.

Los 11 casos de **Encefalocele** fueron: del tipo parieto-occipital en 5, occipital en 3 (Fig. 6 B) y frontal en 3. La edad de los embriones fluctuó entre la 6ª a la 8ª semanas (estadios 16 a 22), y la edad materna entre 17 y 36 años, con una media de 24.5 años.

De los 8 casos de **Defectos de Cierre del Tubo Neural**, 4 correspondieron a mielosquisis, 3 a anencefalia con cráneo-raquisquisis (uno de ellos total), y 1 a espina bífida oculta lumbo-sacra. La edad de los embriones fluctuó entre la 4ª y la 8ª semanas (estadios 12 a 23), y la edad materna entre 18 y 32 años, con una media de 23.5 años.

De los 6 embriones con **Defecto de Cierre de la Pared Abdominal**, 5 tuvieron gastrosquisis (tres en el lado derecho y dos en posición medial por arriba del cordón umbilical) y 1 dehiscencia de la musculatura de la pared abdominal (Fig. 6 C). La edad de los embriones fluctuó entre la 7ª y 8ª semanas (estadios 18 a 23), y la edad materna entre 18 y 25 años, con una media de 22 años.

Los 5 casos de **Holoprosencefalia** mostraron alteración de los procesos faciales y vesículas encefálicas, 3 de ellos con ciclopia (Fig. 6 D) y 2 con hipotelorismo. La edad de los embriones fluctuó entre la 6ª y la 8ª semanas (estadios 16 a 22), y la edad materna varió de 19 a 42 años, con una media de 26.0 años.

Los 3 casos diagnosticados de **Displasia Ectodérmica** mostraron engrosamiento difuso de la piel, con pobre desarrollo de las estructuras faciales y de los dedos de manos y pies (Fig. 6 E). La edad de los embriones fluctuó entre la 7ª y la 8ª semanas (estadios 18 a 23), y la edad materna promedio fue de 24.5 años.

De los 2 embriones con **Anormalidades en las Extremidades**, ambos de la 8ª semana, uno sólo mostró digitalización de ambos pulgares y sindactilia cutánea entre el 3er y 4º orjejo del pie derecho (estadio 21), y el otro sindactilia en la mano izquierda entre el 1º y 2º dedo y entre el 4º y el 5º, y en la mano derecha entre el 1º, 2º y 3º dedos y entre el 4º y 5º dedos, con sindactilia casi completa en ambos pies.

MALFORMACIONES TIPO 2: De los 8 embriones con malformaciones del tipo 2, su edad fluctuó entre la a 5ª y la 8ª semanas (estadios 14 y 23). El diagnóstico principal de estos embriones puede ser apreciado en las Tablas III y IV.

Los 3 embriones con **Defectos de la Línea Media** comprometían parcial o totalmente al tubo neural, así como en la línea media torácica, dejando una manifiesta ectopia cordis (Fig. 7). La edad embrionaria correspondió a la 5ª, 7ª y 8ª semanas (estadios 14, 20 y 21, respectivamente), y la edad materna entre 19 y 21 años.

Los 5 casos restantes, con un caso cada uno, fueron sugestivos de **Síndrome de Turner** (5ª semana; estadio 14) (Fig. 8 A), de **Síndrome de Treacher Collins** (8ª semana; estadio 22) (Fig. 8 B), de **Síndrome de Neu Laxova** (6ª semana; estadio 17) (Fig. 8 C), de **Síndrome de Apert** (8ª semana; estadio 23) (Fig. 8 D, E) y de **Síndrome de Nager** (8ª semana; estadio 23).

MALFORMACIONES TIPO 3: Fue el grupo mayoritario de malformaciones en la etapa embrionaria con 147 casos. De éstos, 110 (74.8%) afectaban dos o más regiones del cuerpo del embrión, y 37 (25.2%) comprometían sólo la región cráneo-facial (Tablas III y IV) (Fig. 9). La edad de los embriones fluctuó entre 3 y 8 semanas (estadios 9 a 23).

Entre los embriones malformados a nivel cráneo-facial, se encontraron dos grupos en los cuales la morfología era muy similar entre sí. En el primer grupo, constituido por 5 embriones (Fig. 10), se observó alteración de las vesículas encefálicas, procesos faciales y arcos branquiales, que conferían a estos embriones un aspecto peculiar que recordaba la mitad cefálica de un tiburón, y todos ellos entre la 4ª y 5ª semanas (estadios 12 a 15); dicha morfología no se volvió a observar en embriones más grandes ni en los fetos y la edad materna en estos casos osciló entre 24 y 27 años, con una media de 25.6 años.

El segundo grupo, integrado por 7 embriones, todos correspondientes a la 8ª semana (estadios 22 y 23), cuya edad materna osciló entre 19 y 29 años, con una media de 24.8 años. Este grupo de embriones se caracterizaba por una peculiar alteración cráneo-facial, con turribraquicefalia, frontal amplio, ángulo naso-frontal profundo, con aparente zona de debilidad o fragilidad en esa zona, mostrando en todos ruptura a

ese nivel de los tejidos blandos y óseos, exorbitismo, y disminución de la longitud vertical y del diámetro transversal de los dos tercios inferiores de la cara, con aparente crecimiento compensatorio ántero-posterior; en la vista de perfil estaban alineados la nariz, labio y mentón. Esta morfología no se observó en embriones más pequeños, pero sí en un grupo de fetos de entre 9 y 13 semanas (ver descripción más adelante).

6.2.2.1.2. Alteraciones del crecimiento y desarrollo: Sólo un embrión de la 6ª semana (estadio 16) mostró alteraciones del crecimiento y desarrollo y este correspondió a un complejo disruptivo amniótico (Tablas II y IV).

6.2.3. FETOS: De los 1555 casos en que se recuperó un embrión o feto, 1204 correspondieron a la etapa fetal (entre 9 y 20 semanas post-fertilización) y el resto a la etapa embrionaria (menores de 9 semanas) (Tabla I).

Debido a el estado de conservación o edad del feto en 85 no fue posible determinar el sexo en base a las características de los genitales externos. De los 1119 fetos restantes, 581 (51.9%) correspondieron al sexo masculino, 536 (47.9%) al sexo femenino y 2 (0.2%) presentaron ambigüedad de genitales (Tabla I).

De los 1204 fetos, 606 (50.3%) fueron normales, 545 (45.3%) presentaban errores de la morfogénesis y 53 (4.4%) no pudieron ser valorables debido a su estado de conservación (Tabla II).

Correlacionando la edad fetal (en semanas) y su estado de normalidad o anormalidad, se encontró que en las primeras semanas de la etapa fetal es aún mayor la frecuencia de fetos anormales que de normales, situación que se empareja entre la 14ª y 15ª semanas y se invierte de la 16ª semana en adelante (Fig. 5 B).

6.2.3.1. DISMÓRFIAS FETALES O ERRORES DE LA MORFOGÉNESIS. De los 545 fetos anormales, 442 fueron considerados como malformados y 103 como con alteraciones del crecimiento y desarrollo (Tabla II).

6.2.3.1.1. Malformaciones: De los 442 fetos malformados, 205 (46.4%) correspondieron al sexo masculino, 198 (44.8%) al femenino y 39 (8.8%) a sexo no determinado; de estos últimos dos casos correspondieron a ambigüedad de genitales y

el resto a fetos de 9 y 10 semanas en los que aún no terminaba la diferenciación de los genitales externos.

En base a nuestra clasificación, de los 442 fetos malformados, 181 (40.9%) correspondieron a malformaciones del tipo 1 (malformaciones únicas o múltiples, similares a entidades conocidas durante la vida postnatal), 56 (12.7%) a malformaciones del tipo 2 (malformaciones múltiples sugestivas de complejos o síndromes conocidos durante la vida postnatal), y 205 (46.4%) a malformaciones del tipo 3 (malformaciones únicas o múltiples, no similares a entidades nosológicas conocidas durante la vida postnatal) (Tabla III).

MALFORMACIONES TIPO 1: De los 181 fetos con malformaciones del tipo 1, 76 (42.0%) correspondieron al sexo masculino, 87 (48.1%) al femenino y 18 (9.9%) a sexo no determinado.

Del total de fetos con malformaciones del tipo 1 (Tabla III), 125 (69.1%) fueron malformaciones aisladas y 56 (30.9%) presentaron dos o más alteraciones. La edad de los fetos fluctuó entre 9 y 20 semanas. El diagnóstico principal de estos 181 fetos puede ser visto en las Tabla III y V.

De los 71 casos de **Fisura Facial**, el coloboma de párpados fue la variedad más común (39), seguido de diferentes variedades de fisuras faciales incompletas (29) (Fig. 11 A); a su vez estas últimas fueron unilaterales únicas (15) y múltiples uni o bilaterales (14). Los 3 últimos casos correspondieron a fisuras completas de la variedad de labio y paladar hendido (Fig. 11 B). La edad fetal fluctuó entre la 9ª y 20ª semanas, y 53 de los 71 correspondieron a fetos de entre 9 y 12 semanas. Respecto al sexo, 30 (42.2%) fueron femeninos, 29 (40.8%) masculinos y 12 (16.9%) de sexo aún no determinado. La edad materna osciló entre 16 y 42 años, con una media de 26.4 años.

Fueron 37 los casos con **Defectos de Cierre de la Pared Abdominal**, de los cuales 25 correspondieron a gastrosquisis y 12 a onfalocele.

De las **Gastrosquisis** (Fig. 11 C), la edad fetal fluctuó entre la 9ª y la 20ª semanas, predominando el sexo femenino (16) sobre el masculino (8); el caso restante fue un

feto de 9 semanas en que aún los genitales externos no se habían diferenciado totalmente. La edad materna osciló entre 16 y 45 años, con una media de 24.9 años.

Con respecto a los 12 casos de **onfalocele** (Fig. 11 D), la edad fetal estuvo entre 9 y 18 semanas, sin predominio de sexo (6 femeninos, 5 masculinos y 1 de sexo no determinado). La edad materna se encontró entre 15 y 36 años, con una media de 26.3 años.

Se encontraron **Alteraciones de las Extremidades** en 33 fetos: en 25 afectaban a las extremidades inferiores, en 6 a las extremidades superiores y en 2 a ambas. El tipo más frecuente de alteración de las extremidades inferiores fue el pie varo o equinovaro uni o bilateral (23) (Fig. 12 B, C, D), mientras que en las superiores fueron la braquidactilia (2) y la polidactilia (2) (Fig. 12 A); de los casos que afectaban tanto a las extremidades superiores como a las inferiores, uno tuvo braquidactilia de la mano izquierda y ectrodactilia del pie derecho, y el otro hipoplasia importante de la cintura escapular y de la cintura pélvica. La edad fetal estuvo entre 10 y 20 semanas, sin predominio del sexo (17 fetos femeninos, 17 masculinos y 1 de sexo aún no totalmente diferenciado), y la edad materna osciló entre 16 y 41 años, con una media de 24.3 años.

De los 11 fetos con **Defectos de Cierre del Tubo Neural**, 8 correspondieron a anencefalia con o sin raquisquisis y 3 mostraron espina bífida oculta.

En los casos de **Anencefalia**, seis mostraron craneosquisis con raquisquisis cervical discreta (Fig. 13 A, B, C), uno estuvo asociado a raquisquisis amplia hasta nivel dorso-lumbar, y otro a iniencefalia con raquisquisis hasta la región dorso-lumbar (Fig. 13 D, E, F). la edad fetal fluctuó entre 9 y 20 semanas, con ligero predominio del sexo femenino (5) sobre el masculino (3). La edad materna varió de 24 a 29 años, con una media de 26.8 años.

Todos los fetos con **Espina Bífida** tuvieron el defecto de la variedad de espina bífida oculta a nivel lumbar, con edad comprendidas entre 10 y 15 semanas; dos fueron femeninos y uno masculino, y la edad materna osciló entre 18 y 31 años.

Micrognatia fue apreciada en 11 casos, con edades comprendidas entre 12 y 18 semanas, sin predominio de sexo (6 femeninos y 5 masculinos). La edad materna osciló entre 17 y 30 años, con una media de 23.6 años.

De los dos casos de **Encefalocele**, ambos fueron a nivel occipital, de 12 y 20 semanas, los dos del sexo masculino. La edad materna fue de 22 y 21 años, respectivamente.

Con respecto a los dos casos de **Holoprosencefalia**, uno de ellos, femenino de 10 semanas, mostró ciclopia, con madre de 19 años de edad; el otro caso, masculino de 12 semanas, mostró importante hipotelorismo (Fig. 14 A), con madre de 20 años.

Se encontró **Hipospadia** en dos casos (Fig. 14 D), ambos de 10 semanas, con madres de 28 y 38 años.

De los dos fetos con **Ambigüedad de Genitales**, de 15 y 20 semanas de gestación, ambos mostraron masculinización de genitales externos con hipoplasia de labios mayores e importante crecimiento del clítoris (Fig. 14 E). En el feto de 20 semanas, no se apreció ningún vestigio del orificio anal. Las edades maternas fueron 34 y 28 años, respectivamente.

Los diez últimos casos correspondieron a: **Apéndice Preauricular** (2), **Displasia Ectodérmica** (1), **Hidrocefalia** (1), **Microoftalmia** (1), **Hemimelia** (1), **Nevo facial** (1), **Teratoma Sacrocoxígeo** (1) (Fig. 14 B, C), **Hernia Inguinal** (1) y **Orificio Anal Imperforado** (1).

MALFORMACIONES TIPO 2: De los 56 fetos con malformaciones del tipo 2, 19 (33.9%) correspondieron al sexo masculino, 36 (64.3%) al femenino y 1 (1.8%) a sexo aún no determinado. El diagnóstico principal de estos fetos puede ser apreciado en las Tablas III y V.

De los 22 fetos con alteraciones sugestivas de **Displasia esquelética** (Fig. 15), la edad fetal osciló entre 12 y 20 semanas, no encontrándose predominio de sexo (11 femeninos y 11 masculinos). El diagnóstico de esta patología fue sospechado por sus características morfológicas (Fig. 15 A,B,C) y confirmados en todos los casos con

estudio de imagenología (Rayos X y ultrasonido) (Fig. 15 D,E) e histología ósea postmortem (Fig. 15 F). La edad materna fluctuó entre 18 y 37 años, con una media de 24.7 años. La edad paterna en este grupo varió de 19 a 50 años, con una media de 29.1 años.

El segundo grupo más frecuente, con 19 casos, fueron aquellos sugestivos de **Síndrome de Turner** (Fig. 16), todos del sexo femenino, con edades fetales entre 11 y 19 semanas; en 15 de los 19 casos, la edad fetal se encontró entre 13 y 16 semanas. El diagnóstico, al no poder confirmarse por estudio citogenético, fue avalado por sus características morfológicas externas (Fig. 16 A,B,C) y las alteraciones internas encontradas al realizárseles estudio necrópsico a todos estos fetos (cardíacas y renales, fundamentalmente) (Fig. 16 D,E). La edad materna osciló entre 17 y 41 años, con una media de 29.9 años (DE = 6.628).

De los 3 casos sugestivos de **Síndrome de Edwards**, la edad fetal fue de 10, 13 y 17 semanas; dos de los casos fueron del sexo femenino y uno del masculino. La edad materna fue 23, 19 y 31 años, respectivamente.

De los dos fetos sugestivos de **Síndrome de Noonan**, de 13 y 14 semanas de edad morfológica, uno fue de sexo masculino y el otro de sexo femenino (Fig. 17). El síndrome fue sospechado en ambos por sus características morfológicas externas (Fig. 17 A,B) y apoyado por las alteraciones cardíacas encontradas al realizarles estudio necrópsico (estenosis pulmonar y comunicación interventricular) (Fig. 17 D). La edad materna fue de 27 y 18 años, respectivamente.

Los 10 casos restantes sugirieron, con un caso cada uno, a: **Síndrome de Treacher Collins**, **Síndrome de Apert**, **Síndrome de Down** (Fig. 18), **Complejo de Pierre Robin**, **Microsomía Cráneo-Facial**, **Síndrome de Maffucci**, **Displasia cráneo-fronto-nasal**, **Síndrome de Charpentier**, **Espectro Facioauriculovertebral** y **Síndrome de Prune Belly**.

MALFORMACIONES TIPO 3: Fue también el grupo mayoritario de malformaciones con 205 casos, de los cuales, 110 (53.7%) correspondieron al sexo masculino, 75 (36.6%) al femenino y 20 (9.7%) a sexo aún no determinado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

De estos 205 casos, 140 (68.3%) afectaban dos o más regiones del cuerpo del feto (Fig. 19), y 65 (31.7%) comprometían sólo la región craneofacial (Tabla III). Entre estos fetos malformados se encontraron 15 casos con fenotipo muy similar, que afectaba fundamentalmente el área craneofacial, todos entre la 9ª y 13ª semanas, y cuya morfología había sido ya observada en 7 embriones de la 8ª semana, caracterizada por: turribraquicefalia, frontal amplio, ángulo naso-frontal profundo, con aparente zona de debilidad o fragilidad en esa zona, mostrando en la mayoría ruptura a ese nivel de los tejidos blandos y óseos, proptosis ocular, y disminución de la longitud vertical y del diámetro transversal de los dos tercios inferiores de la cara, con aparente crecimiento compensatorio ántero-posterior; en la vista de perfil estaban alineados la nariz, labio y mentón (Fig. 20). Esta morfología no se observó en fetos de mayor edad.

6.2.3.1.2. Alteraciones del crecimiento y desarrollo: De los 103 fetos afectados, 52 (50.5%) correspondieron al sexo masculino y 51 (49.5%) al femenino.

En base a nuestra clasificación de las alteraciones del crecimiento y desarrollo, de los 103 casos, 70 (68.0%) correspondieron a complejos deformativos y 33 (32.0%) a complejos disruptivos.

COMPLEJOS DEFORMATIVOS: De los 70 fetos con complejos deformativos, 33 (47.1%) correspondieron al sexo masculino y 37 (52.9%) al femenino. La mayoría de estos casos fueron secundarios a oligohidramnios o miomatosis uterina (Fig. 21 A).

COMPLEJOS DISRUPTIVOS: De los 33 fetos con complejos disruptivos, 21 (63.6%) correspondieron a complejos disruptivos umbilicales y 12 (36.4%) a complejos disruptivos amnióticos.

Complejos disruptivos umbilicales: De los 21 fetos, 14 (66.7%) correspondieron al sexo masculino y 7 (33.3%) al femenino. La mayoría de los casos presentó circulares del cordón al cuello del feto (Fig. 21 B).

Complejos disruptivos amnióticos: De los 12 fetos, 5 (41.7%) eran del sexo masculino y 7 (58.3%) del femenino. En todos se encontraron presentes las bridas o

bandas amnióticas, comprometiendo las extremidades y la región facial, fundamentalmente (Fig. 21 D).

6.2.4. SEXO. De los 1555 embriones y fetos de la totalidad de la muestra, 583 (37.5%) correspondieron al sexo masculino, 538 (34.6%) al femenino, en 432 (27.8%) no fue posible identificar el sexo (por la edad del concepto o el estado de conservación del mismo) y en 2 (0.1%) había pseudohermafroditismo (Tabla II).

De los 707 embriones y fetos normales, 313 (44.3%) fueron del sexo masculino, 278 (39.3%) del femenino y en 116 (16.4%) no se identificó el sexo (Fig. 22). De los 747 conceptos dismórficos, 258 (34.5%) fueron del sexo masculino, 249 (33.3%) del femenino, en 238 (31.9%) no se identificó el sexo y en los últimos 2 (0.3%) había pseudohermafroditismo (Fig. 22).

6.2.5. GESTACIONES MÚLTIPLES. De los 1756 casos estudiados, 1676 correspondieron a embriones o fetos únicos y 80 a embarazos gemelares. Estos 80 embriones y fetos de embarazos gemelares fueron obtenidos del aborto espontáneo de 42 pacientes diferentes: en 38 casos se pudieron recuperar ambos embriones o fetos, y en los otros 4 casos sólo se pudo obtener uno de los gemelos.

De los 38 abortos de embarazos gemelares en los que se pudieron recuperar ambos fetos, en 19 ambos gemelos fueron normales, en 1 caso un gemelo fue normal y el otro dismórfico, en 17 casos ambos gemelos fueron dismórficos, y en 1 caso uno fue dismórfico y el otro no fue valorable. De los 4 casos en los que sólo uno de los gemelos fue recuperado, 2 fueron dismórficos, 1 estaba en proceso de reabsorción y 1 no fue valorable.

La edad de los embriones y fetos varió entre 4 y 20 semanas, siendo similar en 35 de las parejas de gemelos y diferente en 3; respecto a los gemelos con edad discordante, en 2 de ellos ambos fueron dismórficos, variando en dos semanas (13 y 15 semanas de edad morfológica, y 16 y 18 semanas, respectivamente), y en el último caso uno de los fetos fue normal y el otro dismórfico con una diferencia de seis semanas entre sí (9 y 15 semanas) (Fig. 23).

6.2.6. EDAD MATERNA. De los 1756 casos estudiados, en 101 la morfología embrionaria o fetal no pudo ser valorada, por lo que no fueron considerados para el análisis comparativo de la edad materna. De los restantes 1655 casos, el rango de la edad materna se encontró entre 12 y 46 años, con una media de 24.9 años; su distribución según hubieran correspondido a embriones o fetos normales, anormales o sacos anembríonicos puede ser vista en la Tabla VII.

6.3. FACTORES DE RIESGO DE LAS PACIENTES ABORTADORAS: Del total de casos estudiados morfológicamente se obtuvieron 1238 entrevistas maternas con datos confiables, pero 59 correspondieron a embriones o fetos no valorables, por lo que sólo se consideraron 1179 para investigar los factores de riesgo de las dismorfias embrionarias y fetales.

De los 1179 casos, 487 (41.3%) correspondieron a conceptos normales, 542 (46%) a conceptos anormales (472 con malformaciones y 70 con alteraciones del crecimiento y desarrollo) y 150 (12.7%) a sacos anembríonicos.

6.3.1. ANTECEDENTES PATERNOS:

6.3.1.1. EDAD PATERNA: En 1041 casos fue posible obtener la edad del cónyuge de la paciente. La distribución general etaria fue la siguiente: 3 menores de 16 años, 135 entre 16 y 20 años, 311 entre 21 y 25 años, 269 entre 26 y 30 años, 154 entre 31 y 35 años, 97 entre 36 y 40 años, 45 entre 41 y 45 años, y 27 mayores de 45 años.

No se encontró diferencia significativa en la edad paterna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembríonicos, como puede observarse en la Figura 24.

6.3.1.2. OCUPACIÓN PATERNA: En 1023 casos fue posible obtener la ocupación del cónyuge de la paciente. Dada la amplísima variedad de ocupaciones laborales, estas se reunieron en 8 grandes subgrupos: 1) labores domésticas (fuera o dentro de su hogar); 2) actividades administrativas; 3) Obreros o trabajadores manuales sin riesgo aparente de manejar productos tóxicos o mutagénicos (vendedores, mensajeros, etc.); 4) Obreros o trabajadores manuales con riesgo aparente de manejar productos tóxicos o mutagénicos (pintores, choferes, campesinos, etc.); 5)

Actividades docentes; 6) Personal sanitario (institucional o privado); 7) Estudiantes; y 8) Policías, guardias de seguridad y militares.

El subgrupo ocupacional más frecuentemente encontrado fue el de obreros o trabajadores manuales sin riesgo aparente de manejar productos tóxicos o mutagénicos con 382 casos; le siguieron en frecuencia el grupo de trabajadores administrativos con 282 y el de obreros o trabajadores manuales con riesgo. No se encontró diferencia significativa en la ocupación paterna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos, como puede observarse en la Figura 25.

6.3.2. CONSANGUINIDAD DE LA PAREJA: De los 1179 casos, sólo en 6 existió consanguinidad de la pareja: dos casos correspondientes al grupo de conceptos normales y 4 al de conceptos anormales (0.4 % vs 0.7%), diferencia no significativa.

6.3.3. ANTECEDENTES MATERNOS:

6.3.3.1. EDAD MATERNA: En los 1179 casos fue posible obtener la edad de la paciente. La distribución general etaria fue la siguiente: 27 menores de 16 años, 286 entre 16 y 20 años, 389 entre 21 y 25 años, 262 entre 26 y 30 años, 127 entre 31 y 35 años, 74 entre 36 y 40 años, y 14 mayores de 40 años.

No se encontró diferencia significativa en la edad materna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos, como puede observarse en la Figura 26.

6.3.3.2. OCUPACIÓN MATERNA: En los 1179 casos fue posible obtener la ocupación de la paciente. Al igual que en la ocupación paterna, se encontró una amplísima variedad de ocupaciones laborales, por lo que también se reunieron en 6 grandes subgrupos: 1) labores domésticas (fuera o dentro de su hogar); 2) actividades administrativas (secretarias, mecanógrafas, etc.); 3) Obreras o trabajadoras manuales sin riesgo conocido de manejar productos teratogénicos, tóxicos o mutagénicos (vendedoras, mensajeras, etc.); 4) Actividades docentes (profesoras, niñeras, etc.); 5) Estudiantes; y 6) Policías, guardias de seguridad o militares.

Como era de esperar, el grupo ocupacional más frecuentemente encontrado fue el de labores domésticas con 1023 casos (86.8%), le siguieron en frecuencia el grupo de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

trabajadoras administrativas con 81 (6.9%), el de estudiantes con 45 (3.8%), el de las obreras sin riesgo aparente de exposición a productos teratogénicos, tóxicos o mutagénicos con 17 (1.4%), el de mujeres con actividades docentes con 12 (1.0%) y el de mujeres policías con 1 (0.1%). No se encontró ningún caso de mujeres que trabajaran como obreras o trabajadoras manuales con riesgo aparente de manejar productos teratogénicos, tóxicos o mutagénicos (campesinas, empleadas de artes gráficas, etc.), ni mujeres con actividades de tipo sanitario (médicos, enfermeras, etc.). No se encontró diferencia significativa en la ocupación materna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos.

6.3.3.3. ESCOLARIDAD MATERNA: En los 1179 casos fue posible obtener la escolaridad de la paciente. El grado de escolaridad fue dividido en cuatro grandes subgrupos: 1) Analfabetas o con 2 ó menos años cursados de primaria; 2) Con primaria completa o con 4 ó más años cursados de la misma; 3) Con estudios de secundaria y bachillerato aún cuando esta última no la hubiese terminado, o con una carrera técnica equivalente; y 4) Con estudios de licenciatura o más, aún cuando éstos no los hubiese terminado.

Con primaria completa o al menos 4 años cursados fue el grupo más frecuente con 757 casos (64.2%), seguido del de secundaria y/o bachillerato y/o carrera técnica con 342 (29%). Los grupos menos frecuentes fueron el de las pacientes analfabetas o con 2 ó menos años de primaria cursados con 50 casos (4.2%) y el de con estudios de licenciatura o más con 30 (2.5%).

No se encontró diferencia significativa en la escolaridad materna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos, como puede apreciarse en la Figura 27.

6.3.3.4. NÚMERO DE PAREJAS SEXUALES: Este dato se pudo obtener en 1175 pacientes. En 975 (83%), la paciente sólo había tenido una pareja durante su vida sexual activa, en 182 (15.5%) había tenido dos parejas sexuales, y en 18 (1.5%) había tenido tres o más parejas sexuales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

No se encontró diferencia significativa en el número de parejas sexuales en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos, como puede apreciarse en la Figura 28.

6.3.3.5. ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS:

6.3.3.5.1. Edad de la menarca: Este antecedente se obtuvo en 1174 pacientes. De ellas, 754 (64.2%) tuvieron su menarca entre 11 y 13 años de edad, 352 (30.0%) entre 14 y 16 años, 52 (4.4%) entre 8 y 10 años, y 16 (1.4%) entre 17 y 20 años. No se observó diferencia significativa en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos.

6.3.3.5.2. Ritmo menstrual: Este antecedente se obtuvo en 1178 pacientes. Fue considerado como regular, en tiempo y duración, en 1045 casos (88.7%) e irregular en 133 (11.3%). No se observó diferencia significativa en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos.

6.3.3.5.3. Edad de inicio de la vida sexual: Este dato sólo se pudo obtener en 1127 pacientes. La distribución general por grupos de edad fue la siguiente: 171 (15.2%) iniciaron su vida sexual a los 15 años de edad o menos, 712 (63.2%) entre 16 y 20 años, 196 (17.4%) entre 21 y 25 años, 39 (3.5%) entre 26 y 30 años, 6 (0.5%) entre 31 y 35 años, y 3 (0.2%) por arriba de 36 años. No se observó diferencia significativa en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos.

6.3.3.5.4. Número de gestaciones: De las 1179 pacientes el resultado fue el siguiente: en 325 (27.6%) era su primera gestación, es decir la correspondiente al aborto motivo de su atención; en 341 (28.9%) correspondía a su segunda gestación; en 237 (20.1%) era su tercera gestación; y 276 (23.4%) habían tenido cuatro o más gestaciones. Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos, se encontró una diferencia significativa en el grupo de sacos anembrionicos con respecto al grupo de conceptos normales (Chi cuadrada de 11.4 con $p = 0.05$), como puede observarse en la Figura 29.

6.3.3.5.5. Número de partos: De las 1179 pacientes, 537 (45.5%) no habían tenido ningún parto anterior por vía vaginal (sea porque fuera su primer embarazo, o porque

sus anteriores embarazos hubieran terminado en aborto o cesárea); en 268 casos (22.7%) habían tenido ya un parto anterior; 197 (16.7%) habían tenido dos partos, y 177 (15%) habían tenido tres o más partos anteriores. Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró una diferencia significativa.

6.3.3.5.6. Número de abortos: Del total de las pacientes, 946 (80.2%) era su primer aborto (sea porque fuera su primer embarazo, o porque sus anteriores embarazos hubieran terminado en parto o cesárea); en 171 casos (14.5%) habían tenido ya antes dos abortos (contiguos o no); 41 (3.5%) habían tenido tres abortos previos (contiguos o no), y 21 (1.8%) habían tenido cuatro o más abortos (contiguos o no). Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.5.7. Número de cesáreas: De las 1179 pacientes, 1005 (85.2%) nunca habían sido sometidas a operación cesárea (sea porque fuera su primer embarazo o porque sus anteriores embarazos hubieran terminado en parto); en 133 casos (11.3%) habían tenido alguna cesárea previa; y 41 (3.5%) habían tenido dos cesáreas previas. Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.5.8. Embarazos molares previos: Del total de pacientes, sólo se encontraron 3 casos con antecedentes de embarazos molares previos: dos correspondieron a conceptos normales y 1 a concepto anormal.

6.3.3.5.9. Mortinatos previos: De las 1179 pacientes, 1158 (98.2%) nunca habían tenido un mortinato (sea porque fuera su primer embarazo o porque sus embarazos anteriores hubieran terminado con feto vivo); 19 (1.6%) habían tenido un mortinato previo; y 2 (0.2%) habían tenido dos mortinatos previos. Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

6.3.3.6. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS Y NO PATOLÓGICOS:

6.3.3.6.1. Periodo intergenésico corto: Se consideró como periodo intergenésico corto cuando el lapso transcurrido entre la terminación del embarazo anterior de la paciente (por parto, cesárea o aborto) y el inicio de la gestación actual (que terminó en el aborto motivo de su atención) fue igual o menor a seis meses. Del total de pacientes, 325 eran primigestas y 854 multigestas. De esas 854 pacientes con dos o más embarazos, 110 (12.9%) tuvieron un periodo intergenésico corto.

En el grupo de conceptos normales, de las 487 pacientes, 365 habían tenido dos o más embarazos, encontrándose 42 (11.5%) con periodo intergenésico corto. En el grupo de conceptos anormales, 393 pacientes habían tenido dos o más gestaciones, observándose 53 (13.5%) con periodo intergenésico corto. En el grupo de sacos anembrionicos, 96 pacientes habían tenido dos o más embarazos, encontrándose que 15 (15.6%) habían tenido un periodo intergenésico corto. Al comparar estos tres grupos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.6.2. Dispositivo intrauterino presente (DIU): En 38 pacientes (3.2%) el embarazo ocurrió a pesar de tener un dispositivo intrauterino colocado. Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.6.3. Problemas reproductivos: En 53 casos (4.5%) se encontraron diversas alteraciones de tipo reproductivo:

• Aborto consecutivo	32 (2.7%)
• Aborto recurrente	9 (0.8%)
• Esterilidad primaria	3 (0.2%)
• Embarazo ectópico previo	5 (0.4%)
• Otros	4 (0.3%)

Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.6.4. Antecedentes familiares de malformaciones y/o retraso mental: En 20 pacientes (1.7%) se encontraron antecedentes de este tipo de problemas:

- Hijo malformado 11 (0.9%)
- Hijo con retraso mental 4 (0.3%)
- Familiar malformado 5 (0.4%)

Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.6.5. Otros: En 19 casos (1.6%) se encontraron una amplia variedad de antecedentes patológicos o potencialmente patológicos:

- Traumatismo durante el embarazo 5 (0.4%)
- Paciente Rh negativa 5 (0.4%)
- Prueba Torch positiva 3 (0.2%)
- Paciente con diagnóstico de papiloma 2 (0.2%)
- Paciente con diagnóstico de mastopatía 1 (0.1%)
- Inmunización durante el embarazo 1 (0.1%)
- Esplenectomía quirúrgica previa 1 (0.1%)
- Pareja drogadicta 1 (0.1%)

6.3.3.7. ENFERMEDADES MATERNAS INTERCURRENTES: Del total de pacientes, 353 (29.9%) tuvieron una o más enfermedades durante la gestación que concluyó en el aborto motivo de su atención.

- Infección cérvico-vaginal 178 (15.1%)
- Infección de vías urinarias 149 (12.6%)
- Anatómicas del aparato reproductor 27 (2.3%)
 - Miomatosis uterina: 12
 - Incompetencia cervical: 7
 - Quiste de ovario: 3
 - Ulcera de cérvix: 2
 - Placenta previa: 2
 - Sinequias uterinas: 1
- Enfermedad exantemática 6 (0.5%)
- Epilepsia 4 (0.3%)
- Diabetes 4 (0.3%)

• Oligohidramnios	3 (0.2%)
• Hipertensión arterial sistémica	3 (0.2%)
• Cardiopatía adquirida	3 (0.2%)
• Asma bronquial	3 (0.2%)
• Colitis amibiana	3 (0.2%)
• Preeclampsia	2 (0.2%)
• Hipertiroidismo	2 (0.2%)
• Lupus eritematoso	2 (0.2%)
• Nefropatía crónica	2 (0.2%)
• Cirugía abdominal	2 (0.2%)
• Otras	4 (0.3%)

Al comparar las diferentes enfermedades maternas en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.8. EXPOSICIÓN A AGENTES TERATOGENICOS: De las 1179 pacientes, sólo 101 (8.6%) estuvieron en contacto con algún agente potencialmente teratogénico durante su embarazo:

• Enfermedad exantemática	69 (5.8%)
• Medicamentos	15 (1.3%)
• Parotiditis	7 (0.6%)
• Hepatitis	4 (0.3%)
• Herpes Zoster	2 (0.2%)
• Rayos X	4 (0.3%)

Al comparar la exposición a los diferentes agentes potencialmente teratogénicos en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.9. TOXICOMANIAS:

6.3.3.9.1. Tabaquismo: Del total de casos, se encontraron 99 pacientes (8.4%) que consumían 5 ó más cigarrillos por día, y 78 (6.6%) con tabaquismo positivo dudoso en la veracidad de la información. Al comparar los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos no se encontró diferencia significativa.

6.3.3.9.2. Alcoholismo: De las 1179 pacientes, sólo 4 pacientes (0.3%) manifestaron haber ingerido alcohol en forma ocasional durante el embarazo.

6.3.3.9.3. Drogadicción: Ninguna paciente refirió ser adicta o haber consumida ningún tipo de droga antes o durante su embarazo.

6.3.3.10. REPORTE HISTOPATOLÓGICO ANEXOS: Del total de muestras enviadas al Servicio de Anatomía Patológica de los anexos embrionarios y/o restos óvulo-placentarios se recibieron 1008 reportes; los casos faltantes fueron debidos a insuficiencia de la muestra o a mal estado de las mismas para su valoración. De estas 1008 muestras, 584 (57.9%) fueron reportadas como normales y las restantes 424 (42.1%) como sugestivas de algún tipo de alteración:

- Signos de inflamación 199 (19.7%)
- Triploidia 176 (17.5%)
- Triploidia + Inflamación 46 (4.6%)
- Mola 3 (0.3%)

No se encontró diferencia significativa en el reporte histopatológico de los anexos embrionarios en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos, como puede observarse en la Figura 30.

7. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

7.1. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El presente estudio, realizado ininterrumpidamente entre el 1 de julio de 1989 y el 30 de junio de 1999 en el Hospital General "Dr. Manuel Gea González" de la ciudad de México, mostró que de los 6375 abortos espontáneos atendidos sólo en 1756 casos fue posible obtener el **saco amniocoriónico íntegro y/o un embrión o feto claramente identificable**, lo cual corresponde al 27.5% del total; es decir, sólo en 1 de cada 4 abortos espontáneos fue posible recuperar el saco gestacional y/o el embrión o feto para su valoración morfológica, obteniéndose en los casos restantes sólo fragmentos óvulo-placentarios, en los que si bien es posible valorar algunos aspectos de los anexos obtenidos, no permite establecer el estado de normalidad o anormalidad del embrión o feto, ni tampoco su edad morfológica alcanzada. Esta cifra fue similar a la reportada por Winter et al (1988) y ligeramente más baja que el 30.8% reportado por Canún et al, en 1990, en la misma institución, diferencia probablemente debida a los diferentes criterios de selección y exclusión utilizados por dichos autores en su estudio.

7.2. ANÁLISIS MORFOLÓGICO:

7.2.1. SACOS ANEMBRIÓNICOS. Se ha reportado en la literatura que los sacos anembrionicos o con embrión en desintegración son, entre los abortos espontáneos, el grupo más frecuente de anomalías cromosómicas (Rushton, 1978, 1981; Knowles, 1987), constituyendo alrededor del 50% de los casos de trisomía 16 y del 60% de las tetraploidias (Warburton et al, 1991). Algunos autores, en base a las características morfológicas del saco amniocoriónico y del embrión desorganizado encontrado en su interior, subclasifican a los sacos anembrionicos en varias categorías, reportando a su vez diferente, pero siempre alta frecuencia de anomalías cromosómicas asociadas (Kalousek, 1987; 1997).

De los 1756 abortos espontáneos en que se pudo estudiar morfológicamente al saco gestacional y/o embrión o feto, el 11.4% correspondió a sacos anembrionicos o con embrión desorganizado (Fig. 4), cifra también más baja que la señalada en la población mexicana por Canún et al (1990) y por Arredondo et al (1992), quienes reportaron

31.5% y 30.18%, respectivamente. Esta discrepancia podría deberse a los diferentes criterios para la selección, exclusión y valoración de los casos estudiados, más que a una diferencia real de la frecuencia en cada una de las series, ya que en nuestro estudio sólo consideramos en esta categoría aquéllos casos en que el saco gestacional estuviera intacto, es decir, sin ruptura ni rasgaduras por donde hubiera podido salirse el embrión o feto.

Es bien conocido que las alteraciones cromosómicas son más frecuentes en mujeres de edad avanzada, hecho ampliamente documentado en la trisomía 21 y la trisomía 18 (Drugan et al, 1999). En nuestros 201 casos de saco anembriónico, no observamos diferencia en el rango y la media de edad materna con respecto a los grupos de casos con embriones o fetos normales y anormales (Tabla VII), aunque un discreto aumento porcentual fue visto en el grupo de madres menores de 16 años (4.7% vs 2.2 y 1.7%, respectivamente) y en el de 41 ó más años (2% vs 0.8 y 1.3%, respectivamente) (Fig. 26), diferencia no significativa. Algo similar se apreció con la edad paterna, en donde se vio también un discreto aumento porcentual en el grupo de mayores de 46 años (4.3% vs 1.9 y 2.7%, respectivamente), diferencia no significativa (Fig. 24). Esto podría ser debido a que las alteraciones cromosómicas frecuentes en los sacos anembriónicos no sean predominantes ni de edad materna ni de edad paterna avanzada, aunque sería necesario ampliar la muestra para confirmar esto. Con nuestros resultados, no podemos descartar que la edad materna y/o paterna avanzada, combinada con otros factores, si podrían actuar como un factor de riesgo para desarrollar un saco anembriónico.

7.2.2. EMBRIONES Y FETOS. Al analizar un concepto obtenido de aborto espontáneo, son dos los problemas iniciales que hay que resolver: a) determinar la edad de dicho embrión o feto y b) determinar si éste es normal o anormal. Con respecto al primer problema, ya se señaló antes que un método simple para calcular la edad del embrión o feto es hacerlo a partir de la fecha de la última menstruación; sin embargo, este método es bastante impreciso ya que, por un lado, el recordar con precisión esa fecha para muchas pacientes es una tarea difícil e incluso imposible y, por otro lado, en el 100% de los casos de aborto espontáneo no se puede determinar el momento preciso en que el embrión o feto murió *in útero* y por tanto detuvo su crecimiento, pudiendo esto ocurrir momentos antes de su expulsión del claustro materno o días e incluso semanas

antes de ser abortado. Debido a todos estos problemas, el cálculo de la edad del concepto en los abortos espontáneos es obligado hacerlo en base a sus características morfológicas cuali-cuantitativas, determinando así la edad morfológica real que alcanzó el embrión o feto durante su desarrollo. El cálculo de la edad morfológica del concepto durante la etapa embrionaria se basa, fundamentalmente, en sus características cualitativas externas y, en forma secundaria, en el tamaño del embrión (England, 1983, García-Peláez, et al, 1993; Moore y Persaud, 1999). Por el contrario, durante la etapa fetal, son las características cuantitativas las que dan la pauta esencial para el cálculo de la edad del feto y las características cualitativas externas pasan a un lugar secundario, aunque deben de ser siempre tomadas en consideración (Streeter, 1920; Arteaga, et al, 1997; Herrera et al, 1997; Moore y Persaud, 1999). En nuestro estudio, la edad de los embriones y fetos fue determinada en base a sus características cuali-cuantitativas, lo que nos permitió precisar la edad que alcanzó el embrión o feto antes de morir.

De los 1555 embriones y fetos estudiados, 351 correspondieron a la etapa embrionaria (22.6%) y 1204 a la fetal (77.4%) (Tablas I y II). Esta relación resulta engañosa, ya que esto no significa que exista mayor cantidad de abortos en la etapa fetal que en la embrionaria, sino sólo que es más fácil que se pierda un embrión que un feto durante el proceso de aborto, dado el pequeño tamaño de los embriones que pueden confundirse con vellosidades, membranas e incluso coágulos que la paciente pierde durante el proceso de aborto previo a su atención hospitalaria. A pesar de lo antes señalado, lo que sí es un hecho es que la mayoría de los abortos espontáneos ocurren durante el primer trimestre de la gestación, como lo confirma el dato que 807 de nuestros casos (51.9%) correspondieron a embriones o fetos abortados en las primeras 13 semanas de gestación (Tabla I), pero, sin lugar a dudas, su incidencia verdadera debe ser bastante más alta que el 51.9% obtenido de nuestros datos, ya que a esta cifra habría que agregar todos aquéllos casos que se pierden en embarazos aún no reconocidos clínicamente - y que pasan como "menstruaciones retrasadas" - y todos aquéllos embriones de las primeras semanas que dada su pequeñez se pierden sin poder ser detectados para su análisis. Nuestros resultados sobre la alta frecuencia de aborto espontáneo encontrada en el primer trimestre está de acuerdo con lo reportado por otros autores (Arredondo et al, 1992).

Lo que si es un verdadero problema en muchos embriones y fetos obtenidos de aborto espontáneo es determinar si su morfología es normal o es anormal. Este problema puede ser debido a mutilación o mal estado de conservación (maceración, deformación postmortem, etc.), o al conocimiento poco preciso de las características normales y transitorias que el embrión y el feto tienen durante cada momento de su desarrollo. La mutilación o mal estado de conservación del embrión o feto es una característica innata de cada caso en particular, determinada por el traumatismo del proceso del aborto y/o del proceso de "atención médico-quirúrgica" del aborto, y/o del tiempo en que el embrión o feto muerto es retenido *in útero* antes de su expulsión; en nuestro estudio, el 13.7% de los embriones y el 4.4% de los fetos no pudieron ser valorados morfológicamente dado su estado de conservación (Tabla II). Sin lugar a dudas, el desconocimiento de las características normales del embrión o feto constituyen la causa más frecuente de error o duda diagnóstica en los abortos espontáneos, ya que desafortunadamente son pocos los médicos que dominan o al menos recuerdan aunque sea en forma vaga el qué y cuándo ocurren los cambios morfológicos que sufre el embrión o feto normal. Por ello, no sorprende el hecho de que existan grandes discrepancias a este respecto en las frecuencias totales y relativas de un centro a otro, ya que los criterios que se aplican en cada uno pueden ser muy diferentes (Carr, 1965; Nishimura et al, 1968; Boué et al, 1975; Nishimura y Okamoto, 1976; Carr y Gedeon, 1978; Hassold et al, 1980; Kajii et al, 1980; Rushton, 1981; Andrews et al, 1984; Byrne y Blanc, 1985; Byrne et al, 1985; Winter et al, 1988; Canún et al, 1990; Warburton et al, 1991; Arredondo et al, 1992; Opitz et al, 1997). En nuestro estudio, de los 1555 embriones y fetos estudiados 747 (48%) fueron considerados anormales o dismórficos (Tabla II); considerando sólo a los embriones, 202 de los 351 (57.5%) fueron dismórficos, mientras que en los fetos se encontraron 545 de los 1204 (45.3%), es decir, hubo una mayor frecuencia de dismorfias en la etapa embrionaria que en la fetal, cifra que probablemente sea aún mayor si consideramos aquellos casos con morfología normal pero con aberraciones cromosómicas (Warburton et al, 1991).

7.2.2.1. SEXO. Con respecto al sexo de los embriones y fetos abortados, dada la imposibilidad de determinarlo con precisión mediante estudio cromosómico, esto lo realizamos mediante el análisis cuidadoso de las características de los genitales externos.

Como es bien sabido, el desarrollo del aparato reproductor, incluyendo por supuesto los genitales externos, pasa por una etapa indiferenciada, la cual comprende hasta aproximadamente la 7ª semana post-fertilización, y a partir de este momento se inicia su diferenciación hacia uno u otro sexo (England, 1983; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000); entre la 8ª y 9ª semanas, ya es posible identificar los genitales externos en algunos embriones, aunque esto es la excepción más que la regla. De la 10ª semana en adelante, la identificación del sexo a través de las características de los órganos genitales externos es relativamente sencilla, y raros son aquéllos fetos que dificultan su diagnóstico (England, 1983; Herrera et al, 1997; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000).

En nuestro estudio fue posible determinar el sexo en 1121 de los 1555 casos, encontrándose un ligero predominio del sexo masculino sobre el femenino (583 vs 538) (Tabla I), diferencia no significativa; en 432 casos el sexo no pudo ser determinado debido a la edad o estado de conservación del embrión o feto, y en 2 no se pudo determinar el sexo debido a ambigüedad de genitales (Fig. 14 E) (Tabla I). Si analizamos sólo los conceptos dismórficos, se nota un claro incremento de los correspondientes a sexo aún no diferenciado, hecho atribuible a que en esta categoría hay un alto porcentaje de conceptos de la etapa embrionaria, pero no se aprecia predominio en los conceptos de ningún sexo (Fig. 22), como ha sido señalado en otras series (Arredondo et al, 1992) o en el grupo de recién nacidos (Jiménez-Balderas et al, 1985; Mutchinick et al, 1988).

7.2.2.2. DISMORFIAS. Tradicionalmente se ha considerado como **malformación congénita** a todo defecto estructural presente al momento del nacimiento, independientemente de cuándo, cómo y porqué se produjeron. En 1982, Spranger et al, denominaron "**errores de la morfogénesis**" a todos aquellos procesos que conducen a la forma y/o estructura anormal de un organismo o algunas de sus partes, proponiendo una clasificación orientada al mecanismo patogénico supuestamente responsable de dicho proceso anormal; dividieron los errores de la morfogénesis en 4 tipos: malformaciones, disrupciones, deformaciones y displasias (Spranger et al, 1982; Opitz et al, 1997). Consideran como **malformación** a "todo defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de una región anatómica, resultante de un proceso del desarrollo intrínsecamente anormal", es decir que el potencial de desarrollo del órgano o su

primordio era anormal. Por el contrario **disrupción** es considerada a "todo defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o una región anatómica resultante de la ruptura o interferencia extrínseca de un proceso de desarrollo originalmente normal". De igual manera, definen **deformación** como "toda aquélla alteración morfológica en la forma o posición de una estructura causada por fuerzas mecánicas". Por **displasia** consideran a la "organización anormal de células dentro de un tejido como resultante morfológica de las anomalías en el proceso de desarrollo". Aunque esta sistematización a primera vista parece ser muy útil, en la práctica puede ser imposible determinar a cuál de estas categorías corresponde una anomalía determinada, especialmente en los abortos y mortinatos en los que el estar el concepto muerto limita considerablemente el realizar estudios que pudieran ser determinantes para el esclarecimiento de a cuál categoría de error de la morfogénesis corresponde.

La clasificación de las dismorfias en los embriones y fetos obtenidos de aborto espontáneo es difícil, situación debida fundamentalmente a que en un alto porcentaje de los casos muestra características morfológicas muy abigarradas, y en muchos de ellos no se encuentra correspondencia con entidades nosológicas conocidas de la vida postnatal, por lo que la mayoría de los autores han clasificado a las dismorfias embrionarias y fetales en base a los aparatos o sistemas comprometidos (Nishimura y Okamoto, 1976; Winter et al, 1988; Arredondo et al, 1992; Opitz et al, 1997) o a las aberraciones cromosómicas detectadas (Carr, 1965; Boué et al, 1975; Carr y Gedeon, 1978; Byrne y Warburton, 1979; Hassold et al, 1980; Kajii et al, 1980; Rushton, 1981; Andrews et al, 1984; Byrne y Blanc, 1985; Byrne et al, 1985; Warburton et al, 1991; Kalousek, 1997).

Si bien existen numerosas publicaciones sobre malformaciones en abortos, son pocas las que permiten tener una visión panorámica de este problema (Nishimura et al, 1968; Nishimura y Okamoto, 1976, Winter et al, 1989), y en México sólo han sido publicados dos trabajos previos sobre malformaciones externas en abortos espontáneos (Canún et al, 1990; Arredondo et al, 1992).

Nishimura et al, en 1968, en su estudio realizado en Japón, encontraron que sólo el 1.15% de su muestra presentaba malformaciones y de estas la mitad correspondían a alteraciones del Sistema Nervioso Central (exencefalia, mielosquisis y ciclopiya), y el resto a alteraciones de las extremidades y a labio hendido. Aún considerando que estos

autores obtuvieron los embriones de embarazos con curso clínico aparentemente normal interrumpidos voluntariamente, llama la atención la baja frecuencia encontrada de malformaciones, contrastando en forma muy importante con nuestros resultados que muestran que el 58% de los embriones obtenidos de aborto espontáneo tienen algún tipo de dismorfia. El mismo autor (Nishimura y Okamoto, 1976) en su libro reportan cifras que se acercan más a lo encontrado por nosotros, ya que reportan una frecuencia de 26.3% de malformaciones externas e internas en 5,973 casos estudiados de aborto (algunos de aborto espontáneo y otros de aborto inducido), correspondiendo las malformaciones externas a una prevalencia de 42.1 x 1,000 abortos malformados.

Por su parte, Canún et al, en 1990, estudiaron las “malformaciones congénitas en diferentes etapas del desarrollo intrauterino”, reportando los resultados encontrados en 12,659 recién nacidos vivos, 208 óbitos y 263 abortos espontáneos, atendidos en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” de la Ciudad de México. Referente a lo encontrado en los abortos, encontraron que el 61.5% fueron anormales, y de ellos, el 40.8% fueron malformados y el 30.2% sacos anembrionicos; las malformaciones más frecuentes fueron las faciales, los defectos de cierre del tubo neural y las malformaciones en extremidades. Los resultados de estos autores, en términos generales, están de acuerdo con los nuestros, aunque encontramos algunas diferencias en la frecuencia de algunas variedades de defectos específicos, que serán comentadas más adelante, y que probablemente sean debidas a los diferentes criterios utilizados para valorar la normalidad o anormalidad del concepto y/o a la edad de los mismos, que hace suponer que la mayoría de la muestra de dichos autores correspondió a fetos y no a embriones, aunque este dato no es especificado en la publicación.

Con respecto a la publicación de Arredondo et al, en 1992, ellos centraron su estudio a las “malformaciones congénitas externas en abortos”, reportando los resultados encontrados en un “estudio retrospectivo” de 1650 conceptos obtenidos en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de Monterrey, N.L.; de esta muestra, solo fueron valorados 656 casos. Estos autores encontraron que el 14.48% presentaban malformaciones, cifra muy baja con respecto al trabajo de Canún et al, y al nuestro; con respecto a las variedades de las malformaciones, encontraron que las más frecuentes eran las que afectaban al Sistema Nervioso Central (anencefalia, raquisquisis, ciclopedia,

etc.), seguidas de los defectos de la pared abdominal y de las alteraciones de las extremidades. Esta baja frecuencia de malformaciones reportada por Arredondo et al, creemos sea debida a que fue un estudio retrospectivo, en el cual probablemente participaron diferentes observadores con criterios quizá no totalmente uniformes.

Nuestros casos los dividimos en dos grandes grupos: A) Embriones y fetos malformados y B) Embriones y fetos con alteraciones del crecimiento y desarrollo.

Como conceptos malformados fueron considerados todos aquéllos casos en los que existía una franca dismorfia, la cual no parecía ser debida o secundaria a fuerzas mecánicas ajenas al embrión o feto; el 99.5% de los embriones dismórficos y el 81.1% de los fetos dismórficos fueron incluidos en esta categoría (Tabla II). De los conceptos malformados de la etapa embrionaria, sólo el 26.9% pudo ser identificado y/o sugestivo de malformaciones conocidas de la etapa postnatal (malformaciones tipo 1 y 2), y el 73.1% restante, dada la complejidad de la malformación no pudo ser diagnosticado con precisión (malformaciones tipo 3) (Tabla III y IV). Por el contrario, de los conceptos malformados de la etapa fetal, el 53.6% correspondió a malformaciones tipo 1 y 2, y el 46.4% a malformaciones tipo 3 (Tabla III y V). Es evidente que entre más precoz es el aborto, las malformaciones son más complejas y/o difíciles de diagnosticar.

7.2.2.2.1. Malformaciones tipo 1 (Tablas III, IV y V)). Las más frecuentes fueron las fisuras faciales (completas o incompletas), tanto en la etapa embrionaria como en la fetal, constituyendo el 36.1% de todo este grupo de malformaciones; los defectos de cierre de la pared abdominal (gastrosquisis y onfalocele) y los defectos de las extremidades (polidactilia, sindactilia, pie equino varo, etc.) les siguieron en frecuencia (18.9% y 15.4%, respectivamente). Con frecuencia intermedia se encontraron los defectos de cierre del tubo neural, el encefalocele y la micrognatia (8.4%, 5.7% y 4.8%, respectivamente). Con frecuencia baja se encontró holoprosencefalia, displasia ectodérmica, hipospadia y ambigüedad de genitales (3.1%, 1.8%, 0.9% y 0.9%, respectivamente).

FISURAS FACIALES. Estas malformaciones son un problema importante de salud en los recién nacidos vivos, tanto por su frecuencia, como por el costo que su atención

representa (Anexo V, página 154). En nuestro País, Mutchinick et al (1988) en su estudio del RYVEMCE realizado en recién nacidos vivos y muertos, ubica al "labio hendido c/s paladar hendido" en el 8° lugar de frecuencia en los nacidos vivos malformados, con una prevalencia de $8.8 \times 10,000$, y en el 7° lugar de frecuencia en los nacidos muertos malformados, con una prevalencia de $11.4 \times 10,000$. Martínez-Frías (1989) en España, encontró que el labio hendido ocupaba el 12° lugar en frecuencia y al paladar hendido el 14°, con una prevalencia de 5.5 y $4.8 \times 10,000$ recién nacidos vivos, cifra que se eleva a 26.9 y $23.6 \times 1,000$ malformados.

En nuestra muestra en abortos espontáneos, las fisuras faciales fueron el tipo más frecuente de las malformaciones del tipo 1, constituyendo el 36.1% (Tabla III) y ocuparon el 3er lugar en frecuencia entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de $109.8 \times 1,000$ conceptos malformados y de $56.4 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). En los embriones se encontraron en el 23.9% de las malformaciones del tipo 1 detectadas (Tabla III, Fig. 6 A), con una prevalencia de $54.4 \times 1,000$ embriones dismórficos y de $36.3 \times 1,000$ embriones abortados espontáneamente (Tabla IV); en los fetos, las fisuras faciales correspondieron al 32.9% de las malformaciones del tipo 1 (Tabla III, Fig. 11 A,B), con una prevalencia de $130 \times 1,000$ fetos dismórficos y de $61.7 \times 1,000$ fetos abortados espontáneamente (Tabla V). Nuestros resultados difieren de lo reportado por Canún et al (1990), que reportan 33 casos de "malformaciones faciales" (sin especificar el tipo) en 66 conceptos malformados encontrados entre 167 valorables, lo que corresponde a una prevalencia de $500 \times 1,000$ conceptos anormales y a $197.6 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente. De igual manera, nuestros resultados también difieren de los datos publicados por Arredondo et al (1992), quienes refieren encontrar las malformaciones de los "procesos faciales" y de "labio y paladar" en 8 de 95 embriones y fetos anormales encontrados entre 656 casos valorables, lo que corresponde a una prevalencia de $84.2 \times 1,000$ conceptos malformados y $12.1 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente. En ninguno de los estudios antes referidos se hace mención de otros tipos de fisuras faciales. La alta frecuencia de fisuras faciales nos podría sugerir dos situaciones: la primera es considerar a estas malformaciones como únicas, las que se asocian a etiología multifactorial en recién nacidos, y las cuales ocupan uno de los primeros lugares de frecuencia y, debido a esto, es factible encontrarlas en conceptos

abortados espontáneamente; la otra posibilidad es que formen parte de alguna patología sindrómica, no reconocida, letal en la etapa perinatal.

DEFECTOS DE CIERRE DE LA PARED ABDOMINAL. Bajo este término se incluyen aquellas malformaciones de la pared abdominal que permiten la salida de la cavidad abdominal a parte de su contenido visceral, el cual puede estar o no en contacto directo con el exterior. En los recién nacidos, son tres los principales defectos de cierre de la pared abdominal: la gastrosquisis, el onfalocele y la hernia umbilical (Anexo V, página 151). Mutchinick et al (1988) en el estudio del RYVEMCE señala a la gastrosquisis y onfalocele con una prevalencia de $0.9 \times 10,000$ recién nacidos vivos malformados, y no reporta ningún caso entre los recién nacidos muertos, así como tampoco aparecen casos de hernia umbilical. Martínez-Frías (1989) en España, reporta sólo casos de onfalocele, con una prevalencia de $1.2 \times 10,000$ recién nacidos vivos, cifra que se eleva a $6.0 \times 1,000$ malformados.

En conjunto, los defectos de cierre de la pared abdominal, en nuestra muestra ocuparon el 2° lugar en frecuencia de las malformaciones del tipo 1, constituyendo el 18.9% (Tabla III), y ocuparon a su vez, el 5° lugar entre todas las dismorfías encontradas, con una prevalencia de $57.6 \times 1,000$ conceptos malformados y de $29.6 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Si analizamos sólo la etapa embrionaria, los defectos de cierre de la pared abdominal se encontraron con una frecuencia de 13.0% entre el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), ocupando el 3° lugar en frecuencia en éste, con una prevalencia de $29.7 \times 1,000$ embriones malformados y de $19.8 \times 1,000$ embriones abortados espontáneamente (Tabla IV). Su frecuencia de presentación aumentó considerablemente en la etapa fetal, en donde se observaron con una frecuencia de 20.4% en el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), ubicándose en el 2° lugar en frecuencia, con una prevalencia de $67.9 \times 1,000$ fetos malformados y de $32.1 \times 1,000$ fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V).

Entre los defectos de cierre de la pared abdominal la variedad más frecuente que encontramos fue la **gastrosquisis** (30 de los 43 casos) (Fig. 11 C), seguidos del **onfalocele** (12 casos) (Fig. 11 D); el último caso, correspondiente a un embrión de 8 semanas, presentó **dehiscencia de la musculatura de la pared abdominal** (Fig. 6 C).

Nuestros resultados difieren del trabajo de Canún et al (1990) quienes no señalan ningún caso en su casuística y de Arredondo et al (1992), con 15 defectos de la pared abdominal de 95 conceptos malformados encontrados entre 656 casos valorables, lo que corresponde a una prevalencia de 157.9 x 1,000 conceptos malformados y 22.8 conceptos valorables abortados espontáneamente.

DEFECTOS DE EXTREMIDADES. Son alteraciones frecuentes en su presentación en los recién nacidos, que si bien no comprometen la vida del niño, si le causan problemas funcionales y/o estéticos que limitan su función o su adaptación al medio o la sociedad. El término "defectos de las extremidades" engloba una amplísima variedad de alteraciones, que pueden involucran a las extremidades superiores, a las inferiores o a ambas, pudiendo presentarse solas o formando parte de complejos o síndromes (Anexo V, página 152). En los datos publicados por Mutchinick et al (1988) del estudio del RYVEMCE aparecen diferentes variedades de las anomalías de extremidades entre los 15 diagnósticos más frecuentes en los recién nacidos vivos y muertos, con una alta prevalencia en los recién nacidos malformados. Similar situación se encontró en el trabajo de Martínez Frías en España (1989), quedando las anomalías de los pies en el 2º lugar en frecuencia y la polidactilia en el 6º, con una prevalencia de 109.0 y 47.9 x 1,000 malformados, respectivamente.

En conjunto, en nuestra muestra correspondieron al 3º grupo de malformaciones del tipo 1 más frecuentes, constituyendo el 15.4% (Tabla III), ocupando a su vez el 6º lugar entre todas las dismorfias encontradas en nuestra casuística, con una prevalencia de 46.8 x 1,000 conceptos malformados y de 24.1 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Si analizamos sólo la etapa embrionaria, las alteraciones de las extremidades se encontraron con una baja frecuencia de 4.3% entre el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), ocupando el 6º lugar en frecuencia en éste, con una prevalencia de 9.9 x 1,000 embriones malformados y de 6.6 x 1,000 embriones abortados espontáneamente (Tabla IV). Su frecuencia de presentación aumentó considerablemente en la etapa fetal, en donde se observaron con una frecuencia de 18.2% en el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), ocupando el 3º lugar en frecuencia, con una prevalencia de 60.5 x 1,000 fetos malformados y de 28.7 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V).

De nuestros 35 casos, 33 afectaban a las extremidades inferiores, 6 a las extremidades superiores y en 4 la anomalía estaba presente en ambas (dos embriones y dos fetos) (Fig. 12); con mucho, la anomalía más frecuente fue el pie equinovaro uni o bilateral (Fig. 12 B). Como conjunto, nuestros resultados sobre las alteraciones de las extremidades difieren de lo reportado por Canún et al (1990), que reportan 9 casos de "malformaciones en extremidades" (sin especificar el tipo) en 66 conceptos malformados encontrados entre 167 valorables, lo que corresponde a una prevalencia de $136.4 \times 1,000$ conceptos anormales y a $53.9 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente. De igual manera, nuestros resultados también difieren de los datos publicados por Arredondo et al (1992), quienes refieren encontrar "alteraciones en miembros" en 18 de 95 embriones y fetos anormales encontrados entre 656 casos valorables, lo que corresponde a una prevalencia de $189.5 \times 1,000$ conceptos malformados y $27.4 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente.

DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL. Son considerados como anomalías importantes en el recién nacido, tanto por su frecuencia, como por la alta letalidad que tienen durante el periodo postnatal inmediato. Los principales defectos de cierre del tubo neural son la anencefalia y la espina bífida (Anexo V, página 152). Mutchinick et al (1988) en su estudio del RYVEMCE describe a la anencefalia en el 11° lugar en frecuencia en los recién nacidos vivos y en el 1° lugar en los nacidos muertos, con una prevalencia de 3.6 y $650.2 \times 10,000$, respectivamente, con una relación masculino:femenino de aproximadamente 1:2.5; con respecto a la espina bífida, ésta la ubica en el 6° lugar en los recién nacidos vivos y en el 3° lugar en los nacidos muertos, con una prevalencia de 10.5 y $43.5 \times 10,000$, respectivamente. Martínez-Frías (1989) en España, encontró que la anencefalia ocupaba el 16° lugar en frecuencia y la espina bífida el 15°, con una prevalencia de 2.8 y $4.1 \times 10,000$ recién nacidos vivos, cifra que se eleva a 13.8 y $20.5 \times 1,000$ malformados.

En conjunto, la anencefalia y la espina bífida, en nuestra casuística correspondieron al 4° grupo de malformaciones del tipo 1, constituyendo el 8.4% (Tabla III), ocupando a su vez el 10° lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de $25.4 \times 1,000$ conceptos malformados y de $13.1 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Si analizamos sólo la etapa embrionaria, los defectos de

cierre del tubo neural se encontraron con una frecuencia de 17.4% entre el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), ocupando el 2° lugar en frecuencia en éste, con una prevalencia de 39.6 x 1,000 embriones malformados y de 26.4 x 1,000 embriones abortados espontáneamente (Tabla IV). En la etapa fetal, la frecuencia fue de 6.1% en el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), ocupando el 4° lugar en frecuencia, con una prevalencia de 20.2 x 1,000 fetos malformados y de 9.5 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V).

De nuestros 19 casos (Fig. 13), 10 correspondieron a anencefalia con raquisquis de extensión variable (2 de ellas hasta nivel lumbar), 1 a anencefalia con iniencefalia y raquisquis hasta nivel lumbar, 4 (todos de la etapa embrionaria) con mielosquis total, y 4 a espina bífida oculta. Nuestros resultados difieren de los de Canún et al (1990), quienes encontraron en su estudio 10 casos de defectos de cierre del tubo neural en 66 conceptos malformados encontrados entre 167 valorables, lo que corresponde a una prevalencia de 151.5 x 1,000 conceptos anormales y a 59.9 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente. De igual manera, nuestros resultados también difieren de los datos publicados por Arredondo et al (1992), quienes refieren encontrar malformaciones "Sistema Nervioso Central" en 14 de 95 embriones y fetos anormales encontrados entre 656 casos valorables, lo que corresponde a una prevalencia de 147.4 x 1,000 conceptos malformados y 21.3 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente, aunque estos autores incluyeron seguramente no sólo los casos de anencefalia y espina bífida sino también otros defectos del Sistema Nervioso Central.

ENCEFALOCELE. Es una herniación del cerebro que se presenta con relativa frecuencia en los recién nacidos, con una alta letalidad (Anexo V, página 154). Mutchinick et al (1988) en su estudio del RYVEMCE ubica al encefalocele en el 17° lugar en frecuencia en los recién nacidos vivos y en el 5° lugar en los nacidos muertos, con una prevalencia de 1.5 y 20.8 x 10,000, respectivamente, con un ligero predominio del sexo femenino. Martínez-Frías (1989) en España, encontró al encefalocele en el 30° lugar en frecuencia, con una prevalencia de 1.1 x 10,000 recién nacidos vivos, cifra que se eleva a 5.4 x 1,000 malformados.

En nuestra estudio, encontramos 13 casos de encefalocele, correspondiendo al 5° tipo de malformaciones del tipo 1, con el 5.7% (Tabla III), ocupando a su vez el 11° lugar entre

todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de 17.4 x 1,000 conceptos malformados y de 8.9 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI); la ubicación más frecuente de este defecto fue a nivel occipital (5) (Fig. 6 B) y parieto-occipital (5), y los casos restantes a nivel frontal (3). Si analizamos sólo la etapa embrionaria, el encefalocele ocupó junto con las fisuras faciales el 1^{er} lugar en frecuencia de las malformaciones del tipo 1 (Tabla III), con el 23.9%, con una prevalencia de 54.4 x 1,000 embriones malformados y de 36.3 x 1,000 embriones abortados espontáneamente (Tabla IV). En la etapa fetal, la frecuencia fue de 1.1% en el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), con una prevalencia de 3.7 x 1,000 fetos malformados y de 1.7 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V). El encefalocele no aparece en la casuística de Canún et al (1990) ni de Arredondo et al (1992), quizá porque estos autores incluyeron a estos defectos junto con otros grupos de defectos del Sistema Nervioso Central.

MICROGNATIA. Este defecto puede ser considerado como un defecto leve que si bien afecta estéticamente la simetría facial, sólo en casos extremos puede comprometer la función y por ende la vida del individuo (Anexo V, página 155). Como defecto aislado se reporta con baja frecuencia. y generalmente acompaña a síndromes o complejos polimalformativos. Mutchinick et al (1988) no la encontraron entre los 20 diagnósticos más frecuentes, pero si Martínez-Frías (1989) en España, que la ubica en el 13^o lugar, con una prevalencia de 5.3 x 10,000 recién nacidos vivos, cifra que se eleva a 26.1 x 1,000 malformados.

En nuestra muestra, la micrognatia la encontramos en 11 casos, todos correspondientes a la etapa fetal, correspondiendo al 4^o tipo de malformaciones del tipo 1, con el 6.1% (Tabla III), ocupando a su vez el 12^o lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de 14.7 x 1,000 conceptos malformados y de 7.6 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). La micrognatia no aparece en la casuística de Canún et al (1990) ni de Arredondo et al (1992), quizá porque estos autores incluyeron a este defecto junto con otros grupos de defectos cráneo-faciales.

HOLOPROSENCEFALIA. La holoprosencefalia es un defecto grave en la formación de los hemisferios cerebrales y sus correspondientes ventrículos, que producen

alteraciones externas que pueden ser fácilmente identificables tales como la ciclopia y la presencia de probosis (Anexo V, página 155). En el estudio del RYVEMCE (Mutchinick, 1988) y en el de Martínez-Frías (1989) no aparecen casos de holoprosencefalia entre las malformaciones listadas ni en los recién nacidos vivos, ni en los nacidos muertos.

En nuestra muestra, la holoprosencefalia la encontramos en el 3.1% de las malformaciones del tipo 1, ocupando el 7° lugar en frecuencia de las malformaciones del tipo 1, ocupando a su vez el 13° lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de 9.4 x 1,000 conceptos malformados y de 4.8 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Si analizamos sólo la etapa embrionaria, la holoprosencefalia (Figs. 6 D y 14 A) ocupó el 4° lugar en frecuencia de las malformaciones del tipo 1 (Tabla III), con el 10.9%, con una prevalencia de 24.7 x 1,000 embriones malformados y de 16.5 x 1,000 embriones abortados espontáneamente (Tabla IV). En la etapa fetal, la frecuencia fue de 1.1% en el grupo de malformaciones del tipo 1 (Tabla III), con una prevalencia de 3.7 x 1,000 fetos malformados y de 1.7 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V). La holoprosencefalia no aparece en la casuística de Canún et al (1990) ni de Arredondo et al (1992), quizá porque estos autores incluyeron a estos defectos junto con otros grupos de defectos del Sistema Nervioso Central.

DISPLASIA ECTODÉRMICA. La displasia ectodérmica es un trastorno raro del desarrollo de la epidermis y sus anexos, que pueden ser de diferentes tipos, algunos letales durante la vida prenatal (Anexo V, página 153). Ninguno de los tipos de displasia ectodérmica aparece en el estudio del RYVEMCE (Mutchinick, 1988), ni en el de Martínez-Frías (1989).

En nuestro estudio, encontramos 4 casos compatibles con displasia ectodérmica (Tabla III), ocupando a el 14° lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de 5.3 x 1,000 conceptos malformados y de 2.7 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Las displasias ectodérmicas no aparecen en la casuística de Canún et al (1990) ni de Arredondo et al (1992).

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOSPADIA. Son defectos del aparato genital masculino, que se caracteriza por una posición anormal del orificio uretral externo, el cual puede apreciarse en la cara ventral del glande del pene o en la superficie ventral del cuerpo del pene (Anexo V, página 154). Mutchinick (1988) en su estudio del RYVEMCE reporta a la hipospadía con una prevalencia de $2.8 \times 10,000$ recién nacidos vivos, mientras que Martínez-Frías (1989) en España, lo reporta en el 3° lugar en frecuencia, con una prevalencia de $18.4 \times 10,000$ recién nacidos vivos, cifra que se eleva a $91.0 \times 1,000$ malformados.

En nuestro estudio, la hipospadía la encontramos en 2 casos, correspondientes al 0.9% de las malformaciones del tipo 1, ocupando el 9° lugar en frecuencia de las malformaciones del tipo 1 (Tabla III), y el 16° lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de $2.7 \times 1,000$ conceptos malformados y de $1.4 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI); los dos casos encontrados en nuestra muestra correspondieron a la etapa fetal (Fig. 14 D) (Tabla V). Esta malformación no aparece en la casuística de Canún et al (1990) ni de Arredondo et al (1992).

AMBIGÜEDAD DE GENITALES. Trastornos raros de la diferenciación sexual, caracterizados por la presencia de unos genitales externos anormales, cuya morfología no corresponde exactamente ni a genitales masculinos ni a femeninos, debido a la presencia de un tubérculo genital muy grande y de hipoplasia de los pliegues urogenitales (Anexo V, página 151). Mutchinick (1988) en su estudio del RYVEMCE reporta al parecer a estas malformaciones como "intersexo", con una prevalencia de $0.16 \times 1,000$ recién nacidos vivos malformados, y de $3.97 \times 1,000$ nacidos muertos malformados. Por su parte, Martínez-Frías en España (1989), no reporta ningún caso entre sus 30 defectos más frecuentes encontrados.

En nuestro estudio encontramos en 2 casos con ambigüedad de genitales, lo que corresponde al 0.9% de las malformaciones del tipo 1 (Tabla III), ocupando el 9° lugar en frecuencia de estas malformaciones, y el 16° lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de $2.7 \times 1,000$ conceptos malformados y de $1.4 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI); ambos casos correspondieron a la etapa fetal (Fig. 14 E) (Tabla V). Esta malformación no aparece en la casuística de Canún et al (1990) ni de Arredondo et al (1992).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.2.2.2.2. Malformaciones tipo 2 (Tablas III, IV y V)). Las malformaciones múltiples sugestivas de entidades sindrómicas conocidas postnatales fueron las menos frecuentes, constituyendo sólo el 9.9% del total de las malformaciones. En la literatura no existe información que permita conocer la frecuencia relativa de las diferentes variedades de estos complejos sindrómicos en abortos espontáneos, como lo demuestra el hecho de que en las dos únicas series realizadas en nuestro País (Canún et al, 1990; Arredondo et al, 1992), no se menciona ningún caso de ninguna alteración sindrómica, ni siquiera del fenotipo "Turner" que es tan llamativo y frecuente. En nuestra casuística, los diagnósticos más comunes, con mucha diferencia, fueron los casos sugestivos de displasia ósea (22) y de Síndrome de Turner (20). Con mucho menor frecuencia se encontraron defectos de la línea media (3), Síndrome de Edwards (3), Síndrome de Noonan (2), Síndrome de Treacher Collins (2) y Síndrome de Apert (2). Con frecuencia mínima, es decir de un caso cada uno, se encontraron conceptos sugestivos de Síndrome de Down, Síndrome de Neu Laxova, Síndrome de Nager, complejo de Pierre Robin, microsomía cráneo-facial, Síndrome de Maffucci, displasia cráneo-fronto-nasal, Síndrome de Charpentier, espectro facioauriculovertebral y Síndrome de Prune Belly.

DISPLASIA ESQUELÉTICA. Las displasias esqueléticas son un amplio y heterogéneo grupo de malformaciones, cuyo común denominador es la afección del sistema esquelético del individuo, algunas de ellas letales durante la etapa prenatal (Anexo V, página 153). Llama la atención que en las casuísticas reportadas por Mutchinick et al (1988) en su estudio del RYVEMCE y por Martínez-Frias en España (1989) no se reporta ningún caso de estas alteraciones, ni en los recién nacidos vivos ni en los nacidos muertos.

Las displasias esqueléticas en nuestro material lo encontramos en 22 casos, en los cuales el diagnóstico fue sospechado en base a las características morfológicas del concepto (hidrops y/o acortamiento de extremidades y/o facies atípica, etc.), lo cual motivó se les tomara una radiografía postmortem en A-P y lateral, y ultrasonografía postmortem; finalmente, se extrajo uno de los fémures del feto, el cual se procesó para estudio histopatológico para tratar de precisar el tipo de displasia ósea presente. Del total de fetos con displasia esquelética, en el 50% no se pudo precisar el tipo de displasia debido a que las características histopatológicas que se encontraron, indudablemente anormales,

no encajaron con la descripción de ninguna de las variedades de displasia esqueléticas conocidas. En el 23.3% de los casos, sus características histopatológicas fueron compatibles con displasia ósea tanatofórica (Fig. 15), en el 18.2% fueron compatibles con acondrogénesis y en 4.5% con hipoacondrogénesis. En conjunto, las displasias esqueléticas en nuestra casuística correspondieron al 1º grupo de malformaciones del tipo 2, constituyendo el 34.4% (Tabla III), ocupando a su vez el 7º lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de 29.4 x 1,000 conceptos malformados y de 15.1 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Todos los casos fueron de la etapa fetal, ocupando también el 1º lugar en frecuencia 39.3% en el grupo de malformaciones del tipo 2 (Tabla III), con una prevalencia de 40.4 x 1,000 fetos malformados y de 19.1 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V).

SÍNDROME DE TURNER. El síndrome de Turner es una anomalía de origen cromosómico relativamente frecuente, en la cual falta uno de los cromosomas sexuales, teniendo una fórmula cromosómica 44,X0, dando lugar a un fenotipo femenino muy característico tanto en la etapa prenatal como en la postnatal. Internamente hay alteración del aparato reproductor y frecuentemente cursan con anomalías cardíacas y renales (Anexo V, página 157). En el estudio del RYVEMCE realizado por Mutchinick et al (1988) y en el de Martínez-Frías en España (1989) no se reporta ningún caso ni en nacidos vivos ni en nacidos muertos.

De las cromosomopatías que se pueden encontrar en los embriones y fetos abortados espontáneamente, este Síndrome es sin lugar a dudas el que produce alteraciones morfológicas más constantes (hidrops, higroma quístico cervical y edema de extremidades), aunque no exclusivas, lo que facilita sospechar su diagnóstico, el cual para poder integrar el síndrome como tal, ha de corroborarse mediante estudio citogenético u otra técnica equivalente que permita asegurar la monosomía X (Keeling, 1987; Seller y Bobrow, 1987; Winter, 1988; Warburton et al, 1991; Machin, 1997; Gilbert-Barness, 1997). En nuestros casos, todos los fetos mostraron hidrops generalizado, higroma quístico cervical, micrognatia, edema de extremidades superiores e inferiores e hipoplasia del cordón umbilical; en algunos casos se apreció también pabellones auriculares displásicos, nariz aplanada y aparente acortamiento de huesos

largos (Fig. 16 A, B, C). El embrión sugestivo de síndrome de Turner mostraba el higroma quístico cervical e hipoplasia del cordón umbilical (Fig. 8 A). Ante la imposibilidad de realizar estudios de laboratorio que confirmaran la alteración cromosómica, nosotros realizamos estudio necrópsico de los casos fetales, el cual mostró en todos ellos patología interna compatible con este síndrome (hipoplasia segmentaria del arco aórtico y riñón en herradura, fundamentalmente) (Fig. 16 D, E); el embrión sugestivo de este síndrome no fue autopsiado dado su tamaño y la no existencia de tablas somatométricas de las estructuras internas que permitieran valorar adecuadamente las estructuras internas. En conjunto, los 20 casos sugestivos de Síndrome de Turner correspondieron al 2º lugar entre las malformaciones del tipo 2, constituyendo el 31.2% (Tabla III), ocupando a su vez el 9º lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia de 26.8 x 1,000 conceptos malformados y de 13.7 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). En la etapa fetal, los 19 casos ocuparon el 2º lugar en frecuencia (33.9%) en el grupo de malformaciones del tipo 2 (Tabla III), con una prevalencia de 34.9 x 1,000 fetos malformados y de 16.5 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V).

DEFECTO DE LÍNEA MEDIA. Complejo de alteraciones que involucra los miembros y estructuras de la línea media, cuyo común denominador es la extrofia del contenido torácico y/o abdominal, las cuales pueden presentar diferentes alteraciones, asociadas a anomalías de los miembros y defectos de cierre del tubo neural (Anexo V, página 153). En el estudio de RYVEMCE de Mutchinick et al (1988) y en el de Martínez-Frías en España (1989) no reportan ningún caso encontrado ni en recién nacidos vivos, ni en nacidos muertos.

En nuestra muestra, encontramos tres casos correspondientes a estos defectos, todos de la etapa embrionaria, lo que nos habla de su severidad (Fig. 7). Los tres casos mostraban anomalías de rotación de las extremidades superiores, ectopia cordis e hipodesarrollo del extremo caudal del embrión; dos de ellos mostraban además un defecto de cierre total del tubo neural y exencefalia (Fig. 7 A, B) y el otro exencefalia y espina bífida abierta a nivel lumbar (Fig. 7 C, D).

SÍNDROME DE EDWARDS. Es una alteración cromosómica producida por una trisomía del cromosoma 18, que da un cuadro amplio en su variedad (más de 100 alteraciones posibles descritas) (Anexo V, página 156). En el estudio de RYVEMCE de Mutchinick et al (1988) y en el de Martínez-Frías en España (1989) no reportan ningún caso encontrado ni en recién nacidos vivos, ni en nacidos muertos.

Nuestros tres casos, de 10, 13 y 17 semanas, dos del sexo femenino y uno del sexo masculino, mostraron alteraciones faciales (turricefalia, boca pequeña, hipoplasia máxilo-mandibular, pabellones auriculares de implantación baja, etc.), de extremidades superiores e inferiores (dedos de las manos sobrepuestos, calcáneo prominente, etc.) e hipoplasia de la cintura pélvica, compatibles con este síndrome. No se realizó estudio cromosómico ni necrópsico en ninguno de estos casos.

SÍNDROME DE NOONAN. Síndrome genético autosómico dominante, que puede afectar a ambos sexos y con fenotipo parecido al del Síndrome de Turner; se asocian con frecuencia a cardiopatía congénita (Anexo V, página 157). En el estudio de RYVEMCE de Mutchinick et al (1988) y en el de Martínez-Frías en España (1989) no reportan ningún caso encontrado ni en recién nacidos vivos, ni en nacidos muertos.

En nuestra muestra encontramos dos casos, ambos de la etapa fetal, uno del sexo masculino y otro del sexo femenino, ocupando el 16º lugar en frecuencia entre todas las dismorfias encontradas (Tablas III, V y VI). Los dos fetos mostraron edema generalizado, gran higroma cervical (Fig. 17 A, B) y cardiopatía del tipo de estenosis pulmonar, y uno de ellos con una comunicación interventricular asociada (Fig. 17 D). El feto femenino, tenía además labio hendido derecho y genitales externos atípicos (Fig. 17 A, C).

SÍNDROME DE TREACHER COLLINS. Es un padecimiento genético autosómico dominante, con penetrancia de casi el cien por ciento. Las manifestaciones principales que presenta son a nivel mandíbulo-facial (Anexo V, página 157). En el estudio de RYVEMCE de Mutchinick et al (1988) y en el de Martínez-Frías en España (1989) no reportan ningún caso encontrado ni en recién nacidos vivos, ni en nacidos muertos.

En nuestro estudio, detectamos dos casos compatibles con este diagnóstico, uno correspondiente a la etapa embrionaria y el otro a la fetal. El embrión, de 8 semanas,

mostraba orientación antimongoloide de las hendiduras palpebrales, coloboma de párpados e hipoplasia máxilo-mandibular (Fig. 8 B). El feto, masculino de 18 semanas, mostraba un gran coloboma de párpados y la hipoplasia máxilo-mandibular.

SÍNDROME DE APERT. Es también un padecimiento genético autosómico dominante. Se caracteriza por acrocéfalo-sindactilia y suele cursar con retraso mental (Anexo V, página 155). En el estudio de RYVEMCE de Mutchinick et al (1988) y en el de Martínez-Frías en España (1989) no reportan ningún caso encontrado ni en recién nacidos vivos, ni en nacidos muertos.

En nuestro estudio, detectamos también dos casos sugestivos de este Síndrome, uno era un embrión de 8 semanas (Fig. 8 D, E) y el otro un feto de 9 semanas de sexo aún no diferenciado. Ambos mostraron cráneo turricefalo, pabellones auriculares bajos y posteriores y sindactilia de las cuatro extremidades, las cuales además presentaban flexiones y rotaciones anormales. Las edades maternas de estos dos casos fueron 19 y 38 años, y sólo pudimos obtener la edad paterna de uno de ellos, que fue de 35 años.

SÍNDROME DE DOWN. Es la alteración cromosómica más frecuente en los recién nacidos, producida por una trisomía del cromosoma 21; cursa con retraso mental y rasgos morfológicos muy característicos y su diagnóstico clínico es generalmente fácil de realizar desde el momento del nacimiento (Anexo V, página 156). Mutchinick (1988) en su estudio del RYVEMCE encontró el Síndrome de Down con una frecuencia alta, que lo colocó en 3º y 4º lugar en los recién nacidos vivos y muertos, con una prevalencia de 13.3 y 22.7 x 10,000. De igual manera, Martínez-Frías en España (1989) encontraron a este síndrome en el 4º lugar en frecuencia, con una prevalencia de 14.8 x 10,000 nacidos vivos y de 73.2 x 1,000 malformados.

A diferencia de la facilidad de su diagnóstico en los recién nacidos vivos, llama la atención de que a pesar de la alta frecuencia que se supone debe haber también de Síndrome de Down en la etapa prenatal, en nuestra muestra sólo pudimos detectar un posible caso, lo cual creemos puede ser debido a la variabilidad que el fenotipo de este síndrome presenta durante la etapa prenatal, como ha sido perfectamente documentado por Warburton et al (1991), variabilidad que va desde un fenotipo totalmente normal para la edad gestacional hasta alteraciones tales como encefalocele y labio hendido;

como rasgo mas característico se ha sugerido que la mayoría de los fetos afectados de trisomía 21 muestran acortamiento de extremidades superiores e inferiores (Benacerraf et al, 1987; Warburton et al, 1991), aunque su utilidad como método de diagnóstico clínico es dudoso (Peters, 1989). Nuestro caso correspondió a un feto masculino de 20 semanas, que mostraba braquicefalia, fisuras palpebrales pequeñas y con orientación mongoloide, nariz pequeña, puente nasal deprimido, macroglosia, pliegues palmares únicos y probable polidactilia oculta en el pie derecho (Fig. 18); la madre tenía 25 años.

7.2.2.2.3. Malformaciones tipo 3 (Tablas III, IV y V). Este grupo de malformaciones, con mucha diferencia el más frecuente (54.7% entre los tres tipos), refleja nuestro desconocimiento de la dismorfología prenatal, ya que si bien podemos determinar que son conceptos anormales, no podemos dar un diagnóstico preciso que nos permita dar un asesoramiento genético apropiado a los padres, ya que desconocemos su frecuencia, forma de herencia, riesgo de recurrencia, etc. En una palabra, reflejan la ignorancia que la ciencia actual tiene en este campo. Esto puede ser debido fundamentalmente a dos causas: 1) la patología conocida en el recién nacido es el resultado de una serie de cambios y adaptaciones que tiene el feto durante su etapa prenatal, proceso del cual sólo se está viendo el resultado final, pero no los pasos intermedios, es decir, en los abortos espontáneos la dismorfología está aún "inmadura" y por tanto podemos no reconocerla cuando el feto abandona el claustro materno; y 2) porque probablemente muchas de las dismorfias encontradas en los abortos espontáneos corresponden a alteraciones muy graves, que no dejan avanzar demasiado el desarrollo embrionario y fetal, síndromes letales que provocan la muerte del concepto en etapas muy precoces. Las malformaciones del tipo 3 fueron notoriamente más frecuentes en la etapa embrionaria que en la fetal, constituyendo el 73.1% y 46.4%, respectivamente de todas las malformaciones (Tabla III). Dada la diversidad y complejidad de estos defectos, fueron sólo divididos en dos grandes grupos: 1) aquellas que afectaban dos o más regiones del concepto, pudiendo o no estar involucrado el segmento cráneo-facial, y 2) aquellas que afectaban exclusivamente el segmento cráneo-facial.

MALFORMACIONES MÚLTIPLES NO IDENTIFICABLES. Fueron las más frecuentes entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia total de 334.7 x

1,000 conceptos malformados y de 171.9 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Si analizamos sólo la etapa embrionaria, su prevalencia fue aún más alta, con 544.5 x 1,000 embriones malformados y 363.0 x 1,000 embriones valorables abortados espontáneamente (Tabla IV) (Figs. 9 y 10), mientras que en la etapa fetal la prevalencia fue menor, de 256.9 x 1,000 fetos malformados y de 121.6 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Figs. 19 y 20). En este grupo de malformaciones no se encontró diferencia de la distribución etaria se los conceptos, ni de la madre, ni del padre, con respecto a los otros tipos de dismorfias y a los conceptos normales.

MALFORMACIONES CRÁNEO-FACIALES NO IDENTIFICABLES. Dentro de las malformaciones del tipo 3 fueron las menos frecuentes, pero ocuparon el 2º lugar entre todas las dismorfias encontradas, con una prevalencia total de 136.5 x 1,000 conceptos malformados y de 70.1 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Si analizamos sólo la etapa embrionaria, su prevalencia fue de 183.2 x 1,000 embriones malformados y 122.1 x 1,000 embriones valorables abortados espontáneamente (Tabla IV), mientras que en la etapa fetal la prevalencia fue menor, de 119.3 x 1,000 fetos malformados y de 56.5 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente. En este grupo de malformaciones tampoco se encontró diferencia de la distribución etaria se los conceptos, ni de la madre, ni del padre, con respecto a los otros tipos de dismorfias y a los conceptos normales.

Lo que si se encontró en este grupo de malformaciones, fueron dos grupos de embriones y fetos de morfología no identificable con entidades conocidas de la vida postnatal, pero si muy semejantes entre sí, que nos obliga a pensar que corresponden a una misma patología, probablemente síndromes letales no descritos hasta ahora. El primer grupo estuvo conformado por 5 embriones, todos entre los estadios 12 a 15 (4ª y 5ª semanas), que afectaba las vesículas encefálicas, los procesos faciales y los arcos branquiales, que daban a estos embriones un aspecto peculiar, como la cabeza de un "tiburón" (Fig. 10 A-E). Dicha morfología no volvió a observarse en conceptos de mayor edad (ni embriones ni fetos), por lo que creemos que las alteraciones que presentan son incompatibles con su desarrollo más allá de esta edad. Al revisar los Atlas de Dismorfología Humana existentes, encontramos un caso morfológicamente similar publicado por Warburton et

al, en 1991 (página 73), en el que su estudio citogenético reveló trisomía del cromosoma 14 (Compare F con A-E en Fig. 10); si nuestros cinco casos corresponden o no a esta alteración cromosómica es algo que estamos intentando dilucidar y esperamos en breve poder tener la respuesta. La edad materna de esos cinco casos varió de 24 a 27 años, con una media de 25.6 años; no se encontró ningún antecedente común de todos los explorados maternos y paternos.

El segundo grupo estuvo integrado por 7 embriones y 15 fetos, todos entre 8 y 13 semanas, cuya afección principal era a nivel cráneo-facial, observándose en todos protrusión del tercio inferior de la cara, cráneo turricéfalo y aparente zona de debilidad o fragilidad a nivel del puente nasal, que provocaba o al menos facilitaba la ruptura de los tejidos blandos y óseos a ese nivel en la mayoría de los conceptos (Fig. 20); esta morfología no se observó ni en embriones más pequeños de 8 semanas, ni en fetos mayores de 13 semanas, por lo que, como en el grupo anterior, pensamos que las alteraciones que presentan sean incompatibles con su desarrollo más allá de esta edad. Nos queda la interrogante de la presencia o no de alteraciones internas, ya que aún no se han autopsiado estos fetos. La edad materna de nuestros 22 casos varió de 15 a 41 años, con una media de 23.9 años; no se encontró ningún antecedente común de todos los explorados maternos y paternos.

7.2.2.2.4. Alteraciones del crecimiento y desarrollo (Tablas II, IV y V)). Como conceptos con alteraciones del crecimiento y desarrollo fueron considerados todos aquéllos casos en los cuales la dismorfia era debida o secundaria a fuerzas mecánicas ajenas al mismo. Sólo se encontró un caso correspondiente a la etapa embrionaria y 103 a la etapa fetal (Tabla II). Como antes mencionado, estos conceptos fueron divididos en tres categorías: complejos deformativos, complejos disruptivos umbilicales y complejos disruptivos amnióticos.

COMPLEJOS DEFORMATIVOS. Como ya antes definido, se consideraron como complejos deformativos aquellos casos que mostraban alteración en la forma de las estructuras externas del concepto causadas por una fuerza mecánica externa, pero que no parecían haberse producido después de la muerte fetal (ni en el útero ni fuera de este), ni tampoco que parecieran corresponder a una malformación (Spranger et al, 1982;

Salvador y Carrera, 1995; Opitz y Wilson, 1997; Van Allen, 1997); el ejemplo más conocido es el complejo deformativo producido por oligohidramnios, comúnmente conocido como "secuencia de Potter" (Potter, 1946). En la práctica es en ocasiones bastante difícil decidir si un caso dado corresponde a una u otra categoría, dificultad que puede más o menos salvarse con la práctica, pero de cualquier manera, somos conscientes de que algunos de nuestros casos pueden estar mal clasificados. La deformidad presente se puede encontrar sólo en un segmento, o lo más común es que afecte a varias porciones fetales o a la totalidad de él.

En nuestro estudio, los complejos deformativos ocuparon el 4° lugar en frecuencia entre todas las dismorfias, con una prevalencia de $93.7 \times 1,000$ conceptos dismórficos y de $48.1 \times 1,000$ conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Esta cifra se eleva si analizamos la prevalencia en la etapa fetal, ya que todos nuestros casos correspondieron a esta etapa, encontrando en ella una prevalencia de $128.4 \times 1,000$ fetos dismórficos y de $60.8 \times 1,000$ fetos valorables abortados espontáneamente. La gran mayoría de los fetos incluidos en esta categoría afectaban a varios segmentos fetales (Fig. 21 A), y de ellos los más frecuentemente alterados eran las extremidades inferiores, las estructuras cráneo-faciales y las extremidades superiores. No se encontró predominancia de ningún sexo, ni tampoco diferencia de la distribución etaria se los conceptos, ni de la madre, ni del padre, con respecto a los otros tipos de dismorfias y a los conceptos normales. Llama la atención que no se reporte ningún caso de estos complejos deformativos ni en el estudio del RYVEMCE de Mutchinick et al (1988), ni en los trabajos de Canún et al (1990) y el de Arredondo et al (1992).

COMPLEJOS DISRUPTIVOS UMBILICALES. se consideraron como complejos disruptivos umbilicales aquellos anomalías del concepto producidas por un accidente del cordón umbilical, el cual interfiere en el paso del flujo sanguíneo y/o comprime alguna región del embrión o el feto afectando su desarrollo en forma mecánica (Spranger et al, 1982; Opitz y Wilson, 1997; Van Allen, 1997). Son dos las modalidades principales que se pueden encontrar: a) las circulares del cordón, que son los accidentes más frecuentes, y b) los nudos del cordón (falsos o verdaderos). En el caso de las circulares del cordón es perfectamente conocido el hecho de su alta frecuencia en el momento del parto, especialmente si la circular es alrededor del cuello,

que aumenta la morbi-mortalidad fetal al final del embarazo (Pritchard et al, 1991). Con respecto a los nudos del cordón, su peligro principal se centra en la dificultad al paso de la sangre por la zona del nudo, lo cual en el mejor de los casos puede producir hipodesarrollo fetal, y en los casos mas severos la muerte del feto.

En nuestro estudio, los complejos disruptivos umbilicales ocuparon el 8° lugar en frecuencia entre todas las dismorfias, con una prevalencia de 28.1 x 1,000 conceptos dismórficos y de 14.4 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). Esta cifra se eleva si analizamos la prevalencia en la etapa fetal, ya que todos nuestros casos correspondieron a esta etapa, encontrando en ella una prevalencia de 38.5 x 1,000 fetos dismórficos y de 18.2 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V). La gran mayoría de los fetos incluidos en esta categoría presentaban circulares del cordón (Fig. 21 B, C), y de estas, las más comunes fueron las circulares del cordón al cuello (Fig. 21 B). Se encontró predominio de estos defectos en el sexo masculino (66.7%) sobre el femenino. No hubo diferencia de la distribución etaria se los conceptos, ni de la madre, ni del padre, con respecto a los otros tipos de dismorfias y a los conceptos normales. Llama también la atención que no se reporte ningún caso de estos complejos deformativos ni en el estudio del RYVEMCE de Mutchinick et al (1988), ni en los trabajos de Canún et al (1990) y el de Arredondo et al (1992).

COMPLEJOS DISRUPTIVOS AMNIÓTICOS. Se consideraron como complejos disruptivos umbilicales aquellos anomalías del concepto producidas por filamentos o bridas desprendidas de la superficie interna del amnios, las cuales pueden adherirse al cordón umbilical o a cualquier parte del cuerpo del concepto, interfiriendo con el desarrollo normal de la estructura comprometida (Keeling, 1987); dependiendo del momento del desarrollo en el cual ocurra este evento, las alteraciones resultantes pueden ser desde **leves**, que dejen sólo señales de su presencia comúnmente denominados "anillos de constricción", **moderados**, en los cuales pueden causar hipodesarrollo e inclusive amputación de algún segmento de las extremidades, pero sin poner en peligro la vida del concepto, o **severos**, los cuales generalmente acontecen en etapas muy tempranas del desarrollo durante el proceso de tubulación y cierre de las cavidades corporales (3ª ó 4ª semanas), produciendo verdaderas monstruosidades con grandes defectos de cierre del tubo neural y/o de las cavidades torácica y abdominal,

incompatibles con la vida (Spranger et al, 1982; Salvador y Carrera, 1995; Opitz y Wilson, 1997; Van Allen, 1997).

En nuestro estudio, los complejos disruptivos umbilicales ocuparon el 11° lugar en frecuencia entre todas las dismorfias, con una prevalencia de 17.4 x 1,000 conceptos dismórficos y de 8.9 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente (Tabla VI). En la etapa embrionaria, sólo encontramos un embrión, de 6 semanas (estadio 16), con complejo disruptiva amniótico. En la etapa fetal, la prevalencia fue de 22.0 x 1,000 fetos dismórficos y de 10.4 x 1,000 fetos valorables abortados espontáneamente (Tabla V) (Fig. 21 D); la edad fetal fluctuó entre 10 y 18 semanas, con ligero predominio del sexo femenino (7) sobre el masculino (5), y la edad materna se ubicó entre 18 y 37 años, con una media de 24.3 años. Llama también la atención que no se reporte ningún caso de complejo disruptivo amniótico ni en el estudio del RYVEMCE de Mutchinick et al (1988), ni en el trabajo de Arredondo et al (1992); por el contrario, Canún et al (1990) reportan 7 casos en 66 conceptos malformados encontrados entre 167 valorables, lo que corresponde a una prevalencia de 106.1 x 1,000 conceptos anormales y a 41.9 x 1,000 conceptos valorables abortados espontáneamente.

7.2.2.3. GESTACIONES MÚLTIPLES. Con respecto a las gestaciones múltiples, se encontró que el 4.5% correspondió a embarazos gemelares y el resto a embarazos únicos. Del total de embarazos gemelares, el 48.7% fueron considerados como normales, el 47.5% dismórficos y el 1.2% se encontró en proceso de reabsorción. En 3 gemelos, correspondiente al 7.9% de los 38 pares de gemelos, se encontró diferencia entre la edad morfológica de cada uno, en dos parejas la diferencia de edad fue de dos semanas y en el tercer par de gemelos la diferencia fue de seis semanas. De estos datos podemos deducir que las gestaciones múltiples son relativamente frecuentes en nuestro medio y llama la atención que no hayan sido aparentemente encontradas en otras series estudiadas en México (Canún et al, 1990; Arredondo et al, 1992). Los casos con diferencia de edad entre los fetos, manifestados por retardo del crecimiento y desarrollo de uno de los gemelos, probablemente sean debidos a flujo preferencial a uno de los fetos, más que a problemas de transfusión gemelo-gemelo, ya que en ambos casos no se observó plétórico al gemelo de mayor tamaño (Fig. 23).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La distribución etaria de las pacientes abortadoras fue mas o menos similar tanto en los casos de embarazos únicos como múltiples, así como si tomamos en cuenta si el concepto abortado era normal, dismórfico o saco anembrionario, situándose la mayoría de las pacientes entre 15 y 29 años, y más concretamente entre 20 y 24 años. No se observaron diferencias significativas ni en las gestaciones múltiples ni en conceptos dismórficos o sacos anembrionarios en pacientes mayores de 40 años.

7.3. FACTORES DE RIESGO. Siguiendo nuestro protocolo de investigación, con objeto de investigar los posibles **factores de riesgo de tipo reproductivo y sociodemográfico** a los que estuvieron expuestas las pacientes atendidas por aborto espontáneo en el Servicio de Ginecoobstetricia del Hospital, diariamente a primera hora de la mañana, una persona de nuestro grupo de investigación acudió a la Unidad Tocoquirúrgica para realizar la entrevista de las pacientes antes de su alta hospitalaria (Anexo III). No obstante a que esto se realizó los 365 días del año, en un horario en que teóricamente aún las pacientes no habían sido dadas de alta, no fue posible realizar la cobertura del cien por ciento de las pacientes, ya que por necesidades hospitalarias de camas disponibles, con bastante frecuencia las pacientes fueron dadas de alta durante los turnos vespertino o nocturno, lo que nos impidió en esos casos realizar la entrevista materna en la mañana siguiente; a estos casos perdidos hay que agregar aquellos en que la paciente no quiso participar en el estudio y aquellos otros en que aunque aceptó participar, los datos que aportó fueron dudosos en su veracidad, por lo que preferimos eliminar a estas pacientes del estudio. De nuestras 1756 pacientes en que se pudo tener el saco gestacional y/o el embrión o feto para su valoración, la entrevista se realizó en 1238 (70.5%), pero de ellas, sólo 1179 tuvieron un **saco gestacional y/o un embrión o feto valorable**, ya que en los 59 casos restantes dado el estado de conservación del espécimen éste no fue valorable. Por ello, el estudio de los factores de riesgo de las pacientes abortadoras, sólo pudo realizarse en 1179, dividiéndose para su análisis en tres grandes grupos: A) Con concepto normal (41.3%), B) Con concepto anormal (46%) y C) Con sacos anembrionario (12.7%). El grupo de las pacientes en que se obtuvo concepto normal, lo consideramos como grupo control o de comparación de los otros dos grupos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

7.3.1. ANTECEDENTES PATERNOS. Con respecto a la **edad paterna**, este dato se obtuvo sólo en 1041 casos, siendo su rango muy amplio, entre 14 y 70 años; con objeto de realizar nuestro análisis, los grupos etarios paternos fueron divididos en 8 subgrupos: 1) menores de 15 años de edad, 2) entre 16 y 20 años, 3) entre 21 a 25 años, 4) entre 26 y 30 años, 5) entre 31 y 35 años, 6) entre 36 y 40 años, 7) entre 41 y 45 años y 8) de 46 años en adelante. La distribución etaria paterna fue similar en el grupo de conceptos normales, anormales y de sacos anembrionicos, aunque un discreto aumento porcentual fue apreciado en el subgrupo de 46 años en adelante del grupo de sacos anembrionicos (1.9%, 2.7% y 4.3%, respectivamente), aunque dicha diferencia no fue significativa (Fig. 24).

Al investigar la **ocupación paterna**, llama la atención que el 13.2% de las pacientes no pudieron precisar en que trabaja su pareja (fija u ocasional) responsable del embarazo que perdió. Como era de esperar, la variedad de ocupaciones paternas fue amplísima, por lo que hubo de hacer también ocho subgrupos tratando de reunir actividades más o menos semejantes en nuestros tres grupos principales de estudio (Fig. 25). Se observó un aumento porcentual en el subgrupo de padres cuya ocupación es la de policía, guardias de seguridad y militares, ya que en el grupo de conceptos normales este subgrupo correspondió al 2.1%, en el grupo de conceptos anormales fue de 4.7% y en el de sacos anembrionicos del 5.8%, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

7.3.2. CONSANGUINIDAD. Se observó **consanguinidad de la pareja** en sólo 6 casos, todos en segundo grado y repartidos en los grupos de conceptos normales y anormales, sin mostrar diferencia significativa.

7.3.3. ANTECEDENTES MATERNOS. Con respecto a la **edad materna**, ésta también tuvo un amplio rango, entre 12 y 45 años, por lo que también fueron organizados en varios subgrupos: 1) menores de 15 años de edad, 2) entre 16 y 20 años, 3) entre 21 a 25 años, 4) entre 26 y 30 años, 5) entre 31 y 35 años, 6) entre 36 y 40 años y 7) de 41 años en adelante. La distribución etaria materna fue similar en el grupo de conceptos normales, anormales y de sacos anembrionicos (Fig. 26), y similar también con la distribución que se observa en mujeres embarazadas que concluyen su embarazo en parto o cesárea en este mismo centro hospitalario (Márquez et al, 1997), es decir,

coincide con la etapa de fertilidad de la mujer, aunque se apreció un discreto aumento porcentual en el subgrupo de pacientes de 41 años en adelante del grupo de sacos anembrionicos, con respecto a los grupos de embriones y fetos normales y anormales (4.7% vs 2.2% y 1.7%) (Fig. 26), diferencia estadísticamente no significativa.

De la **ocupación materna**, como era de esperar por el estrato socioeconómico de las pacientes que se atienden en ese centro, la ocupación más frecuente fue el de labores domésticas (dentro o fuera de su propia casa), que se encontró en el 86.8%. La distribución de la ocupación materna en los tres grupos principales de estudio fue similar.

Referente a la **escolaridad materna**, los subgrupos fueron cuatro: 1) Analfabetas o con 2 ó menos años de estudios básicos, 2) Primaria completa o con 4 ó más años cursados de la primaria, 3) Secundaria y bachillerato (completo o incompleto) o carrera técnica equivalente y 4) Licenciatura o más (completa o incompleta). No se encontró diferencia en los grupos de embriones y fetos normales o anormales y de sacos anembrionicos (Fig. 27).

De las pacientes, el 17% manifestaron haber tenido **2 ó más parejas sexuales** durante su vida sexual activa, observándose un discreto incremento porcentual en el subgrupo de 3 ó más parejas del grupo de sacos anembrionicos (2.7% vs 1.4% y 1.1%), diferencia no significativa (Fig. 28).

7.3.3.1. ANTECEDENTES GINECOOBSTÉTRICOS. De los antecedentes ginecoobstétricos, la edad de la menarca, el ritmo menstrual, la edad de inicio de la vida sexual, el número de partos, abortos, cesáreas, embarazos molares previos y mortinatos fue similar en su distribución en los tres grupos de estudio.

Con respecto al **número de gestaciones**, el 36% de las pacientes con saco anembrionico era su primer embarazo, cifra más alta que la observada en los otros dos grupos y estadísticamente significativa con respecto al grupo de embriones y fetos anormales (Fig. 29). Este resultado es totalmente opuesto a lo reportado por Swain et al (1994), quienes encontraron en un estudio sobre recién nacidos vivos, que los niños nacidos de madres con 4 ó más gestaciones tenían una incidencia significativamente mayor que las que tuvieron menos de 4 gestaciones.

7.3.3.2. ANTECEDENTES PATOLÓGICOS Y NO PATOLÓGICOS. De los antecedentes maternos patológicos y no patológicos, el que con más frecuencia se presentó fue el **periodo intergenésico corto** que transcurrió entre el anterior embarazo de la madre y el inicio de la gestación que terminó en aborto espontáneo, el cual se observó en el 12.9% de las mujeres. Al comparar el grupo de conceptos normales con el grupo de anormales y de sacos anembrionicos, se observó un discreto aumento porcentual (11.5%, 13.5% y 15.6%, respectivamente), diferencia que no fue significativa, pero que si bien no fue corroborado como un factor de riesgo para la dismorfia, si probablemente sea un factor de riesgo importante para la pérdida de la gestación.

Similar situación fue observada en los casos en que el embarazo y el aborto ocurrieron con un **dispositivo intrauterino presente**, situación que se encontró en el 3.2% de las mujeres, y que tampoco mostró diferencia significativa en su frecuencia en los tres grupos de conceptos, por lo que no se le puede considerar como un factor de riesgo para la dismorfia, pero si para el aborto.

Los **problemas reproductivos** fueron otro grupo de antecedentes que se observaron con frecuencia en nuestro estudio (4.5%). De estos los más frecuentes fueron el **aborto consecutivo** (pérdida de la gestación del embarazo anterior y del actual), **aborto recurrente** (tres o más abortos espontáneos consecutivos), pacientes que se embarazaron después de tratamiento por **esterilidad primaria** y **embarazo ectópico previo**. En ninguna de estas situaciones se encontró diferencia significativa en nuestros tres grupos de estudio.

Antecedentes familiares de malformaciones y/o retraso mental fue encontrado en el 1.7% de las pacientes, sin mostrar diferencia significativa entre nuestros grupos.

7.3.3.3. ENFERMEDADES MATERNAS INTERCURRENTES. Como tales se consideraron aquellos padecimientos que aquejaron a la madre durante el tiempo que duró su embarazo. Está bien fundamentado, y en algunos casos comprobado, que algunas enfermedades maternas pueden afectar también al embrión o al feto, produciendo en ellos alteraciones que pueden inclusive causarles la muerte; entre estas

tenemos, por ejemplo, la rubéola, la sífilis, la toxoplasmosis y la diabetes, por solo citar algunas (Gilbert-Barness y Van Allen , 1997).

La gran mayoría de las pacientes abortadoras (± 70 a 80%) manifestaron haber padecido durante el tiempo que duró su embarazo alguna afección leve de vías respiratorias supericres, como habitualmente se observa en la población general. Sin considerar éstas, el 29.9% de las madres tuvieron una o más enfermedades durante su embarazo, siendo las más frecuentes, con mucha diferencia las **infecciones del tracto urinario y cérvico-vaginales**, seguidas de las **alteraciones anatómicas del aparato reproductor** de la mujer; fue mínima la presencia de enfermedades exantemáticas (sin poderse precisar su tipo), la epilepsia y la diabetes. En ningún caso se encontró diferencia significativa entre los tres grupos de conceptos de nuestro estudio.

7.3.3.4. EXPOSICIÓN A AGENTES TERATOGENICOS. El 8.6% de las mujeres refirieron haber estado en contacto con algún agente potencialmente teratogénico durante su embarazo. El contacto con algún enfermo que tenía **enfermedad exantemática** fue lo más frecuente en nuestra muestra; los datos aportados por las pacientes no permitieron precisar el tipo de enfermedad exantemática, en la casi totalidad de los casos. El 1.3% refirió haber tomado durante su embarazo algún medicamento, sin considerar entre estos a los complementos vitamínicos. Al comparar el contacto con estos agentes presumiblemente teratogénicos no encontramos diferencia en nuestros tres grupos de análisis.

7.3.3.5. TOXICOMANIAS. La nocividad de algunos agentes tóxicos de abuso es ampliamente conocida, no sólo para la persona que las consume sino también en el caso de las mujeres embarazadas para el embrión; tal es el caso del consumo de tabaco y del alcohol.

Se sabe que el **tabaquismo** durante el embarazo, en el mejor de los casos produce bajo peso al nacer, pudiendo llegar a causar retraso físico y mental, y disminución de la inmunocompetencia en el hijo, además de aumentar el riesgo de aborto espontáneo y de algunas malformaciones (Rubin et al, 1986; Haddow et al, 1993; Sharara et al, 1998; Campbell, 1999; Windham et al, 1999). El 8.4% de las pacientes entrevistadas manifestó fumar 5 ó más cigarrillos al día, inclusive durante su embarazo, y en el 6.6% tuvimos la

duda de si el tabaquismo negado por las pacientes era verídico o no. La distribución de las pacientes fumadoras no mostró diferencias entre nuestros tres grupos de estudio.

El síndrome fetal alcohólico producido por la ingestión de alcohol por la madre durante el embarazo es quizá el síndrome mejor conocido entre las toxicomanías. Este síndrome producido por la ingestión materna de alcohol tiene como características principales en el hijo: retardo en el crecimiento pre- y postnatal, anormalidades faciales y disfunción del Sistema Nervioso Central, siendo en algunos países una de las principales causas de retraso mental (Clarren et al, 1978; Kumar, 1982; Abel y Sokol, 1986; Gilbert-Barness y Van Allen, 1997; Opitz y Wilson, 1997). En las pacientes entrevistadas, no hubo ninguna que manifestara ingerir bebidas alcohólicas con frecuencia, y sólo el 0.3% de ellas refirió el tomarlo en forma ocasional por razones sociales.

La utilización de otras drogas durante el embarazo ha sido señalada también como de riesgo para la salud del concepto, tales como la cocaína que si bien no se ha encontrado efecto teratogénico, si se sabe produce desprendimiento de placenta (Bingol et al, 1987; Chasnoff et al, 1985), de la marihuana que cruza la barrera placentaria y se ha reportado pueden producir malformaciones y retardo en el crecimiento (Gilbert-Barness y Van Allen, 1997), y el ácido lisérgico (Zelweger, 1967; Gilbert-Barness y Van Allen, 1997), entre otras. En nuestro estudio, ninguna paciente manifestó consumir ninguno de estos tipos de drogas.

7.3.3.6. ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO ANEXOS. Los tejidos de los anexos embrionarios obtenido durante el legrado uterino instrumental para la limpieza de la cavidad después del aborto espontáneo y/o el saco gestacional en el cual venía incluido el embrión fueron enviados al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital, para su valoración por parte del personal de ese Servicio. La información al microscopio que dan los anexos embrionarios (corion, placenta, etc.), si bien no siempre son coincidentes al cien por ciento con las alteraciones del embrión o el feto, si se consideran pueden ser buenos indicadores de los procesos infecciosos y/o inflamatorios, y de las alteraciones cromosómicas (Altshuler, 1997).

De nuestro material, sólo el 57.9% fue reportado por el Servicio de Anatomía Patológica como "Normal", mientras que los casos restantes fueron considerados como "sugestivos

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

de” o con “patología evidente”: el 19.7% mostró signos de **inflamación y/o infección**, el 17.5% mostró cambios sugestivos de **triploidía**, el 4.6% tenía tanto alteraciones de tipo inflamatorio como cambios sugestivos de triploidía, y el 0.3% restante signos de **embarazo molar** (Fig. 30). Al comparar las frecuencias encontradas en el estudio histopatológico entre los grupos de conceptos normales, anormales y de sacos anembrionicos, no se encontró diferencia significativa.

De todos los factores de riesgo de tipo reproductivo y sociodemográfico investigados, no se logró demostrar que la exposición a alguna de las variables estudiadas incrementara el riesgo de **dismorfias congénitas** en los embriones y fetos abortados espontáneamente.

8. CONCLUSIONES

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES

1. **Le frecuencia global de dismorfias fetales en el presente estudio fue de 48%: en la etapa embrionaria 57.5% y en la etapa fetal de 45.3%.**
2. **Las dismorfias más comunes fueron las malformaciones, que se observaron en el 99.5% de los embriones y en el 81.1% de los fetos.**
3. **Tanto en la etapa embrionaria como en la fetal, las malformaciones más frecuentes correspondieron a entidades nosológicas no conocidas de la etapa postnatal (malformaciones tipo 3).**
4. **Entre las malformaciones conocidas de la etapa postnatal (malformaciones tipo 1) las más frecuentes fueron las fisuras faciales y los defectos de cierre de la pared abdominal.**
5. **Entre las malformaciones sindrómicas (malformaciones tipo 2) las más comunes fueron las displasia esqueléticas y los casos sugestivos de Síndrome de Turner.**
6. **De las alteraciones del crecimiento y desarrollo la más frecuente correspondió a los complejos deformativos debidos a compresión externa al concepto (oligohidramnios, miomas uterinos, etc.).**
7. **No se encontró predominio de ningún sexo en los conceptos abortados.**
8. **La edad materna más común osciló entre los 15 y 29 años, la cual se corresponde con la edad en que existe mayor número de embarazos.**
9. **Es seguro que la frecuencia de dismorfias en los abortos espontáneos sean aún más alta en nuestro estudio, ya que los datos aportados hasta ahora competen exclusivamente a las alteraciones externas, pero no a las alteraciones cromosómicas, ni a las alteraciones internas que no tengan manifestación externa o no formen parte de síndromes o complejos.**
10. **Los factores de riesgo de tipo sociodemográfico y los antecedentes reproductivos no fueron determinantes para las dismorfias fetales, aunque no se excluye la posibilidad de que, presentándose de manera conjunta y con diferentes niveles de intensidad, si pudieran ser un riesgo para la presencia de dismorfias congénitas.**

9. TABLAS

TABLA I: EDAD Y SEXO EMBRIONARIO Y FETAL POR SEMANA DE GESTACIÓN DE LOS 1555 CONCEPTOS

ETAPA EMBRIONARIA					
Semana	Masculino	Femenino	No Identificable	Ambiguo	Total
3ª	-	-	1	-	1
4ª	-	-	53	-	53
5ª	-	-	34	-	34
6ª	-	-	72	-	72
7ª	-	-	58	-	58
8ª	2	2	127	-	131
?	-	-	2	-	2
ETAPA FETAL					
9ª	7	12	32	-	51
10ª	31	23	22	-	76
11ª	49	57	6	1	113
12ª	46	50	3	-	99
13ª	61	55	1	-	117
14ª	54	41	4	-	99
15ª	51	48	2	-	101
16ª	46	52	2	-	100
17ª	49	43	-	1	93
18ª	58	49	1	-	108
19ª	64	57	-	-	121
20ª	65	49	1	-	115
?	-	-	11	-	11
Total	583 (37.5%)	538 (34.6%)	432 (27.8%)	2 (0.1%)	1555

TABLA II: CONCEPTOS ESTUDIADOS MORFOLÓGICAMENTE POR GRUPOS EMBRIONARIO Y FETAL

	Normales	Dismórficos		No valorables	Total
		Malformados	A.C.D.		
Embriones	101 (28.8%)	201 (57.3%)	1 (0.3%)	48 (13.7%)	351
Fetos	606 (50.3%)	442 (36.7%)	103 (8.5%)	53 (4.4%)	1204
Total	707	643	104	101	1555

A.C.D. = alteraciones del crecimiento y desarrollo

**TABLA III: FRECUENCIA Y TIPO DE MALFORMACIONES DE
LOS 643 CONCEPTOS MALFORMADOS**

	Tipo Dismorfia	Embriones	Fetos	T o t a l
TIPO 1	Fisura facial	11	71	82
	Defecto cierre de pared abdominal	6	37	43
	De extremidades	2	33	35
	Defecto de cierre del tubo neural	8	11	19
	Encefalocele	11	2	13
	Micrognatia	-	11	11
	Holoprosencefalia	5	2	7
	Displasia ectodérmica	3	1	4
	Hipospadia	-	2	2
	Ambigüedad de genitales	-	2	2
	Otros	-	9	9
	T o t a l	46	181	227

TIPO 2	Displasia esquelética	-	22	22
	Síndrome de Turner	1	19	20
	Defecto de línea media	3	-	3
	Síndrome de Edwards	-	3	3
	Síndrome de Noonan	-	2	2
	Síndrome de Treacher Collins	1	1	2
	Síndrome de Apert	1	1	2
	Síndrome de Neu Laxova	1	-	1
	Síndrome de Nager	1	-	1
	Síndrome de Down	-	1	1
	Otros	-	7	7
		T o t a l	8	56

TIPO 3	Múltiples	110	140	250
	Cráneo-faciales	37	65	102
	T o t a l	147	205	352

**TABLA IV: PREVALENCIA X 1,000 DE LAS DISMORFIAS
EMBRIONARIAS ENCONTRADAS EN ABORTOS ESPONTÁNEOS**

	Tipo Dismorfia	N° casos	Prevalencia por 1,000 embriones dismórficos	Prevalencia por 1,000 embriones abortados
TIPO 1 (n = 46)	Fisura facial	11	54.4	36.3
	Encefalocele	11	54.4	36.3
	Defecto de cierre del tubo neural	8	39.6	26.4
	Defecto cierre de pared abdominal	6	29.7	19.8
	Holoprosencefalia	5	24.7	16.5
	Displasia ectodérmica	3	14.8	9.9
	De extremidades	2	9.9	6.6
TIPO 2 (n = 8)	Defecto de línea media	3	14.8	9.9
	Síndrome de Turner	1	4.9	3.3
	Síndrome de Treacher Collins	1	4.9	3.3
	Síndrome de Apert	1	4.9	3.3
	Síndrome de Neu Laxova	1	4.9	3.3
	Síndrome de Nager	1	4.9	3.3
TIPO 3 (n = 147)	Múltiples	110	544.5	363.0
	Cráneo-faciales	37	183.2	122.1
A.C.D. (n = 1)	Complejo disruptivo amniótico	1	4.9	3.3

A.C.D. = Alteraciones del Crecimiento y Desarrollo

TABLA V: PREVALENCIA X 1,000 DE LAS DISMORFIAS FETALES ENCONTRADAS EN ABORTOS ESPONTÁNEOS

	Tipo Dismorfia	N° casos	Prevalencia por 1,000 fetos dismórficos	Prevalencia por 1,000 fetos abortados
TIPO 1 (n = 181)	Fisura facial	71	130.3	61.7
	Defecto cierre pared abdominal	37	67.9	32.1
	De extremidades	33	60.5	28.7
	Defecto de cierre del tubo neural	11	20.2	9.5
	Micrognatia	11	20.2	9.5
	Encefalocele	2	3.7	1.7
	Holoprosencefalia	2	3.7	1.7
	Hipospadia	2	3.7	1.7
	Ambigüedad de genitales	2	3.7	1.7
	Displasia ectodérmica	1	1.8	0.9
	Otros	9	16.5	7.8
TIPO 2 (n = 56)	Displasia esquelética	22	40.4	19.1
	Síndrome de Turner	19	34.9	16.5
	Síndrome de Edwards	3	5.5	2.6
	Síndrome de Noonan	2	3.7	1.7
	Síndrome de Treacher Collins	1	1.8	0.9
	Síndrome de Apert	1	1.8	0.9
	Síndrome de Down	1	1.8	0.9
	Otros	7	12.8	6.1
TIPO 3 (n = 205)	Múltiples	140	256.9	121.6
	Cráneo-faciales	65	119.3	56.5
A.C.D. (n = 103)	Complejo deformativo extrínseco	70	128.4	60.8
	Complejo disruptivo umbilical	21	38.5	18.2
	Complejo disruptivo amniótico	12	22.0	10.4

A.C.D. = Alteraciones del Crecimiento y Desarrollo

TABLA VI: PREVALENCIA x 1,000 DE LOS DIFERENTES TIPOS DE DISMORFIAS EN LOS CONCEPTOS VALORABLES

Tipo Dismorfia	N° casos	Prevalencia por 1,000 conceptos dismórficos	Prevalencia por 1,000 conceptos valorables abortados
1. Malformaciones múltiples no identificables	250	334.7	171.9
2. Malformaciones cráneo-faciales no identificables	102	136.5	70.1
3. Fisuras faciales	82	109.8	56.4
4. Complejo deformativo extrínseco	70	93.7	48.1
5. Defectos de cierre de la pared abdominal	43	57.6	29.6
6. Defectos de extremidades superiores e inferiores	35	46.8	24.1
7. Displasias esqueléticas	22	29.4	15.1
8. Complejo disruptivo umbilical	21	28.1	14.4
9. Fenotipo de "Síndrome de Turner"	20	26.8	13.7
10. Defectos de cierre del tubo neural	19	25.4	13.1
11. Encefalocele	13	17.4	8.9
12. Complejo disruptivo amniótico	13	17.4	8.9
13. Micrognatia	11	14.7	7.6
14. Holoprosencefalia	7	9.4	4.8
15. Displasia ectodérmica	4	5.3	2.7
16. Defecto de línea media	3	4.0	2.1
17. Fenotipo de "Síndrome de Edwards"	3	4.0	2.1
18. Hipospadia	2	2.7	1.4
19. Ambigüedad de genitales	2	2.7	1.4
20. Fenotipo de "Síndrome de Noonan"	2	2.7	1.4
21. Síndrome de Treacher Collins	2	2.7	1.4
22. Síndrome de Apert	2	2.7	1.4
23. Otros	19	25.4	13.1
TOTAL	747		513.7

**TABLA VII: DISTRIBUCIÓN ETARIA DE LAS PACIENTES
ABORTADORAS POR GRUPOS DE CONCEPTOS NORMALES,
DISMÓRFICOS Y SACOS ANEMBRIÓNICOS**

		Rango de Edad (años)	Media (años)	Desviación Estándar
Embriones y fetos normales		12 - 46	24.7	6.015
Malformaciones	Tipo 1	15 - 45	25.2	6.088
	Tipo 2	17 - 41	25.0	5.669
	Tipo 3	15 - 45	25.3	6.346
A.C.D.		14 - 41	23.6	6.113
Sacos anembrionicos		14 - 44	25.3	6.402
T o t a l		12 - 46	24.9	6.169

A.C.D. = Alteraciones del Crecimiento y Desarrollo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. FIGURAS

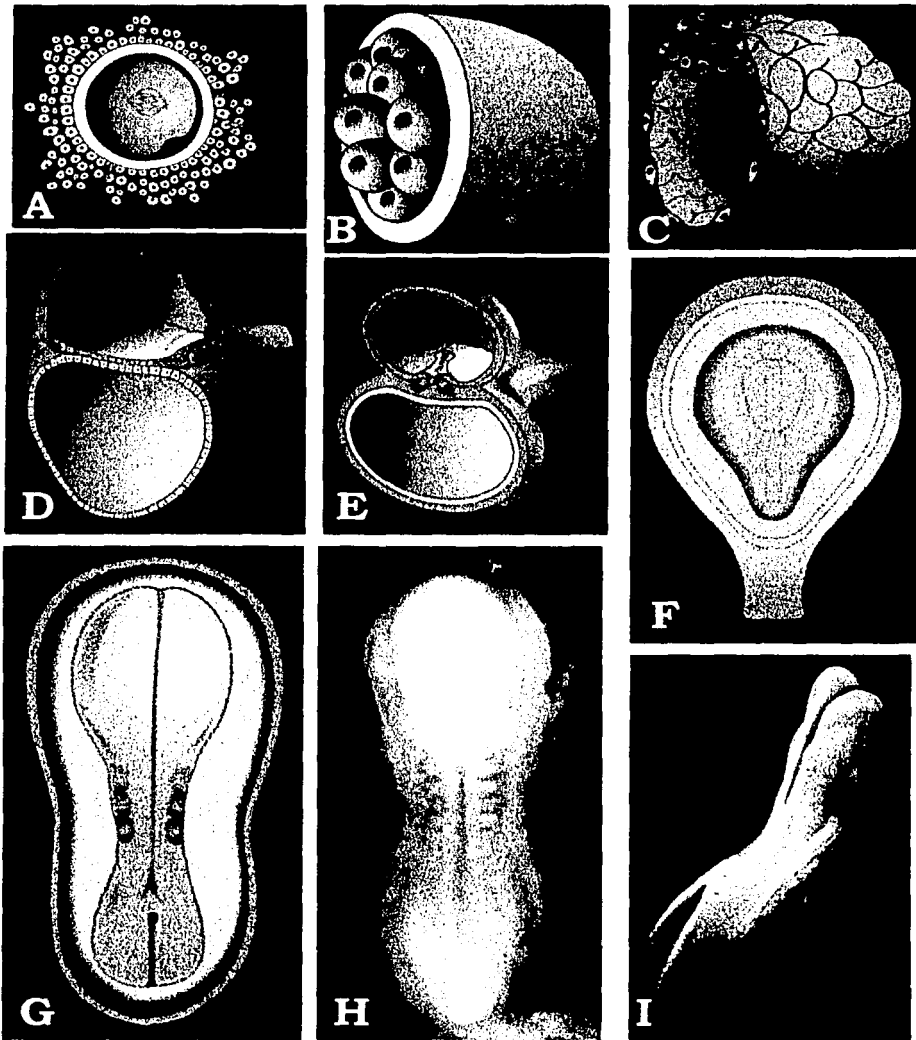


Fig. 1. Embriones normales.

A. Estadio 1: Fecundación.

B. Estadio 2: mórula.

C. Estadio 3: Blastocisto.

D. Estadio 5: Blástula.

E. Estadio 7: Gástrula.

F. Estadio 8: Inicio tubulación.

G. Estadio 8: Primeros somites.

H. 4ª semana, estadio 10.

I. 4ª semana, estadio 10.

A a H: Tomados de Moore y Persaud, 1999. I: Tomado de Nilson y Hamberger, 1990.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

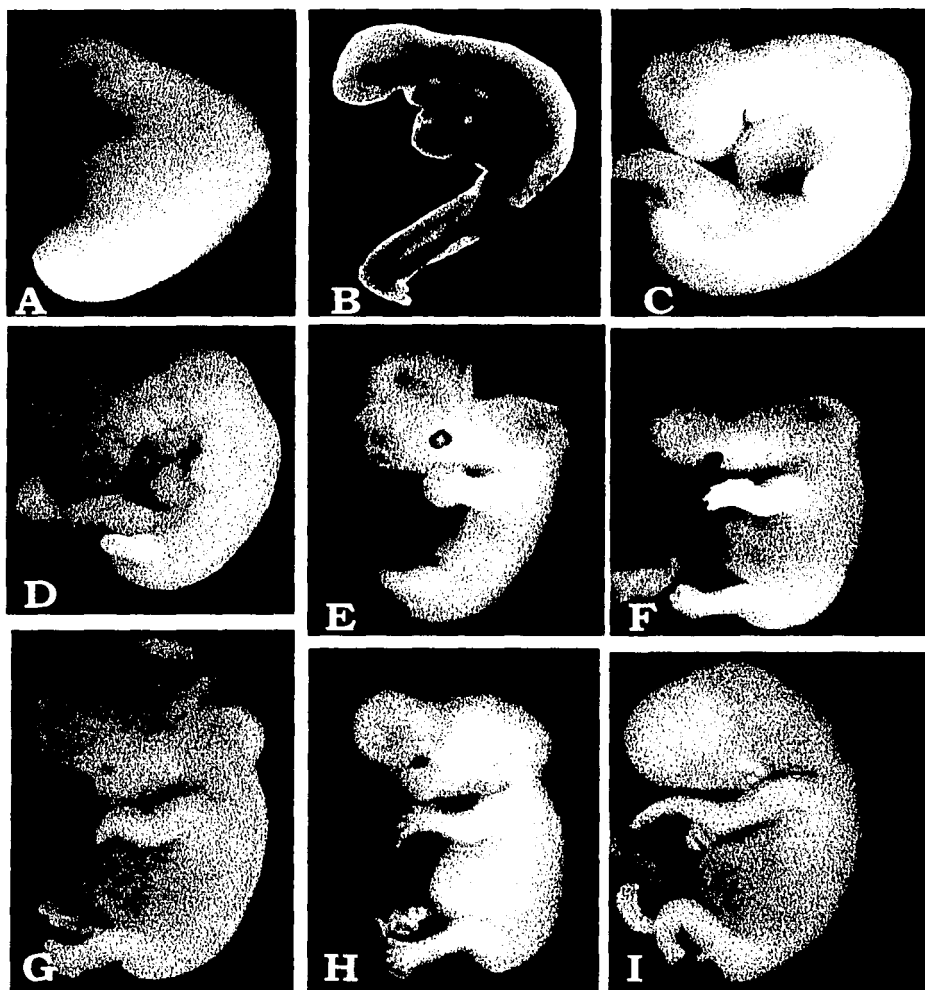


Fig. 2. Embriones normales.

A. 4ª semana, estadio 11.

D. 6ª semana, estadio 16.

G. 8ª semana, estadio 21.

B. 4ª semana, estadio 12.

E. 7ª semana, estadio 18.

H. 8ª semana, estadio 22.

C. 5ª semana, estadio 14.

F. 7ª semana, estadio 20.

I. 8ª semana, estadio 23.

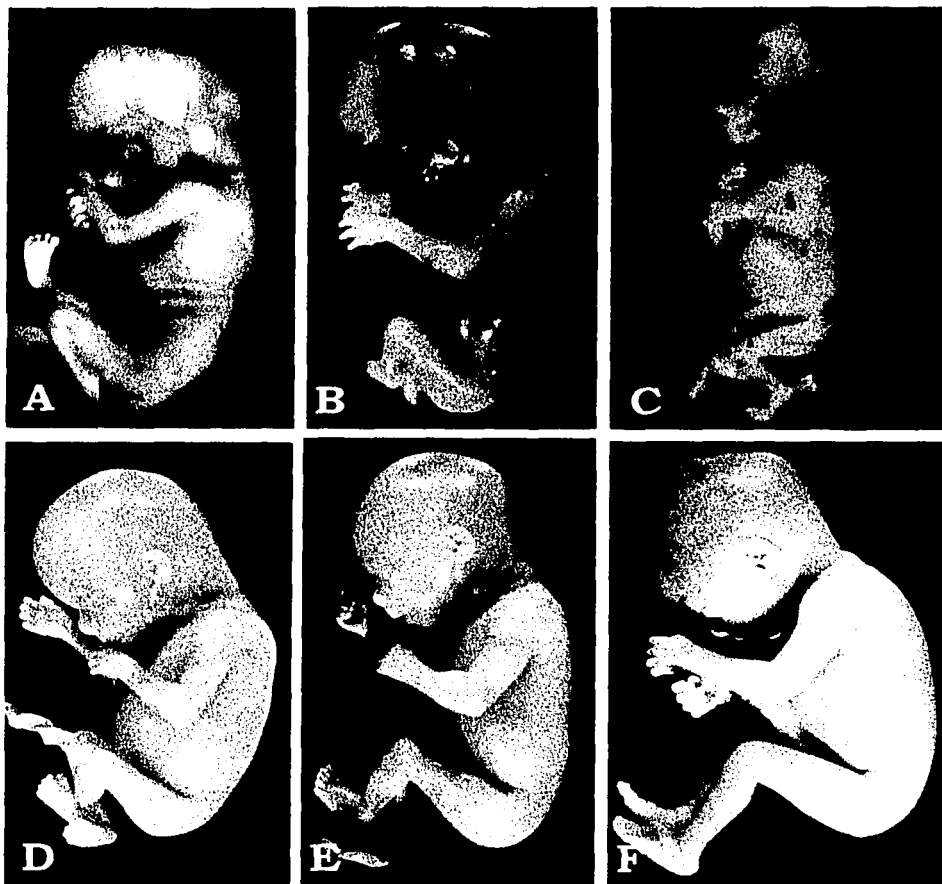


Fig. 3. Fetos normales.
A. 9ª semana.
D. 13ª semana.

B. 10ª semana.
E. 17ª semana.

C. 12ª semana.
F. 19ª semana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

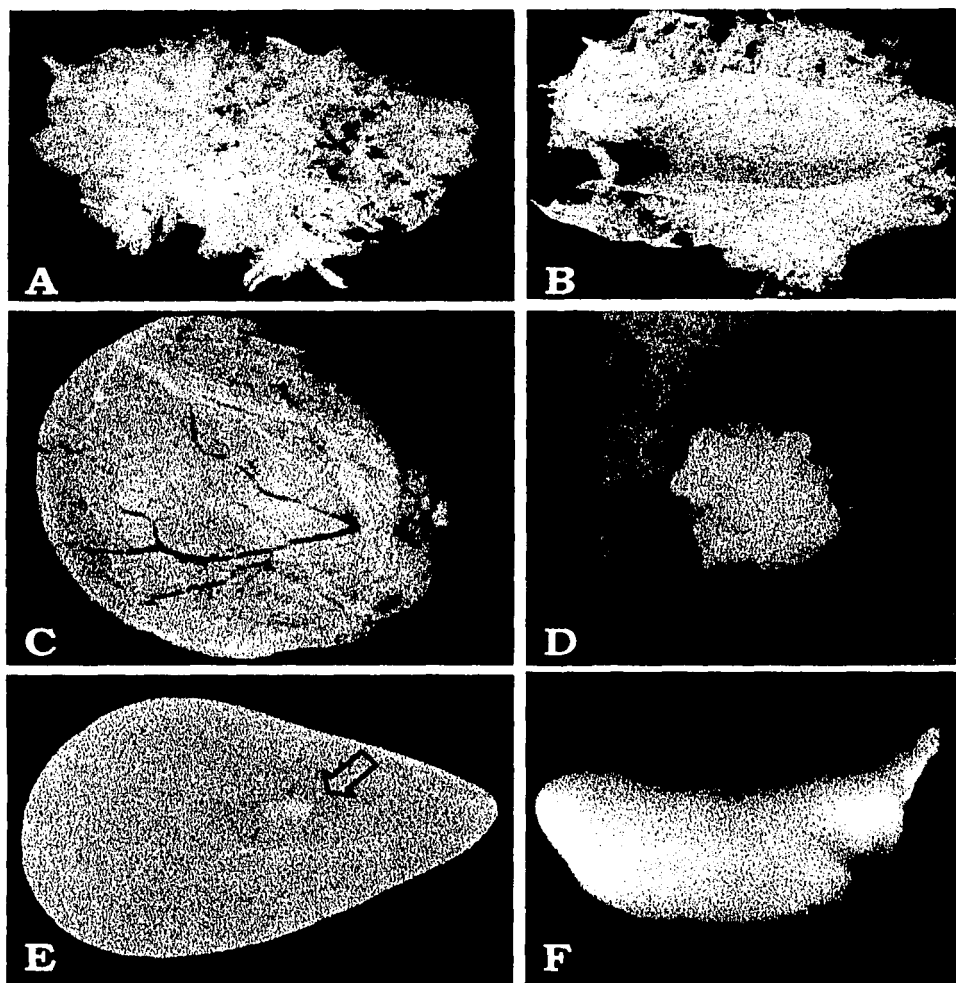
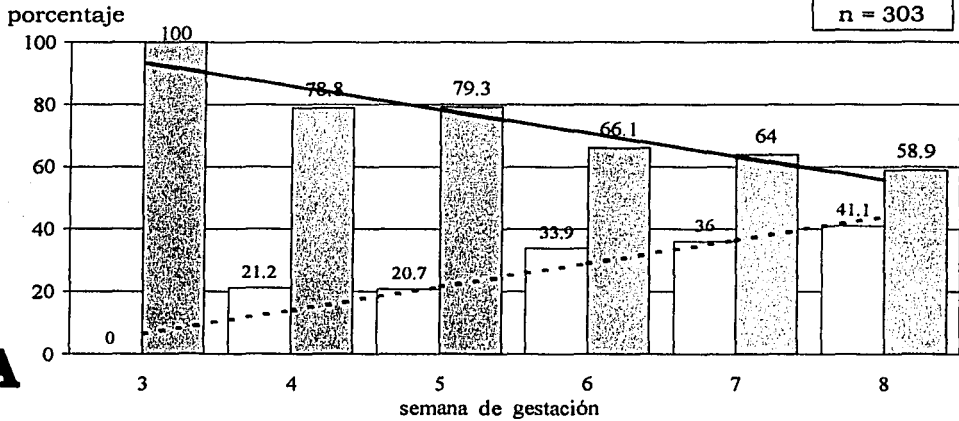


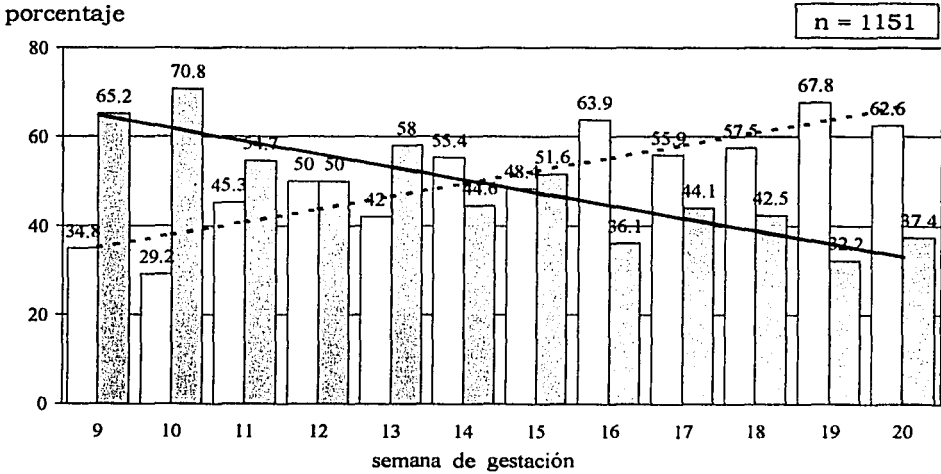
Fig. 4. Sacos anembrionicos. A, B. Saco anembrionico vacio, mostrando el aspecto externo del saco gestacional (A) y el interior del saco amniotico (B). C, D. Saco anembrionico con restos desorganizados del embrión; obsérvense el aspecto externo del saco amniotico (C) y el interior del mismo (D) mostrando la masa fusiforme de los restos embrionarios. E, F. Saco anembrionico con embrión en proceso de reabsorción; nótese el aspecto externo del saco amniotico (E) y el embrión que se alcanza a ver por transparencia (flecha), el cual puede apreciarse mejor una vez abierto el saco (F)

EDAD EMBRIONARIA vs NORMALIDAD O ANORMALIDAD



A

EDAD FETAL vs NORMALIDAD O ANORMALIDAD



B

Normal
 Anormal
 Tendencia normal
 Tendencia anormal

Fig. 5. Representación gráfica de la distribución etaria de los embriones (A) y fetos (B) en relación a su estado de normalidad o anormalidad, y de las líneas de tendencia que presentan de la 3ª a la 20ª semanas de gestación

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

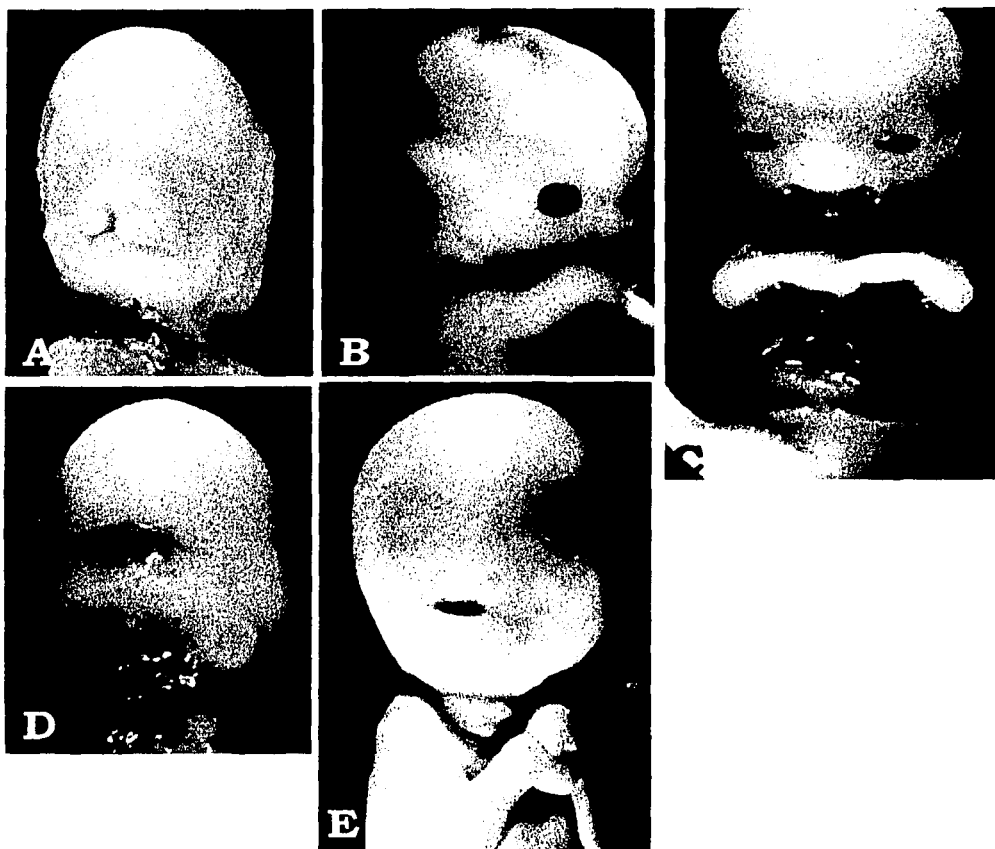


Fig. 6. Malformaciones embrionarias del tipo 1: A. Embrión del estadio 23 (8ª semana) con labio y paladar hendido. B. Embrión del estadio 20 (7ª semana) con encefalocele occipital. C. Embrión del estadio 22 (8ª semana) con defecto de cierre de pared abdominal. D. Embrión del estadio 17 (6ª semana) con holoprosencefalia. E. Embrión del estadio 22 (8ª semana) con displasia ectodérmica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

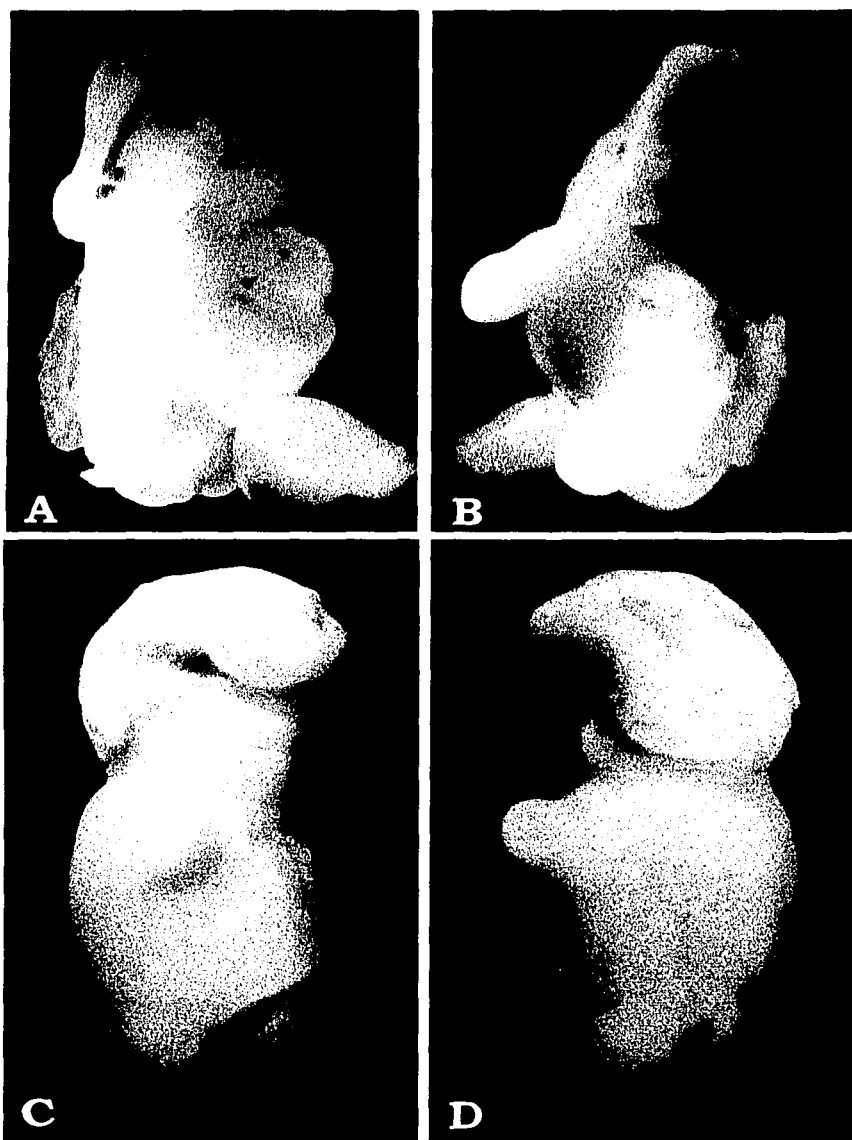


Fig. 7. Malformaciones embrionarias del tipo 2: Defectos de la línea media. A, B. Embrión del estadio 15 (5ª semana). C, D. Embrión del estadio 14 (5ª semana).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

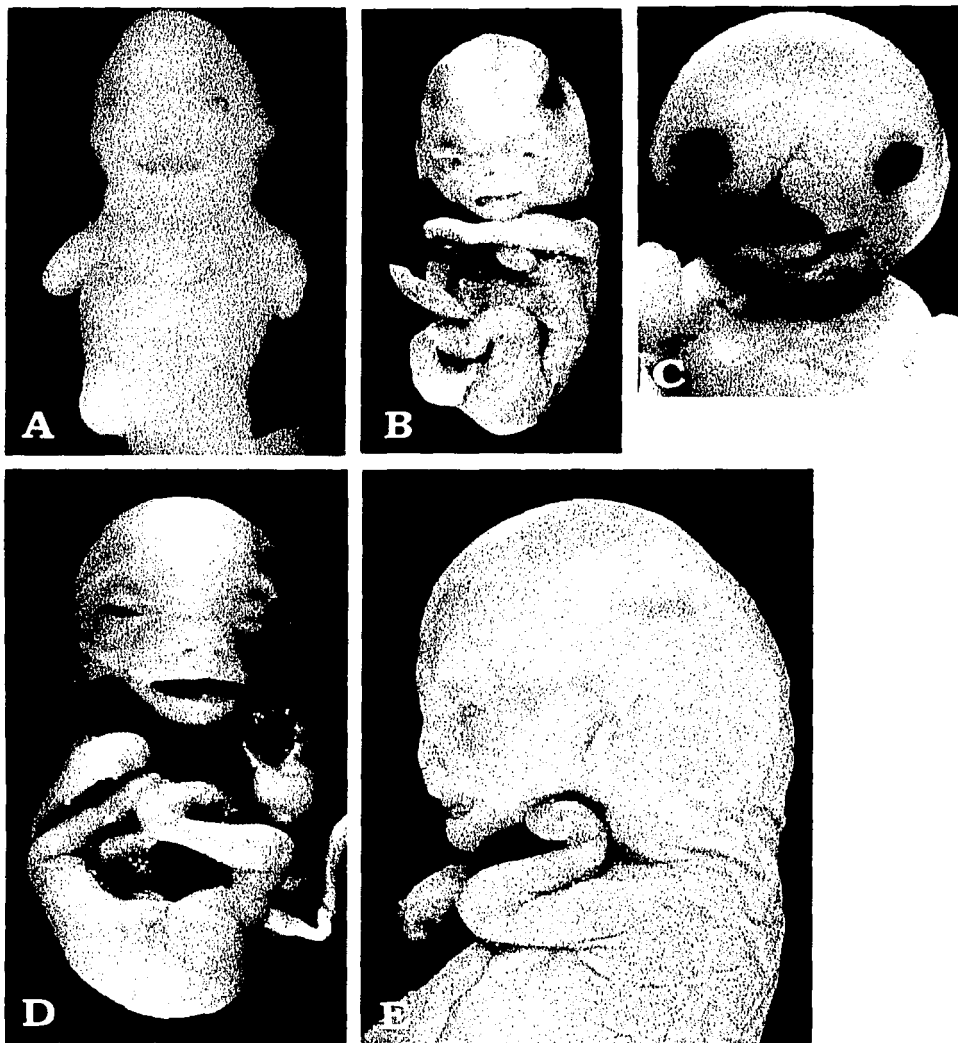


Fig. 8. Malformaciones embrionarias del tipo 2. A, Embrión del estadio 15 (5ª semana) con fenotipo "Turner". B, Embrión del estadio 22 (8ª semana) con alteraciones sugestivas del Síndrome de Treacher Collins. C, Embrión del estadio 17 (6ª semana) con morfología sugestiva de Síndrome de Neu-Laxova. D, E, Embrión del estadio 23 (8ª semana) con alteraciones sugestivas de Síndrome de Apert.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

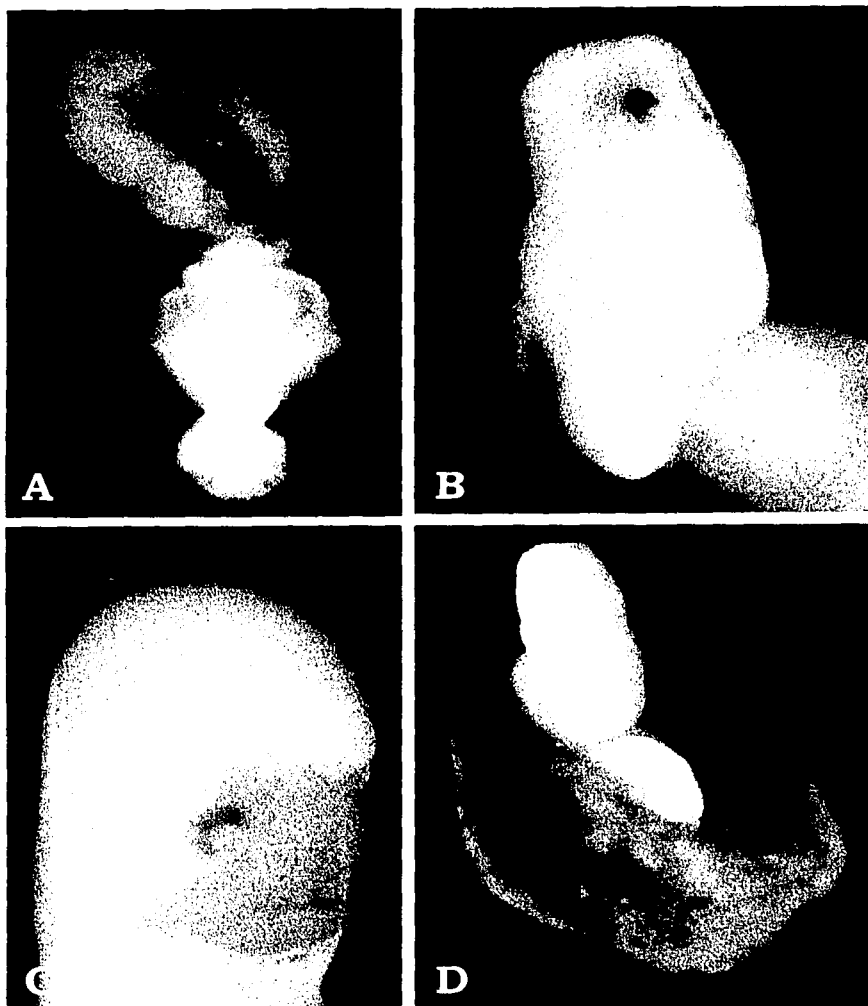


Fig. 9. Malformaciones embrionarias del tipo 3. A. Embrión de la 4ª semana. B. Embrión del estadio 16 (6ª semana). C. Embrión del estadio 17 (6ª semana). D. Embrión del estadio 11 (4ª semana).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

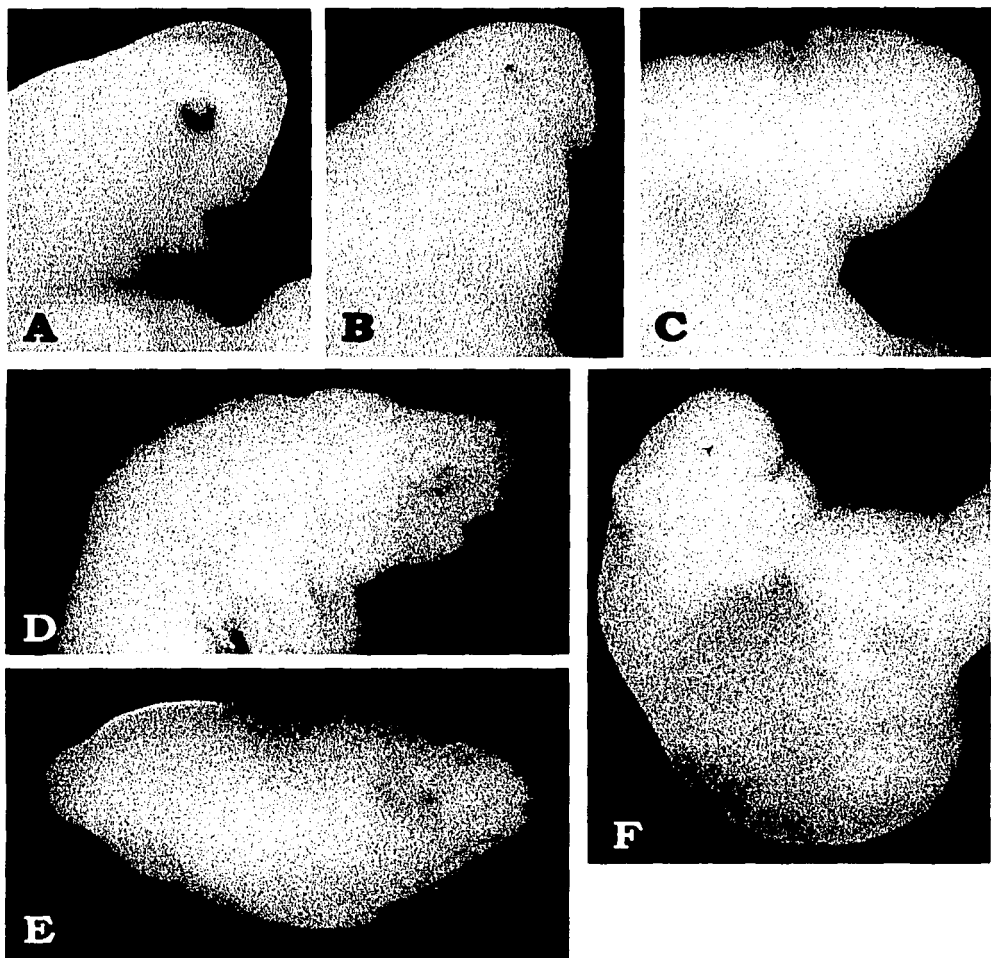


Fig. 10. Malformaciones embrionarias del tipo 3: "Tiburón Like" A. Embrión del estadio 14 (5ª semana). B. Embrión del estadio 13 (4ª semana). C. Embrión del estadio 12 (4ª semana). D. Embrión del estadio 15 (5ª semana). E. Embrión del estadio 14 (5ª semana). F. Embrión publicado por Warburton et al en 1991 (página 73), con morfología semejante a nuestros casos, en el que el estudio citogenético mostró trisomía 14.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

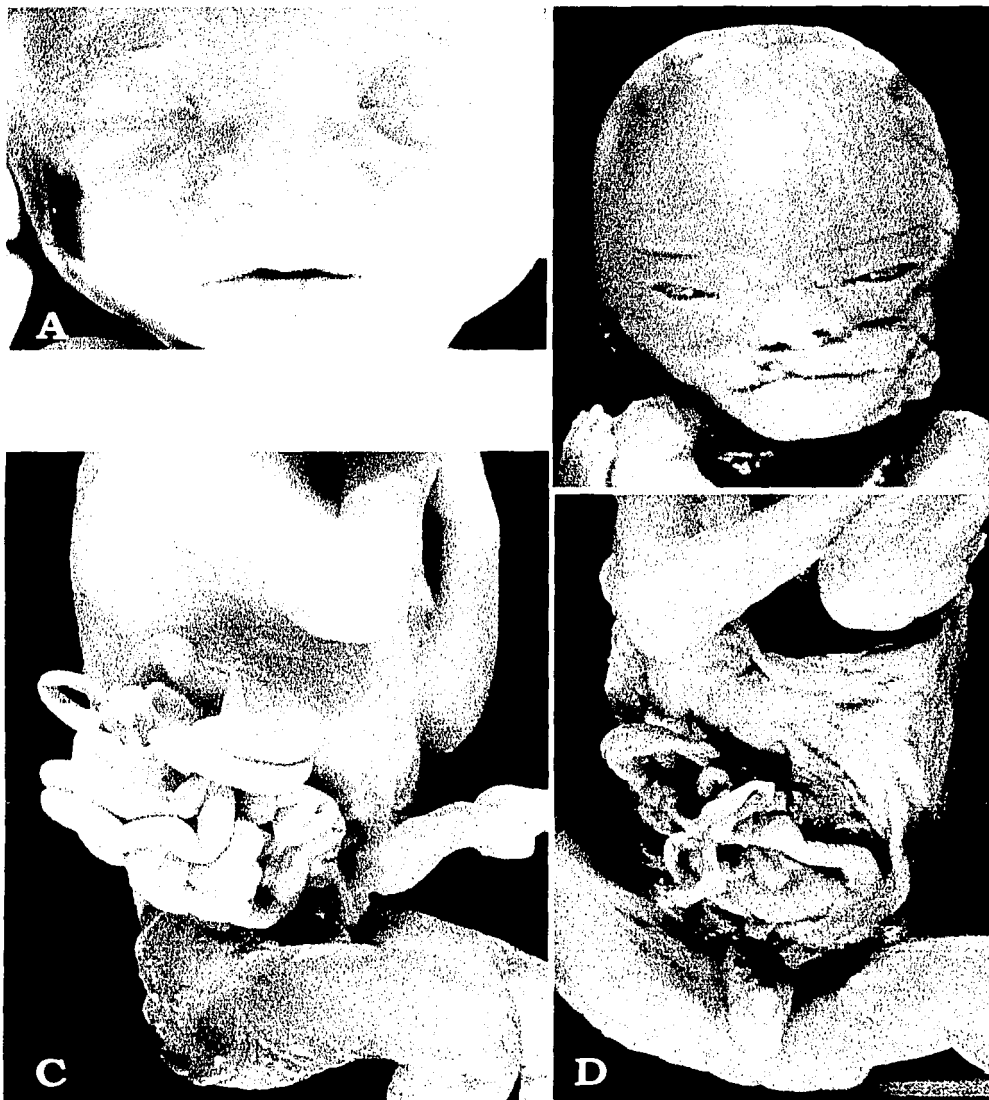


Fig. 11. Malformaciones fetales del tipo 1. A. Masculino de 19 semanas mostrando una fisura facial media incompleta. B. Masculino de 12 semanas exhibiendo labio y paladar hendido y coloboma de los párpados de ambos ojos. C. Femenino de 13 semanas con gastrosquisis derecha. D. Masculino de 13 semanas con onfalocelo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

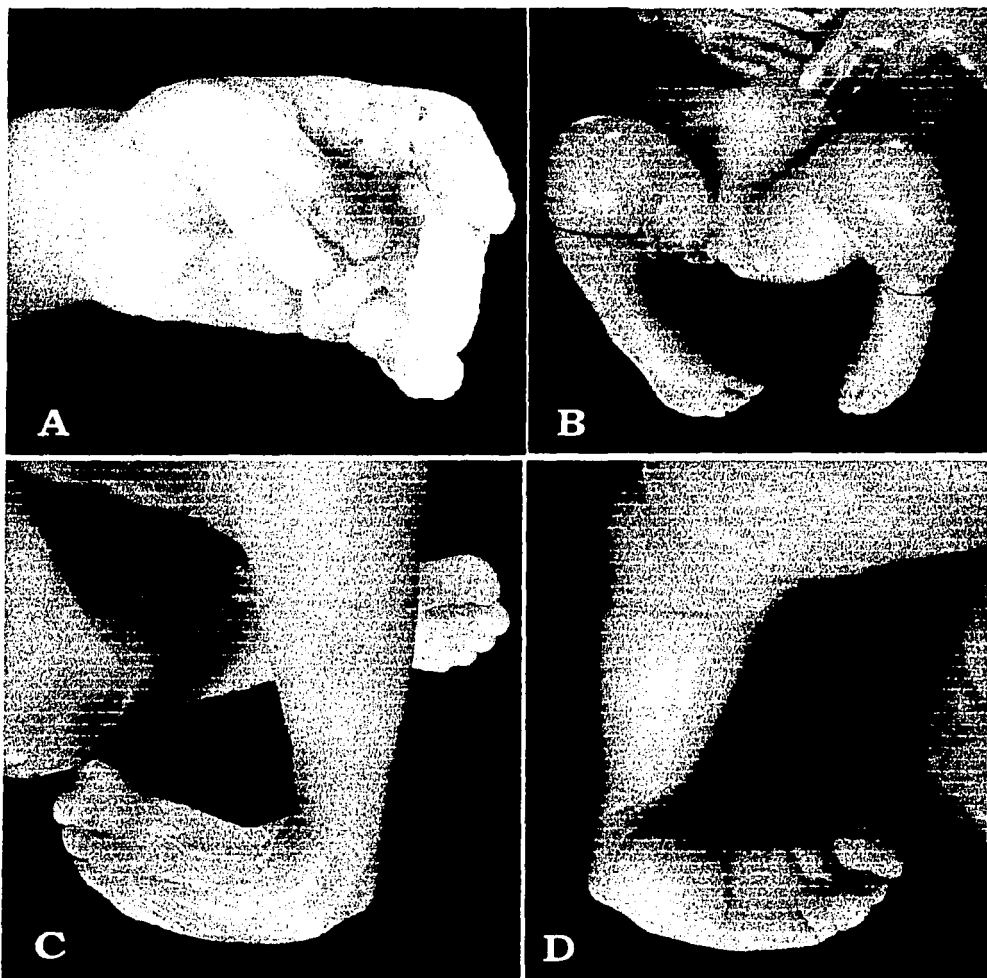


Fig. 12. Malformaciones fetales del tipo I: A. Femenino de 16 semanas, mostrando polidactilia de la mano izquierda. B. Femenino de 15 semanas, que presenta pie equinovaro bilateral. C, D. Masculino de 16 semanas mostrando acortamiento de la extremidad inferior izquierda, rotación interna del pie y fusión de los primeros tres ortejos. Vista ventral (C) y Dorsal (D).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

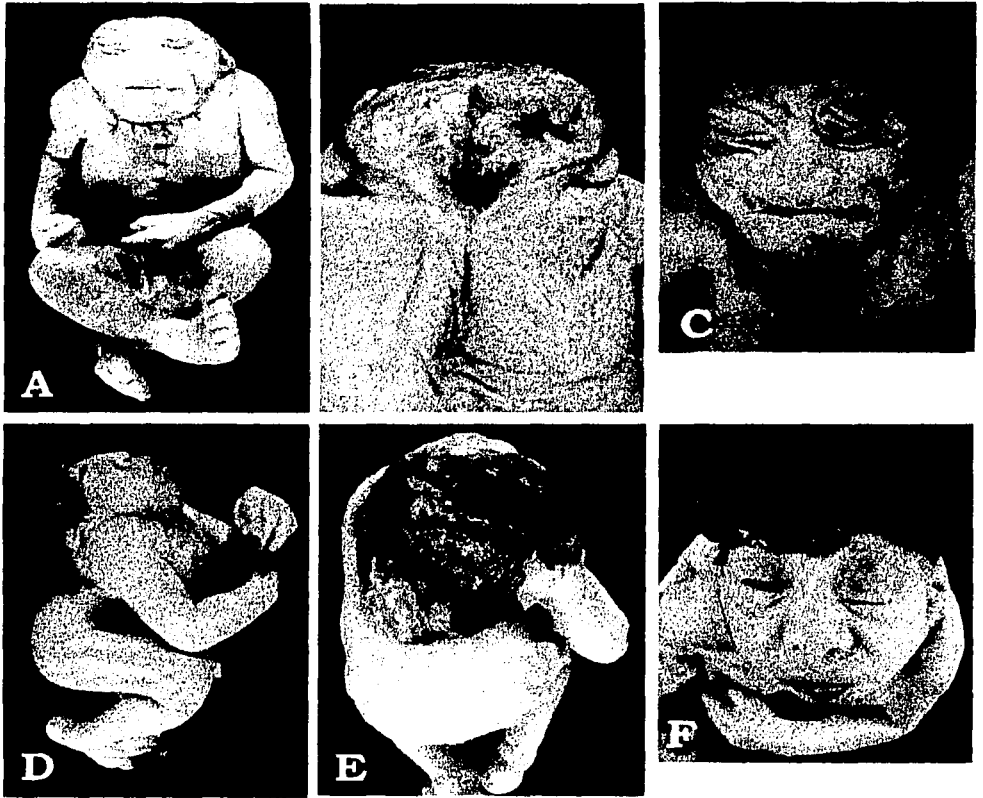


Fig. 13. Malformaciones fetales del tipo I: A, B, C. Femenino de 20 semanas, mostrando anencefalia con cráneo-raquisquisis leve. D, E, F. Femenino de 20 semanas con anencefalia, iniencefalia y cráneo-raquisquisis extensa.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

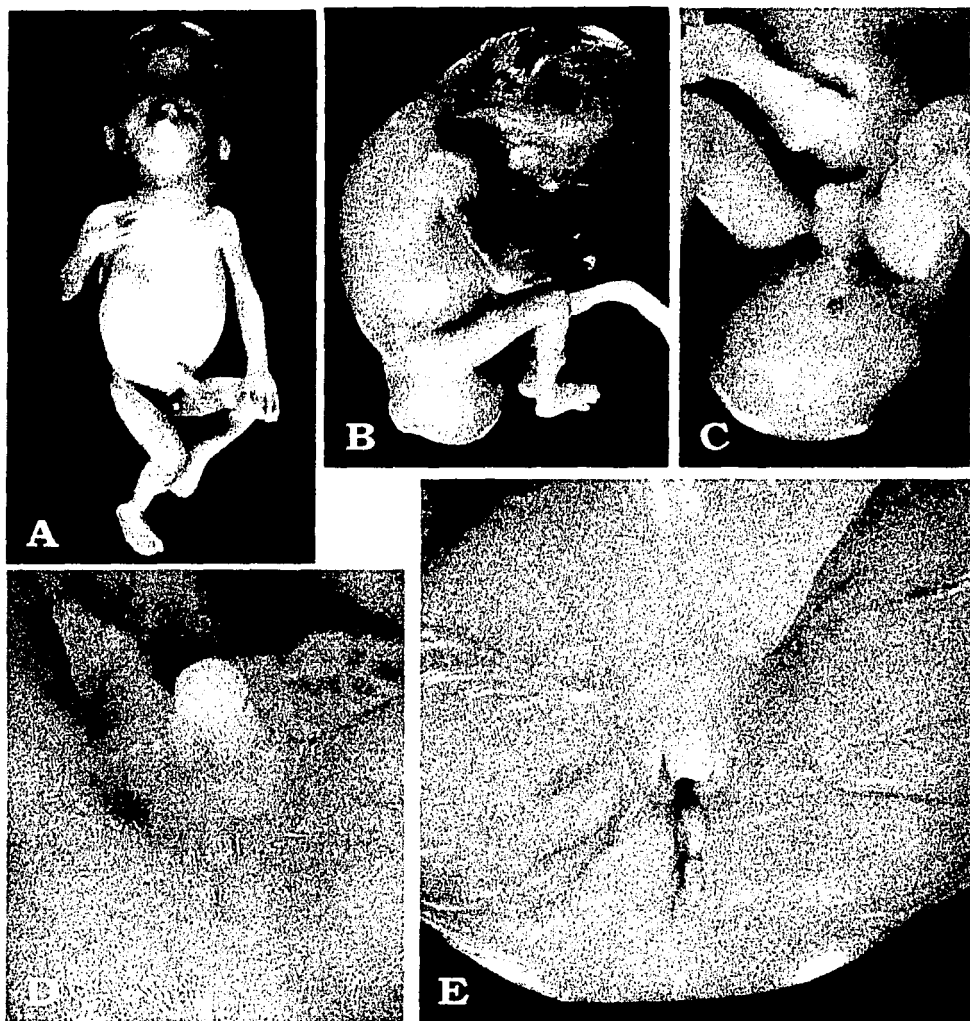


Fig. 14. Malformaciones fetales del tipo 1: A. Masculino de 12 semanas con holoprosencefalia. B, C. Masculino de 13 semanas con teratoma sacrocoxígeo; obsérvese en B una vista panorámica sagital derecha, y en C, un acercamiento ventral de la tumoración. D. Masculino de 10 semanas mostrando hipospadia. E. Feto de 15 semanas con ambigüedad de genitales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

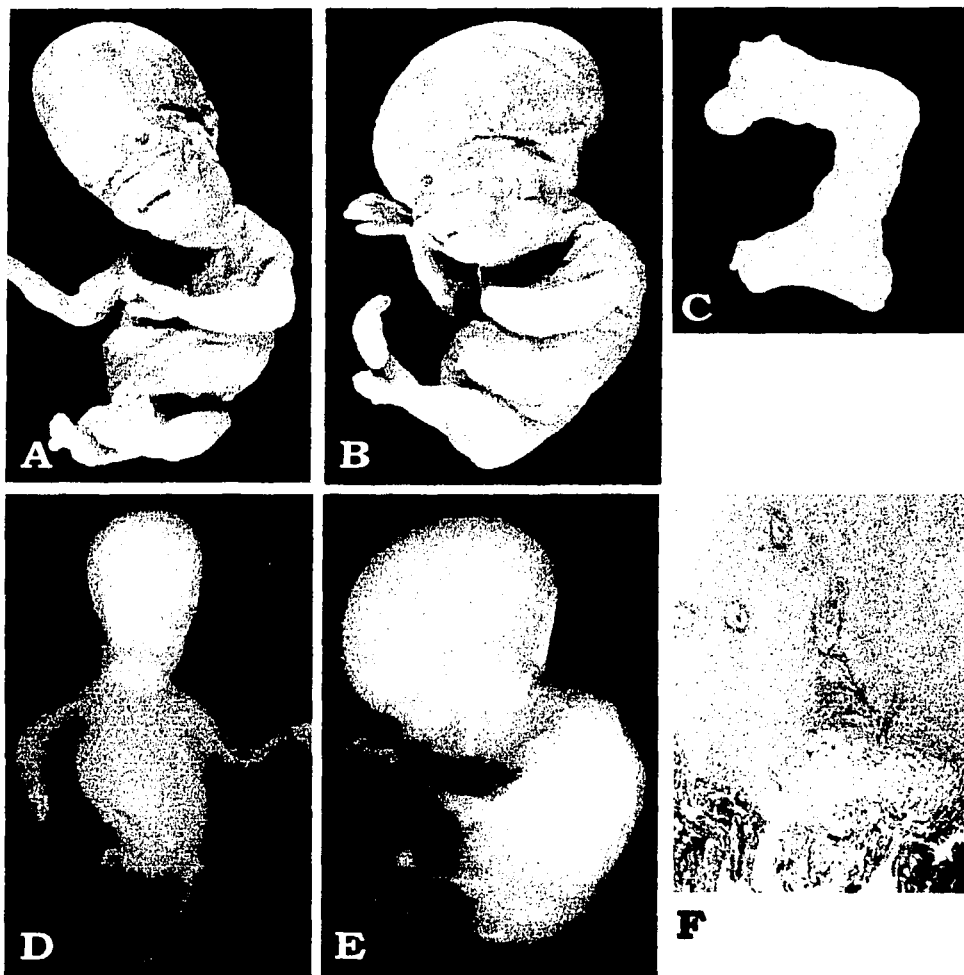


Fig. 15. Malformaciones fetales del tipo 11: Masculino de 14 semanas con Displasia ósea tipo tanatofórica. A, B. Aspecto externo del feto. C. Fémur izquierdo separado de los tejidos blandos. D, E. Estudio radiográfico postmortem en proyección ántero-posterior (D) y lateral (E). Nótese en C, D y E la imagen femoral en forma de auricular telefónico. F. Fotomicrografía del estudio histológico realizado en la epífisis proximal del fémur izquierdo; obsérvese el anillo fibroso pericondral, fibrosis de la epífisis y desorganización en la placa de crecimiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

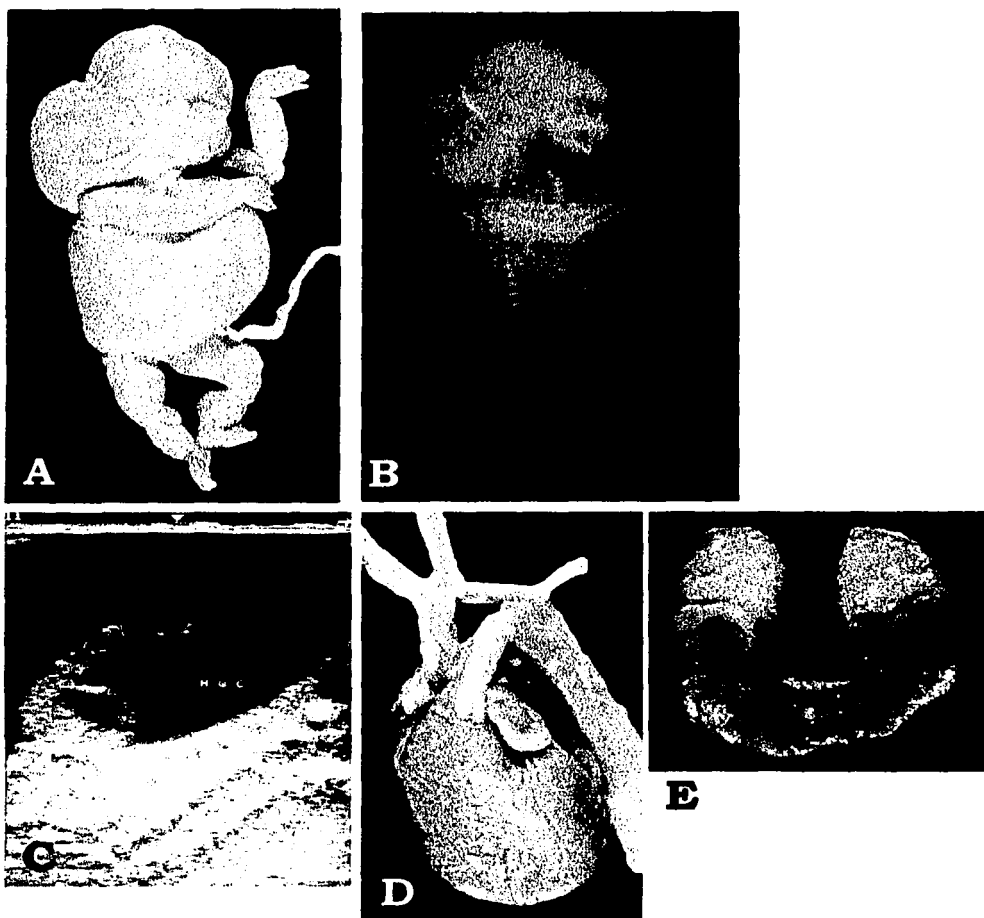


Fig. 16. Malformaciones fetales del tipo 11: Femenino de 14 semanas con fenotipo sugestivo de Síndrome de Turner. A. Aspecto externo del feto. B. Estudio radiológico postmortem; nótese en ambas, el edema generalizado y el enorme higroma cervical. C. Estudio ultrasonográfico postmortem mostrando el higroma cervical. D. Aspecto externo del corazón mostrando la hipoplasia segmentaria del arco aórtico. E. Aspecto externo del riñón "en herradura" que presentaba.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

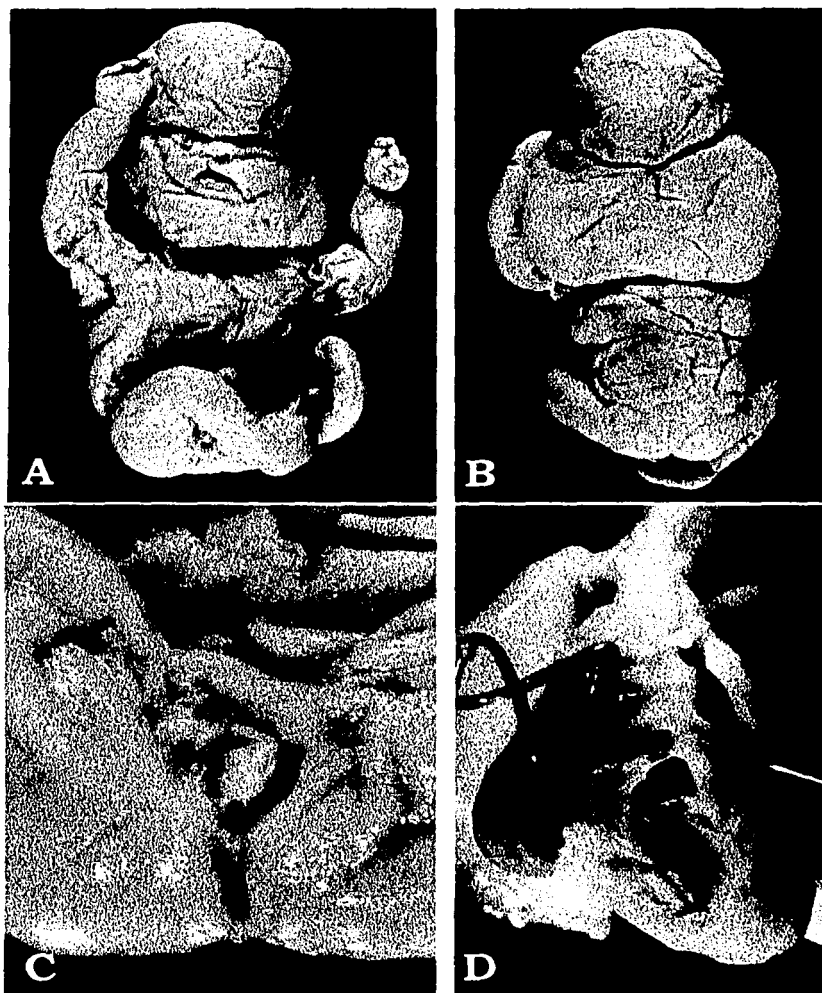


Fig. 17. Malformaciones fetales del tipo 11: Femenino de 16 semanas con fenotipo sugestivo de Síndrome de Noonan. A. Aspecto externo ventral del feto; obsérvese el edema generalizado, el higroma cervical y labio hendido derecho. B. Aspecto externo dorsal del feto, mostrando el enorme higroma cervical. C. Vista de los genitales externos femeninos, de morfología muy atípica. D. Vista interior del ventrículo derecho del corazón, exhibiendo una comunicación interventricular perimembranosa subaórtica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

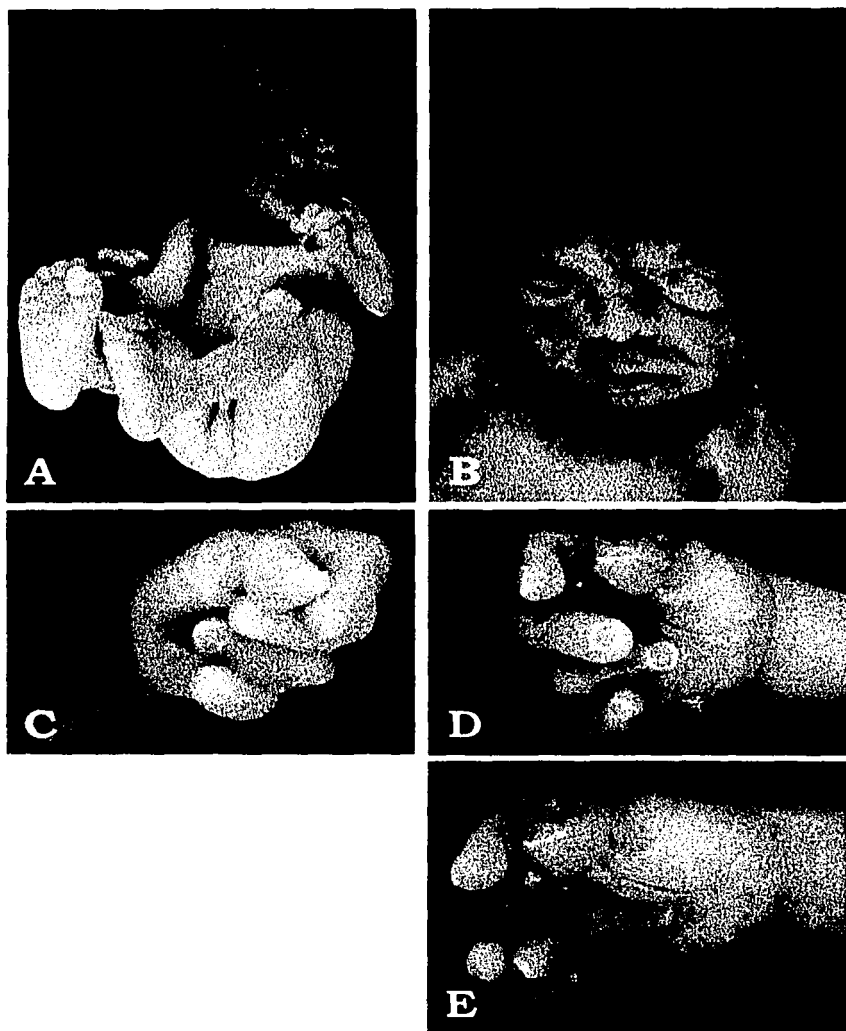


Fig. 18. Malformaciones Fetales del tipo 11: Masculino de 20 semanas con fenotipo sugestivo de Síndrome de Down. A. Aspecto externo ventral del feto; obsérvese la posición atípica y simétrica de las manos. B. Acercamiento de la cara; nótese la posición y orientación de las fisuras palpebrales. C, D, E. Acercamiento de ambas manos; en E se extendieron levemente los dedos para observar en la palma un pliegue transversal único.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

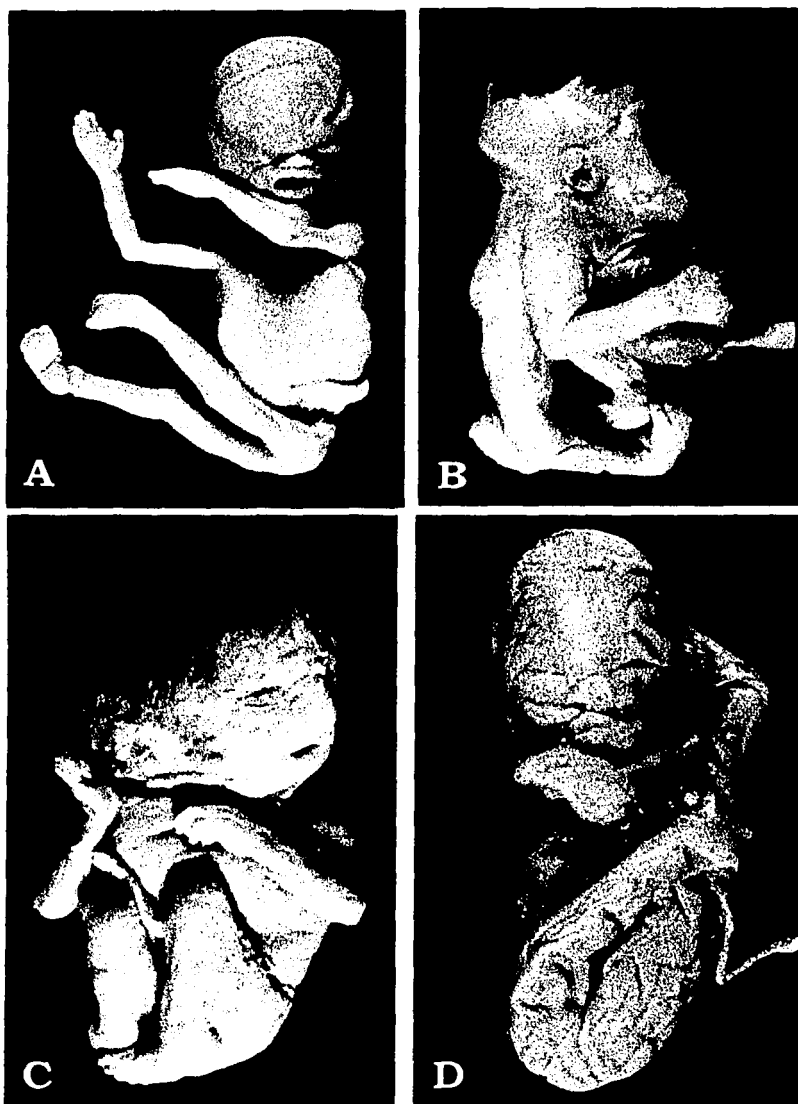


Fig. 19. Malformaciones fetales del tipo 3: A. Femenino de 14 semanas. B. Masculino de 18 semanas. C. Femenino de 19 semanas. D. Femenino de 12 semanas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

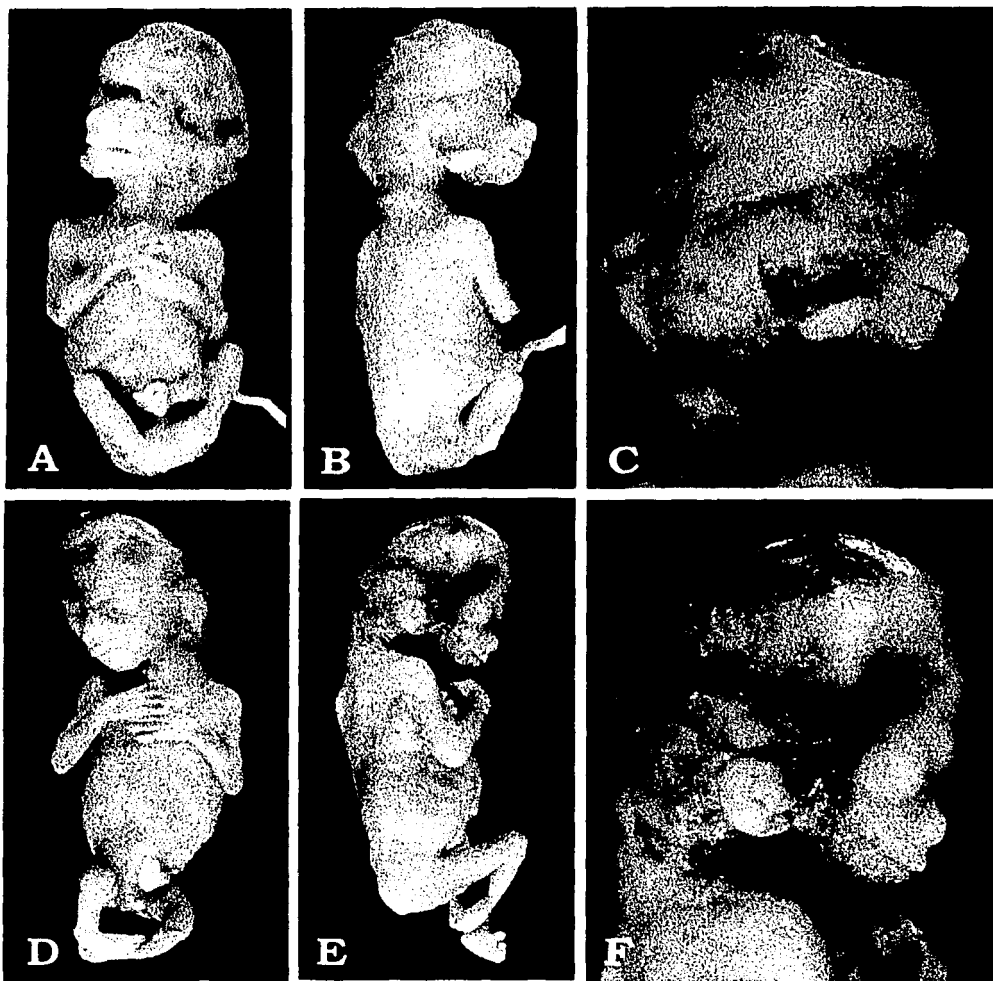


Fig. 20. Malformaciones fetales del tipo II1: A, B, C. Feto de 10 semanas con genitales externos aún no bien diferenciados, y fenotipo cráneo-facial peculiar, caracterizado por cráneo dolicocefalo, protrusión del tercio medio e inferior de la cara e implantación baja de pabellones auriculares. D, E, F. Masculino de 11 semanas, con fenotipo cráneo-facial semejante al anterior.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

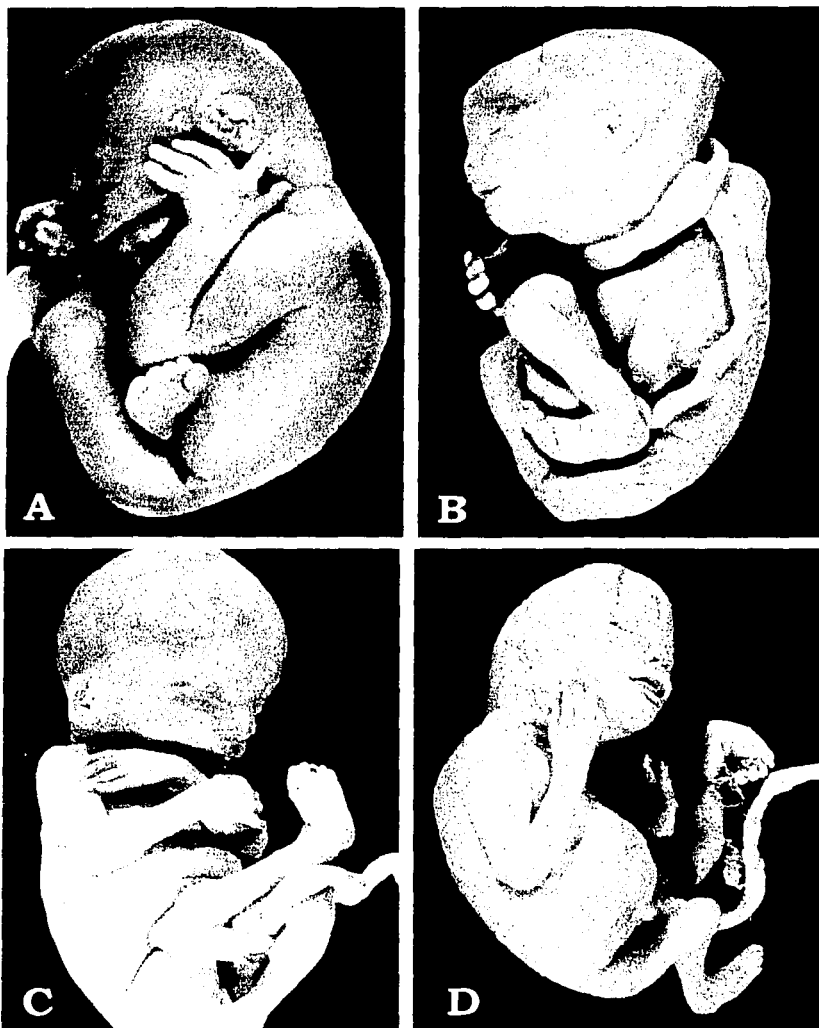


Fig. 21. Alteraciones del crecimiento y desarrollo. A. Masculino de 17 semanas con complejo deformativo extrínseco por oligohidramnios. B, C. Fetos femeninos de 14 semanas con complejo disruptivo umbilical por circular del cordón al cuello (B) y en el muslo derecho (C). D. Masculino de 12 semanas con complejo disruptivo amniótico; obsérvense las bridas amnióticas uniendo el cordón umbilical con la pierna izquierda y los dedos de ambos pies.

SEXO DEL CONCEPTO

n = 1454

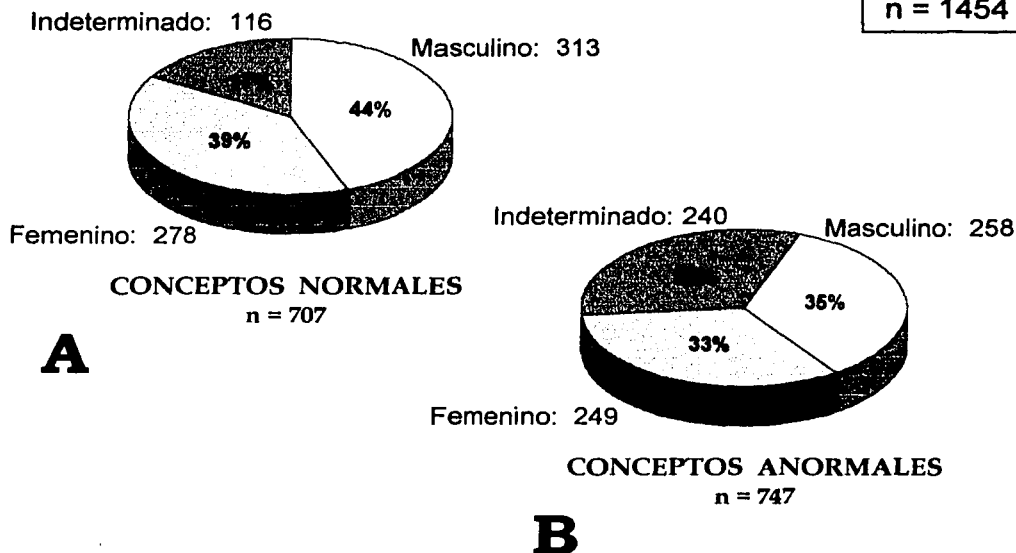


Fig. 22. Sexo del concepto en los 1454 casos valorables. A. Grupo de conceptos normales. B. Grupo de conceptos anormales; en el subgrupo de conceptos de sexo indeterminado están incluidos los dos que tenían ambigüedad de genitales.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

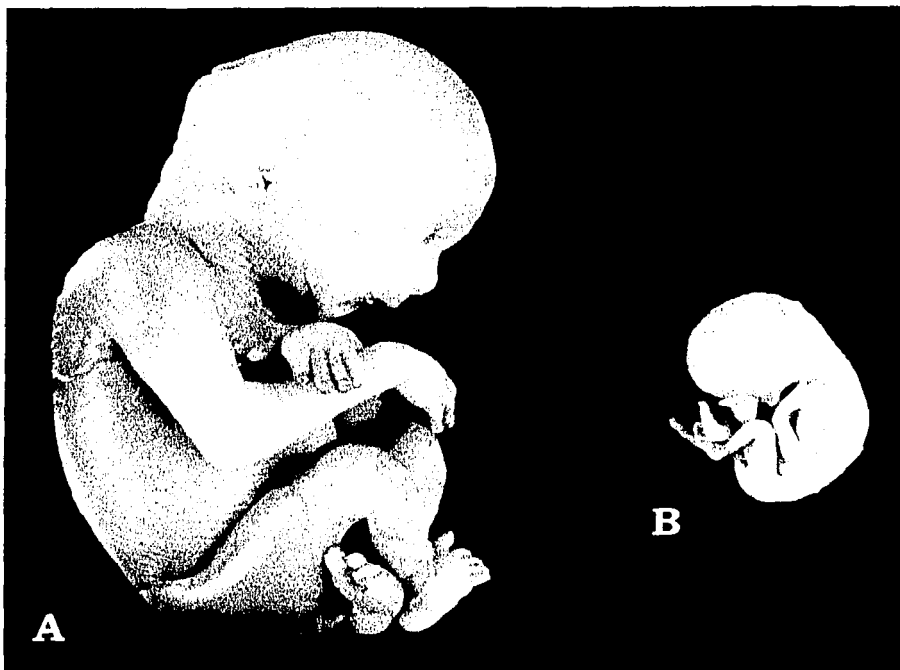


Fig. 23. Fetos correspondientes a embarazo gemelar, fotografiados juntos para apreciar la proporción real existente entre ellos. El gemelo de la izquierda (A), del sexo masculino, de morfología normal correspondiente a la 15ª semana. El gemelo de la derecha (B), también del sexo masculino, de morfología anormal, cuya somatometría corresponde a la 9ª semana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

EDAD PATERNA

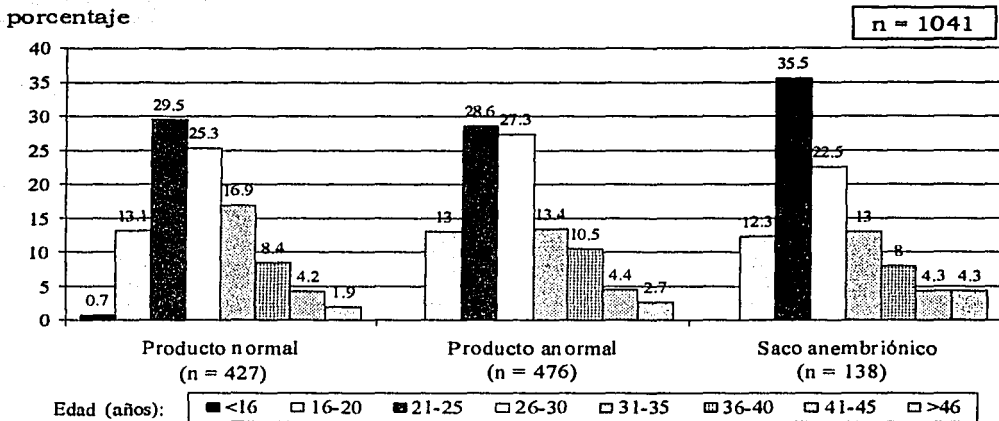


Fig. 24: Distribución etaria paterna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos

OCUPACION PATERNA

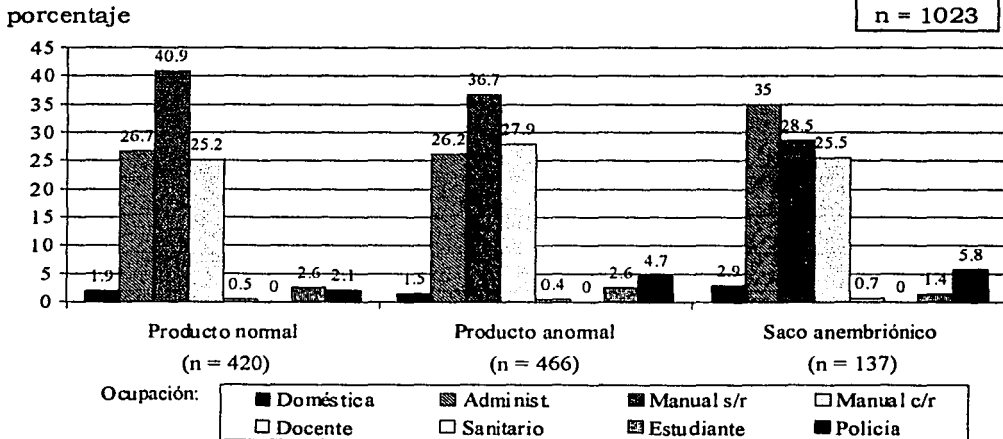


Fig. 25: Ocupación paterna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

EDAD MATERNA

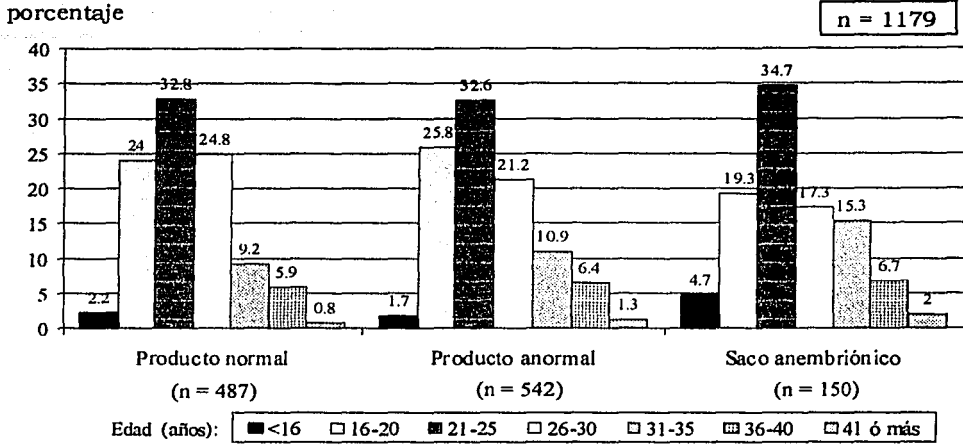


Fig. 26: Edad materna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos

ESCOLARIDAD MATERNA

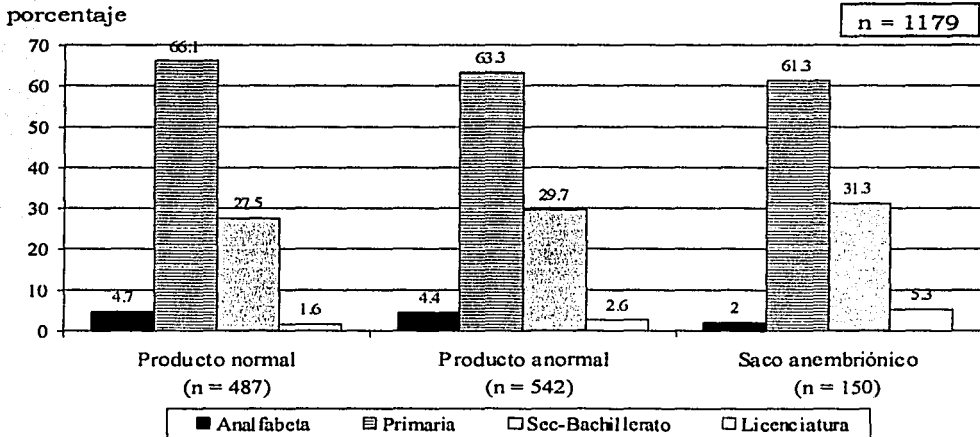


Fig. 27: Escolaridad materna en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES

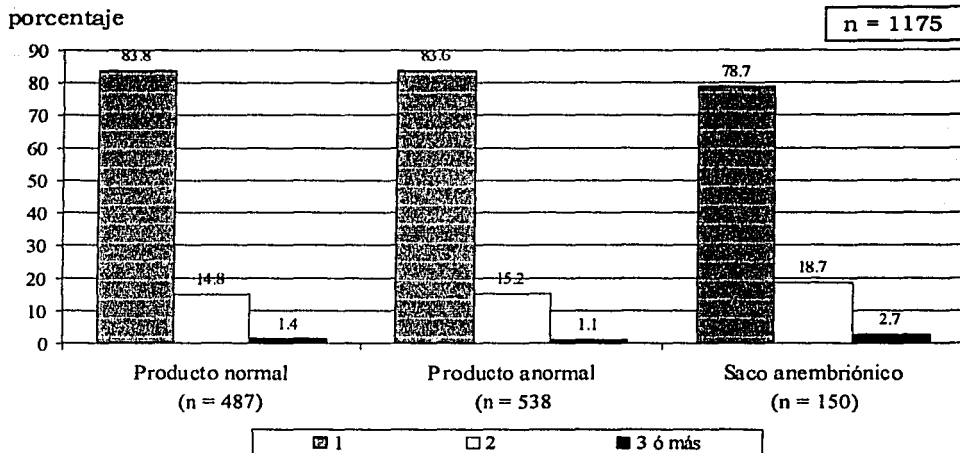


Fig. 28: Número de parejas sexuales de las pacientes en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos

NUMERO DE GESTACIONES

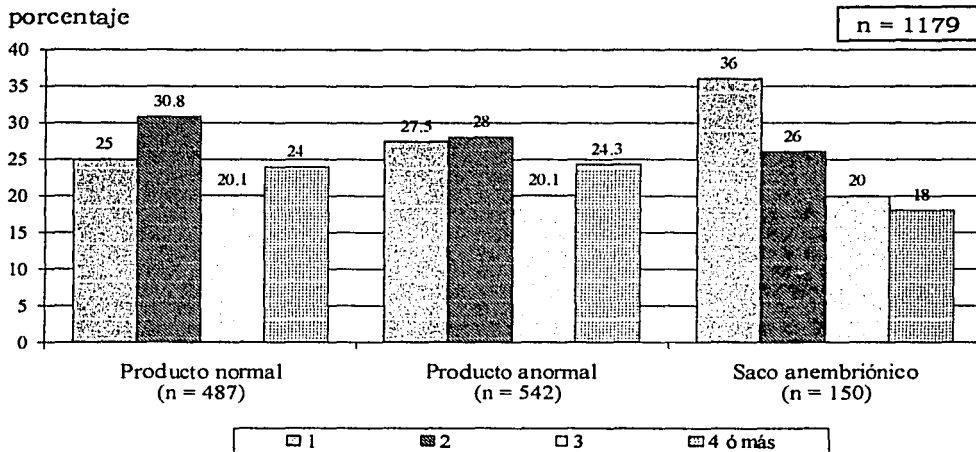


Fig. 29: Número de gestaciones de las pacientes en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionicos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REPORTE HISTOPATOLOGICO ANEXOS

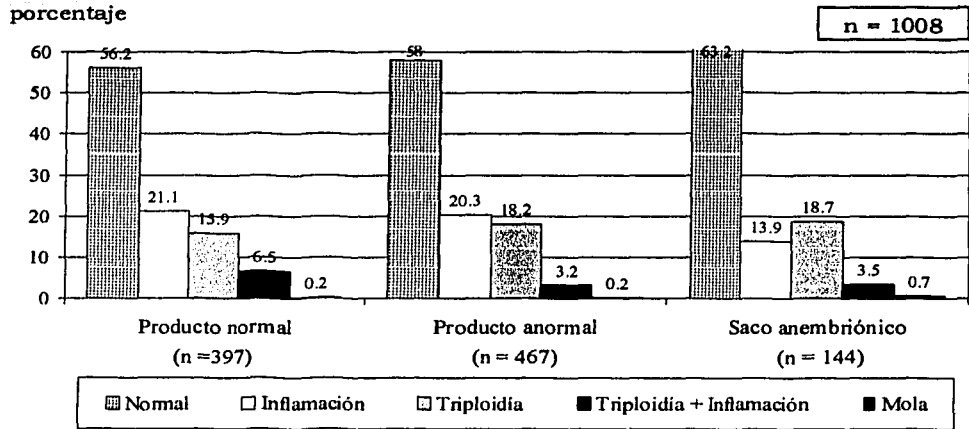


Fig. 30: Reporte histopatológico de los anexos embrionarios en los grupos de conceptos normales, anormales y sacos anembrionarios

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- **Abel EL, Sokol RJ:** Fetal alcohol syndrome is now leading cause of mental retardation. *Lancet* 2: 1222, 1986.
- **Altshuler G:** Pathology of the placenta. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. E Gilbert-Barness (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 241.
- **Andrews T, Dunlop W, Roberts DF:** Cytogenetic studies in spontaneous abortuses. *Human Genet* 66: 77, 1984.
- **Anne C:** Aborto recurrente y espontáneo. En: *Tratado de Ginecología de Novak*. Jonessi HW, Wentz AC, y Burnett IS (eds.). 11ª Edición. Editorial Interamericana-Mc Graw Hill. 1991. p. 289.
- **Arredondo G, López-Serna N, Treviño-Alanis MG, Russildi JM, Arreola-Arredondo B, Borrego SA:** Frecuencia de malformaciones congénitas externas en abortos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 49: 32, 1992.
- **Arteaga M, García-Peláez I, Errasti T, Herrera P, Pérez Pineda H, Saavedra D:** Desarrollo prenatal humano. I. Aspectos generales. Periodo pre-embriionario. *Laborat-Acta* 5: 19, 1993.
- **Arteaga M, García-Peláez I, Herrera P, Errasti T, Chavira S, Saavedra D:** Antropometría fetal normal de la 9ª a 20ª semanas del desarrollo. *Perinatol Reprod Hum* 11: 21, 1997.
- **Arteaga M, García-Peláez I, Cornejo LR, Chavira S, Saavedra D:** Fetal dysmorphism in spontaneous abortions in a Mexican population. *Int J Gynecol Obstet* 73: 131, 2001.
- **Benacerraf B, Gelman R, Frigoletto FD:** Sonographic identification of second-trimester fetuses with Down's syndrome. *New Eng J Med* 317: 1371, 1987.
- **Bingol N, Fuchs M, Díaz V, et al:** Teratogenicity of cocaine in humans. *J Pediatr* 110: 93, 1987.
- **Botella J, Clavero JA:** *Tratado de Ginecología*. Tomo II. Patología Obstétrica. Editorial Científico Médica. Barcelona, 1978. p. 256.
- **Boué J, Boué A, Lazar P:** Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 12: 11, 1975.
- **Boué J, Deluchat C, Nicolas H, Boue A:** Prenatal loss of trisomy 21. *Human Genet Suppl* 2: 183, 1981.
- **Byrne J, Warburton D:** Some pathologic findings in spontaneous abortions. *Birth Defects* 15: 137, 1979.
- **Byrne J, Blanc WA:** Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol* 151: 340, 1985.
- **Byrne J, Warburton D, Kline J, et al:** Morphology of early fetal deaths and their chromosomal characteristics. *Teratology* 32: 297, 1985.

- **Campbell IR, Dayton DH, Sohal GS:** Neural tube defects. A review of human and animal and animal studies on the etiology of neural tube defects. *Teratology* **34**: 171, 1986.
- **Campbell J, Henserson A, Campbell S:** The fetal femur/foot length ratio: A new parameter to assess dysplastic limb reduction. *Obstet Gynecol* **72**: 181, 1988.
- **Campbell J:** The dangers of smoking. *Nurs Stand* **13**: 45, 1999.
- **Canún S, Saavedra D, Chavira S, Andrade F:** Malformaciones congénitas en diferentes etapas del desarrollo intrauterino. *Ginecol Obstet Mex* **58**: 1, 1990.
- **Carlson BM:** Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 2ª edición. Editorial Harcourt. Madrid, 2000.
- **Carnevale A, Hernández M, Reyes R, Paz F, Sosa C:** The frequency and economic burden of genetic disease in a Pediatric Hospital in Mexico City. *Am J Med Genet* **20**: 665, 1985.
- **Carnevale A:** Trastornos autosómicos dominantes. En: *Genética Clínica. Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias*. Segunda Edición. J Guizar-Vázquez (ed.). Manual Moderno. México, 1994. p. 239.
- **Carr DH:** Chromosome study in spontaneous abortions. *Obst Gynec* **26**: 308, 1965.
- **Carr DH, Gedeon M:** Q-banding of chromosomes in human spontaneous abortions. *Can J Genet Cytol* **20**: 415, 1978.
- **Comas C, Carrera J:** Patrones de crecimiento fetal en las cromosomopatías. En: *Crecimiento Fetal Normal y Patológico*. Carrera J (ed.). Editorial Masson, S.A. Barcelona, 1997. p. 299.
- **Clarren SK, Alvord EC, Sumi SM, et al:** Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol. *J Pediatr* **92**: 64, 1978.
- **Connor JM, Connor RAC, Sweet EM, et al:** Lethal neonatal chondrodysplasia in the West of Scotland 1970 – 1983 with a description of a Thanatophoric dysplasia-like, autosomal recessive disorder, Glasgow variant. *Am J Med Genet* **22**: 243, 1985.
- **Creasy MR, Crolla JA, Alberman ED:** A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Hum Genet* **31**: 177, 1976.
- **Crossley B:** The skin. En: *Fetal and Neonatal Pathology*. JW Keeling (ed.). Springer Verlag. London, 1987. p. 545.
- **Czeizel A, Vitez M:** Etiological study of omphalocele. *Human Genet* **58**: 390, 1981.
- **Chasnoff DA, Burns WJ, Schnoll SH, Burns KA:** Cocaine use in pregnancy. *New Eng J Med* **313**: 666, 1985.
- **Chávez G, Estrada A, Villarreal L, Torres BA, Chávez A, Fragoso F:** Frecuencia de malformaciones congénitas en 65,540 recién nacidos vivos. *Rev Mex Pediatr* **3**: 86, 1969.
- **Deter RL, Harris RB, Hadlock FP, Carpenter RJ:** Fetal head and abdominal circumference: II. A critical re-evaluation of the relationship to menstrual age. *J Clin Ultrasound* **10**: 365, 1982.

- **Dickey RP, Gasser RF:** Computer analysis of the human embryo growth curve: Differences between published ultrasound findings on living embryos in utero and data on fixed specimens. *Anat Rec* **237**: 400, 1993.
- **Drugan A, Yaron Y, Zamir R, Ebrahim SAD, Johnson MP, Evans MI:** Differential effect of advanced maternal age on prenatal diagnosis of trisomies 13, 18 and 21. *Fetal Diag Therapy* **14**: 181, 1999.
- **Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ:** Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* **38**: 447, 1982.
- **England MA:** A Colour Atlas of Life Before Birth. Wolf Medical Publications Ltd. London, 1983.
- **Erickson JD:** Risk factors for birth defects: Data from the Atlanta Birth Defects case-control study. *Teratology* **43**: 41, 1991.
- **Figuera LE, Rivera H, Cantú JM:** Alteraciones cromosómicas de los autosomas. En: *Genética Clínica. Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias. Segunda Edición.* J Guizar-Vázquez (ed.). Manual Moderno. México, 1994. p. 217.
- **Foote GA, Wilson HJ, Stewart JH:** Perinatal postmortem radiography-experience with 2500 cases. *Br J Radiol* **51**: 351, 1978.
- **García-Peláez I, Saavedra D, Errasti T, Pérez-Pineda H, Herrera P, Arteaga M:** Desarrollo prenatal humano. II. Periodo embrionario. *Laborat-Acta* **5**: 22, 1993.
- **Gilbert-Barness E:** Chromosomal abnormalities. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant.* E Gilbert-Barness (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 388.
- **Gilbert-Barness E y Van Allen MI:** Disruptions. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant.* E Gilbert-Barness (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 322.
- **Grether P:** Alteraciones cromosómicas de los gonosomas. En: *Genética Clínica. Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias. Segunda Edición.* J Guizar-Vázquez (ed.). Manual Moderno. México, 1994. p. 227.
- **Golbus MS, Berry LC:** Human fetal development between 90 and 170 days post-menses. *Teratology* **15**: 103, 1976.
- **Gorlin RJ, Cohen MM, Lewin LS:** Syndromes of the Head and Neck. Third Edition. *Oxford Monographs on Medical Genetic* **19**: 1990.
- **Haddow JE, Palomaki GE; Holman MS:** Young maternal age and smoking during pregnancy as risk factors for gastrschisis. *Teratology* **47**: 225, 1993.
- **Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Roecker E, Park SK:** A date independent predictor of intrauterine growth retardation: Femur length/abdominal circumference ratio. *Am J Radiol* **141**: 979, 1983.
- **Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, Deter RL, Park SK:** Sonographic estimation of fetal weight: The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology* **150**: 535, 1984.

- **Hadlock FP, Harrist RB, Shah VP, Sharman RS, Park SK:** Sonographic fetal growth standard. Are current data applicable to a really mixed population. *J Ultrasound Med* **9**: 157, 1990.
- **Hadlock FP, Harrist RB, Martínez-Peyer J:** In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology* **181**: 129, 1991.
- **Hariap S, Shiono P:** Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* **2**: 173, 1980.
- **Hassold T, Chen N, Funkhouser J, et al:** A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* **44**: 151, 1980.
- **Hata T, Senoh D, Hata K, Kitao M:** Mathematical modeling of fetal foot growth. Use of the Rossavik growth model. *Am J Perinat* **13**: 155, 1996.
- **Hemminky K, Kyronenp L:** Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* **39**: 141, 1986.
- **Herrera P, García-Peláez I, Chavira S, Saavedra D, Arteaga M:** Variables cualitativas del desarrollo humano normal de la 9ª a 20ª semanas de gestación. *Perinatol Reprod Hum*. **11**: 152; 1997.
- **Hertig AT, Rock J, Adams EC, Menkin MC:** Thirty four human fertilised ova, good, bad and indifferent recovered from 210 women of known fertility; A study of biological wastage in early human pregnancy. *Pediatrics* **23**: 202, 1959.
- **Holtzman NA, Khoury MJ:** Monitoring for congenital malformations. *Annu Rev Public Health* **7**: 237, 1986.
- **Iffy L, Shepard TH, Jakobovits A, Lemire RJ, Kerner P:** The rate of growth in young embryos of Streeter's horizons XIII to XXIII. *Acta Anat* **66**: 178, 1967.
- **James WH:** The incidence of spontaneous abortion. *Pop Studies* **24**: 241, 1970.
- **Jaso E, Gracia R, Jaso E:** Síndromes Pediátricos Dismorfogénicos. Ediciones Norma S.A. Madrid, 1982.
- **Jiménez-Balderas E, Salamanca-Gómez F, Martínez-Apac S, Bracho-Solís M:** Estudio de malformaciones congénitas en 105,825 nacimientos consecutivos. *Bol Med Hosp Infant Mex* **42**: 744, 1985.
- **Kajii T, Ferrier A, Kiikawa N, et al:** Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* **55**: 87, 1980.
- **Kalousek DK:** Anatomic and chromosome anomalies in specimens of each spontaneous abortion: seven year experience. *Birth Defects* **23**: 153, 1987.
- **Kalousek DK:** Pathology of abortion: The embryo and the previable fetus. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. E Gilbert-Barnes (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 106.

- **Keeling JW:** Examination of the fetus following prenatal suspicion of congenital abnormality. En: *Fetal and Neonatal Pathology*. JW Keeling (ed.). Springer Verlag. London, 1987. p. 99.
- **Kennedy WP:** Epidemiologic aspects of the problem of congenital malformations. *Birth Defects* 3: 1, 1967
- **Kline J, Stein Z, Susser M:** Smoking: A risk factor for spontaneous abortion. *N Engl J Med* 297: 793, 1977.
- **Knowles S:** Spontaneous abortion and the pathology of early pregnancy. En: *Fetal and Neonatal Pathology*. JW Keeling (ed.). Springer Verlag. London, 1987. p. 77.
- **Kumar SP:** Fetal alcohol syndrome, mechanisms of teratogenesis. *Ann Clin Lab Sci* 12: 254, 1982.
- **Lamy M, Frezal J:** The frequency of congenital malformations. Lippincott. Philadelphia, 1961. pp. 38.
- **Laurence KM:** Hydrocephalus and malformations of the Central Nervous System. En: *Fetal and Neonatal Pathology*. JW Keeling (ed.). Springer Verlag. London, 1987. p. 463.
- **Machin GA:** Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. E Gilbert-Barnes (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 163.
- **Mall FP:** On measuring human embryos. *Anat Rec* 1: 129, 1907.
- **Mall FP:** On stages in the development of human embryos from 2 to 25 mm long. *Anat Anz* 46: 78, 1914.
- **Mall FP:** On the frequency of localized anomalies in human embryos and infants at birth. *Am J Anat* 22: 49, 1920.
- **Márquez B, García-Peláez I, Errasti T, Zúñiga S, Saavedra D, Arteaga M:** Factores de riesgo del aborto espontáneo. ¿realidad o ilusión? XXVII Congreso Nacional de Genética Humana. Guadalajara, Jal. Octubre 1997.
- **Martínez-Frías LM:** Defectos Congénitos en España. Diez Años de Vigilancia Epidemiológica. Editado por: Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1989.
- **Mercer GM, Skalk S, Shariatmadar A, Gillieson MS, D'Alton ME:** Fetal foot length as predictor of gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 156: 350, 1987.
- **Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Cruzinkas JG, Sykes A:** Fetal loss after implantation. A prospective study. *Lancet* II: 554, 1980.
- **Moore TC:** Gastroschisis and omphalocele: Clinical differences. *Surgery* 82: 561, 1977.
- **Moore GW, Hutchins GM, O'Rahilly R:** The estimated age of staged human embryos and early fetuses. *Am j Obstet Gynecol* 139: 500, 1981.
- **Moore KL, Persaud TVN:** Embriología Clínica. 6ª edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana. México, 1999.
- **Lockwood C, Benacerraf B, Krinsky A, et al:** A sonographic screening method for Down Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 157: 803, 1987.

- **Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V:** Programa mexicano de registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas. *Sal Pub Mex* **30:** 88, 1988.
- **Nilsson L, Hamberger L:** *Nacer. La Gran Aventura.* Salvat Editores S.A. Barcelona, 1990.
- **Nishimura H, Takano K, Tanimura T, Yusada M:** Normal and abnormal development of human embryos: First report of the analysis of 1,213 intact embryos. *Teratology* **1:** 281, 1968.
- **Nishimura H, Tanimura T, Semba R, Uwabe Ch:** Normal development of early human embryos: Observation of 90 specimens at Carnegie Stages 7 to 13. *Teratology* **10:** 1, 1974.
- **Nishimura H, Okamoto N:** *Sequential Atlas of Human Congenital Malformations. Observations of Embryos, Fetuses and Newborns.* University Park Press. Baltimore, 1976.
- **Opitz JM, Wilson GN:** Causes and pathogenesis of birth defects. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant.* E Gilbert-Barness (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 44.
- **Opitz JM, Wilson GN, Gilbert-Barness E:** Abnormalities of blastogenesis, organogenesis, and phenogenesis. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant.* E Gilbert-Barness (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 65.
- **O'Rahilly R:** Guide to the staging of human embryos. *Anat Anz* **130:** 556, 1972.
- **O'Rahilly R:** Developmental stages of human embryos. Part A: Embryos of the first three weeks (stages 1 to 9). Carnegie Institute of Washington. Washington, 1973.
- **O'Rahilly R:** Early human development and the chief sources on information on stages human embryos. *Europ J Obstet Gynec Reprod Biol* **9:** 273, 1979.
- **O'Rahilly R, Mukker F:** Developmental stages of human embryos. *Carneg Inst Wash Publ* **637:** 1, 1987.
- **Peters MT, Lockwood CJ, Miller WA:** The efficacy of fetal sonographic biometry in Down Syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol* **161:** 297, 1989.
- **Platt LD, Medearis AL, De Vore GR, Horenstein JM, Carlson DE, Brar HS:** Fetal foot length: Relationship to menstrual age and fetal measurements in the second trimester. *Obstet Gynecol* **71:** 526, 1988.
- **Potter EL:** Bilateral renal agenesis. *J Pediatr* **29:** 68, 1946.
- **Pritchard JA, MacDonald PC, Gant NF:** *Williams Obstetricia.* Salvat Editores S.A. Barcelona, 1991. p. 453.
- **Roman E, Stevenson AC:** Spontaneous abortion. En: *Obstetrical Epidemiology.* Barron SL and Thompson AM (ed.). Academic. Londres 1983. p. 61.
- **Rubin DH, Krasilnikoff PA, Leventhal JM, Weile B, Berget A:** Effect of passive smoking on birth-weight. *Lancet* **2:** 415, 1986.
- **Rushton DI:** Simplified classification of spontaneous abortion. *J Med Genet* **15:** 1, 1978
- **Rushton DI:** Examination of products of conception from previable human pregnancies. *J Clin Pathol* **34:** 819, 1981.

- **Saavedra D, Torres MA:** Malformaciones congénitas de etiología multifactorial. En: *Genética Clínica. Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias*. Segunda Edición. J Guizar-Vázquez (ed.). Manual Moderno. México, 1994. p. 297.
- **Salamanca F:** Citogenética Humana. Fundamentos y Aplicaciones Clínicas. Editorial Médica Panamericana. México, 1990. p. 189.
- **Salvador J, Carrera JM:** Síndromes Congénitos Malformativos. Masson S.A. Barcelona, 1995.
- **Sánchez Cascos A:** Afectación cardiaca en los síndromes polimalformativos. En: *Cardiología Pediátrica. Clínica y Cirugía*. Pedro A Sánchez (ed). Salvat Editores, S.A. Barcelona, 1986. p. 845.
- **Santolaya JM, Delgado A:** Displasias Oseas. Salvat Editores S.A. Barcelona, 1988.
- **Saxen L, Rapola J:** Congenital Defects. Hult, Rinehart & Winston, Inc. New York, 1969. pp. 1.
- **Seller MJ, Bobrow M:** Congenital abnormalities and the pathologist. En: *Fetal and Neonatal Pathology*. JW Keeling (ed.). Springer Verlag. London, 1987. p. 123.
- **Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA:** Environmental toxicants and female reproduction. *Fertil Steril* 70: 613, 1998.
- **Sholta R, Goldstein H, Wallace HM:** Incidence and impact of fetal and perinatal disease. En: *Prevention of Embryonic, Fetal, and Perinatal Disease*. Brent, RL and Harris, M.I. (ed.). Fogarty International Center Series on Preventive Medicine. Bethesda, 1976. pp. 1
- **Smithells RW, Sheppard S, Schorah, et al:** Apparent prevention of neural tube defects by periconceptual vitamin supplementation. *Arch Dis Child* 56: 911, 1981.
- **Spranger J, Bernirschke K, Hall JG, et al:** Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an International Working Group. *Pediatrics* 100: 160, 1982.
- **Streeter GL:** Weight, sitting height, head size, foot length, and menstrual age of the human embryo. *Contrib Embryol* 11: 143, 1920.
- **Streeter GL:** Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites. *Contrib Embryol* 30: 211, 1942.
- **Streeter GL:** Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of lens vesicle. *Contrib Embryol* 31: 27, 1945.
- **Streeter GL:** Developmental horizons in human embryos. Description of age group XV, XVI, XVII and XVIII. *Contrib Embryol* 32: 133, 1948.
- **Streeter GL:** Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII. *Contrib Embryol* 34: 165, 1951.
- **Swain S, Agrawal A, Bhatia BD:** Congenital malformations at birth. *Indian Pediatr* 31: 1187, 1994.
- **Tessier P:** Anatomical classification of facial, craniofacial and laterofacial clefts. *J Maxillofac Surg* 4: 69, 1976.

- **Van Allen MI:** Vascular disruptions. En: *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. E Gilbert-Barness (ed.). Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, USA, 1997. p. 356.
- **Van der Harten HJ:** The skeletal system. En: *Fetal and Neonatal Pathology*. JW Keeling (ed.). Springer Verlag. London, 1987. p. 529.
- **Warburton D, Byrne J, Canki N:** *Chromosome Anomalies and Prenatal Development: An Atlas*. Oxford University Press. New York, 1991.
- **Windham G, Von Behren J, Waller K, Fenster L:** Exposure to environmental and mainstream tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* **149**: 243, 1999.
- **Winter RH, Knowles SAS, Bieber FR, Baraitser M:** *The malformed fetus and stillbirth. A diagnostic approach*. John Wiley & Sons Ltd. Great Britain, 1989.
- **Zacharias JF; Jenkins JH:** The incidence of neural tube defects in the fetus and neonate of the insulin-dependent diabetic woman. *Am J Obstet Gynecol* **150**: 797, 1984.
- **Zellweger H:** Is lysergic-acid-diethylamide a teratogen ? *Lancet* **2**: 1066, 1967.

12. ANEXOS

TABLA DE DESARROLLO EMBRIONARIO

Estado	Edad (días)	Nº. tomías	Longitud mayor (mm)	Principales características
1	0	-		Fertilización del óvulo
2	2-3	-		Etapas de mórula (12 a 16 blastómeros)
3	4-5	-		Blastocisto temprano. Presencia de blastocelo
4	5-6	-		Eclósión del blastocisto. Inicio de la implantación
5	7-12	-	0.1 - 0.2	Formación del disco embrionario bilaminar (epiblasto e hipoblasto)
6	13-15	-	0.2 - 0.3	Presencia de línea primitiva. Inicio del desarrollo de vellosidades conónicas
7	15-17	-	0.4 - 0.6	Inicia la gastrulación (ectodermo, mesodermo y endodermo)
8	17-19	-	0.6 - 1.5	Formación de notocorda, placa neural y canal neuroentérico
9	20-21	1-3	1.5 - 3.0	Pliegues neurales muy evidentes y surco neural profundo. Presencia de pliegue cefálico
10	22-23	4-12	2.0 - 3.5	Embrión recto o ligeramente curvado. Inicio de fusión de los pliegues neurales. Aparecen el 1° y 2° arcos faríngeos
11	24-25	13-20	2.5 - 4.5	Embrión curvado. Neuroporo rostral casi cerrado. Presencia de vesículas ópticas y placodas óticas
12	26-27	21-29	3.0 - 5.0	Embrión en forma de "C". Neuroporo rostral cerrado y el caudal muy pequeño. 3er arco faríngeo. Presencia de fosas óticas y de la yema de extremidades superiores. Comienza a perforarse la membrana bucofaríngea
13	28-30	30-35	4.0 - 6.0	Extremidades superiores en forma de aleta. Aparece el 4° arco faríngeo, las yemas de las extremidades inferiores, las placodas del cristalino y las placodas olfatorias
14	31-32	+35	5.0 - 7.0	Flexión de la cabeza sobre el tronco. Formación de las vesículas cerebrales primarias y de las flexuras cervical y pontina. Inicia la invaginación de las placodas del cristalino y la formación de las copas ópticas. Presencia de las fosas olfatorias. Extremidades superiores en forma de pala y extremidades inferiores en forma de aleta
15	33-36		7.0 - 9.0	Formación de vesículas cerebrales secundarias. Presencia del seno cervical. Se forma la placa de la mano y las extremidades inferiores en forma de pala
16	37-40		8.0 - 11.0	Extremidades superiores con esbozos de codo y muñeca, y las inferiores en forma de placa. Aparecen las prominencias auriculares bordeando el 1er surco faríngeo. Se identifica pigmento en la retina
17	41-43		11.0 - 14.0	Vesículas cerebrales muy prominentes. El tronco y el cuello comienzan a enderezarse. Prominencias auriculares muy aparentes. Presencia de radiaciones digitales en las placas de las manos
18	44-46		13.0 - 17.0	Comienzan a desarrollarse los párpados. Pabellones auriculares primitivos. Presencia de muescas en el borde libre de las placas de las manos y de radiaciones digitales en las placas de los pies. Los pezones son ya visibles.
19	47-48		16.0 - 18.0	El tronco se alarga y endereza. Las extremidades superiores se alargan ventralmente y los dedos claramente visibles. Intestino medio muy prominente abutando la base del cordón umbilical
20	49-51		18.0 - 22.0	Aparece el plexo vascular del cuero cabelludo. Las extremidades se doblan a nivel del codo y rodilla. Dedos de las manos prominentes, pero cortos y unidos por la membrana interdigital. Presencia de muescas en el borde libre de las placas de los pies. La cola es corta pero aún visible
21	52-53		22.0 - 24.0	Las manos y los pies se aproximan a su contralateral. Desaparece la membrana interdigital de las manos dejando libres los dedos. Dedos de los pies identificables pero aún unidos por la membrana interdigital
22	54-55		23.0 - 28.0	Cuello claramente identificable. Los párpados casi cubren los ojos. Talón claramente distinguible; longitud del pie de 4.0 a 4.9 mm; la membrana interdigital del pie ha desaparecido casi por completo dejando libres los dedos
23	56		27.0 - 31.0	La cabeza se redondea. Los párpados cubren los ojos. Pabellones auriculares casi a nivel de los ojos. El pie mide de 5.2 a 6.2 mm. La cola ha desaparecido o es rudimentaria. Genitales externos presentes pero no distinguibles

Basado en: Mall, 1907, 1914; Iffy et al, 1967; Nishimura et al, 1968, 1974; O'Rahilly, 1979; England, 1983; Arteaga et al, 1993; García-Peláez et al, 1993; Moore y Persaud, 1999; Carlson, 2000

MORFOMETRIA FETAL 9ª a 20ª SEMANAS *

Semana	Peso (gramos)	C-R (mm)	Diámetro Occipito-frontal (mm)	Diámetro Biparietal (mm)	Perímetro cefálico (mm)	Perímetro torácico (mm)	Perímetro abdominal (mm)
9	8.288	48.1	19.9	14.3	60.0	48.0	44.0
10	14.615	55.4	22.3	18.1	70.6	57.7	52.7
11	25.852	68.2	26.8	20.8	82.8	67.7	63.5
12	47.198	83.6	32.6	27.2	101.1	85.1	77.1
13	80.589	100.8	38.7	32.4	120.9	101.2	96.6
14	118.675	109.5	43.8	36.8	134.2	113.2	105.8
15	166.552	123.3	48.3	41.0	151.0	128.1	114.0
16	209.921	133.5	52.5	44.1	161.3	138.2	123.9
17	266.542	145.9	57.5	47.0	171.4	147.9	136.4
18	332.565	151.9	60.5	49.7	182.5	139.6	143.1
19	409.262	165.4	65.4	53.3	196.6	170.8	155.9
20	495.440	176.2	69.8	56.3	208.7	180.1	163.1

MORFOMETRIA FETAL 9ª a 20ª SEMANAS *

Semana	Longitud brazo (mm)	Longitud antebrazo (mm)	Longitud mano (mm)	Longitud muslo (mm)	Longitud pierna (mm)	Longitud pie (mm)
9	13.2	5.8	6.0	12.1	9.4	7.4
10	14.4	6.3	7.6	14.4	11.6	8.7
11	18.9	9.8	9.8	18.0	15.7	11.0
12	25.0	12.9	12.7	24.5	21.0	14.0
13	30.4	15.7	14.5	26.9	26.2	16.8
14	33.8	18.3	16.9	33.4	29.9	20.1
15	38.8	19.7	20.2	37.3	34.5	23.2
16	42.6	22.2	21.5	41.8	39.2	25.9
17	44.8	23.6	23.9	46.5	43.0	29.0
18	50.0	26.9	26.1	49.9	47.6	32.3
19	52.2	28.6	29.0	54.2	51.3	35.5
20	56.1	30.5	32.1	58.9	55.3	39.5

* Valores promedio por edad gestacional tomado de: Arteaga et al, 1997

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



ANEXO III

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ" SSA LABORATORIO DE BIOLOGIA DEL DESARROLLO Y TERATOGENESIS PROTOCOLO: ESTUDIO CLINICO ABORTOS ESPONTANEOS

Fecha de entrevista: _____

Nº de registro: _____

Nº secuencial: _____

Tipo de aborto: espontáneo [] provocado []

Nº de producto: _____

DATOS DE LOS PADRES:

Nombre de la madre: _____ Edad: _____

Dirección: _____ Teléfono: _____

Origen: _____ Padre: _____ Madre: _____ Ocupación: _____ Escolaridad: _____ Residencia: _____

Nº compañeros sexuales: _____ Tiempo de convivencia con el padre: _____ Consanguinidad o endogamia: _____

Nombre del padre: _____ Edad: _____

Origen: _____ Padre: _____ Madre: _____ Ocupación: _____ Escolaridad: _____ Residencia: _____

ANTECEDENTES GINECOOBSTETRICOS

Menarca: _____ Ritmo: _____ IVS: _____ FUR: _____ Nº gestas: _____ Para: _____ Abortos: _____ Cesáreas: _____ Molares: _____

Mortinatos: _____ Gemelares: _____ Inicio de metrorragia: _____ Métodos anticonceptivos y tiempo: _____

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
PRODUCTOS (*)														
SEXO (M, F)														
DIA														
MES														
AÑO														

(*) NV = nacido vivo NM = nacido muerto AE = aborto espontáneo EM = embarazo molar EE = embarazo ectópico

ANTECEDENTES FAMILIARES CON MALFORMACIONES Y/O RETRASO MENTAL:

Hijos [] Familiares [] Especificar: _____

INGESTION DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO:

Medicamentos, dosis y tiempo de empleo: _____

ENFERMEDADES CRONICAS Y/O AGUDAS DE LA MADRE: _____

EXPOSICION O CONTACTO DURANTE EL EMBARAZO A:

Rubéola [] Toxoplasmosis [] Varicela [] Herpes [] Sífilis [] Sarampión [] Hepatitis [] SIDA [] Rx []

USG [] Gatos o perros vacunados y desparasitados []

Otro: _____

TOXICOMANIAS: Alcoholismo: _____ Tabaquismo: _____ Drogadicción: _____

REPORTE HISTOPATOLOGICO: _____



HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ" SSa
REGISTRO DE PRODUCTOS DE ABORTO

Número de muestra: _____ Producto número: _____ Número de Registro: _____

Nombre de la madre: _____ Edad: _____ años

F.U.R.: _____ Fecha del aborto: _____ Edad gestacional: _____ semanas

Sexo: M F

Peso corporal: _____ gramos

Longitud coronilla-rabadilla: _____ mm

Diámetro biparietal: _____ mm

Diámetro cefálico A-P: _____ mm

Perímetro cefálico: _____ mm

Perímetro torácico: _____ mm

Perímetro abdominal: _____ mm

Longitud muslo: _____ mm

Longitud pierna: _____ mm

Longitud pie derecho: _____ mm

Longitud pie izquierdo: _____ mm

Longitud mano: _____ mm

Estado del producto:

Bueno ()

Malformado ()

Deformado ()

Macerado ()

Normal ()

Otros:

Edad morfológica: _____ semanas

Estudio morfométrico: Si No

Descripción: _____

Diagnóstico: _____

Fecha: _____

Revisó: _____

DESCRIPCION DE LAS MAS FRECUENTES MALFORMACIONES Y SINDROMES ESPECIFICOS

(en orden alfabético)

AMBIGÜEDAD DE GENITALES. Trastornos raros de la diferenciación sexual, comúnmente asociados a anomalías del tubo neural, del aparato excretor, del desarrollo anal y de malformaciones esqueléticas pélvicas. Estas malformaciones se caracterizan por la presencia de unos genitales externos anormales, cuya morfología no corresponde exactamente ni a genitales masculinos ni a femeninos, debido a la presencia de un tubérculo genital muy grande y de hipoplasia de los pliegues urogenitales. La confirmación diagnóstica se hace mediante estudio cromosómico y morfológico de las gónadas internas (Winter et al, 1988).

DEFECTOS DE CIERRE DE LA PARED ABDOMINAL. Son tres los principales defectos de cierre de la pared abdominal: La gastrosquisis, el onfalocele y la hernia umbilical (Keeling, 1987). Se define **gastrosquisis** como aquellos defectos de la pared abdominal ubicados en posición paramedial, generalmente del lado derecho, que permiten la herniación al exterior de vísceras abdominales, las cuales no presentan un saco o membrana que las cubra, quedando expuestas directamente al líquido amniótico (Moore, 1977; Winter et al, 1988); se considera que puede ser originada por a un trastorno temprano ocurrido durante el proceso de tubulación (Winter et al, 1988) o a un problema más tardío por disrupción vascular regional. Se define como **onfalocele** a la herniación de las vísceras abdominales a nivel de la línea media en el interior del cordón umbilical, después de la 10ª semana del desarrollo, quedando las vísceras cubiertas por una membrana o saco formado por la pared del cordón umbilical, que lo protege del contacto directo con el líquido amniótico (Moore, 1977; Czeizel y Vitez, 1981; Winter et al, 1988); la herniación del intestino fetal en el interior del cordón umbilical es normal hasta la 9ª ó 10ª semana, por lo que el onfalocele se considera como un fallo en el ingreso de las asas intestinales a la cavidad abdominal, secundario a trastornos del desarrollo de los pliegues embrionarios durante el proceso de tubulación, dejando asas intestinales alojadas en el interior del cordón umbilical (Winter et al, 1988). Como **hernia umbilical** se consideran aquellos defectos situados en la unión del cordón umbilical con la pared abdominal, que permiten el paso

de asa intestinales del anillo fibroso periumbilical que permiten que asas intestinales se alojen en la base del cordón, pero sin penetrar a éste; es debida al desarrollo defectuoso del anillo fibroso periumbilical durante la etapa fetal.

DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL. Son considerados como anomalías importantes, por su frecuencia y por la alta letalidad que tienen durante el periodo prenatal y postnatal inmediato, con una etiología muy variada (Creasy y Alberman, 1976; Smithells et al, 1981; Zacharias y Jenkins, 1984; Campbell et al, 1986, Winter et al, 1988). El término “defectos de cierre del tubo neural” engloba varias alteraciones, cuyo común denominador es el trastorno en el mecanismo de cierre del tubo neural a cualquier nivel (Laurence, 1987; Winter et al, 1988). Los principales defectos de cierre del tubo neural son la anencefalia y la espina bifida. Se considera **anencefalia** (también llamada acrania, exencefalia, meroanencefalia, etc.) a aquella malformación del Sistema Nervioso Central caracterizada por ausencia del encéfalo o sólo rudimentos de él (masa vascular esponjosa), con ausencia también de los huesos de la bóveda craneal, lo que confiere una morfología cráneo-facial muy característica, asociándose en la mayoría de los casos con raquisquisis de extensión variable; es una anomalía letal, que ocurre con una frecuencia de 0.5 a 2 x 1,000 nacimientos, dos a tres veces más frecuente en el sexo femenino (Jaso et al, 1982; Winter et al, 1988; Moore y Persaud, 1999), ocasionada por la falta de cierre del neuroporo rostral durante la cuarta semana del desarrollo. La **espina bífida** es aquel defecto del Sistema Nervioso Central a nivel de la médula espinal caracterizado por la falta de cierre dorsal de uno o varios arcos vertebrales, pudiendo quedar la médula espinal cubierta por la piel (espina bífida oculta) o expuesta al exterior sin cubierta cutánea (espina bífida expuesta); son defectos más frecuentes de lo que se cree, aunque en los casos que queda cubierta por la piel puede pasar desapercibida, mientras que los casos graves se presentan con una frecuencia de 1 por cada 1,000 nacimientos (Moore y Persaud, 1999).

DEFECTOS DE EXTREMIDADES. Son defectos frecuentes en su presentación, que si bien no comprometen la vida del individuo, si le causan problemas funcionales y/o estéticos que limitan su función o su adaptación al medio o la sociedad. El término “defectos de las extremidades” engloba una amplísima variedad de alteraciones, que pueden involucrar a las extremidades superiores, a las inferiores o a ambas, pudiendo presentarse solas o formando

parte de complejos o síndromes. Entre éstos podemos encontrar defectos por acortamiento (braquidactilia, acromelia, mesomelia o rizomelia), por ausencia de segmentos parciales o totales (adactilia, amelia, foconelia, etc.), por duplicación de segmentos (polidactilia) o por posiciones anormales (artrogriposis, campodactilia, clinodactilia, pie varo, pie equinovaro, etc.) (Winter et al, 1988).

DEFECTO DE LINEA MEDIA. Estas alteraciones no constituyen un síndrome, sino un complejo de alteraciones de los miembros y de estructuras de la línea media, tales como el tubo neural y la pared tóraco-abdominal, afectando el campo de desarrollo medial. Bajo esta denominación se encuentra un heterogéneo conjunto de cuadros, cuyo común denominador es la extrofia del contenido torácico y/o abdominal, las cuales pueden presentar diferentes alteraciones, asociadas a anomalías de los miembros y defectos de cierre del tubo neural. Muchos de estos casos pueden ser secundarios a la presencia de bridas amnióticas (Salvador y Carrera, 1995).

DISPLASIA ECTODERMICA. La displasia ectodérmica es un trastorno raro del desarrollo de la epidermis y sus anexos, que da como resultado una superficie embrionaria y fetal anormal, que impide la función adecuada de la piel y entorpece el desarrollo de las extremidades, pabellones auriculares y procesos faciales, fundamentalmente (Crossley, 1987). Existen varios tipos de displasia ectodérmica, con diferentes grados de severidad, llegando en algunos casos a producir alteraciones muy graves incompatibles con la vida pre y postnatal.

DISPLASIA ESQUELETICA. Se define como displasia ósea a un amplio y heterogéneo grupo de malformaciones, cuyo común denominador es la afección del sistema esquelético del individuo, algunas de ellas letales durante la etapa prenatal. Son muchas y confusas las clasificaciones que se han empleado para tratar de sistematizar estos defectos en los niños afectados, y poco más se sabe en la vida prenatal de que algunas de ellas son letales en la etapa fetal, tal como la “displasia ósea tanatofórica” (Jaso et al, 1982; Connor et al, 1985; Van der Harten, 1987; Winter et al, 1988; Santolaya y Delgado, 1988). Se sabe que algunos tipos de displasias óseas se manifiestan hasta transcurridos los primeros años de la vida postnatal, lo que dificulta aún más su detección en la etapa perinatal y obviamente en la fetal. Entre las displasias

óseas más comunes se puede citar a la displasia ósea tanatofórica, las diferentes variedades de acondroplasia, la osteogénesis imperfecta y la condrodysplasia punctata. Su incidencia es muy variada, dependiendo del tipo de displasia, fluctuando entre 1 en 4,000 nacimientos, hasta en 1 en 110,000 (Jaso et al, 1982; Connor et al, 1985; Winter et al, 1988; Santolaya y Delgado, 1988). Se estima que de 0.5 a 2% de los nacidos muertos tienen una displasia ósea letal (Foote et al, 1978; Connor et al, 1985; Winter et al, 1988).

ENCEFALOCELE. Es una herniación del cerebro, generalmente en la línea media, protruyendo al exterior el encéfalo y/o las meninges a través de un orificio de los huesos craneales; cuando la herniación no contiene encéfalo recibe el nombre de meningocele. Este defecto puede estar situado en la porción frontal, parietal u occipital, siendo esta última la ubicación más frecuente, a nivel de la escama occipital. Se presenta en aproximadamente 1 de cada 2,000 nacimientos (Moore y Persaud, 1999). El encefalocele occipital probablemente representa una forma de defecto de cierre del neuroporo anterior, pero las otras variedades tienen una etiología diferente (Laurence, 1987; Winter et al, 1988).

FISURAS FACIALES. De acuerdo a lo definido por Tessier, las fisuras faciales son una interrupción en la continuidad anatómica de las estructuras que forman la cara, bien sea de tejidos blandos (línea de cabello, cejas, párpados, pestañas, narinas, labios, oídos, etc.) o de cualquier parte del esqueleto, siendo su manifestación menor una hipoplasia del tejido afectado (Tessier, 1976). Estas alteraciones se producen como resultado de una deficiencia embrionaria de tejido mesenquimatoso, por lo que la extensión y gravedad del defecto es inversamente proporcional a la cantidad del mesodermo existente; se producen también como consecuencia de un disturbio en la migración de las células de la cresta neural, consideradas como organizadores de la morfogénesis cráneo-facial. En los recién nacidos vivos, las fisuras faciales son malformaciones muy frecuentes, específicamente el labio y/o paladar hendido que en nuestro medio tiene una alta prevalencia con un patrón de herencia poligénica o multifactorial (Chávez et al, 1969; Carnevale et al, 1985; Mutchinick et al, 1988; Saavedra y Torres, 1994).

HIPOSPADIA. Son defectos del aparato genital masculino, que se presentan en aproximadamente 1 de cada 300 varones, caracterizándose por la posición anormal del orificio

uretral externo, el cual puede apreciarse en la cara ventral del glande del pene o en la superficie ventral del cuerpo del pene. Se piensa que este defecto es debido a la insuficiente producción de andrógenos por los testículos fetales, sitios receptores inadecuados para hormonas o ambos, lo que origina una inadecuada canalización de la placa glandular, de la fusión de los pliegues urogenitales o ambos. Cuando se asocian a criptorquidea pueden confundirse con pseudohermafroditas masculinos (Moore y Persaud, 1999).

HOLOPROSENCEFALIA. La holoprosencefalia es un defecto del Sistema Nervioso Central en el cual la septación del prosencéfalo (telencéfalo y diencéfalo) no ocurre adecuadamente, determinando una anormal lobulación del encéfalo, que puede en su forma más severa estar constituido por un único lóbulo. Este trastorno interno del encéfalo produce alteraciones externas que pueden ser fácilmente identificables que van desde hipotelorismo hasta ciclopia, con la presencia de una probosis – única o doble – por arriba o por debajo de la órbita (Laurence, 1987; Winter et al, 1988). Frecuentemente está asociada a síndromes o complejos (trisomía 13, trisomía 18, 18p⁻, etc.), habiéndose descrito formas familiares autosómicas dominantes y recesivas (Winter et al, 1988).

MICROGNATIA. Se define como micrognatia aquel defecto de la mandíbula, en el cual ésta es significativamente más pequeña de lo normal, con una notoria desproporción con el resto de las estructuras faciales (Winter et al, 1988). Como defecto aislado se reporta con baja frecuencia, y generalmente acompaña a síndromes o complejos polimalformativos. En la literatura no se encuentra una frecuencia relativa del defecto.

SÍNDROME DE APERT. También conocido como “Acrocefalosindactilia”, “Síndrome de Apert-Crouzon” o “Cefalosindactilia de Vogt”. Es también un padecimiento genético autosómico dominante. Suele cursar con retraso mental y cierre precoz de suturas craneales (coronal, esfenoparietal y escamosa). Las características morfológicas principales que facilitan su diagnóstico son: acrocefalia, frente alta, occipucio aplanado, facies plana, hipoplasia de órbitas, hipertelorismo, nariz pequeña (de loro), hipoplasia facial media, sindactilia en manos y pies, limitación de los movimientos articulares, entre otros (Jaso et al, 1982; Carnevale, 1994; Salvador y Carrera, 1995). La mayoría de los casos son mutaciones de novo, con un riesgo de

repetición del 50% para los hijos de los afectados, habiéndose asociado los casos esporádicos con edad paterna avanzada (Salvador y Carrera, 1995). Su frecuencia varía entre 1:65,000 a 1:160,000 recién nacidos (Jaso et al, 1982; Carnevale, 1994; Salvador y Carrera, 1995).

SINDROME DE DOWN. También conocido como “Trisomía 21” o “Mongolismo”. Es la alteración cromosómica más frecuente en los recién nacidos, que cursa con retraso mental y rasgos morfológicos muy característicos. El diagnóstico clínico es generalmente fácil de realizar desde el momento del nacimiento, caracterizándose por hipotonía muscular, hiperlaxitud articular, clinodactilia del 5º dedo, pliegue palmar único, y dismorfia cráneo-facial típica consistente en braquicefalia, occipucio plano, fisuras palpebrales oblicuas o “mongoloides”, epicanto bilateral, puente nasal deprimido, macroglosia, pabellones auriculares pequeños; es frecuente la asociación de malformaciones viscerales – cardiacas y gastrointestinales, principalmente - (Jaso et al, 1982; Sánchez Cascos, 1986; Winter et al, 1988; Figuera et al, 1994; Salvador y Carrera, 1995). Su frecuencia en promedio es de 1:650-700 recién nacidos, y se conoce perfectamente que existe un importante incremento de su frecuencia conforme avanza la edad materna (Jaso et al, 1982; Figuera et al, 1994; Salvador y Carrera, 1995; Drugan et al, 1999). Desde el punto de vista citogenético, la alteración cromosómica puede ser de tres tipos principales: a) Trisomía 21 libre y homogénea (la más frecuente), b) Trisomía 21 por translocación robertsoniana, y c) Trisomía 21 en mosaico, aunque pueden observarse también otros mecanismos (Jaso et al, 1982; Figuera et al, 1994; Salvador y Carrera, 1995).

SINDROME DE EDWARDS. También llamada Trisomía 18, es una alteración cromosómica que produce un cuadro amplio en su variedad (más de 100 alteraciones posibles descritas). Entre las características principales se encuentra retraso en el crecimiento, hipotrofia generalizada, microcefalia, dolicocefalia, hendiduras palpebrales estrechas, boca pequeña, micrognatia, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, esternón corto, telotelia, anomalías cardiovasculares, hernia umbilical e inguinal, dedos de manos sobrepuestos, uñas hipoplásicas, pie equinovaro, prominencia del calcáneo, primer ortejo en dorsiflexión y sindactilia cutáneo entre el 2º y 3º ortejos, entre otras; la criptorquidea es común en el varón y la hipertrofia del clitoris y la hipoplasia de labios mayores es frecuente en las niñas (Winter et al, 1988). Su frecuencia es de 1 en 8000 nacidos vivos y la relación masculino:femenino es de 1:4 (Jaso et al, 1982; Sánchez Cascos, 1986; Figuera et al, 1994; Salvador y Carrera, 1995). Se

ha reportado mayor frecuencia en madres de edad avanzada (Jaso et al, 1982; Figuera et al, 1994; Drugan et al, 1999).

SINDROME DE NOONAN. También denominado Pseudosíndrome de Turner, Síndrome de Turner masculino, Síndrome de Ullrich-Noonan, Síndrome de *pterigium colli*. Puede afectar a ambos sexos y sus características principales son semejantes a las del Síndrome de Turner, observándose talla baja, *pterigium colli*, *cubitus valgus*, linfedema, acortamiento de metacarpianos, ptosis palpebral y cardiopatía congénita del corazón derecho, siendo la más frecuente la estenosis pulmonar. Los pacientes masculinos tienen frecuentemente criptorquidea y la mayoría son infértiles; las mujeres por lo general son fértiles, aunque pueden presentar gónadas estriadas (Jaso et al, 1982; Sánchez Cascos, 1986; Carnevale, 1994; Salvador y Carrera, 1995). Es un padecimiento autosómico dominante, que se presenta con una frecuencia de 1 en 1000 a 2500 recién nacidos, con un riesgo de recurrencia del 5% (Jaso et al, 1982; Carnevale, 1994; Salvador y Carrera, 1995).

SINDROME DE TREACHER COLLINS. También conocido como “Disostosis mandibulo-facial” o “Síndrome de Franceschetti”. Es un padecimiento genético autosómico dominante, con penetrancia de casi el cien por ciento. Como su nombre lo indica, las manifestaciones principales son a nivel mandibulo-facial, siendo las más frecuentes: hendiduras palpebrales antimongoloides, coloboma de párpado inferior, ausencia parcial o total de las pestañas inferiores, hipoplasia de los huesos malares y de la mandíbula, displasia de pabellones auriculares con atresia del conducto auditivo externo y sordera conductiva; rara vez cursan con retraso mental (Jaso et al, 1982; Carnevale, 1994; Salvador y Carrera, 1995). El riesgo de recurrencia es de 50% para los hijos de un afectado y el gen está localizado en la región 5q31-34 (Salvador y Carrera, 1995). Se cree que se produce durante el 1° y 2° mes del desarrollo, por deficiencia de la arteria estapedial (Jaso et al 1982).

SINDROME DE TURNER. El síndrome de Turner, también llamado “Monosomía X0” o “Síndrome de Ullrich-Turner”, corresponde a una anomalía de origen cromosómico que afecta sólo al sexo femenino, caracterizado fundamentalmente por retraso del crecimiento intrauterino y postnatal (talla baja), disgenesia ovárica (ovarios en cintilla), *pterigium colli* (cervical), cúbito

valgo y tórax en escudo; es frecuente encontrar también implantación baja del cabello a nivel de la nuca, pabellones auriculares displásicos, pliegue epicanto, ptosis palpebral, miopía, linfedema de extremidades, uñas hipoplásicas y nevos pigmentados múltiples, entre otros, (Winter et al, 1988; Jaso et al, 1982; Gorlin et al, 1990; Grether, 1994; Salvador y Carrera, 1995), así como alteraciones viscerales tales como coartación aórtica y riñón en herradura (Jaso et al, 1982; Sánchez Cascos, 1986; Salvador y Carrera, 1995). Como antes mencionado, este Síndrome se produce por una monosomía del cromosoma X, alteración producida durante la meiosis de la célula germinal o por error durante la mitosis después de la fertilización; no es hereditaria ni familiar, sino esporádica, y su frecuencia es 1 por cada 2500 a 3000 niñas recién nacidas (Jaso et al, 1982; Grether, 1994; Salvador y Carrera, 1995). Se sabe que su frecuencia en fetos es mucho más alta, estimándose que el 98-99% de los fetos con monosomía X se pierden durante el embarazo, y que sólo alrededor del 1% llegan a nacer. No se ha reportado que aumente su incidencia con la edad materna avanzada.