



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE QUÍMICA

**DETECCIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN
CASOS DE MUERTE FETAL Y NEONATAL A PARTIR
DE CULTIVO DE FIBROBLASTOS**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA
SILVIA GARCÍA RAMOS



MÉXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Jurado asignado

Presidente: Marisol López López

Vocal: Alicia Beatriz Cervantes Peredo

Secretario: Adrián Pérez Cabrera

1er. Sup: María Benita Leonor Fernández Salgado

2do. Sup: León Patricio Martínez Castilla

Sitio en donde se desarrollo el tema

Servicio de Genética

Hospital General de México O. D.

Secretaría de Salud

Q.F.B Adrián Pérez Cabrera

Asesor

Silvia García Ramos

Sustentante

ÍNDICE

1. Antecedentes	1
1.1. Alteraciones cromosómicas	1
1.1.1. Clasificación	1
1.1.2. Nomenclatura	4
1.1.3. Mecanismos de producción	6
1.1.4. Síndromes asociados a las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales	14
1.1.5. Frecuencia de anomalías cromosómicas en función de la etapa del desarrollo	20
1.2. Causas de riesgo reproductivo	23
1.3. Anomalías cromosómicas en casos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas	26
1.4. Métodos citogenéticos	32
2. Objetivos	37
3. Materiales y métodos	38
3.1. Materiales	38
3.2. Metodología	40
4. Resultados y análisis de resultados	45
5. Discusión	64
6. Conclusiones	68
7. Bibliografía	69
Anexo. Muerte perinatal	76

1. Antecedentes

1.1. Alteraciones cromosómicas

Las células somáticas humanas normalmente tienen un complemento cromosómico diploide, que consta de 22 pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. Las células sexuales normales tienen complemento haploide, constituido por 22 autosomas y un cromosoma sexual, ya sea X o Y. La variación en el número cromosómico así como en la estructura, en general resulta en anomalías clínicas y retraso mental. Los síndromes cromosómicos están asociados con anomalías cromosómicas específicas (Luthardt y Keitges, 2001).

1.1.1. Clasificación

Las anomalías cromosómicas se clasifican en dos grupos principales en función de la cantidad de material cromosómico involucrado. Si las alteraciones involucran cromosomas completos, se denominan anomalías numéricas, en cambio, si sólo son afectados segmentos, se denominan anomalías estructurales (Luthardt y Keitges, 2001).

Las anomalías cromosómicas numéricas se dividen de acuerdo a la cantidad de cromosomas implicados en la alteración. Un complemento cromosómico con número diferente de 46 en células somáticas y 23 en células sexuales, se denomina heteroploidía, si el número cromosómico es múltiplo exacto del número haploide la alteración se denomina euploidía o poliploidía, en cambio si el número cromosómico no es múltiplo exacto del número haploide la alteración se denomina aneuploidía (Nussbaum, *et. al.*, 2007).

Las aneuploidías a su vez se clasifican en función del tipo de cromosoma involucrado en autosómicas y sexuales. Las aneuploidías autosómicas más frecuentes son las trisomías, en las cuales hay un autosoma adicional. Las aneuploidías de los cromosomas sexuales se presentan a manera de trisomías, monosomías y polisomías. Las euploidías que poseen un complemento haploide extra se denominan triploidías y las que poseen dos complementos haploides extras se denominan tetraploidías. Los casos con triploidía y tetraploidía son observados ocasionalmente en recién nacidos, ya que son incompatibles con la vida (Lam y Mueller, 2002).

Las anomalías cromosómicas estructurales resultan de la ruptura de uno o más cromosomas. Si sólo un cromosoma está involucrado el resultado será una deleción (pérdida de material), duplicación (ganancia de material) o inversión (rearrreglo de material). Las deleciones de ambos extremos de un cromosoma pueden generar cromosomas en forma de anillo (Lam y Mueller, 2002).

Una deleción junto con una duplicación simultánea pueden llevar a la formación de un isocromosoma, que es un cromosoma con dos brazos cortos o dos largos. Cuando la ruptura involucra más de un cromosoma el resultado puede ser una translocación, la cual es un intercambio de material entre dos cromosomas. Ésta puede estar balanceada si no hay pérdida del material o no balanceada si hay pérdida de material. Las deleciones y las duplicaciones usualmente están asociadas con un fenotipo anormal debido al desbalance de material cromosómico (Lam y Mueller, 2002).

La figura 1 resume la clasificación de las anomalías cromosómicas y muestra la división entre anomalías numéricas y estructurales así como las subclasificaciones y variantes principales.

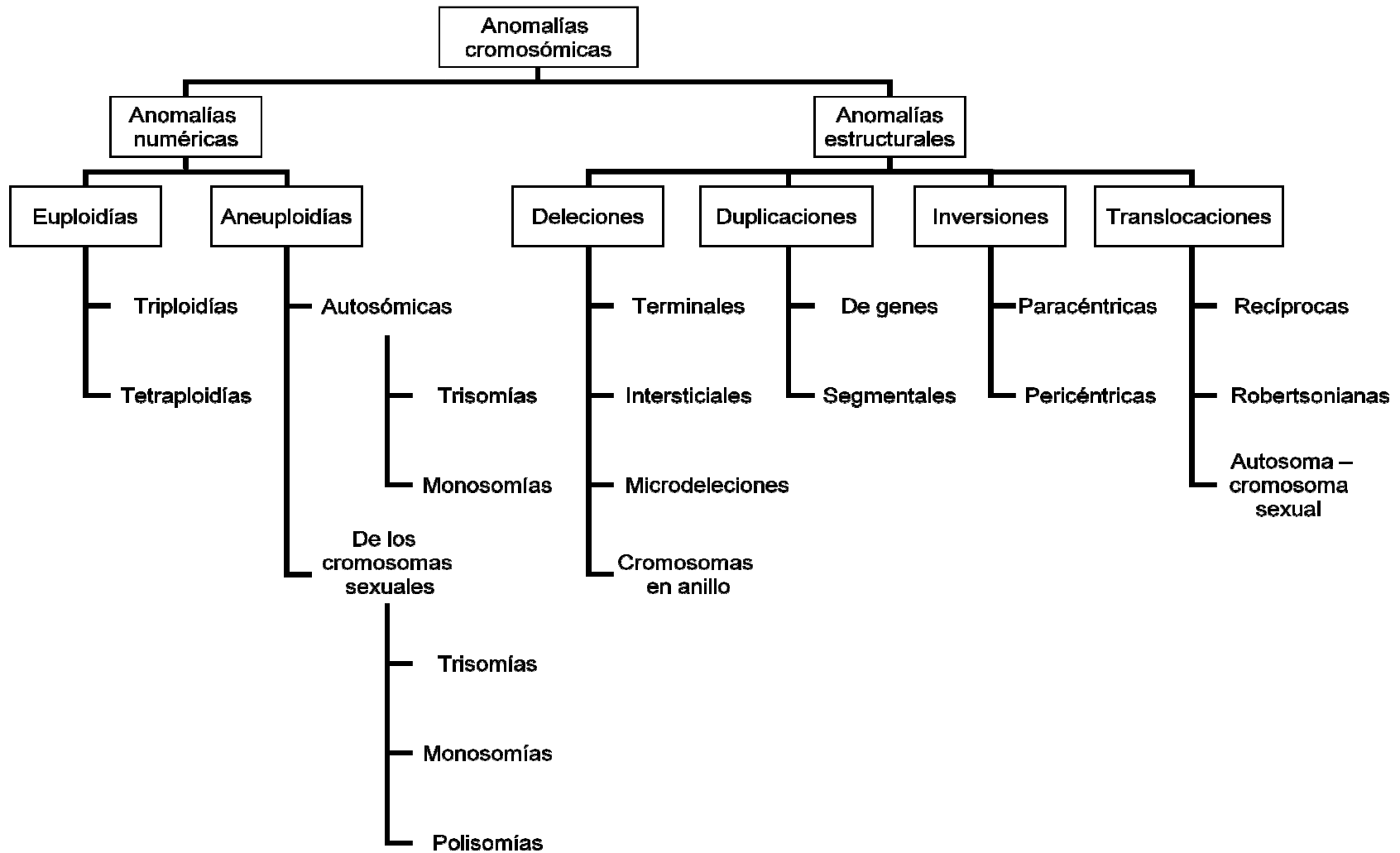


Figura 1 | **Clasificación de anomalías cromosómicas.** Con información de Nussbaum, *et. al.*, 2007

1.1.2. Nomenclatura de las anomalías cromosómicas

La identificación de los cromosomas está basada en la localización del centrómero o constricción primaria que divide al cromosoma en brazo corto “p” y brazo largo “q”. El centrómero es esencial para la segregación correcta de los cromosomas durante la división celular. La replicación de DNA previa a la división celular asegura que cada cromosoma conste de dos cromátidas hermanas idénticas unidas por el centrómero. Los cromosomas son examinados típicamente en metafase, cuando la condensación es mayor y las cromátidas hermanas aparecen fusionadas. Con un método de tinción se produce un patrón de bandas esencial para la identificación cromosómica individual y de los rearrreglos estructurales entre los cromosomas. Cada banda y sub-banda tienen un número asignado que identifica el brazo del cromosoma y la región con un número específico asignado mediante el sistema internacional para la nomenclatura citogenética humana (ISCN), el cual indica una nomenclatura estándar desarrollada para describir las anomalías encontradas en cromosomas humanos (Cook, D J. 2008; Luthardt y Keitges, 2001).

Las bases para la interpretación de cariotipos fueron establecidas en 1960 durante el congreso de Denver, cuando se propuso el primer sistema estandarizado para la nomenclatura citogenética humana, el cual fue enriquecido a lo largo de los años mediante los avances tecnológicos para la identificación cromosómica y en 1978 fue documentado en el ISCN, el cual incluía todas las contribuciones a la nomenclatura de los diferentes congresos realizados y se ha actualizado con la inclusión de la nomenclatura de alta resolución, el sistema de nomenclatura específica para la citogenética del cáncer y la nomenclatura específica para la hibridación *in situ* (Shaffer y Tommerup, ISCN, 2005). El siguiente cuadro muestra algunas abreviaturas de uso frecuente así como su aplicación al reportar un cariotipo.

Cuadro 1 | Nomenclatura básica para anomalías cromosómicas

Abr.	Significado	Ejemplo	Descripción
		46,XX	Cariotipo femenino normal
		46,XY	Cariotipo masculino normal
del	Delección	46,XX,del(5)(q13)	Delección terminal desde la banda 5q13
dup	Duplicación	46,XX,dup(1)(q22q25)	Duplicación directa del segmento entre las bandas 1q22 y 1q25
i	Isocromosoma	46,XX,i(17)(q10)	Un isocromosoma para el brazo largo completo del cromosoma 17, el punto de ruptura es en 17q10 (centrómero).
inc	Cariotipo incompleto	46,XX,del(1)(q21),inc	Existen aberraciones no identificables además de la delección del brazo largo del cromosoma 1 a partir de la banda 1q21
ins	Inserción	46,XX,ins(2)(p13q21q31)	Inserción directa, el segmento del brazo largo del cromosoma 2 entre las bandas q21 y q31 se ha insertado en su brazo corto en la banda p13
inv	Inversión	46,XX,inv(3)(q21q26.2)	Inversión paracéntrica en la cual la ruptura y unión ocurren en las bandas 3q21 y 3q26.2
-	Pérdida	45,Y,-X	Un cariotipo de tumor en un hombre con pérdida del cromosoma X
mos	Mosaico	47,XY,+21[12]/46,XY[18]	Un cariotipo con mosaico con dos líneas celulares, la primera representada por 12 células con trisomía 21 y la segunda es una línea celular normal representada por 18 células
p	Brazo corto de un cromosoma		
+	Ganancia	47,XX,+18	Un cariotipo con trisomía 18
q	Brazo largo de un cromosoma		
?	Identificación cuestionable de un cromosoma o estructura cromosómica	47,XX,+?13	Un cromosoma adicional, probablemente el No. 13
r	Cromosoma en anillo	46,XX,r(7)(p22q36)	Cromosoma en anillo en el que la ruptura y unión han ocurrido en las bandas 7p22 y 7q36 con delección de los segmentos distales
rob	Translocación Robertsoniana	45,XX,rob(13;21)(q10;q10)	La ruptura y unión ocurren en la banda 13q10 y la banda 21q10 con pérdida de los brazos cortos de los cromosomas 13 y 21
t	Translocación	46,XY,t(2;5)(q21;q31)	Ruptura y unión en las bandas 2q21 y 5q31, los segmentos distales a estas bandas fueron intercambiados

Abr.: abreviatura

Con datos de Shaffer y Tommerup, ISCN 2005, 2005

1.1.3. Mecanismos de producción de las anomalías cromosómicas

La mitosis y la meiosis son los mecanismos fundamentales para mantener el crecimiento normal y la reproducción de células germinales y somáticas. La mitosis es el proceso a través del cual se replican las células somáticas normales y produce células hijas que son idénticas a la célula diploide de la que provienen (Moore y Best, 2007). La meiosis es la división celular que produce gametos haploides a partir de células progenitoras diploides y ocurre exclusivamente en las células germinales del tejido gonadal (Hunt y Hassold, 2008).

La reproducción sexual implica la fusión de óvulos y espermatozoides, las cuales son células haploides, para producir un cigoto diploide. Los complementos haploides de información genética se recombinan mediante entrecruzamiento, proceso que implica el intercambio recíproco de segmentos entre cromosomas homólogos debido a la ruptura y unión de sus cromátidas hermanas (Kohli y Hartsuiker, 2008).

Para evitar un número de copias doble de los cromosomas en generaciones sucesivas debe haber una reducción en el número de copias cromosómicas durante la producción de gametos. La meiosis es una modificación del ciclo celular mitótico que cumple con esta función. La reducción del número de copias se obtiene al existir un ciclo de replicación de DNA y posteriormente dos ciclos de segregación cromosómica. La primera segregación ocurre en la fase de división celular denominada meiosis I (MI), se denomina reduccional porque el número cromosómico se reduce a la mitad, el conjunto cromosómico pasa de ser diploide a haploide después del entrecruzamiento que ocurre en la profase I, mediante la segregación de cromosomas homólogos, distintos a los paternos, hacia polos opuestos durante la anafase I. La segunda segregación, ocurre en la segunda fase de división celular denominada meiosis II (MII), es denominada ecuacional debido a que parece dividir los cromosomas a la mitad pues las cromátidas hermanas de cada cromosoma migran hacia polos opuestos de forma similar a una mitosis (Bishop, 2006).

La meiosis es un proceso altamente propenso a errores, con efectos profundos en las células germinales y el desarrollo del embrión (Cimini y Degrassi, 2005). La fertilización debe generar un cigoto con 46 cromosomas a fin de mantener el número adecuado de cromosomas de una generación celular a la siguiente (Cimini, Degrassi, 2005 y Vogt *et. al.*, 2008), sin embargo, debido a errores en la segregación de los cromosomas durante la meiosis (MI y MII) y en la división mitótica temprana, un gran número de concepciones humanas tiene un complemento cromosómico anormal que resulta deletéreo sobre todo si hay pérdida de material cromosómico, más que si hay un excedente (Fryns y Prosper, 2005). La segregación no balanceada de cromosomas es denominada no disyunción y genera anomalías numéricas tanto en células germinales como en tejidos somáticos (Luthardt y Keitges, 2001).

Estudios en humanos y ratones sugieren que pequeños cambios en la expresión, así como la inactivación de genes que codifican para proteínas específicas involucradas en la unión cinetócoro – microtúbulos, tales como enzimas metabólicas, proteínas estructurales, proteínas de control mitótico y proteínas que corrigen el anclaje con el cinetócoro, así como polimorfismos genéticos, pueden estar implicados en la susceptibilidad a las fallas en la segregación *in vivo* (Cimini y Degrassi, 2005).

La recombinación recíproca entre cromosomas homólogos en meiosis incrementa la diversidad genética, la formación de quiasmas asegura que el par de homólogos permanezca junto hasta la metafase, lo que disminuye la probabilidad de no disyunción. La recombinación juega un papel crítico en la regulación de la segregación cromosómica reduccional exacta; además de que está altamente regulada para asegurar que ocurra al menos un evento de entrecruzamiento recíproco entre cada par de cromosomas homólogos (Bishop, 2006).

Estudios realizados desde hace más de 15 años han mostrado que si los cromosomas son aquiasmáticos o si los entrecruzamientos están situados muy lejos o muy cerca del centrómero, las trisomías autosómicas ocurren con mayor probabilidad. Los errores en MI paterna que involucran los cromosomas

sexuales están frecuentemente asociados con ausencia de recombinación o con recombinación de los cromosomas X e Y fuera de la región pseudoautosómica con lo cual se produce translocación de genes de Y a X (Hall, *et. al.* 2006). Los eventos de recombinación, entre otras condiciones genéticas que conducen a rupturas cromosómicas, seguidas de reconstitución en una combinación anómala, favorecen la producción de rearrreglos cromosómicos, tales como deleciones, duplicaciones o translocaciones, entre otros (Moore y Best, 2007).

Existen sistemas para la reparación del DNA que además de corregir la mayoría de los errores ocurridos durante la replicación corrigen el daño ocasionado por agentes físicos y químicos. Los sistemas de control del ciclo celular previenen que la célula entre a mitosis o meiosis, hasta que las enzimas de reparación de DNA hayan corregido el apareamiento inadecuado o el daño en el genoma (Moore y Best, 2007). La mayoría de los células diploides generadas después la fecundación con errores en la recombinación que no fueron reparadas, son rápidamente eliminadas durante el desarrollo postnatal temprano, sin embargo, un pequeño grupo evade los sistemas de control de daño al DNA, esto se manifiesta como concepciones con anomalías cromosómicas que son viables en función de la letalidad de las aberraciones (Wang y Höög, 2006).

Cuando los sistemas de control del ciclo celular fallan y las células con errores en el DNA entran a mitosis o meiosis, las células resultantes presentan anomalías cromosómicas estructurales (Moore y Best, 2007) también denominadas aneuploidías segmentales dado que el número de copias de los segmentos involucrados en los rearrreglos cromosómicos, en relación al resto del complemento cromosómico, deja de ser múltiplo del número haploide (Geigl *et. al.*, 2008).

Los rearrreglos cromosómicos son considerados balaceados si no hay pérdida o ganancia neta de material cromosómico, aún si la posición de los segmentos homólogos en los cromosomas ha sido cambiada, en contraste si existe pérdida o ganancia de material cromosómico en el proceso del rearrreglo, se

dice que éste está no balanceado. Las anomalías cromosómicas estructurales que están presentes desde la concepción afectan cada célula y son llamadas constitutivas, las que ocurren después del nacimiento son denominadas adquiridas y generalmente coexisten con una línea celular normal (Robinson y McFadden, 2002).

Las anormalidades estructurales pueden ser heredadas como productos no balanceados de una translocación balanceada recíproca de uno de los padres o como rearrreglos *de novo*, es decir, los padres tienen cariotipos aparentemente normales. El riesgo de los padres portadores de tener descendencia con un cariotipo no balanceado depende de los puntos de ruptura y en cuanto al tamaño del material genético involucrado en la translocación, en general entre menor sea la extensión del desbalance hay mayor probabilidad de que el producto sobreviva (Fryns y Prosper, 2005).

La generación de productos no balanceados por padres con translocaciones balanceadas puede deberse a deleciones o duplicaciones submicroscópicas en los puntos de ruptura, también debido a cambios funcionales en los genes cercanos a los puntos de ruptura que afectan regiones regulatorias. En un portador balanceado heterocigoto, sólo puede evidenciarse el problema fenotípicamente si se presenta infertilidad, abortos espontáneos o hijos con anomalías congénitas. (Robinson y McFadden, 2002). Los mecanismos posibles del origen *de novo* involucran rearrreglos cromosómicos durante la meiosis, lo cual produce gametos con desbalances cromosómicos (Fryns y Prosper, 2005).

Más del 50% de nuestro genoma está formado de elementos de DNA repetitivos, clasificados según su tamaño, número de copias, mecanismo de dispersión etc. (IHGSC, 2001). Entre ellos están las duplicaciones segmentales (SD), las cuales son una clase de elementos repetidos con bajo número de copias (LCR) que constituyen alrededor del 5% de nuestro genoma, están ubicadas en ciertas regiones del genoma humano y tienen un rango de 1 - 400 kb (Shaikh et al., 2001; IHGSC, 2001).

Existen dos clases de SD, las duplicaciones inter cromosómicas, que están en regiones pericentroméricas y subteloméricas de cromosomas no homólogos y las duplicaciones intracromosómicas, encontradas en un solo cromosoma o dentro de una sola banda cromosómica. Muchas duplicaciones segmentales intracromosómicas han sido implicadas en rearrreglos asociados con enfermedades genéticas que incluyen deleciones, duplicaciones intersticiales, translocaciones, inversiones y pequeños cromosomas marcadores. La alineación inadecuada seguida de recombinación entre SD no alélicas en cromosomas homólogos ha sido propuesta como el mecanismo de estos rearrreglos (Emanuel *et. al.*, 2006).

Los errores de la segregación que ocurren durante las divisiones celulares posteriores a la fecundación generan mosaicismo, el cual consiste en la presencia de diferentes líneas celulares, heteroploides y normales. Las células anormales pueden ser confinadas a tejidos placentarios o presentarse tanto en la placenta como en el feto (Robinson y McFadden, 2002). La no disyunción mitótica ocurrida antes de la meiosis en la ovogénesis y espermatogénesis puede generar mosaicismo en la línea germinal y resultar en un incremento de la cantidad de óvulos o espermatozoides con aneuploidía para cromosomas específicos (Fryns y Prosper, 2005).

Origen parental

Las anomalías cromosómicas tienen diversos orígenes, las trisomías tanto de autosomas como de cromosomas sexuales ocurren no sólo a causa de errores en meiosis materna o paterna, sino también en mitosis postcigóticas (Hassold y Hunt, 2001). En el cuadro 2 se observa que la mayor proporción de las trisomías se deben a errores en meiosis, con excepción de la trisomía para el cromosoma 7 en la cual más de la mitad de los casos se debe a errores en mitosis. La proporción de casos con origen en meiosis paterna es muy baja en comparación con los de origen en meiosis materna, en especial en meiosis I. En este cuadro se observan dos trisomías que involucran cromosomas sexuales las cuales difieren notablemente en su origen, mientras que la trisomía 47,XXY tiene una fuerte contribución paterna (46% en MI), la trisomía

47,XXX tiene origen en MI materna, el cual es semejante al de las trisomías de los autosomas.

Cuadro 2 | **El origen de las trisomías humanas**

Trisomía	No. de casos	Origen (%)				
		Paterno		Materno		Mitosis postcigótica
		MI	MII	MI	MII	
2	18	28	–	54	13	6
7	14	–	–	17	26	57
15	34	–	15	76	9	–
16	104	–	–	100	–	–
18	143	–	–	33	56	11
21	642	3	5	65	23	3
22	38	3	–	94	3	–
XXY	142	46	–	38	14	3
XXX	50	–	6	60	16	18

MI: meiosis I; MII: meiosis II

Adaptado de Hassold T. y Hunt P., 2001

Estudios de trisomías y monosomías sexuales han demostrado una amplia variedad de orígenes de aneuploidía. El cuadro 3 es un resumen de los estudios del origen de las aneuploidías de los cromosomas sexuales, muestra la proporción de casos atribuible a meiosis I y II, materna o paterna o errores postcigóticos tempranos. Las 4 aneuploidías más comunes de los cromosomas sexuales son 47,XXX, 47,XXY, 47,XYY y 45,X. La trisomía 47,XXX es la única cuyo origen es similar al de las trisomías autosómicas, con predominancia en errores maternos, sobre todo en meiosis I. En la trisomía 47,XXY cerca del 50% de los casos son debido a errores en MI paterna, pues los errores de MII en la espermatogénesis generan gametos XX o YY (Thomas y Hassold, 2003).

La trisomía 47,XYY sólo puede ocurrir por error en MII paterna, ya que sólo en ella se pueden generar gametos YY o por errores postcigóticos (Robinson y Jacobs, 1999). Para la condición 45,X es posible especificar el origen parental del cromosoma sexual perdido pero no el estadio en el que esto ocurrió, en la mayoría de los casos falta el cromosoma paterno (Hall *et. al.*, 2006).

Cuadro 3 | El origen de las aneuploidías de cromosomas sexuales

	N	Materno				Paterno			
		MI	MII	MPC	Desconocido	MI	MII	MPC	Desconocido
47,XXY	224	23.70%	14.20%	7.70%	3.40%	50.90%	0.00%	0.00%	0.00%
47,XYY	19	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	84.20%	15.80%	0.00%
47,XXX	50	58.00%	16.00%	14.00%	2.00%	0.00%	0.00%	4.00%	6.00%
45,X	93	25.80%	74.20%						

MI: meiosis I, MII: meiosis II, N: número de casos analizados, MPC: mitosis postcigótica.
 Adaptado de Hall H., Hunt P. y Hassold T., 2006

El incremento de concepciones aneuploides con respecto al incremento de la edad materna puede deberse a que el cambio que acompaña al envejecimiento ovárico normal incrementa la tasa de errores meióticos en el ovocito. Aunado al envejecimiento biológico de los ovarios hay declinación tanto de la cantidad total de ovocitos como del número de folículos antrales que maduran por ciclo, además hay cambio en los niveles de hormonas reproductivas circulantes (Warburton, 2005).

La hipótesis de envejecimiento biológico predice que la tasa de aneuploidía debe incrementarse en mujeres con un conjunto de ovocitos reducido prematuramente y que las mujeres con concepciones trisómicas deben mostrar signos de envejecimiento ovárico temprano en comparación con mujeres de la misma edad sin concepciones trisómicas (Warburton, 2005). El siguiente cuadro muestra el riesgo para trisomías en función de la edad materna, en él se observa claramente que el riesgo de concebir productos con trisomías se incrementa con la edad materna.

Cuadro 4 | Riesgo para trisomías en función de la edad materna

Edad materna	Trisomía					
	21	18	13	XXX	XXY	Todas
35	1/245	1/840	1/2600	1/2500	1/2000	1/120
37	1/150	1/510	1/1600	1/1450	1/1250	1/80
40	1/70	1/230	1/700	1/700	1/555	1/40
44	1/20	1/70	1/220	1/275	1/185	1/17

Adaptado de Moore C. y Best R., 2007

Las anomalías de los cromosomas sexuales, las mutaciones puntuales germinales *de novo* y los rearrreglos estructurales se presentan principalmente durante la espermatogénesis más que durante la ovogénesis (Crow, 2001). A pesar del riesgo para la salud del desarrollo embrionario y la descendencia, poco se sabe acerca de la etiología de las anomalías cromosómicas con etiología paterna, sin embargo, la edad masculina parece ser un factor que contribuye a esto. (Sloter *et al.*, 2004).

En las triploidías el complemento haploide extra puede provenir de cualquiera de los dos progenitores, si proviene de la madre el origen es denominado diginia y si proviene del padre se denomina diándria, (McFadden y Langlois, 2000). La mayoría de los casos con triploidías resultan de la fertilización de un óvulo haploide con dos espermatozoides haploides (Luthardt y Keitges, 2001). Los casos de tetraploidía ocurren en la mayoría de los casos por un error de división posterior a la fertilización o bien de una fertilización trispérmica en un óvulo (Robinson y McFadden, 2002),

Es posible que haya pérdida del complemento cromosómico extra en una concepción triploide resultando en mosaicismo entre la línea celular triploide del progenitor y las células diploides resultantes de la pérdida del complemento cromosómico extra. Aunque el número cromosómico esté balanceado, las células diploides pueden no estar balanceadas en términos de la contribución parental, así es posible que ambos cromosomas de un par determinado deriven de un solo padre, esta situación es denominada disomía uniparental (Robinson y McFadden, 2002).

1.1.4. Síndromes asociados a las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales

El impacto clínico y social de las anomalías cromosómicas es enorme, las consecuencias fenotípicas dependen de su naturaleza específica, del desbalance en el genoma, los genes específicos afectados por la anomalía y la probabilidad de transmisión a la próxima generación (Nussbaum, *et. al.*, 2007). Algunas de las consecuencias en la salud reproductiva de los errores en la segregación de los cromosomas son fallas en la implantación del óvulo fecundado, abortos espontáneos, defectos congénitos y retraso mental ((Nussbaum, *et. al.* 2004; Moore y Best, 2007).

A continuación se presenta una breve descripción de los síndromes relacionados con anomalías cromosómicas tanto numéricas como estructurales.

1.1.4.1 Anomalías numéricas

Monosomías

Todas las monosomías autosómicas son extremadamente raras, tanto en nacidos vivos como en abortos debido a su letalidad. Las monosomías del cromosoma X, tienen efectos deletéreos menores comparadas con las que involucran autosomas, aun así, el 99% las concepciones que las portan son abortados (Fryns y Lukusa, 2005).

El más importante y único síndrome reportado en nacidos vivos causado por una monosomía cromosómica sexual completa es la monosomía del cromosoma X. Más del 50% de los casos clásicos del síndrome de Turner son debidos a la monosomía del cromosoma X, el resto de los casos se deben a mosaicismo, deleciones, isocromosomas o cromosomas en anillo (Fryns y Lukusa, 2005). Se sospecha que las concepciones que llegan a término tienen cierto grado de mosaicismo con una línea celular normal no detectada (Fryns y Lukusa, 2005).

Trisomías

El síndrome de Down es causado por trisomía 21, es la causa genética más común de retraso mental. La región 21q22.2 está asociada con las principales características del síndrome (Yahya-Graison *et. al.*, 2007). El 80% de todas las concepciones con trisomía 21 resultan en abortos espontáneos u óbitos. La mayoría de los casos ocurren debido a eventos de no disyunción, sin embargo, 4% están asociados con translocaciones Robertsonianas no balanceadas que involucran al cromosoma 21 en la región 21q22; casi todas ocurren *de novo*. Las mujeres portadoras tienen un riesgo del 10 al 15% de tener hijos con síndrome de Down y en los hombres es menor al 5%. Los casos raros en los que los padres son portadores de un isocromosoma 21/21 balanceado, tienen un riesgo del 100% de tener descendencia con trisomía 21. En casos con mosaicismo el riesgo es del 2%. Las familias con trisomía 21 recurrente son raras. (Edman, 2003).

La trisomía 13 ocasiona el síndrome de Patau, es la menos común de las trisomías autosómicas compatibles con la vida, aproximadamente el 98% de los casos resultan en abortos espontáneos y óbitos. Los nacidos vivos con trisomía 13 mueren en el periodo neonatal. Aproximadamente el 80% de los casos con trisomía 13 se deben a no disyunción, alrededor del 20% de los casos resultan de translocaciones Robertsonianas no balanceadas. Los portadores de translocaciones Robertsonianas balanceadas 13/14 tienen menos del 2% de riesgo de tener descendencia con trisomía 13 no balanceada. Los casos de mosaicismo de trisomía 13 son raros y pueden estar asociados con anomalías clínicas menos severas (Robinson y McFadden, 2002).

La trisomía 18 ocasiona el síndrome de Edwards. Es más común en nacidos vivos que la trisomía 13. La incidencia en concepciones es alta e incrementa con la edad materna, pero cerca del 95% de las concepciones son abortadas espontáneamente (Nussbaum, et. al., 2007). La supervivencia postnatal es pobre y raramente es de más de unos cuantos meses. Al menos el 60% de los casos son femeninos. Muy pocos casos de mosaicismo han sido reportados. Muchos rasgos característicos de trisomía 18 han sido reportados en pacientes con translocaciones no balanceadas que involucran todo o la mayor parte del brazo largo del cromosoma 18. El riesgo de recurrencia para la trisomía 18 regular es de 1% (Robinson y McFadden, 2002).

Como un grupo, las aneuploidías de los cromosomas sexuales constituyen la clase más común de anomalía cromosómica en nacidos vivos (Hall, et. al., 2006). Las trisomías de los cromosomas sexuales más comunes son:

- a) El síndrome del triple X (47,XXX) que presenta fenotipo normal, en general son fértiles, la mayoría tiene un coeficiente intelectual menor al promedio y alrededor del 70% presentan algún problema de aprendizaje.
- b) El síndrome de Klinefelter (47,XXY y sus variantes 48,XXXXY y 49,XXXXY) que no presenta anomalías clínicas sino hasta la pubertad cuando se manifiesta hipogonadismo, además de esto son infértiles a menos que sean mosaicos con una línea 46,XY.

- c) Los casos con cariotipo 47,XYY presentan muy pocas anomalías físicas y sólo algunos presentan disminución en la fertilidad (Migeon y Pappas, 2007).

Poliploidías

Los casos observados de poliploidías son las triploidías y las tetraploidías, los infantes que las tienen, presentan retraso en el desarrollo severo y muestran una amplia variedad de anomalías, sin embargo no parecen tener un fenotipo distintivo y su supervivencia está severamente comprometida por lo que mueren al poco tiempo de nacer (Robinson y McFadden, 2002). Los casos de mosaicos diploide / triploide o diploide / tetraploide (mixoploidías) son menos frecuentes, presentan como característica clave retraso en el desarrollo y ambigüedad genital en los casos con cariotipo 46,XX/69XXY (Pinto, 1998).

1.1.4.2. Anomalías estructurales

Los rearrreglos no balanceados usualmente están asociados con retraso en el desarrollo o retraso intelectual, defectos de nacimiento y bajo crecimiento debido a la pérdida, duplicación o ambos de material genético. Algunos ejemplos de rearrreglos no balanceados son deleciones, duplicaciones, anillos e isocromosomas. Al igual que en las anomalías numéricas, los casos que poseen monosomías parciales resultan más severamente afectados que si poseen trisomías parciales de la misma región y las características fenotípicas son menos severas si hay mosaicismo (Moore y Best, 2007).

Los portadores de rearrreglos cromosómicos balanceados a menudo no tienen efectos en el desarrollo físico e intelectual (Moore y Best, 2007) o si se pierde material cromosómico no esencial y no hay genes dañados por el proceso de ruptura y unión, sin embargo, se pueden producir gametos desbalanceados por lo que el riesgo de producir descendencia cromosómicamente anormal se incrementa. Los rearrreglos balanceados incluyen inversiones, inserciones, translocaciones recíprocas y translocaciones Robertsonianas (Luthardt y Keitges, 2001).

Si el rearrreglo estructural balanceado es heredado, existe bajo riesgo de que haya retraso mental o físico como resultado del rearrreglo, sin embargo cuando la anomalía ocurre como un evento *de novo*, se incrementa el riesgo de que se presente alguna enfermedad genética y los efectos fenotípicos resultantes sean más severos. La frecuencia de anomalías estructurales varía considerablemente en diferentes poblaciones. Es más frecuente en abortos espontáneos que en nacidos vivos, particularmente en aquellos casos con rearrreglos no balanceados (Moore y Best, 2007).

Deleciones

Las deleciones resultan de la pérdida de material cromosómico de un cromosoma, una de las más comunes ocurre debido a la deleción parcial del brazo corto del cromosoma 4, las regiones involucradas son 4p16.3 hasta 4p14 (Bergemann *et. al.*, 2005). Este síndrome se denomina Síndrome Wolf-Hirschhorn (WHS), es uno de los desórdenes cromosómicos mejor caracterizados, resulta en retraso del desarrollo y déficit intelectual entre otras características propias de la cromosopatía (Battagliaa, 2005).

Duplicaciones

En general las duplicaciones son menos perjudiciales que las deleciones pero inevitablemente están asociadas con algunas anomalías clínicas, el grado de severidad está correlacionado con el tamaño del segmento duplicado. (Luthardt y Keitges, 2001). Se denominan como duplicaciones de genes y duplicaciones segmentales en función de la cantidad de DNA involucrado. Existen diversos ejemplos comunes de duplicaciones, uno es la duplicación distal 10q, generalmente ocurre como producto de la translocación entre cromosomas no homólogos. En la mayoría de los casos ocurre en productos de padres portadores de translocaciones balanceadas. Clínicamente, presenta retraso mental, facies característica y malformaciones de órganos internos (Rivera M., *et. al.*, 2003).

Translocaciones

Las translocaciones involucran la ruptura en dos diferentes cromosomas con un intercambio de los segmentos. En las translocaciones recíprocas no hay pérdida aparente de la cromatina, en las translocaciones Robertsonianas los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos son unidos con pérdida de los brazos cortos, los portadores de una translocación recíproca generalmente no tienen efectos fenotípicos debido a los rearrreglos, excepto para posibles anormalidades reproductivas que incluyen infertilidad, abortos espontáneos e hijos anormales debido a que el apareamiento cromosómico en meiosis es alterado en portadores de translocaciones, por lo que en función de la segregación se presentarán las cromosomopatías respectivas a cada alteración (Robinson y McFadden, 2002).

La translocación (13;14) es la más común seguida por la (14;21), sin embargo se han encontrado casos de translocaciones Robertsonianas con síndrome de Down, de Prader-Willi, de Patau y en casos inespecíficos con retraso mental, también se encuentran portadores que han tenido múltiples abortos e infertilidad, pues generalmente no muestran características físicas sino hasta que inician su vida reproductiva (Robinson y McFadden, 2002).

Inversiones

Una inversión se produce cuando un cromosoma sufre dos roturas y vuelve a reconstituirse con el segmento entre las dos roturas, invertido. Hay dos tipos de inversión, en la denominada pericéntrica las rupturas ocurren en cada uno de los brazos del cromosoma por lo que el centrómero está incluido en el segmento invertido, esto altera el patrón de bandeado y puede cambiar la forma del cromosoma debido al movimiento del centrómero, la inversión paracéntrica es formada cuando las dos rupturas ocurren en el mismo brazo por lo que el centrómero no está incluido en el segmento invertido, esto modifica el patrón de bandeado pero no la forma del cromosoma. Tanto las inversiones paracéntricas como la pericéntricas pueden ser portadas en estado heterocigótico, los portadores de inversiones heterocigóticas generalmente no

tienen efectos fenotípicos debido a que en el cromosoma homólogo se encuentra una copia de la secuencia invertida en orden correcto. La inversión observada con más frecuencia es la $inv(9)(p11q12)$, la cual no tiene efectos deletéreos en portadores y no parece estar asociada con un riesgo significativo de aborto espontáneo o descendencia desequilibrada, por tanto se suele considerar como una variante normal o polimorfismo cromosómico (Nussbaum *et. al.*, 2007).

1.1.5. Frecuencia de las anomalías cromosómicas en función de la etapa del desarrollo

Las anomalías cromosómicas ocurren en 20 al 50% en todas las concepciones humanas, 30 al 50% de éstas son abortadas antes de que el embarazo sea reconocido. Aproximadamente 0.6% de todos los nacidos vivos tienen anomalías cromosómicas. Más del 80% de estas anomalías son eventos *de novo* que se originan en las células germinales parentales. Las concepciones aneuploides para la mayoría de los cromosomas generalmente no son viables, depende del cromosoma involucrado en la trisomía. Se estima que del 10 al 30% de los embriones son aneuploides debido a errores durante la meiosis femenina I; la mayoría no llega a término. (Peters y Hauf, 2005).

Las variaciones en el número cromosómico normal más comunes son las trisomías y la monosomías. Las trisomías autosómicas más comunes son las trisomías de los cromosomas 21, 18 y 13 así como la monosomía del X. (Hunt y Hassold, 2008).

Aproximadamente el 2% de los abortos espontáneos y 1% de los óbitos tienen trisomía 21. La frecuencia de esta trisomía a las 16 semanas de gestación a los 25 años, es de 1 / 1 000, a los 35 es de 1 / 300 y a los 45 años es de 1 / 22 (Edman, 2003). La trisomía 13 tiene una frecuencia de 1 / 20 000 – 1 / 25 000 recién nacidos vivos, representa 1 – 2% de todas las concepciones con dicha alteración. La trisomía 18 ocurre en 1 / 7500 nacidos vivos, constituye el 1% en abortos espontáneos y 1% en óbitos, (Robinson y McFadden, 2002).

La incidencia en poliploidías muestra la letalidad que representa para el producto portar uno o más complementos cromosómicos haploides extras. Se estima que las triploidías están presentes en 1% de los embarazos reconocidos clínicamente, en un 6% de abortos espontáneos y en 0.5% de infantes recién nacidos. (McFadden y Langlois, 2000). La tetraploidía es vista con mayor frecuencia en abortos espontáneos de los cuales representa aproximadamente el 2.5%; de manera extremadamente raramente se han reportado infantes nacidos vivos con tetraploidía (Robinson y McFadden, 2002). El riesgo estimado para el síndrome de Turner (45,X) en abortos espontáneos es del 20% y en nacidos vivos es de menos del 1%. El 60% de los casos tiene cariotipo 45,X, el 10% 45,X/46,XX, el 20% isocromosomas, el 5% deleciones y el 5% cromosomas en anillo. (Ref. 81 y Nussbaum, *et. al.*, 2007).

El cuadro 5 muestra la incidencia de aneuploidías y cuales son las más comunes en ovocitos, espermatozoides y durante las etapas del desarrollo. En este cuadro se observa que en abortos espontáneos la incidencia de aneuploidías es del 35%, la cual es mucho más alta que en muertes fetales (4%) y nacidos vivos (0.3%). El cuadro 6 corrobora esto pues muestra que para las trisomías 21, 18, 16 y 13, X e Y, así como para la monosomía del X hay una mayor incidencia de éstas en abortos espontáneos que en casos de muerte fetal y que la incidencia en los nacidos vivos es aún menor.

También en el cuadro 5 se observa que el tipo de aneuploidía es diferente entre estas etapas, mientras que en abortos espontáneos predominan casos 45,X y trisomías de los cromosomas 16, 21 y 22, en casos de muerte fetal las aneuploidías más comunes son las de los cromosomas 13, 18 y 21, en nacidos vivos además de estas trisomías se encuentran de manera frecuente trisomías de los cromosomas sexuales que no comprometen la viabilidad del producto. En el cuadro 5 también se observa que hay mayor incidencia de aneuploidías en ovocitos (~20%) que en espermatozoides (1-2%), aunque los productos finales de la meiosis son células germinales haploides tanto en hombres como en mujeres hay diferencias significativas en el proceso meiótico en ambos sexos (Moore y Best, 2007).

Cuadro 5 | Incidencia de aneuploidías durante el desarrollo

Semanas de gestación	0 ————— 6 – 8 ————— 20 ————— 40						
	Espermatozoides	Ovocitos	Embriones de preimplantación	Abortos preclínicos	Abortos espontáneos	Muertes fetales	Nacidos vivos
Incidencia de aneuploidía	1 – 2 %	~ 20 %	~ 20 %	?	35 %	4 %	0.3 %
Aneuploidías más comunes	Varias	Varias	Varias	?	45,X; +16; +21; +22	+13; +18; +21	+13; +18; +21; XXX; XXY; XYY

Adaptado de Hassold T. y Hunt P., 2001

Cuadro 6 | Frecuencia de trisomías seleccionadas y monosomía X en abortos espontáneos, muerte fetal y nacidos vivos (%)

Etapa de detección	Trisomías					Monosomía	Todas las trisomías y monosomía X
	21	18	16	13	X/Y	X	
Abortos espontáneos	2.3	1.1	7.5	1.1	0.3	8.6	34.7
Muerte fetal	1.1	1.2	-	0.3	0.7	0.25	4.25
Nacidos vivos	0.125	0.012	-	0.005	0.29	< 0.01	0.3

Adaptado de Moore C. y Best R., 2007

1.2. Causas de riesgo reproductivo

El riesgo reproductivo incluye esterilidad, infertilidad, abortos, muerte perinatal, malformaciones congénitas, retraso en el crecimiento y la presencia de nacimientos prematuros. Estos problemas clínicos ocurren comúnmente en la población general y las causas involucradas no siempre son fáciles de corroborar (Brent, 2004). El cuadro 7 ilustra la proporción de algunas de las clases de riesgo reproductivo.

Cuadro 7 | **Resumen del riesgo reproductivo por cada millón de concepciones**

Riesgo reproductivo	Frecuencia
Abortos espontáneos diagnosticados clínica e inmunológicamente / millón de concepciones.	350 000
Abortos espontáneos reconocidos clínicamente / millón de embarazos.	150 000
Enfermedades genéticas / millón de nacimientos:	110 000
• Interacciones genéticas y ambientales multifactoriales y poligénicas (Ej. Defectos de tubo neural, labio hendido, hipospadia, hiperlipidemia y diabetes).	90 000
• Enfermedades hereditarias autosómicas dominantes (Ej. Acondroplasia, enfermedad de corea Huntingtons y neurofibromatosis).	10 000
• Enfermedades genéticas autosómicas recesivas y ligadas al cromosoma X (Ej. Fibrosis quística, enfermedad de células falciformes, hemofilia y talasemia).	1 200
• Enfermedades citogenéticas (anomalías cromosómicas) (Ej. Síndrome de Down, Síndrome de Patau, Síndrome de Edwards, Síndrome de Turner y del(22q)).	5 000
• Nuevas mutaciones.	3 000
Malformaciones congénitas severas (como resultado de todas las causas de defectos de nacimiento: genéticas, desconocidas, ambientales) / millón de nacimientos.	30 000
Nacimientos prematuros / millón de nacimientos.	40 000
Retraso del crecimiento fetal / millón de nacimientos.	30 000
Muertes fetales (>20 semanas) / millón de nacimientos.	2 000 – 20 900
Infertilidad.	7% de las parejas

Adaptado de Brent R., 2004

En este cuadro se observa que las enfermedades genéticas son una causa de riesgo reproductivo que se presenta en poco más del 10% de los nacimientos pues su frecuencia es de 110 000 / 1 000 000 nacimientos; las enfermedades detectadas por métodos citogenéticos también llamadas anomalías cromosómicas, se presentan en 5 000 / 1 000 000 nacimientos, entre ellas las más comunes son las trisomías de los autosomas 21, 18 y 13, que generan los síndromes de Down, Edwards y Patau respectivamente, así como la monosomía del X que provoca síndrome de Turner y la delección de la banda 22q.

La aneuploidía es la causa principal de falla reproductiva y defectos de nacimiento congénitos en humanos. Los eventos críticos de la oogenesis ocurren durante tres distintos estados del desarrollo, la entrada a la meiosis en el ovario fetal, la formación del folículo en el periodo perinatal y el crecimiento del ovocito y la maduración en el adulto. Experimentos recientes sugieren que la influencia ambiental puede afectar adversamente los tres estados (Hunt y Hassold, 2008).

Las enfermedades genéticas también causan otros tipos de riesgo reproductivo, contribuyen en los casos de anomalías congénitas, cuya frecuencia es de 30 000 / 1 000 000 nacimientos. Este trabajo estudia la interrelación entre las anomalías cromosómicas y las anomalías congénitas en casos de muerte fetal, la cual es otra causa de riesgo reproductivo mencionada por Brent (2004) y en casos de muerte neonatal. Tanto los casos de muerte fetal como los casos de muerte neonatal son temas de la muerte perinatal. Cabe señalar que hay sectores de salud que además de los dos grupos anteriores incluyen los casos de muerte durante el parto como una clase más de la muerte perinatal (Kuleshov, 1978) también existen autores que subdividen tanto a la muerte fetal como a la neonatal en fases tempranas y tardías (Lee, 2001).

Es importante considerar que la muerte perinatal ha sido objeto de diversos sistemas de clasificación debido a que, si bien se subclasifica en función del momento de la muerte del producto, cada tipo de muerte perinatal tiene su

etiología aún cuando existan diversas causas en común. El anexo *Muerte perinatal* contiene una breve revisión de la muerte perinatal en cuanto a su clasificación y etiología. A manera de resumen la figura 2 muestra la evolución en cuanto al estudio de la etiología de la muerte perinatal y como se han hecho varios sistemas de clasificación a partir de los años 50, con Baird *et. al.* éste fue el primer intento para clasificar las causas de muerte perinatal, se usó la clasificación clínico patológica de Aberdeen, basándose en la información clínica disponible (Silver. *et. al.*, 2007). En 2004 la Sociedad Perinatal de Australia y Nueva Zelanda (PSANZ) desarrolló y probó un sistema para la clasificación de muerte perinatal que incluye tanto la muerte fetal como neonatal (King y Warren, 2006).

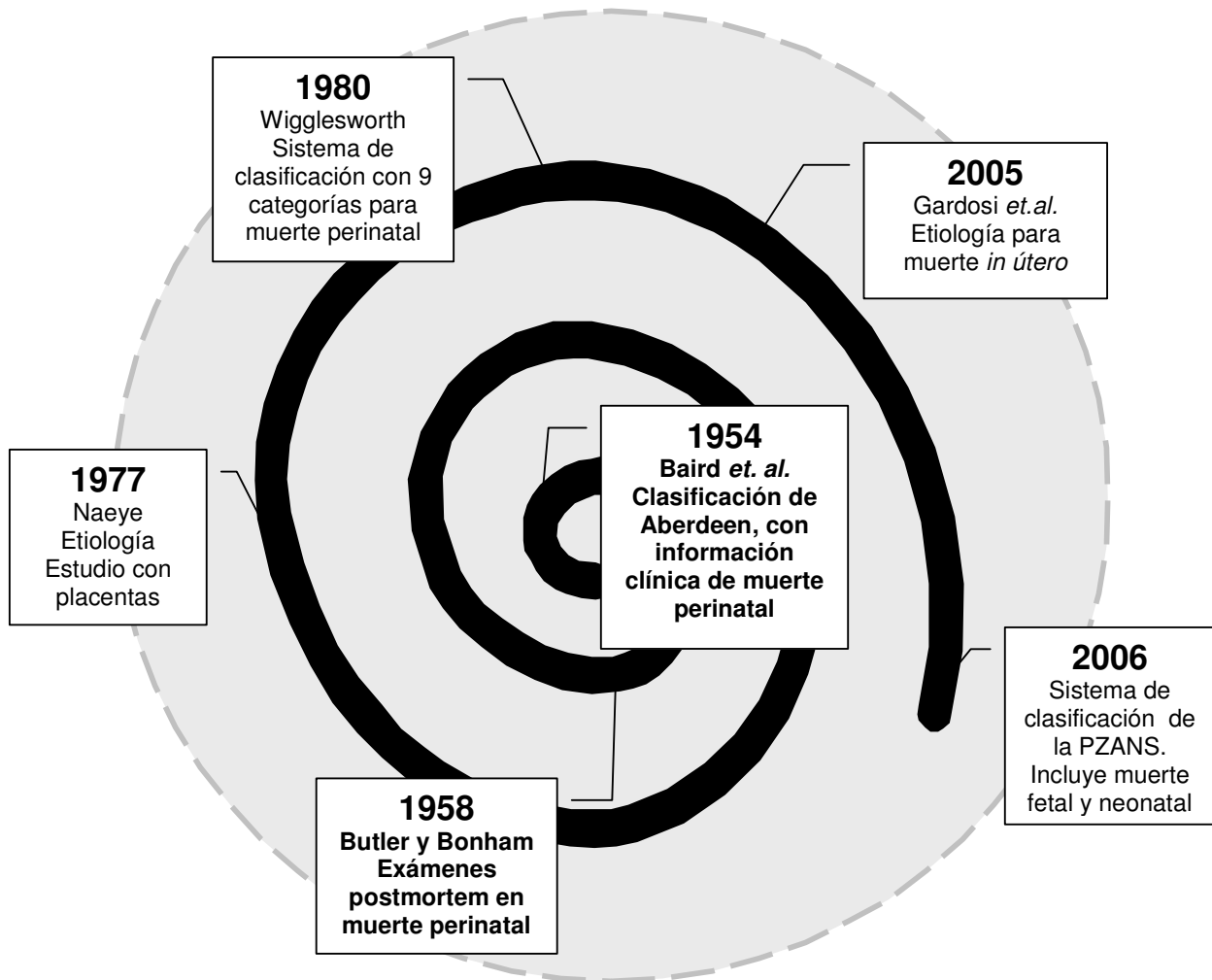


Figura 2 | **Evolución de los sistemas de clasificación de muerte perinatal.**
Con datos de Silver. *et. al.*, 2007, King y Warren, 2006 y Gardosi *et. al.*, 2005.

1.3. Anomalías cromosómicas en casos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas

King y Warren (2006) reportan como las principales causas de muerte perinatal tanto en muerte fetal como neonatal a las anomalías congénitas. Las anomalías congénitas están presentes en 24.5% de los casos de muerte fetal y 34.1% de los casos de muerte neonatal. Ver anexo I. Smith, *et. al.* (1995) realizó estudios citogenéticos en casos de muerte fetal y neonatal que presentaron anomalías congénitas, el porcentaje fue del 15.5% en casos de muerte fetal y del 25% en casos de muerte neonatal. En otros estudios citogenéticos en los que la muerte perinatal se dividió en muerte fetal, neonatal y durante el parto, se ha determinado que las anomalías cromosómicas en casos con anomalías congénitas están presentes en un 13.6%, 6.5% y 4.9% respectivamente. (Kuleshov, 1978). Esto se observa en el cuadro 8.

Cuadro 8 | **Frecuencia de anomalías cromosómicas en casos de muerte perinatal**

Autor	Frecuencia (%)	
	Smith, <i>et. al.</i> (1995)	Kuleshov (1978)
Muerte fetal	15.5	13.6
Muerte durante el parto	–	4.9
Muerte neonatal	25	6.5

Con datos de Smith, *et. al.*, 1995 y Kuleshov, 1978

King y Warren (2006) reportan que las anomalías cromosómicas se presentan de manera frecuente como causa de muerte por anomalías congénitas en casos de muerte fetal y neonatal. El cuadro 9 muestra que constituyen el 5.7% en casos de muerte fetal, 10.8% de muerte neonatal y en total representan el 8.1% de los casos. El término del embarazo por anomalías cromosómicas tiene una incidencia del 20.3% en casos de muerte fetal, 13.3% de muerte neonatal y 17.4% en el balance total. El riesgo total de anomalías congénitas es de 2-3% en la población general (Warburton, 1991).

Cuadro 9 | Clasificación PSANZ-PDC, causas de muerte por anomalías congénitas, Victoria 2004, Australia

Causas de muerte por anomalías congénitas	Muerte fetal		Muerte neonatal		Total	
	n	%	n	%	n	%
Anormalidades del SNC	14	2.8	22	6.1	36	4.2
Término por anomalías del SNC	71	14.4	37	10.3	108	12.7
Anormalidades del sistema cardiovascular	14	2.8	39	10.8	53	6.2
Término por anomalías del sistema cardiovascular	50	10.1	24	6.7	74	8.7
Anormalidades del tracto urinario	4	0.8	19	5.3	23	2.7
Término por anomalías del tracto urinario	28	5.7	13	3.6	41	4.8
Anormalidades del tracto gastrointestinal	10	2	3	0.8	13	1.5
Término por anomalías del tracto gastrointestinal	4	0.8	1	0.3	5	0.6
Anormalidades cromosómicas	28	5.7	39	10.8	69	8.1
Término por anomalías cromosómicas	100	20.3	48	13.3	148	17.4
Anormalidades metabólicas	-	-	12	3.3	12	1.4
Anormalidades múltiples	20	4.1	22	6.1	42	49.4
Término por anomalías múltiples	76	15.4	21	5.8	97	11.4
Anormalidades musculoesqueléticas	6	1.2	7	1.9	13	1.5
Término por anomalías musculoesqueléticas	28	5.7	11	3.1	39	4.6
Anormalidades respiratorias	3	0.6	7	1.9	10	1.2
Término por anomalías respiratorias	1	0.2	1	0.3	2	0.2
Hernia diafragmática	1	0.2	9	2.5	10	1.2
Término por hernia diafragmática	3	0.6	3	0.8	6	0.7
Otras anomalías especificadas	9	1.8	12	3.3	21	2.5
Término por otras anomalías especificadas	15	3	9	2.5	24	2.8
Anormalidades inespecificadas	2	0.4	-	-	2	0.2
Término por anomalías no especificadas	6	1.2	1	0.3	7	0.8
Total	493	100	360	100	853	100

Con datos de King y Warren, 2006

King y Warren (2006) no informan el tipo de anomalías cromosómicas encontradas. Sin embargo otros autores como Kuleshov (1994), Pagácová (1990) y Forrester (2004) han investigado al respecto y mediante estudios citogenéticos, obtenidos a partir del cultivo de tejido de necropsias han estimado la frecuencia de anomalías cromosómicas en casos de muerte perinatal con malformaciones congénitas. Esto se observa en el cuadro 10 y la figura 3.

Cuadro 10| **Frecuencia de anomalías cromosómicas en casos de muerte perinatal con malformaciones congénitas**

Autor	Frecuencia (%)		
	Kuleshov (1994)	Pagácová (1990)	Forrester (2004)
Anomalías cromosómicas	7.2	6.9	5
Trisomías autosómicas	3.8	12.7	15
Anomalías en los cromosomas sexuales	2.4	13	
Poliploidías	0.5		
Anomalías estructurales	0.5		

Con datos de Kuleshov, 1994, Pagácová, 1990 y Forrester, 2004

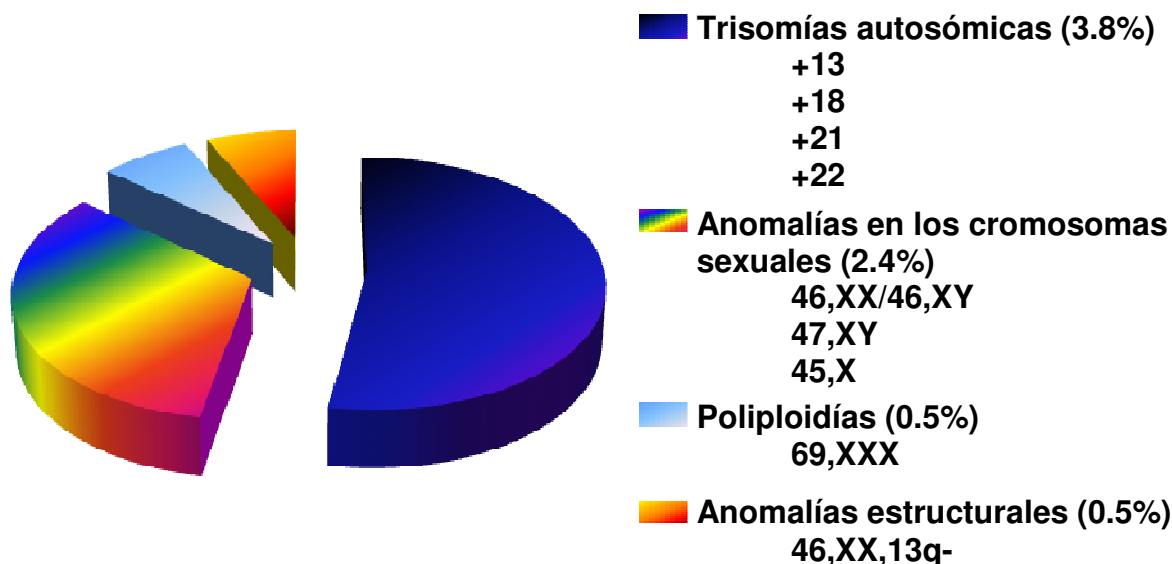


Figura 3 | **Frecuencia de anomalías cromosómicas en casos de muerte perinatal.** Con datos de Kuleshov, 1994, Kuleshov, *et. al.*, 1978 y Machin, 1999

Brent (2004) estimó que existe aneuploidía en 4% de los casos de muerte perinatal. En otros estudios se reportan las anomalías cromosómicas involucradas en estos casos de manera más específica. Machin (1999) reporta las trisomías autosómicas de los cromosomas 13, 18 y al igual que Kuleshov *et. al.*, (1978) las de los cromosomas 22 y 21; como anomalías de los cromosomas sexuales: 46, XX/46, XY, 47, XYY y 45, X, como triploidías: 69, XXX y como anomalías estructurales: 46, XX, 13q-.

Otros investigadores coinciden al afirmar que los casos de muerte fetal y neonatal están relacionados con anomalías cromosómicas (McKinlay, 2004), uno de ellos es Brent (2004), quien señala que la trisomía 18 es una causa común. Benítez (1992) por su parte señala que la incidencia de anomalías cromosómicas se modifica con la edad en función de la letalidad, reporta un 44% de anomalías

cromosómicas en recién nacidos muertos con malformaciones congénitas, 22% en niños de 12 años y 15% en pacientes de cualquier edad (Benítez, 1992).

Hernández *et. al.* (1990) también reporta las anomalías cromosómicas encontradas en neonatos con anomalías congénitas, al igual que los demás autores ya mencionados, señala que las anomalías cromosómicas más frecuentes son aneuploidías, específicamente trisomías autosómicas y casos 45,X, así como anomalías estructurales en menor proporción, entre las que resaltan las translocaciones D/D. Sin embargo no incluye en su estudio casos de muerte fetal.

Cuadro 11 | Incidencia de anormalidades cromosómicas encontradas en neonatos con anomalías congénitas

Anomalía cromosómica	Número	%	# / 10⁶ nacimientos
Aneuploidía	171		
- +21	136	72.72	1 190
- +13	14	7.48	120
- +18	13	6.95	110
- 45,X	8	4.27	70
Anomalías estructurales	16		
- +del(9)	1	0.53	8
- D/D translocación	8	4.27	70
- D/G translocación	2	1.06	10
- Supernumerario pequeño	2	1.06	10
- E/F translocación	1	0.53	8
- del(4)	1	0.53	8
- i(18p)	1	0.53	8
Total	187	100	1 640

Adaptado de Hernández M., Reynoso M., Soto F., Quiñones D., Nazarh Z., Roln A., Jiménez M. y Blancarte R., 1990

Por su parte Hassold y Hunt (2001) mencionan que las aneuploidías más comunes en muertes fetales son las trisomías de los autosomas 13, 18 y 21 pero no

mencionan las anomalías en casos de muerte neonatal ni relacionan sus resultados con anomalías congénitas. Sin embargo, difieren con los anteriores autores en cuanto a los casos 45,X pues señalan que son más comunes en abortos espontáneos, también mencionan que los casos 47,XYY junto con las trisomías 13, 18 y 21 son más comunes en nacidos vivos.

Silver, *et. al.*, (2007) por su parte reporta que las anomalías cromosómicas encontradas en casos de muerte fetal incluyen casos con trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13 y 45,X.; sin embargo no menciona las anomalías cromosómicas relacionadas con la muerte neonatal y tampoco las relaciona con anomalías congénitas.

Debido a la frecuencia que tienen las alteraciones cromosómicas es de suma importancia realizar análisis citogenéticos en la muerte perinatal, en recién nacidos con malformaciones congénitas para definir cual es la causa, a fin de dar asesoramiento genético a los padres y mediante el diagnóstico prenatal permitir que exista la opción de continuar o dar término al embarazo, además de determinar el riesgo de recurrencia en futuros embarazos (Benítez, 1992 y ACOG. Committee Opinion No. 383., 2007). Cernach *et. al.* (2004) señala que es posible realizar el diagnóstico y determinar el riesgo reproductivo en el 15% de los casos que tienen anomalías cromosómicas mediante los estudios citogenéticos en la evaluación genética clínica, mientras que en el 66.7% de los casos se facilita el diagnóstico mediante la evaluación genética clínica, apoyada de estudios citogenéticos, acompañada de una descripción detallada del fenotipo, un examen antropométrico y autopsia con evaluación a macro y micro escala.

1.4. Métodos citogenéticos

La identificación de cada anomalía es importante tanto clínicamente como para el asesoramiento genético. El objetivo de todas las técnicas citogenéticas es encontrar la resolución óptima para la identificación cromosómica (Hsieh, 2001). Los análisis de citogenética convencional usan microscopía de luz para examinar cromosomas en metafase o prometafase que han sido teñidos para producir un patrón de bandeo característico para cada cromosoma. La resolución máxima para anomalías estructurales es de 3 a 5 Mb y requiere división celular para el análisis, usualmente a partir de leucocitos de sangre periférica, médula ósea o fibroblastos (Sharkey, *et. al.*, 2005).

El análisis citogenético de rutina por bandeo GTG puede proporcionar la resolución suficiente para detectar alteraciones de 5Mb. Los síndromes que involucran alteraciones tan pequeñas pueden ser indetectables por técnicas citogenéticas convencionales (Schiefelbein y Cheeseman, 2009). Recientemente la secuencia del genoma humano ha permitido realizar análisis de alta resolución para análisis cromosómico usando tanto citogenética molecular como técnicas basadas en micro-arreglos (Sharkey, *et. al.*, 2005).

La técnica de preparación y cosecha cromosómica es la base para todas las otras técnicas citogenéticas. Los cromosomas pueden ser cosechados de células en tejidos directamente sin cultivo o alternativamente después del crecimiento en cultivos celulares (Hsieh, 2001).

Una variedad de tejidos humanos son usados para la obtención de preparaciones cromosómicas y por consiguiente para el diagnóstico citogenético. La elección del tejido depende del tipo de paciente (prenatal o postnatal), el propósito del diagnóstico (constitutivo o adquirido) y las indicaciones clínicas. En casos prenatales las células fetales son usadas para diagnóstico del complemento cromosómico. Los tejidos usados comúnmente para este propósito son células de

líquido amniótico, vellosidades coriónicas y linfocitos de sangre fetal. Además de la elección del tejido, el procedimiento depende de factores como la edad gestacional y de las indicaciones para la prueba. Otros tejidos fetales que también son usados para evaluación citogenética en casos de terminación terapéutica del embarazo, abortos múltiples y muerte fetal son: placenta, piel, pulmón y riñón. Para pacientes adultos y neonatos la sangre periférica es el tejido más comúnmente usado para diagnóstico cromosómico constitutivo, con menor frecuencia se emplea médula ósea. En casos específicos según del propósito del diagnóstico citogenético y / o la indicación clínica se emplean la piel y otros tejidos apropiados, por ejemplo, en casos de muerte fetal y neonatal comúnmente se emplea sangre periférica, sin embargo se pueden emplear otros tejidos, como la piel, pues la viabilidad de las células es mejor al no intervenir el proceso de coagulación (Verma y Babu, 1995).

La mejora en la preparación e identificación de cromosomas y sus estructuras ha sido notoria. Las técnicas actuales permiten obtener un gran número de células en división usando mitógenos para estimular tipos celulares específicos (Moore y Best, 2001). Smith, *et. al.* (1995) reporta 69.0% de crecimiento en el cultivo de fibroblastos a partir de biopsias de piel y Wapner & Lewis (2002) reporta 62.9%.

La cosecha cromosómica generalmente involucra bloquear la división celular en mitosis, seguida de tratamiento hipotónico y fijación. Después de la fijación los cromosomas son dispersados en portaobjetos y secados. La calidad de la preparación cromosómica es crucial para el análisis posterior de la estructura cromosómica por técnicas de bandeo o de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) (Hsieh, 2001).

Las preparaciones cromosómicas pueden ser sometidas a diferentes tratamientos para generar diferentes patrones de bandeo tales como las bandas GTG, RFA, QFQ, para producir patrones de bandeo únicos con un total de al menos 450 a 500 bandas por cariotipo y 800 en bandeo de alta resolución (Moore y Best, 2001).

A cada banda se le asigna un número específico que representa su ubicación en el cromosoma humano. El bandeo GTG es el más ampliamente usado. Estructuras cromosómicas tales como centrómeros, telómeros y NOR (*nucleolar organizing region*, región organizadora del nucleolo) pueden ser identificadas a través de técnicas de tinción especiales como las bandas C, T y bandas NOR, estas técnicas en general son usadas para confirmar diagnósticos presuntivos realizados en general con bandeo GTG (Hsieh, 2001).

Los estudios de replicación involucran la incorporación de análogos de nucleótidos, permiten la replicación de diferentes segmentos de los cromosomas para ser distinguidos, ejemplo de ello es la detección de intercambios entre cromátidas hermanas. Las cromátidas hermanas pueden ser teñidas diferencialmente a través de la incorporación de BrdU en el DNA durante el cultivo celular (Moore y Best, 2001).

El análisis del patrón de bandas es el aspecto más difícil, requiere de preparación substancial y experiencia. Con estas técnicas de bandeo las aberraciones cromosómicas tales como translocaciones, deleciones, inserciones y duplicaciones pueden ser distinguidas por citogenetistas experimentados (Hsieh, 2001).

El análisis de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) es una técnica citogenética molecular en la cual sondas de DNA marcadas con fluorescencia son hibridadas en metafases o núcleos en interfase extendidos, es empleada para detectar cambios en el número de copias de un locus específico, y para identificar anomalías cromosómicas estructurales submicroscópicas (microdeleciones y microduplicaciones) que no son visibles aun con bandeo de alta resolución. En casos de retraso mental y en el desarrollo, en la amplificación o deleción de genes en cáncer como HER2 en cáncer de mama o bien como p53 o ATM en leucemia linfocítica crónica, así como para determinar la respuesta a cierto tratamiento, por mencionar algunos ejemplos (Gouas. *et. al.*, 2008).

La técnica de FISH fue desarrollada para analizar *loci* individuales con una resolución de 35–200 Kb, sin embargo sólo unos cuantos *loci* pueden ser examinados al mismo tiempo y sólo puede realizarse basada en el fenotipo (Bassem *et. al.*, 2005). Sus principales desventajas son que es muy costosa y que puede haber falsos negativos por una distribución inadecuada de la muestra en la preparación (L. Gouas. *et. al.*, 2008).

La tinción simultánea de todos los cromosomas humanos en diferentes colores mediante combinaciones de fluorocromos se realiza mediante varias técnicas, entre ellas está la FISH múltiple (M-FISH) y la cariotipificación espectral (SKY), ambas están basadas en estrategias de combinación de sondas. La M-FISH requiere una serie de imágenes con un cambio de filtros ópticos, en contraste la SKY usa espectroscopía de Fourier y un interferómetro para evaluar la emisión de fluorescencia en una sola imagen. El costo elevado que suponen sus equipos y las sondas que utilizan restringen su aplicación, al ámbito de la investigación (Speicher, 2005).

La hibridación genómica comparativa (CGH) es una técnica de citogenética molecular en la cual el DNA total del paciente es comparado con uno de referencia, ambos marcados con fluorescencia, las señales de hibridación diferencial permiten la detección de pérdidas y ganancias de material a lo largo del genoma. Esta técnica ha sido útil para el análisis de desbalances cromosómicos en tumores sólidos, translocaciones no balanceadas en pacientes con retraso mental idiopático y características dismórficas. También puede ser realizado de rutina para pacientes con una variedad de condiciones en las cuales las aberraciones cromosómicas no han sido detectadas previamente por un cariotipo convencional y una prueba específica con FISH, sin embargo la resolución de la técnica está limitada a 3–10 Mb debido a que los cromosomas en metafase son usados como blanco para el análisis (Gouas. *et. al.*, 2008).

Sin embargo, se incrementa substancialmente la resolución con la CGH en microarreglos (100 a 200 kb) pues usan clonas de insertos en cromosomas bacterianos artificiales (BAC) como blancos en lugar de cromosomas en metafases, gracias a esto la resolución de los arreglos ha mejorado y sólo está limitada por el tamaño del inserto usado y la distancia entre las clonas (Bassem *et. al.*, 2005).

La CGH en microarreglos es una técnica sensible, flexible y automatizable, tiene limitaciones inherentes, no provee información de la localización precisa de las secuencias rearrregladas responsables del cambio en el número de copias y los portaobjetos con el genoma completo resultan costosos para aplicar esta técnica de manera rutinaria (Sharkey, *et. al.*, 2005).

La introducción de la cariotipificación molecular por arreglos CGH ha duplicado la tasa de detección (10%) de desbalances cromosómicos en pacientes con retraso mental y múltiples dismorfismos o anomalías congénitas, ya que provee mayor resolución para la detección de aberraciones cromosómicas estructurales y aneuploidía que son indetectables por FISH o técnicas de bandeado cromosómico (Sharkey, *et. al.*, 2005) Esto tiene un gran impacto en la determinación de los mecanismos etiológicos de las patologías, el asesoramiento genético a las familias y el manejo de los pacientes. Esto es posible debido al incremento del nivel de resolución de 5 Mb a 100 kb (Menten, *et. al.*, 2005).

La reciente disponibilidad de arreglos de oligonucleótidos para SNP individuales de alta densidad permite la identificación de eventos de pérdida de heterocigosidad y alteraciones en el número de copias con alta resolución (Stratowa, 2007).

2. Objetivos

Objetivo general

Detectar anomalías cromosómicas en casos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas a partir del cultivo de fibroblastos de piel.

Objetivos particulares

- Realizar cultivo de fibroblastos a partir de biopsias de piel provenientes de casos de productos con muerte fetal o neonatal con anomalías congénitas.
- Realizar bandeo cromosómico con la técnica de bandas GTG en las preparaciones cromosómicas para analizarlas.
- Comparar los resultados obtenidos experimentalmente con la información reportada en la literatura.
- Aplicar esta técnica como una alternativa útil en el diagnóstico de casos de muerte fetal y neonatal que poseen anomalías congénitas.

3. Materiales y métodos

3.1. Materiales

Material biológico

Biopsias de piel provenientes de casos de muerte fetal con 25 o más semanas de gestación y casos de muerte neonatal con un tiempo de vida extrauterino no mayor a un mes, con excepción de un caso, que presentaron malformaciones congénitas múltiples y de los cuales se sospechó por datos clínicos de alguna cromosomopatía. Se usaron biopsias de piel pues es más probable que a partir de éstas las células crezcan que las células provenientes de muestras de sangre periférica tomadas después de la defunción, la cual es la metodología empleada usualmente en estos casos.

Reactivos

- Solución salina de Hanks, GIBCO
- Estreptomina 400U, SIGMA
- Medio de cultivo RPMI 1640, GIBCO
- Suero fetal bovino, GIBCO
- Tripsina al 0.25% y 0.015%, GIBCO
- Colchicina al 0.02%, SIGMA
- Solución hipotónica de citrato de sodio 0.8%, J T Baker
- Solución amortiguadora de fosfatos a pH 6.8 y 7.0 (Na_2HPO_4 y KH_2PO_4 , MERCK)
- Fijador: 3 : 1 de metanol absoluto : ácido acético glacial, J T Baker
- Giemsa al 0.28%, SIGMA
- Resina al 70%, MERCK

Equipo

- PC adaptada a microscopio óptico con software IKAROS
- Cámara de incubación con CO₂ al 5% a 37° C
- Campana de extracción con flujo laminar vertical
- Microscopio óptico, ZEISS
- Estufa a 60° C
- Centrifuga clínica
- Baño de agua a 75 °C
- Micropipetas (10 µL – 100 µL)

Material desechable

- Cajas de Petri
- Cajas de cultivo
- Bisturíes
- Jeringas de 3 mL, 5 mL y 10 mL
- Pipetas de 25 mL
- Pipetas Pasteur de plástico
- Tubos de polipropileno para centrifugadora de 15 mL
- Portaobjetos
- Cubreobjetos
- Puntas para micropipeta

3.2. Metodología

Los cultivos de fibroblastos de piel se realizan a partir de un cultivo a mediano plazo donde la biopsia es cortada en pequeños fragmentos llamados explantes y son cultivados de 12 a 15 días, en este lapso el cultivo es monitoreado hasta que tenga buena confluencia celular y así poder obtener las preparaciones cromosómicas. La figura 4 indica de manera breve las fases del proceso efectuado al tratar cada muestra.



Figura 4 | Diagrama del procedimiento

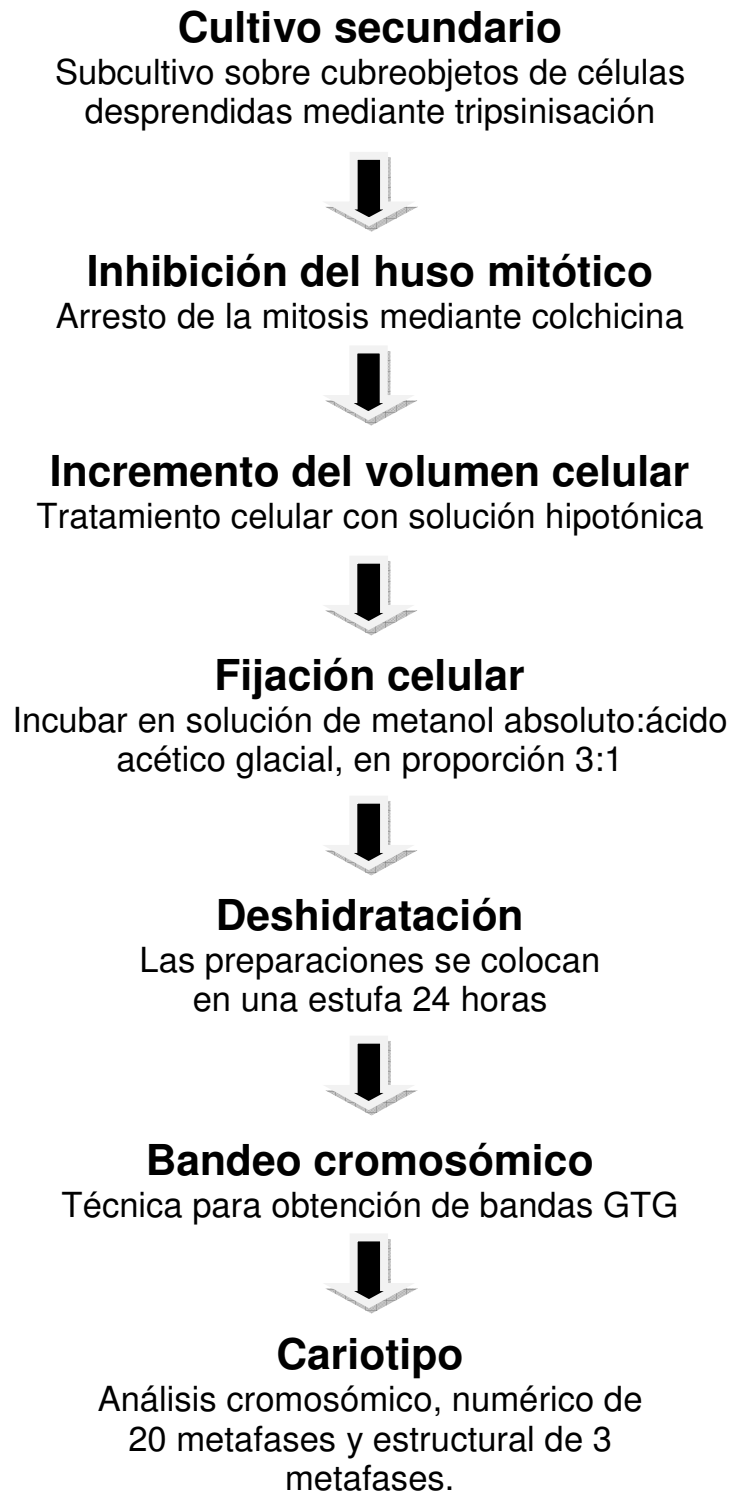


Figura 4 | **Diagrama del procedimiento (continuación)**

Procedimiento

1. La primera parte del proceso es la obtención de la biopsia de piel, ésta proviene de un producto con 25 o más semanas de gestación muerto *in útero* o en el periodo neonatal con un tiempo de vida extrauterino no mayor a un mes aproximadamente, que presente malformaciones congénitas múltiples y que se sospeche por datos clínicos de alguna cromosomopatía.
2. La biopsia se incuba en una solución salina amortiguadora (solución HBSS) durante 24 horas para verificar que la muestra no esta contaminada por toma tardía de la muestra, un mal manejo o transporte de la muestra, opcionalmente puede colocarse por cinco minutos en una solución con solución amortiguadora con antibióticos como estreptomina o penicilina en concentraciones de 400U y 400µg/mL respectivamente, con posterior lavado con más solución amortiguadora.
3. Si existen tejidos grasos o necrosados se remueven mediante cortes, una vez que ha pasado el periodo de incubación y después se fragmenta el tejido para obtener explantes, los cuales son colocados en una caja de cultivo con 5 mL de medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con 20% de suero fetal bovino y estreptomina al 1% se incuba a 37°C y con 5% de CO₂.
4. El medio de cultivo se cambia cada 3 a 5 días o bien cuando la tonalidad cambie de durazno a amarillo dorado a causa de la disminución del pH, lo cual puede ocurrir debido al metabolismo de las células pues incrementan su confluencia.
5. Transcurridos 15 a 20 días de cultivo, según sea la confluencia celular, se realizan subcultivos, para esto se retira el medio de cultivo y se colocan 2

mL de tripsina al 0.25% para favorecer la disgregación celular. Las células en suspensión se centrifugan a 3000 rpm y se resuspenden en máximo 2 mL que son colocados sobre cubreobjetos estériles contenidos en cajas de Petri de 5 cm de diámetro procurando que cada cubreobjetos contenga aproximadamente 0.5 mL de la suspensión celular sin que ésta se derrame al resto de la superficie de la caja de Petri. La figura 5 muestra la ubicación de la suspensión celular en sombreado gris.

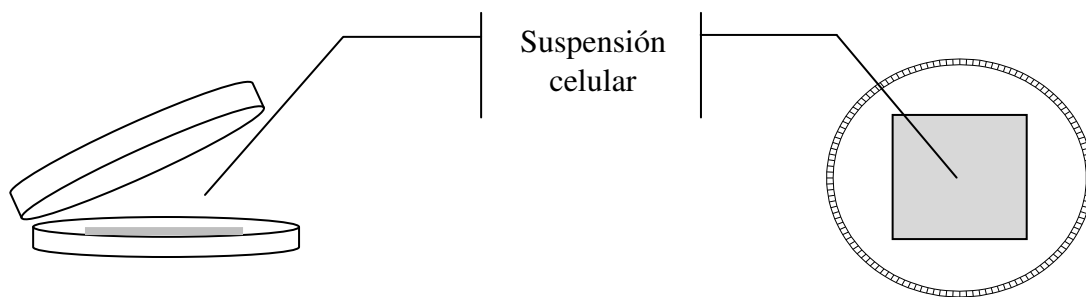


Figura 5 | **Diagrama de la colocación de la suspensión celular**

6. Estos subcultivos se incuban bajo las mismas condiciones durante 24 a 48 horas, una vez que la monocapa celular esté confluyente y se observen bajo el microscopio invertido figuras mitóticas, se agregan 30 μ L de colchicina al 0.02% durante 30 minutos a 37 °C.
7. Se retira el medio de cultivo y se coloca en su lugar una solución hipotónica de citrato de sodio al 0.8% durante 60 minutos a temperatura ambiente.
8. Transcurridos los 60 minutos se coloca 1 mL de fijador durante 15 minutos a temperatura ambiente.
9. Se retira la solución y se colocan 3 mL de fijador, gota a gota tres veces dejando un lapso de 15 minutos entre cada cambio.

10. Terminada esta serie de cambios de soluciones se retiran los remanentes de la última solución casi en su totalidad y el resto se evapora mediante exposiciones consecutivas al vapor de un baño de agua o bien a la flama lejana de un mechero, después se desprende con cuidado el cubreobjetos del fondo de la caja de Petri.
11. Posteriormente se deshidratan los cubreobjetos 24 horas a 60 °C.
12. Posteriormente se realiza el bandeado GTG. Éste consiste en sumergir la preparación en una solución de tripsina 0.015% en una solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.0 durante un lapso de 5 a 12 segundos, posteriormente se coloca en una solución amortiguadora a pH 6.8 durante 1 minuto para inactivar la tripsina; por último se coloca la preparación en una solución amortiguadora a pH 6.8 de Giemsa al 0.28%.
13. Una vez teñidas las preparaciones se colocan en portaobjetos con resina al 70% y se dejan secar 24 horas para protegerlas y analizarlas al microscopio.
14. El paso final es realizar el análisis citogenético de, consiste en el análisis numérico de 15 a 20 metafases y el análisis estructural de 3 metafases. Si se encuentra mosaicismo se analizan 30 metafases de manera equitativa entre todas las preparaciones del caso. El resultado se reporta de acuerdo la nomenclatura internacional de la ISCN.

4. Resultados y análisis de resultados

La parte experimental de este trabajo, realizada en el Hospital General de México O. D. se basa en el cultivo de fibroblastos a mediano plazo de biopsias de piel tomadas de 24 casos de muerte fetal y neonatal. Todos los casos presentaban anomalías congénitas, evaluadas clínicamente de manera previa por médicos genetistas, originadas probablemente por anomalías cromosómicas, e identificables mediante cariotipificación convencional. La información clínica y el resultado del análisis citogenético están contenidos en el cuadro 17.

Cuadro 12 | Datos clínicos y resultados citogenéticos de los 24 casos de muerte fetal y neonatal estudiados

	Sexo	SDG	Peso (g)	Talla (cm)	APGAR	TVE	Dx. ingreso	Cariotipo
1	M	27	1150	39	2/0	Muerte <i>in útero</i>	Cardiopatía, LPH	47,XX,+13[20]
2	F	EI	2085	47	2/5	Muerte <i>in útero</i>	Holoprosencefalia, LPH, hernia diafragmática	Sin éxito en el cultivo
3	F	EI	EI	EI	EI	Muerte <i>in útero</i>	Síndrome dismórfico	Sin éxito en el cultivo
4	F	25	690	EI	0/0	30 min	Hipotelorismo, polidactilia, LPH	47XX,+13[20]
5	F	34	1800	47	EI	4 horas	LPH bilateral, hipoplasia pulmonar, petecas.	47,XX,+13[20]
6	M	EI	EI	EI	EI	1 día	Dismorfia en estudio	Metafases no analizables
7	F	EI	EI	EI	EI	2 días	Síndrome dismórfico, fetopatía diabética	46,XX[20]
8	M	EI	1300	37	EI	3 días	Sx. de Dandy Walker	Sin éxito en el cultivo
9	EI	EI	EI	EI	EI	23 días	Síndrome dismórfico	Metafases no analizables
10	M	39	2100	44	8/9	34 días	Meningocele occipital, LPH derecho.	Metafases no analizables
11	EI	37	2650	52	9/9	3 meses	Ambigüedad genital	45,X[21]/47,XYY[3]/46,XY[1]
12	F	EI	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	Metafases no analizables

LPH = labio y paladar hendido, EI = expediente incompleto, Sx. = Síndrome.

Cuadro 12 | Datos clínicos y resultados citogenéticos de los 24 casos de muerte fetal y neonatal estudiados (continuación)

	Sexo	SDG	Peso (g)	Talla (cm)	APGAR	TVE	Dx. ingreso	Cariotipo
13	M	EI	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	Sin éxito en el cultivo
14	EI	EI	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	46,XY[20]
15	EI	EI	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	46,XX[20]
16	EI	EI	EI	EI	EI	EI	Probable trisomía 13	Sin éxito en el cultivo
17	EI	EI	EI	EI	EI	EI	Probable Sx. de Down	Sin éxito en el cultivo
18	EI	EI	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	Sin éxito en el cultivo
19	F	EI	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	Sin éxito en el cultivo
20	M	EI	EI	EI	EI	EI	Probable trisomía 18	Metafases no analizables
21	M	EI	EI	EI	EI	EI	Probable cardiopatía congénita	Sin éxito en el cultivo
22	F	EI	EI	EI	EI	EI	Probable trisomía 18	Sin éxito en el cultivo
23	F	25	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	45,X [15]
24	F	EI	EI	EI	EI	EI	Síndrome dismórfico	47,XX,+18 [20]

LPH = labio y paladar hendido, EI = expediente incompleto, Sx. = Síndrome.

- Sexo: Once productos eran femeninos, 8 eran masculinos y 1 tenía ambigüedad genital, su cariotipo es 45,X[21]/47,XYY[3]/46,XY[1]. De 4 casos no se conoce el sexo del producto por que el expediente no contiene la información y tampoco se pudo determinar mediante el análisis citogenético debido a que la muestra no creció o bien el material no permitió realizar el análisis cromosómico.
- Semanas de gestación (SDG): el rango es de 25 hasta 39 semanas de gestación; el expediente de 18 casos no posee esta información.
- Peso: oscila entre 690 g y 2.650 kg; de 17 productos no se cuenta con esta información.
- Talla: hay productos de 37 cm hasta 52 cm, no se obtuvo esta información del expediente de 18 productos.
- APGAR: es el primer examen médico que se realiza a los recién nacidos, se lleva a cabo a los minutos 1 y 5 posteriores al parto, para evaluar rápidamente la condición física de los recién nacidos y para determinar la necesidad inmediata de cualquier tratamiento adicional o emergencia médica. En un rango de 0 a 10 puntos, a menor valor la salud del producto está mayormente comprometida. Los valores de APGAR fueron 0/0, 2/0, 2/5, 8/9 y 9/9, 19 expedientes no tienen este dato.
- Tiempo de vida extrauterino (TVE): en este trabajo sólo es aplicable en muerte neonatal. Está cuantificado en minutos, horas, días o meses. En los casos de muerte fetal se indica que no hubo tiempo de vida extrauterino pues la muerte ocurrió *in útero*. En 13 casos no se posee este dato.
- Diagnóstico de ingreso: fue realizado por los médicos genetistas que atendieron cada caso.

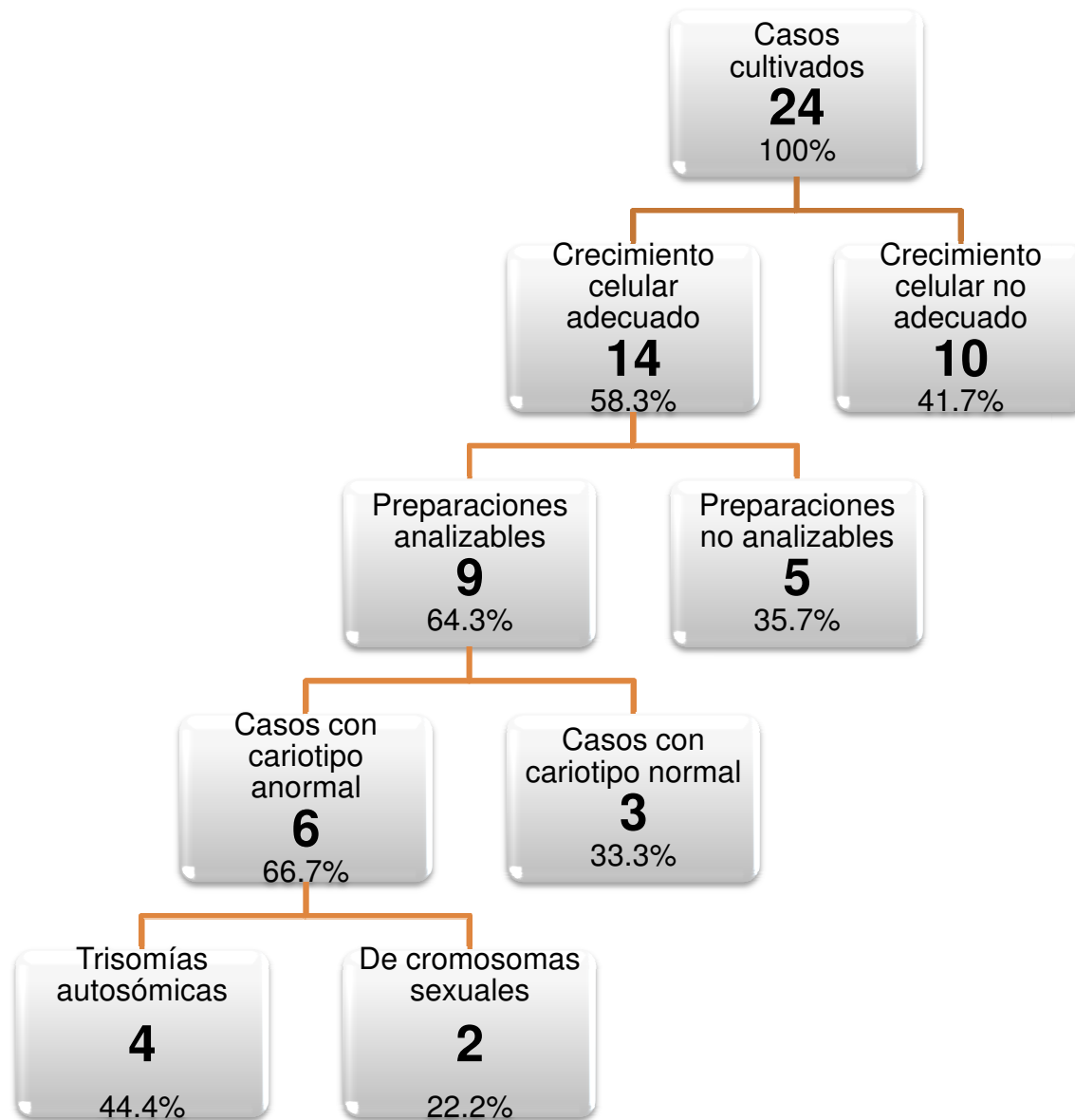


Figura 6 | Diagrama de resultados de los 24 casos de muerte fetal y neonatal estudiados

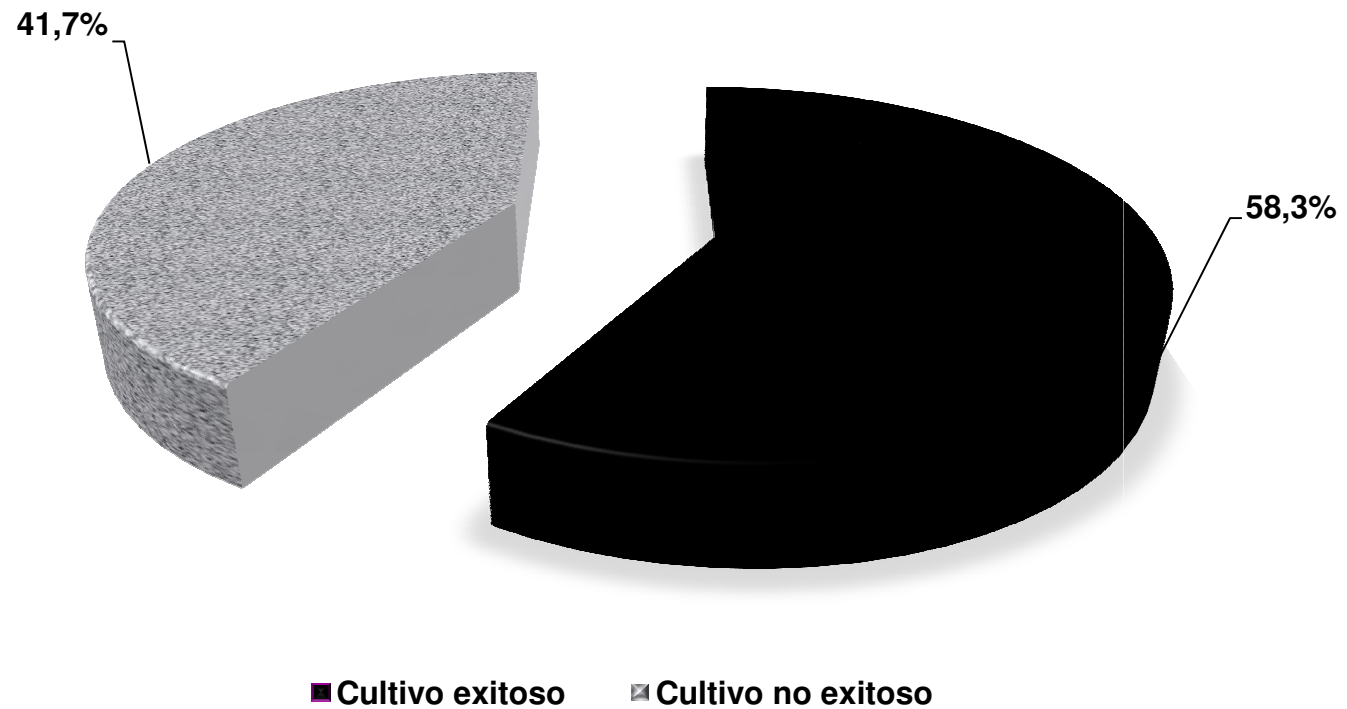


Figura 7 | Éxito en el cultivo de fibroblastos a partir de biopsias de piel de los casos estudiados

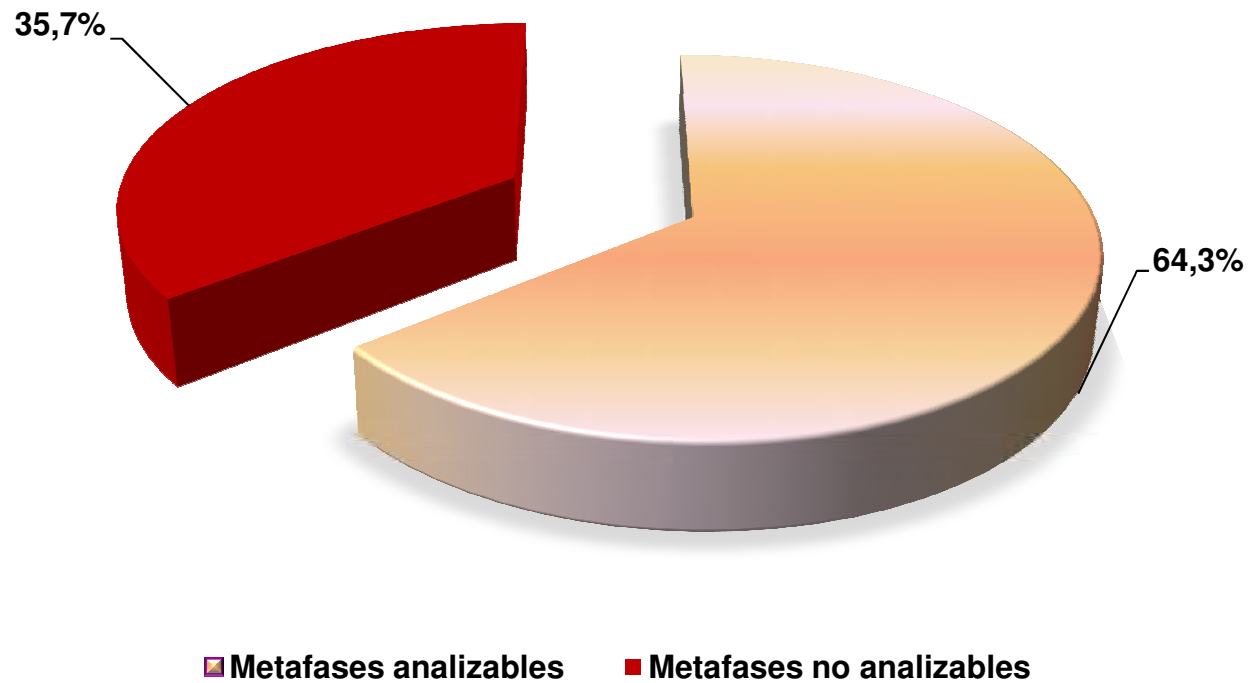


Figura 8 | **Metafases analizables en las preparaciones cromosómicas de los casos estudiados**

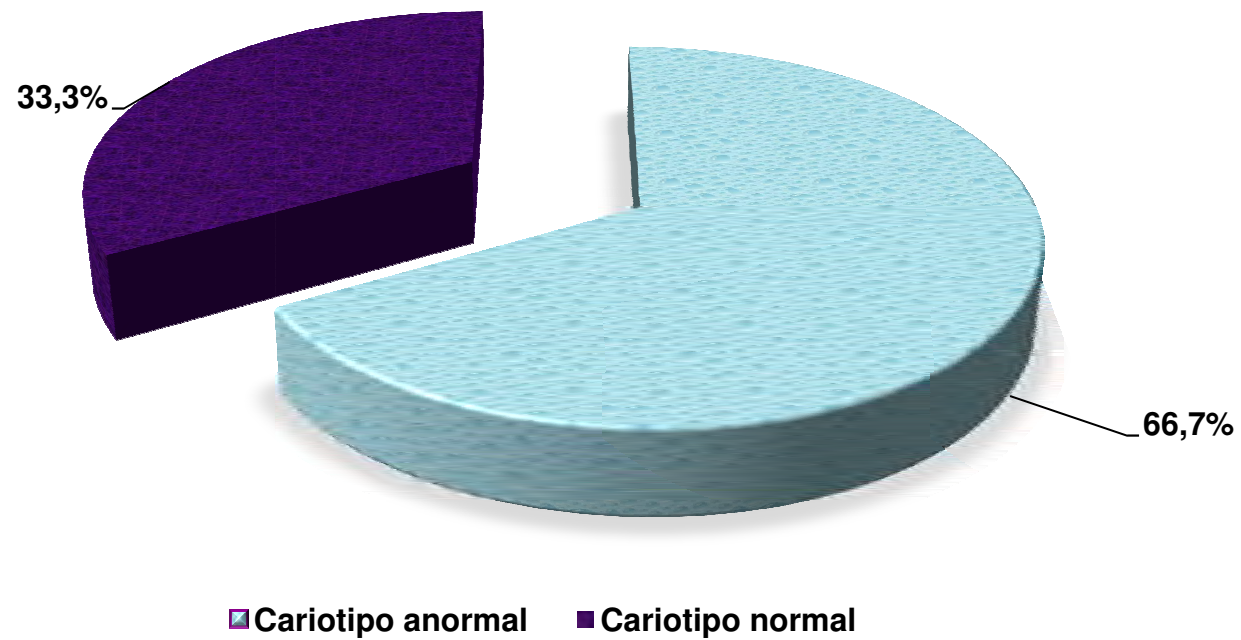


Figura 9 | Frecuencia de anomalías cromosómicas en los casos analizables de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas

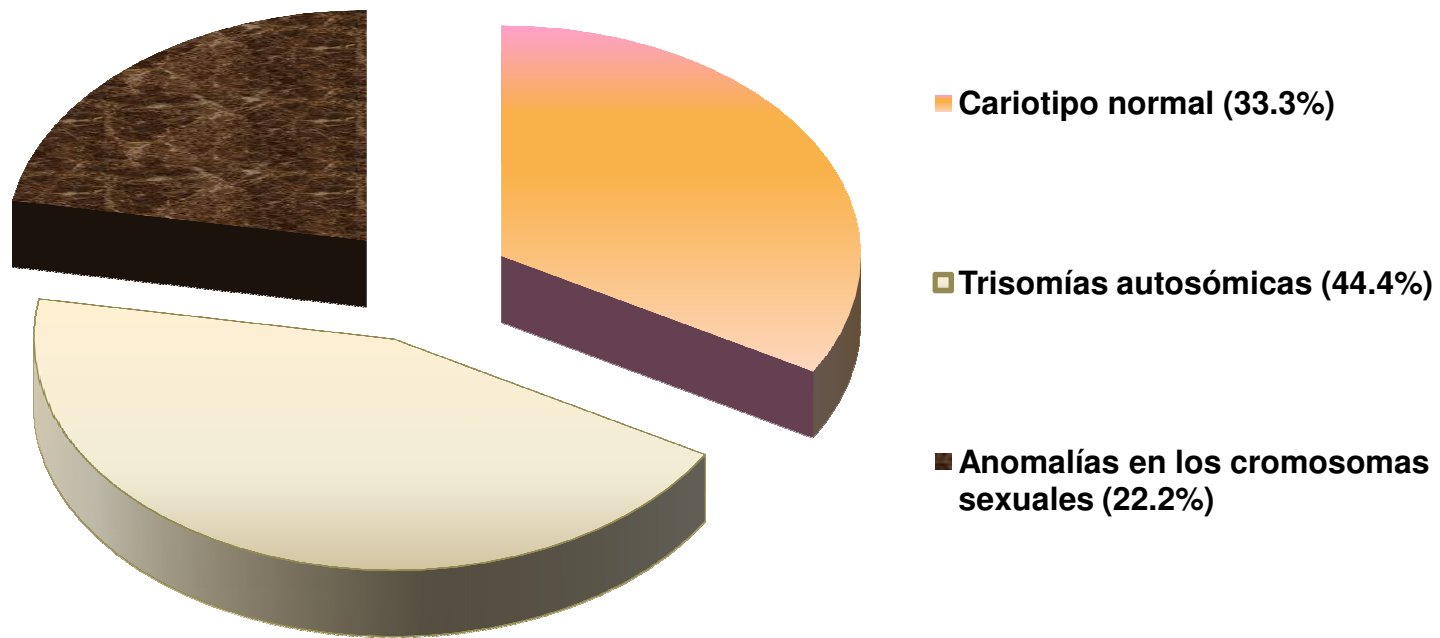


Figura 10 | **Anomalías cromosómicas encontradas en los casos de muerte perinatal con anomalías congénitas estudiados**

La figura 6 es un diagrama que desglosa los resultados de los casos estudiados y su representación gráfica se observa en las figuras 7 a 10, así mismo los resultados de este trabajo se comparan con estudios previos en las figuras 11 a 14.

Catorce muestras (casos 1, 4–7, 9–12, 14, 15, 20, 23 y 24), que representan el 58.3%, crecieron hasta que la confluencia celular fue adecuada para hacer preparaciones cromosómicas, esto se observa en la figura 7. A partir de estos se realizaron preparaciones con bandeado GTG, se obtuvieron metafases analizables en 9 de los casos, los cuales representan el 64.3% de los casos con crecimiento celular adecuado, los números de estos casos eran 1, 4, 5, 7, 11, 14, 15, 23 y 24, esto se observa en la figura 8.

Como resultado del análisis citogenético se determinó que 6 (66.7%) de los 9 casos analizados, poseían un cariotipo anormal (casos 1, 4, 5, 11, 23 y 24) y 3 (33.3%) de los casos tenían un cariotipo normal, esto se observa en la figura 9. Los tipos de anomalías cromosómicas encontrados fueron trisomías autosómicas, en 4 casos (1, 4, 5 y 24), los cuales representan el 44.4% y anomalías de los cromosomas sexuales en 2 casos (los número 11 y 13) que son el 22.2%. Esto se muestra en la figura 10.

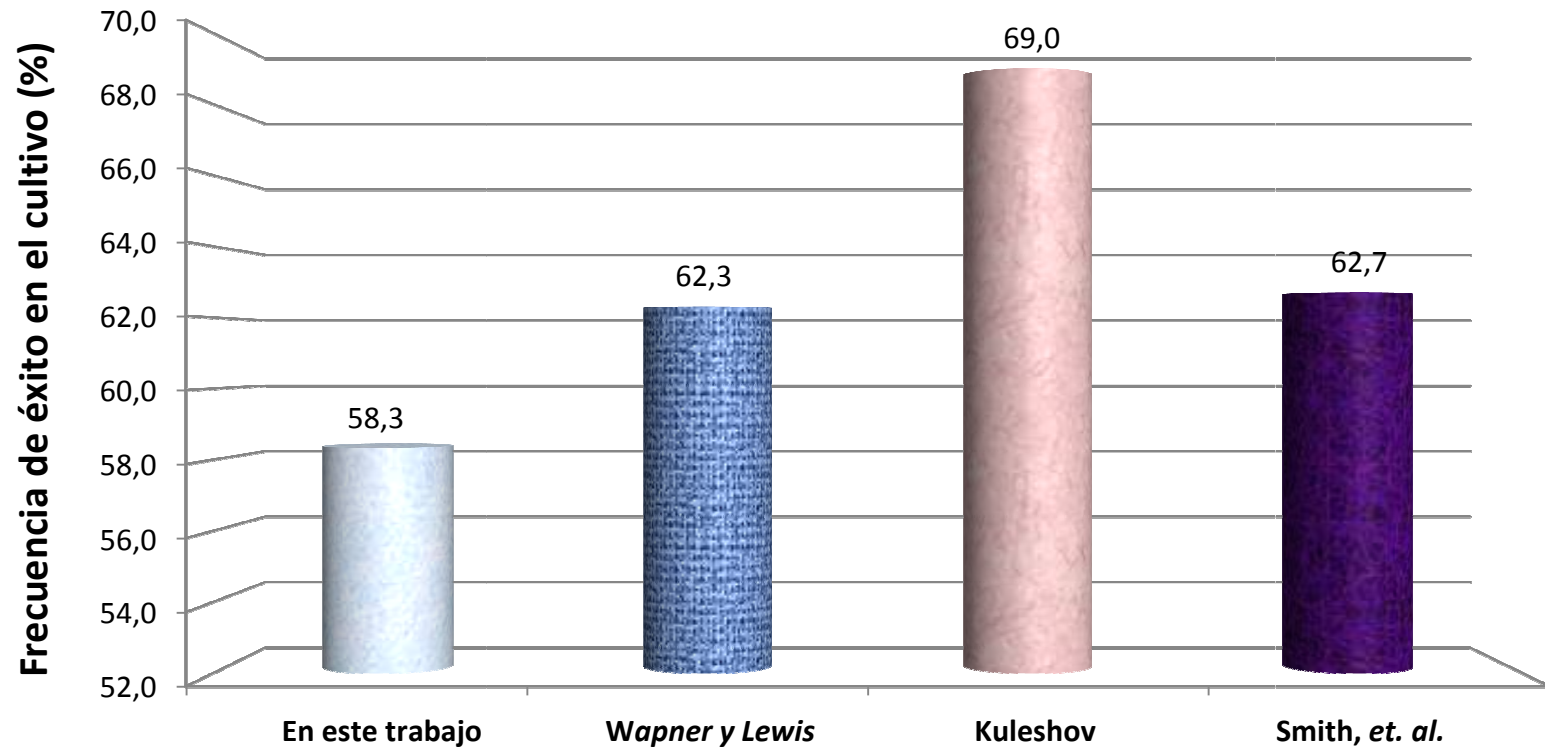


Figura 11 | **Éxito en el cultivo de fibroblastos a partir de biopsias de piel.** Con datos de: Wapner y Lewis, 2002; Smith, et. al. 1995; Kuleshov, 1978.

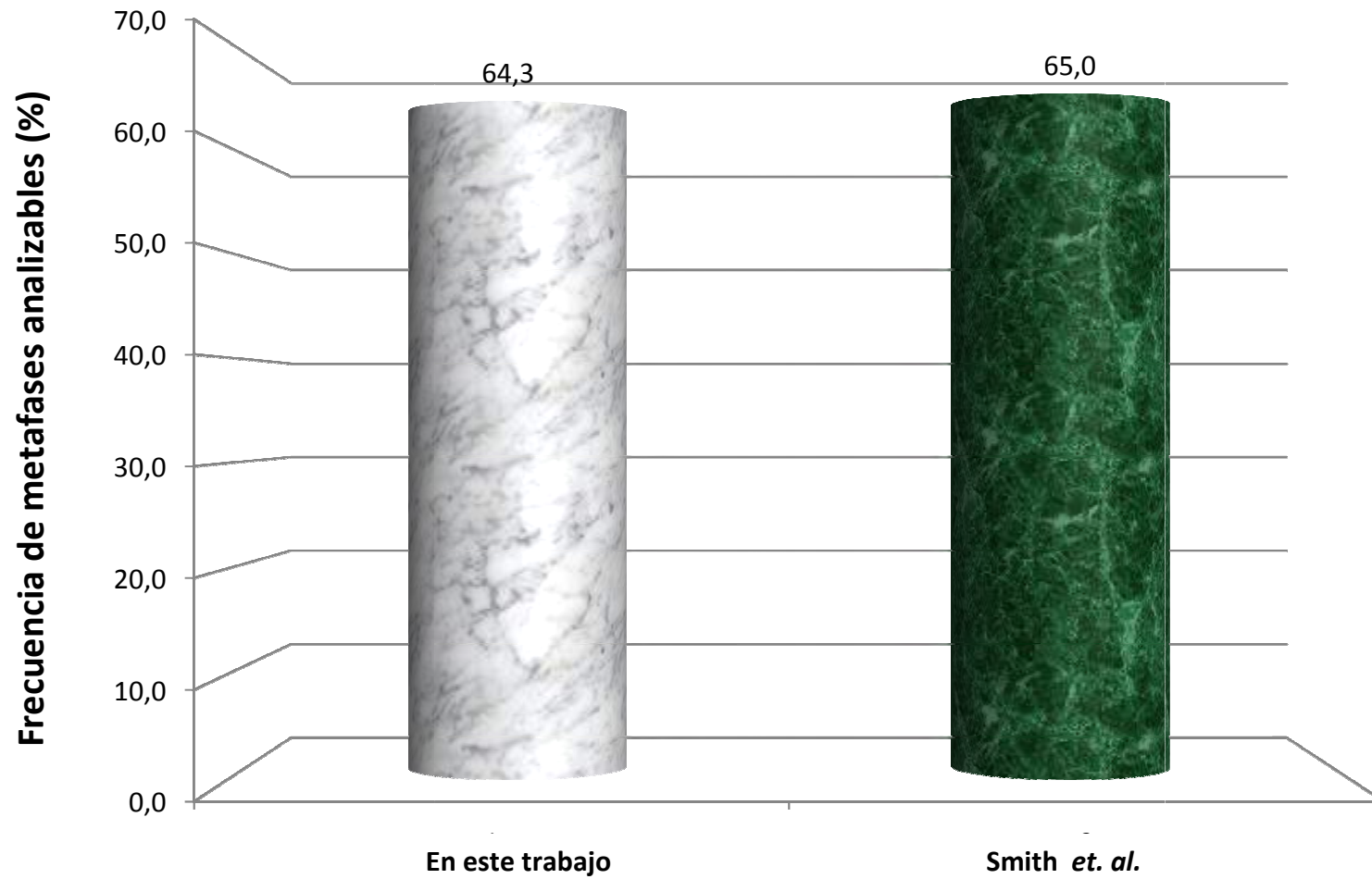


Figura 12 | **Metafases analizables en las preparaciones cromosómicas.** Con datos de: Smith, *et. al.* 1995.

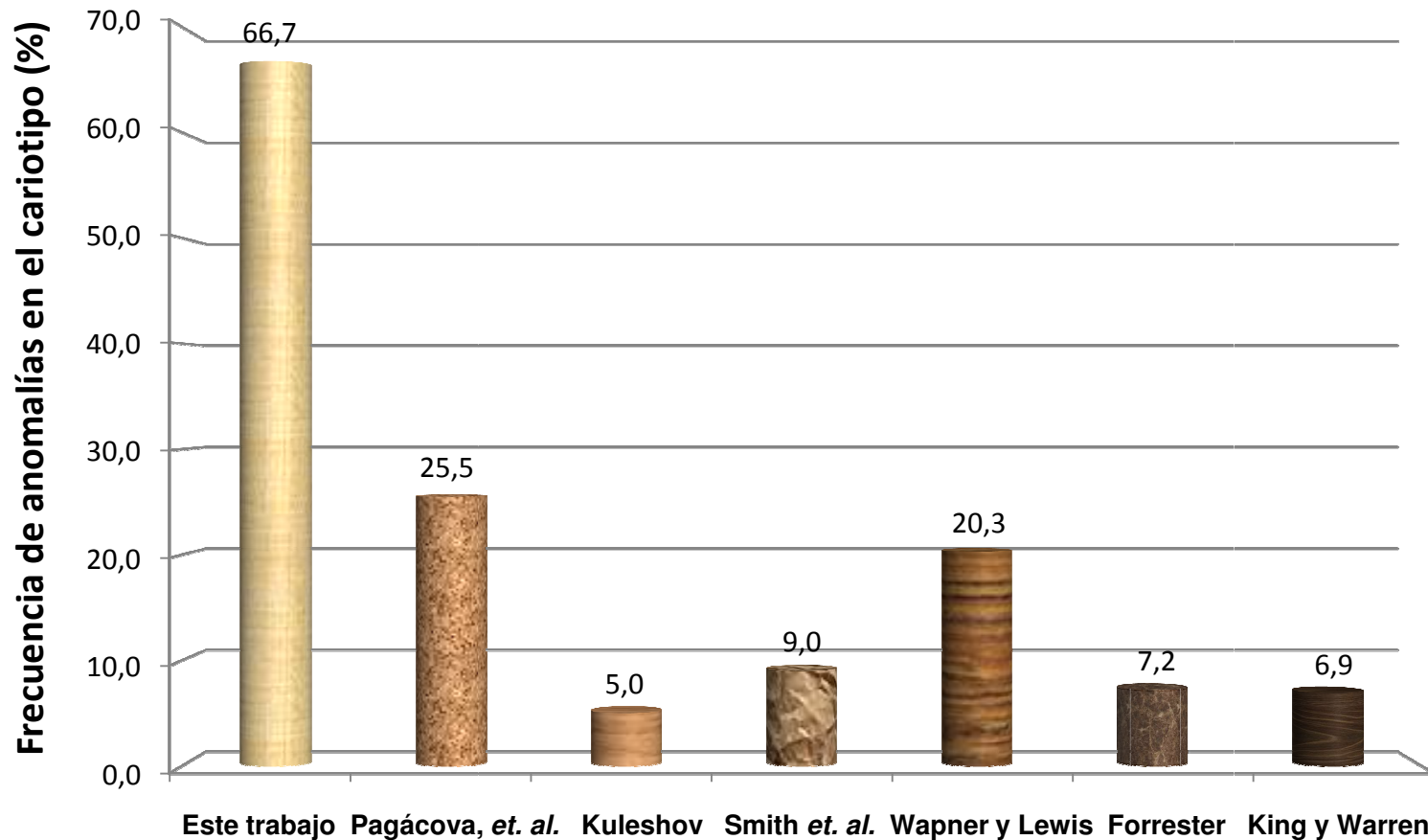


Figura 13 | **Anomalías en el cariotipo en casos de muerte perinatal con anomalías congénitas.** Con datos de: King y Warren 2006; Forrester 2004; Wapner y Lewis, 2002; Smith, *et. al.* 1995; Kuleshov, 1994; Pagácová, 1990.

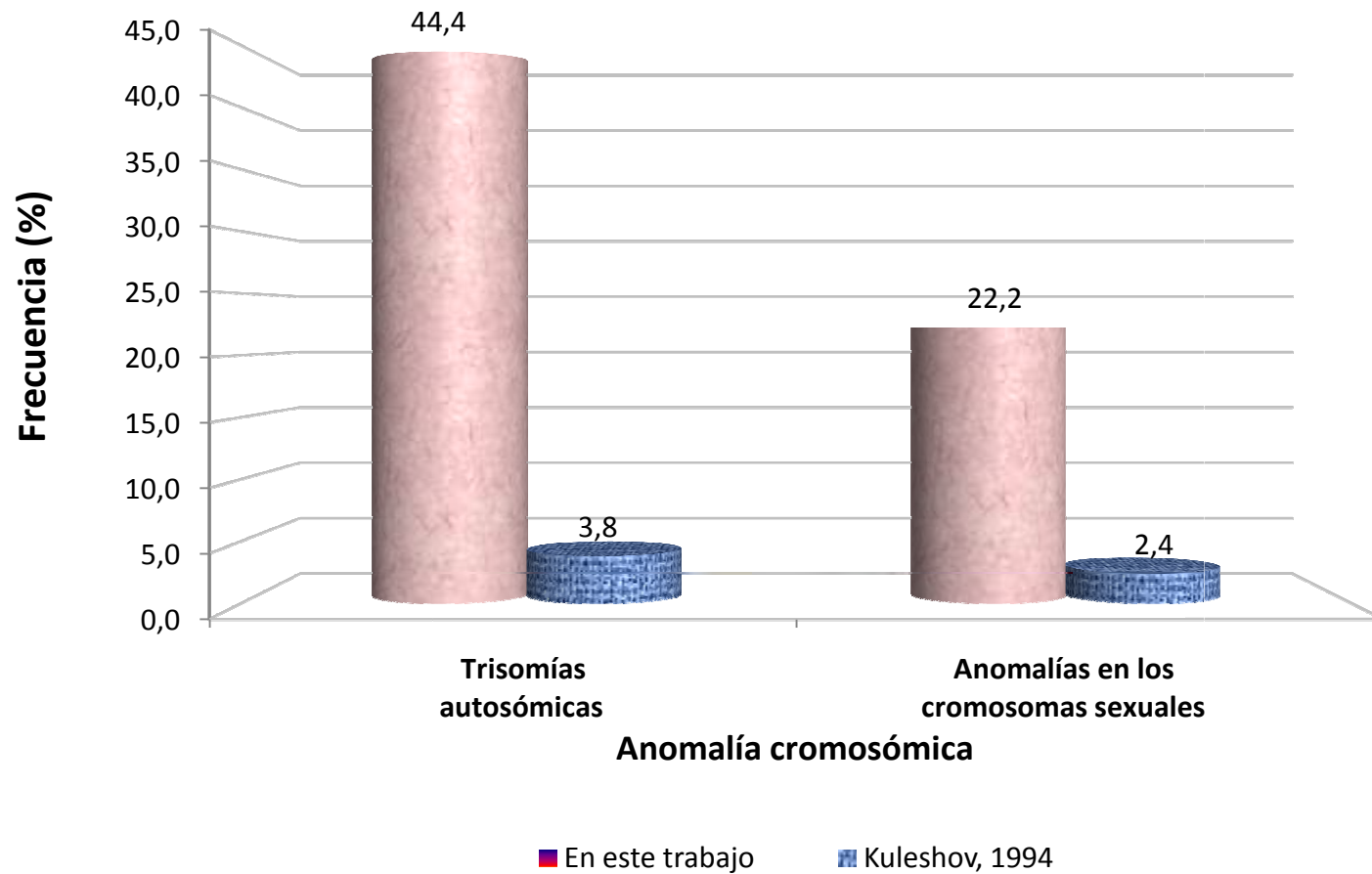


Figura 14 | **Clasificación y frecuencia de anomalías cromosómicas en casos de muerte perinatal con anomalías congénitas.** Con datos de: Kuleshov, 1994.

Wapner y Lewis (2002), reportan 62.3% de crecimiento de biopsias de piel provenientes de casos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas, Smith, *et. al.* (1995) reporta 69% y Kuleshov (1978) 5.4%, en este trabajo se obtuvo 62.7%, esto se observa en la figura 11. Se obtuvo un 64.3% de metafases analizables en las preparaciones cromosómicas, Smith, *et. al.* (1995) reporta un valor de 65.0%, esto se observa en la figura 12.

La figura 13 muestra la proporción de anomalías de cariotipo obtenidas en este trabajo en comparación con los reportes de seis estudios previos en casos de muerte perinatal con anomalías congénitas. King & Warren (2006) indican en su reporte que hallaron anomalías cromosómicas en un 25.5%, Forrester (2004) halló anomalías en el cariotipo del 5% de los casos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas que analizó, Wapner & Lewis (2002), encontraron 9.0% de anomalías en el cariotipo en sus estudios, Smith, *et. al.* (1995) reporta que encontró cariotipos anormales en un 20.3%, Kuleshov (1994) informa que obtuvo 12.7% de cariotipos anormales y Pagacová (1990) reportó 8.3% de anomalías en el cariotipo. En este trabajo se encontraron anomalías en el cariotipo en 66.7% de los casos analizados, éste es un porcentaje que no cae dentro del rango reportado en estudios previos de muerte perinatal con anomalías congénitas, pues el más alto es el encontrado por King y Warren (2006), el cual es de 25.5%.

En los casos analizados en este trabajo se encontraron trisomías autosómicas en un 44.4%, Kuleshov (1994) reportó en un estudio semejante un porcentaje de 3.8%, también se encontraron anomalías en los cromosomas sexuales en la parte experimental de este trabajo en un 22.2% de los casos analizados, Kuleshov (1994) reportó 2.4%. Se observa en la figura 14 que coinciden en que el tipo de anomalía cromosómica más frecuente en casos de muertes fetales y neonatales con anomalías congénitas, son las trisomías autosómicas, seguidas de las anomalías de los cromosomas sexuales.

Cuadro 13 | Anomalías cromosómicas encontradas en casos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas

Tipo de anomalía cromosómica	Casos estudiados en este trabajo	Casos de muerte perinatal	Casos de muerte fetal	Neonatos con anomalías congénitas
Trisomías autosómicas	+13	+13 ^{a,d}	+13 ^{e,g}	+13 ^{b,c}
	+18	+18 ^{a,d,f}	+18 ^{e,g,f}	+18 ^{b,c}
		+21 ^a	+21 ^{e,g}	+21 ^{b,c}
		+22 ^a		
Anomalías en los cromosomas sexuales	45,X	45, X ^a	45, X ^g	45, X ^b
	45,X/47,XYY/46,XY	47, XYY ^a		
		46, XX/46, XY ^a		

- a. Con datos de Kuleshov, *et. al.*, 1978
- b. Con datos de Hernández, *et.al.*, 1990
- c. Con datos de Benítez, 1992
- d. Con datos de Machin, 1999
- e. Con datos de Hassold y Hunt, 2001
- f. Con datos de Brent, 2004
- g. Con datos de Silver, *et.al.*, 2007

Respecto a los casos en los cuales se identificaron anomalías congénitas se obtuvo que el caso 1 era un producto de muerte fetal, presentó cardiopatía y LPH; el caso 4 presentó hipotelorismo, polidactilia y LPH, murió a los 30 minutos de nacer; el caso 5 presentó hipoplasia pulmonar, petecas y LPH bilateral, murió a las 4 horas de haber nacido. Estos tres casos tenían cariotipo 47,XX,+13[20].

El caso 24 tenía cariotipo 47,XX,+18 [20], el cariotipo del caso 23 es 45,X [15]. En ambos casos el expediente no informa las anomalías congénitas que presentaron ni si murieron antes o después de nacer. El caso 11 tenía ambigüedad genital, vivió tres meses, su cariotipo es 45,X[21]/47,XYY[3]/46,XY[1]. Así que las trisomías autosómicas encontradas en los casos analizados fueron de los cromosomas 13, en un caso de muerte fetal y dos de muerte neonatal y 18 en un caso del cual no se sabe si la muerte fue fetal o neonatal. Las anomalías de los cromosomas sexuales fueron 45,X/47,XYY/46,XY en un caso de muerte neonatal y 45,X en el cual tampoco se recopiló el momento de la muerte. Esta información se muestra en el cuadro 13.

Machin (1999) reporta como las anomalías cromosómicas involucradas en casos de muerte perinatal a las trisomías autosómicas de los cromosomas 13 y 18. Kuleshov *et. al.*, (1978) además de éstas reporta las trisomías de los autosomas 22 y 21 así como las anomalías de los cromosomas sexuales 46, XX/46, XY, 47, XYY y 45, X, la triploidía 69, XXX y la anomalía estructural 46, XX, 13q-, Los resultados de este trabajo están acordes con los autores aún cuando estos no manifiesta alguna relación de manera explícita con las anomalías congénitas.

Hassold y Hunt (2001) por su parte mencionan que las aneuploidías más comunes en muertes fetales son las trisomías de los autosomas 13, 18 y 21 pero no mencionan las anomalías en casos de muerte neonatal ni relacionan sus resultados con anomalías congénitas. En este trabajo se encontró que el caso 1, que sufrió muerte fetal, tenía trisomía 13. El trabajo de Hassold y Hunt (2001) señala que los casos 45X son más frecuentes en abortos espontáneos, sin embargo en este trabajo los casos 23 y 11 tenían los cariotipos 45,X y 45,X/47,XYY/46,XY, respectivamente.

Por su parte Silver, *et. al.*, (2007) reportan que las anomalías cromosómicas encontradas en casos de muerte fetal incluyen casos con trisomía 21, trisomía 18, trisomía 13 y 45,X. Los resultados de este trabajo están acordes pese a que no hay certeza de que el caso 23 sea de muerte fetal, pues a diferencia de Hassold y Hunt (2001), Silver, *et. al.*, (2007) incluye los casos 45,X, así se reitera que las trisomías autosómicas y las anomalías de los cromosomas sexuales son el tipo de anomalía cromosómica más frecuente en casos de muerte fetal, en este trabajo también se encontró un caso de muerte neonatal con un mosaico del 45,X con una línea celular 47,XYY y una normal; sin embargo Silver, *et. al.*, (2007) no menciona las anomalías cromosómicas relacionadas con la muerte neonatal y tampoco las relaciona con anomalías congénitas.

Brent (2004) señala que la trisomía 18 es una anomalía cromosómica común tanto en casos de muerte fetal como en muerte neonatal e igual que los autores anteriores no menciona si los casos analizados en su estudio presentaban anomalías congénitas ni la relación entre éstas y las anomalías cromosómicas que encontró. El caso número 24 presentó el cariotipo 47,XX,+18 [20], este resultado concuerda con los que indica Brent (2004) aún cuando se desconoce si murió antes o después de nacer.

Sin embargo Hernández, *et.al.*, (1990) si relaciona las anomalías congénitas con aberraciones cromosómicas. Reporta como anomalías cromosómicas más frecuentes en neonatos con anomalías congénitas a las trisomías de los autosomas 13, 18 y 21 y como anomalía de los cromosomas sexuales a la monosomía 45,X, sin embargo no indica las anomalías cromosómicas para casos de muerte fetal con anomalías congénitas ni relaciona sus resultados con la muerte perinatal.

Benítez (1992) a diferencia de Hernández, *et.al.*, si estudia casos de muerte perinatal e indica que las anomalías cromosómicas que se observan con mayor frecuencia en recién nacidos muertos con malformaciones congénitas, son las trisomías de los autosomas: 21, 13 y 18, según su reporte, se presentan en un 44% de los casos, pero no incluye casos de muerte fetal en su estudio. Los resultados de

este trabajo coinciden en la presencia de trisomías autosómicas pero no en las anomalías de los cromosomas sexuales que son casos 45,X y 45,X/47,XYY/46,XY, como ya se mencionó Hassold y Hunt (2001) más de una década después indican que los casos 45,X son más comunes en abortos espontáneos, también señala que los casos 47,XYY junto con las trisomías 13, 18 y 21 son más comunes en nacidos vivos, el caso 11 a pesar de tener una línea 45,X llegó a término pues tiene una línea celular 47,XYY además de una normal, con lo cual se incrementó su posibilidad de sobrevivir hasta el periodo neonatal, pero su muerte puede deberse a un alto número de células 45,X, pues es la única línea celular con un complemento incompatible con la vida. En cuanto al caso 23, del cual no se sabe si la muerte fue fetal o neonatal, no debe descartarse la presencia de un mosaico en baja proporción que igualmente pudo incrementar su viabilidad.

6. Discusión

Los 24 productos analizados tenían más de 25 semanas de gestación y pesaban más de 500 gramos. Los recién nacidos vivos en general tienen un tiempo de vida extrauterina no mayor a un mes. Por lo tanto están clasificados como casos de muerte fetal y neonatal y de manera global como casos de muerte perinatal (Cartlidge, 2001; Silver, *et. al.*, 2007; Lee, 2001). Smith, *et. al.* (1995) en su estudio probaron el cultivo de varios tejidos para realizar análisis citogenético en casos de muerte perinatal y encontró que la placenta fue más viable que otros tejidos, seguida de la piel, después por el cartílago y finalmente el músculo. En la parte experimental de este estudio se usaron biopsias de piel provenientes de cada producto de muerte perinatal pues los cuerpos generalmente llevaban muertos varias horas.

Se obtuvo crecimiento adecuado en cerca del 60% de los casos, este resultado es cercano al reportado por Wapner y Lewis (2002), Kuleshov (1978) y Smith, *et. al.* (1995). Los casos que no crecieron probablemente perdieron viabilidad porque la muestra no fue tomada con la asepsia adecuada, por errores de manipulación de la muestra y por el retraso del tiempo de muestreo después de la defunción.

Smith, *et. al.* (1995) reportaron que en los casos de muerte fetal esto es crucial, pero los cultivos de casos de muerte neonatal pueden crecer exitosamente hasta alrededor de 3 días posteriores al fallecimiento. Sin embargo, al procesar las muestras de este trabajo se observó que aquellas tomadas hasta no más de un día después de la muerte del infante son más viables para realizar el cultivo que las tomadas más de un día después de la muerte. A partir de las muestras que crecieron adecuadamente se realizaron preparaciones cromosómicas según la metodología descrita y se obtuvieron metafases analizables en cerca del 65% de los casos de manera muy semejante a lo reportado en la literatura por Smith, *et. al.* (1995). Las preparaciones en las que no se encontraron metafases adecuadas

para ser analizadas se deben a contaminación con levaduras y tratamiento brusco de la preparación con solución hipotónica o fijador, lo cual generó empobrecimiento de la calidad morfológica de los cromosomas y metafases incompletas, impidiendo así determinar el cariotipo de los productos.

En las preparaciones que tenían metafases aptas para realizar el análisis, se encontró que la proporción de cariotipos anormales es de cerca del 70%, este porcentaje resultó mucho más alto que los reportados por Pagacová (1990), Kuleshov (1994), Smith, *et. al.* (1995), Wapner & Lewis (2002), Forrester (2004) y King & Warren (2006). Esto se debe a que los productos analizados en este estudio fueron evaluados previamente por médicos especialistas que analizaron la información clínica, principalmente el tipo de malformación congénita que presentaron los productos, para suponer que probablemente poseían anomalías cromosómica, mientras que los estudios contra los que se compararon los resultados provienen de productos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas, en general sin selección previa.

Las anomalías cromosómicas encontradas fueron trisomías autosómicas y anomalías en los cromosomas sexuales en un porcentaje mayor que el reportado por Kuleshov (1994) en aproximadamente un orden de magnitud. Esto también se explica por la preselección realizada por los médicos genetistas que atendieron estos casos. Sin embargo se observa que tanto en los resultados de este trabajo como en los reportados por Kuleshov (1994) las trisomías autosómicas son encontradas en mayor proporción seguidas por las anomalías de los cromosomas sexuales.

En este trabajo se encontraron 2 casos de muerte neonatal con trisomía 13 y uno de muerte fetal, también un caso con trisomía 18 del cual no se reportó el momento de la muerte. Un caso de muerte neonatal con mosaico 45,X/47,XYY/46,XY y un caso 45,X en el cual tampoco se recopiló el momento de la muerte. Todas las anomalías encontradas en este trabajo coinciden con las

reportadas por Machin (1999), Kuleshov *et. al.*, (1978), Hassold y Hunt (2001), Silver, *et. al.*, (2007), Brent (2004), Hernández, *et.al.*, (1990) y Benítez (1992), aún cuando ninguno de ellos estudió las anomalías cromosómicas existentes en casos de muerte fetal y neonatal que presentaban anomalías congénitas en conjunto. Esto se observa en el cuadro 13.

Los resultados obtenidos en este estudio no son tan diferentes comparados con los reportados en estudios previos, a pesar de que sólo se estudiaron 24 muestras; este número es pequeño comparado con los reportados en la literatura; Smith, *et. al.* (1995) incluyó en su estudio más de trescientos casos de muerte perinatal que poseían anomalías congénitas, mientras que King y Warren, (2006) estudiaron más de tres mil casos. Sin embargo al analizar los resultados con fines estadísticos deben considerarse las múltiples diferencias en definiciones y parámetros empleados en los estudios reportados y en este trabajo, pues como ya se había comentado en los antecedentes, la definición de muerte perinatal y los parámetros evaluados y sus causas, así como las diversas condiciones empleadas al procesar las muestras para realizar el análisis citogenético, son poco homogéneas, esto influye en la comparación representativa de resultados de manera confiable, es por esto que sólo se observa la tendencia en las figuras realizadas.

A pesar de estas diferencias, los resultados indican que la metodología realizada en este trabajo es viable sobre todo con fines de asesoramiento genético para los padres ya que más allá de ser indicadores de la salud poblacional, los resultados de este análisis junto con la asesoría de un médico genetista permiten a la pareja saber cual es su riesgo para las próximas concepciones y esto influirá en las decisiones en su vida reproductiva futura (Hudson, *et. al.*, 2009).

La proporción de anormalidades cromosómicas es mayor en casos de muerte fetal y neonatal con malformaciones congénitas comparado los infantes aparentemente normales. Realizar el análisis citogenético en casos de muerte fetal y neonatal es

importante por que una proporción substancial de estos casos puede ser atribuida a causas genéticas, la mayoría de las etiologías genéticas simples son anormalidades de cariotipo, éstas están presentes en 6-12% de los casos (Wapner y Lewis, 2002; Cristianes, *et. al.* 2000), sin embargo, en muchos ocasiones no es posible cultivar células exitosamente para determinar el cariotipo, por lo que las anormalidades cromosómicas probablemente están subestimadas.

En cuanto a los casos en los que el cariotipo no fue anormal no debe descartarse la probabilidad de que existan anomalías cromosómicas que no son detectables debido al nivel de resolución del análisis. Flint y Knight (2003) indican que hay varias anormalidades genéticas que probablemente contribuyan a los casos de muerte fetal y neonatal que no son identificadas por análisis citogenético tradicional, como ejemplo están las microdeleciones y microduplicaciones cromosómicas, que son indetectables por cariotipo convencional. La muerte fetal temprana puede estar asociada con mutaciones de genes individuales, algunos desordenes recesivos autosómicos incluyen enfermedades de almacenamiento de glicógeno y hemoglobinopatías como causa de muerte fetal (Wapner y Lewis, 2002).

Faye-Petersen, (1999) indica que muchos fetos muertos *in útero* con cariotipos normales tienen anormalidades genéticas, Wapner & Lewis (2002) señala en que los casos de muerte fetal sometidos a autopsia, del 25 al 35% tienen anormalidades congénitas que incluyen malformaciones individuales (40%), malformaciones múltiples (40%) y deformaciones o displasias (20%), mas no debe olvidarse la característica multifactorial de las mismas. Debe considerarse que habrá casos en los que no se detecte alguna anomalía cromosómica debido a que su tamaño sea menor al nivel de resolución de la citogenética convencional, sin embargo las técnicas moleculares como el CGH, la FISH y los microarreglos incrementan las posibilidades de proporcionar asesoramiento genético a la familia al permitir detectar anomalías cromosómicas en un mayor número de casos (Silver, *et. al.*, 2007).

7. Conclusiones

1. Se detectaron anomalías cromosómicas en casos de muerte fetal y neonatal, que poseían anomalías congénitas, en un 66.7% de los casos estudiados, a partir del cultivo de fibroblastos a mediano plazo, de biopsias de piel.
2. Se realizó el cultivo de fibroblastos a partir de biopsias de piel provenientes de casos de productos con muerte fetal o neonatal con anomalías congénitas con éxito 58.3% de los casos.
3. Fue posible realizar bandeo cromosómico con la técnica de bandas GTG en las preparaciones cromosómicas para analizarlas obtenidas en un 64.3% de los casos., las anomalías cromosómicas encontradas fueron trisomías de los cromosomas 13 y 18, un caso con cariotipo 45,X y otro con el mosaico 45,X/47,XYY/46,XY.
4. Se compararon los resultados obtenidos en este trabajo con la información reportada en la literatura.
5. Se mostró que la metodología desarrollada es útil en el diagnóstico de casos de muerte fetal y neonatal que poseen anomalías congénitas y que el cultivo de biopsias de piel provenientes de casos de muerte fetal y neonatal con anomalías congénitas es un método alternativo al cultivo de muestras de sangre periférica después de la defunción, usadas de manera convencional.

8. Bibliografía

1. ACOG Committee Opinion No. 383: Evaluation of stillbirths and neonatal deaths. *Obstet Gynecol* 110, 963 – 966 (2007).
2. Baird D., Walter J. y Thomson A.: The causes and prevention of stillbirths and first week deaths. III. A clasification of death rates by cause. *Br J Obstet Gynaecol* 61, 433 – 448 (1954).
3. Battagliaa A., Carey J.: Seizure and EEG patterns in Wolf-Hirschhorn (4p-) syndrome. *Brain Dev* 27, 362 – 364 (2005).
4. Bejjani B., Saleki R., Ballif B., Rorem E., Sundin K., Theisen A., Kashork C. y Shaffer L.: Use of Targeted Array-Based CGH for the Clinical Diagnosis of Chromosomal Imbalance: Is Less More? *Am J Hum Genet* 134, 259 – 267 (2005).
5. Benítez J, Ramos C, Ayuso C, Rey J, Bello M y Sánchez A.: Cytogenetic study in malformed newborns. Evolution during different stages of life. *Cesk Patol* 28, 129 – 132 (1992).
6. Bergemann A., Cole F. y Hirschhorn K.: The etiology of Wolf–Hirschhorn Syndrome. *Trends Genet* 21, 259 – 267 (2005).
7. Bishop D.: Meiotic Recombination Pathways. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2006).
8. Brent R.: Environmental causes of human congenital malformations: The pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics* 113, 957 – 967 (2004).
9. Cartlidge P. y Stewart J.: Effect of changing the stillbirth definition on evaluation of perinatal mortality rates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15, 364 – 373 (2001).
10. Cernach M., Patricio F., Galera M., Moron A. y Brunoni D.: Evaluation of a protocol for postmortem examination of stillbirths and neonatal deaths with congenital anomalies. *Pediatr Dev Pathol* 7, 335 – 341 (2004).

11. Cimini D. y Degrossi F.: Aneuploidy: a matter of bad connections. *Trends Cell Biol* 15, 442 – 451 (2005).
12. Cristianes G., Vissers J., Poddighe P., y de Patter J.: Comparative genomic hybridization for cytogenetic evaluation of stillbirth. *Obstet Gynecol* 96, 281 – 286 (2000).
13. Crow J.: The origins, patterns and implication of human spontaneous mutations. *Nat Rev Genet* 1, 40 – 47 (2001).
14. Edman B., Wahlström J., Saalman R., Wadelius C. y Annerén G.: Severe psychomotor retardation in a boy with a supernumerary derivative chromosome resulting in partial trisomy 21 and partial trisomy 7p. *Ann Genet* 46, 29 – 35 (2003).
15. Emanuel B. y Shaikh T.: Segmental Duplications and Genetic Disease. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2006).
16. Faye-Petersen O., Guinn D. y Wenstrom K.: Value of perinatal autopsy. *Obstet Gynecol* 94, 915 – 920 (1999).
17. Flint J. y Knight S. The use of telomere probes to investigate submicroscopic rearrangements associated with mental retardation. *Curr Opin Genet Dev* 3, 310 – 316 (2003).
18. Forrester M. y Merz R.: Impact of excluding cases with known chromosomal abnormalities on the prevalence of structural birth defects, Hawaii, 1986-1999. *Am J Med Genet* 128, 383 – 388 (2004).
19. Fryns J. y Prosper T.: Monosomies. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2005).
20. Gardosi J. Klady S. McGeown P. Francis A. y Tonos A.: Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe); population based cohort study. *Br Med J* 331, 1113 – 1117 (2005).
21. Geigl J., Obenaus A., Schwarzbraun T. y Speicher M.: Defining “chromosomal instability”. *Trends Genet* 24, 64 – 69 (2008).
22. Gouas L., Goumy C., Véronèse L., Tchirkov A. y Vago P.: Gene dosage methods as diagnostic tools for the identification of chromosome abnormalities. *Pathol Biol* 56, 345 – 353 (2008).

23. Guildea Z., Fone D., Dunstan F., Sibert J. y Cartlidge P.: Social deprivation and the causes of stillbirth and infant mortality. *Lancet* 19, 346, 486 – 488 (1995).
24. Hall H., Hunt P. y Hassold T.: Meiosis and sex chromosome aneuploidy: how meiotic errors cause aneuploidy; how aneuploidy causes meiotic errors. *Curr Opin Genet Dev* 16, 323 – 329 (2006).
25. Hassold T. y Hunt P.: To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. *Nat Rev Genet* 2, 280 – 291 (2001).
26. Hernández J., Gutiérrez N., González M. y García J.: Técnicas de estudio cromosómico. Citogenética convencional, hibridación in situ fluorescente y sus variedades. Aplicaciones clínicas. *Medicine* 8, 4392 – 4397 (2002).
27. Hernández M., Reynoso M., Soto F., Quihones D., Nazarh Z., Roln A., Jimrnez M. y Blancarte R.: Aneuploidies, chromosome aberrations and dominant gene mutations detected in 113 913 consecutive newborn children in Mexico. *Mutat Res* 232, 23 – 29 (1990).
28. Hey E., Lloyd D. y Wigglesworth J.: Classifying perinatal death: fetal and neonatal factors. *Br J Obstet Gynaecol* 93, 12 – 23 (1986).
29. Hogart A., Wu D., LaSalle J. y Schanen N.: The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. *Neurobiol Dis* 11, 225 – 232 (2008).
30. Hsieh C.: Cytogenetic Techniques. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2001).
31. Hudson S., Coddington C., Walker D., Fredrickson J., Morbeck D.: Preimplantation genetic screening in a case of recurrent trisomy 21 offspring. *Fertil Steril* 91, 930 - 938 (2009).
32. Hunt P. y Hassold T.: Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends Genet* 24, 86–93 (2008).
33. IHGSC (International Human Genome Sequencing Consortium) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409, 860 – 921 (2001).
34. Kim D., Tamiya E., Jung K., Shin H. y Kwon Y.: Development of a novel chromosome dissection chip for chromosomal analysis with nanometer size. *Current Applied Physics* 6, 663 – 668 (2006).

35. King J., Warren R.: The role of reviews of perinatal deaths. *Semin Fetal Neonatal Med* 11, 79 – 87 (2006).
36. Kohli J. y Hartsuiker E.: Meiosis. *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons, Ltd. (2008).
37. Kuleshov N.: Chromosome anomalies of infants dying during the perinatal period and premature newborn. *Tsitol Genet* 12, 57 – 63 (1978).
38. Kuleshov N.: Frequency of lethal chromosomal and genome mutations in man. *Paediatr Perinat Epidemiol* 8, 193 – 204 (1994).
39. Kuleshov N., Alekhin V., Egolina N. y Karetnikova N.: Frequency of chromosome anomalies in children dying in the perinatal period. *Genetika* 14, 2193 – 2196 (1978).
40. Lam W. y Mueller R.: Human Genetics: Principles. *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons, Ltd. (2002).
41. Lee I.: Mortalidad perinatal en un hospital de segundo nivel. IMSS. (2001).
42. Luthardt F. y Keitges E.: Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. *Encyclopedia of Life Sciences*, John Wiley & Sons, Ltd. (2001).
43. Machin G.: Chromosome abnormality and perinatal death. *J Lancet* 303, 549 – 551 (1999).
44. Marchetti F. y Wyrobek A.: Mechanisms and Consequences of Paternally-Transmitted Chromosomal Abnormalities. *Birth Defects Res* 75, 112 – 129 (2005).
45. Menten B., Buysse K., Maas N., Thienpont B., Vandesomepele J., Melotte C., De Ravel T., Vooren S., Balikova I., Backx L., Janssens S., De Paepe A., De Moor B., Moreau Y., Marynen P., Fryns J., Mortier G., Devriendt K., Vermeesch J., Speleman F.: O3: Array CGH findings in a large series of 150 patients with idiopathic mental retardation and congenital anomalies: unexpected findings and implications for future routine diagnostic screening *European J Med Genet* 48, 445 – 446 (2005).
46. McFadden D. y Langlois S.: Parental and meiotic origin of triploidy in the fetal and embryonic period. *Clin Genet* 58, 192 – 200 (2000).

47. McKinlay G. y Sutherland G.: Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3th ed. Oxford University Press, Inc. 345 (2004).
48. Migeon C. y Pappas K.: Sex Chromosome Abnormalities. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2007).
49. Moore C. y Best R.: Chromosome Mechanics. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2007).
50. Moore C. y Best R.: Chromosome Preparation and Banding. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2001).
51. Neasham D., Dolk H., Vrijheid M., Jensen T. y Best N.: Stillbirth and neonatal mortality due to congenital anomalies: temporal trends and variation by small area deprivation scores in England and Wales, 1986-96. *Arch Dis Child* 84 , 307 – 310 (2001).
52. Nussbaum R., McInnes R., Williard H., Hamosh A.: Thompson & Thompson Genetics in medicine. 7th ed. Saunders Elsevier Inc. 59 – 68, 76, 77, 94, 160 419 – 422 (2007)
53. Pagáčová E., Duríková M., Catár G., Geislerová V., Pasková K., Braxatorisová T. y Martanovic P. Postmortem chromosome analysis and its significance *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 30, 206 – 210 (1990).
54. Peters J. y Hauf S.: Meiosis and Mitosis: Molecular Control of Chromosome Separation Research Institute of Molecular Pathology, Vienna, Austria.: Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2005).
55. Ramegowda S., Gawde H., Hyderi A., Savitha M., Patel Z., Krishnamurthy B., Ramachandra N.: *De novo* isochromosome 18p in a female dysmorphic child. *J Appl Genet* 47, 397 – 401 (2006).
56. Ravel T., Devriendt K., Fryns J. y Vermeesch J.: What's new in karyotyping? The move towards array comparative genomic hybridisation (CGH). *Eur J Pediatr* 166, 637 – 643 (2007).
57. Rivera M., Chiñas E., Madrid V., Pérez A., Kofman S. y Cuevas S.: Identificación mediante hibridación *in situ* fluorescente (FISH) de un caso con síndrome de trisomía parcial del cromosoma 10. *Rev Med Hosp Gen Mex* 66, 203 – 207 (2003).

58. Robinson D. y Jacobs P.: The origin of the extra Y chromosome in males with a 47,XYY karyotype. *Hum Mol Genet* 8, 2205-2209 (1999).
59. Robinson W. y McFadden D.: Chromosomal Genetic Disease: Numerical Aberrations. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2002).
60. Shaffer L.: Karyotype Interpretation. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2005).
61. Shaffer L. y Tommerup N. (ed) ISCN 2005: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Karger Basel 36 – 38, 48 – 51, 54 - 84 (2005).
62. Shaikh T., Kurahashi H. y Emanuel B.: Evolutionarily conserved duplications in 22q11 mediate deletions, duplications, translocations and genomic instability. *Genet Med* 3, 6–13 (2001).
63. Sharkey F., Maher E. y Fitz D.: Chromosome analysis: what and when to request. *Arch Dis Child* 90, 1264–1269 (2005)
64. Shaw-Smith C., Redon R., Rickman L., Rio M., Willatt L., Fiegler H., Firth H., Sanlaville D., Winter R., Colleaux L., Bobrow M. y Carter N.: Microarray based comparative genomic hybridization (array-CGH) detects submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learning disability/mental retardation and dysmorphic features. *J Med Genet* 41, 241 – 248 (2004).
65. Schiefelbein J., Cheeseman S.: Principles of genetics and their clinical application in the neonatal intensive care unit. *Crit Care Nurs Clin North Am* 21, 67 – 85 (2009).
66. Silver R., Varner M., Reddy U., et. al. Work-up of stillbirth: a review of the evidence. 2007. *Am J Obstet Gynecol* 196, 433 – 444 (2007).
67. Slotter E., Nath J., Eskenazi B. y Wyrobek A.: Effects of male age on the frequencies of germinal and heritable chromosomal abnormalities in humans and rodents. *Fertil Steril* 81, 925 – 943 (2004).
68. Smith A., Bannatyne P., Russell P., Ellwood D., den Dulk G.: Cytogenetic studies in perinatal death. *Lancet* 346, 486 – 488 (1995).
69. Speicher M.: Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) Techniques. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2005).

70. Stratowa C.: Microarrays in Disease Diagnosis and Prognosis. Encyclopedia of Life Sciences, John Wiley & Sons, Ltd. (2007).
71. Thomas N. y Hassold T.: Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome. *Hum Reprod Update* 9, 309 – 317(2003).
72. Verma R. y Babu A., Human Chromosomes, Principles and Techniques, 2^a edición, McGraw-Hill, Inc., 1995, 6 – 9.
73. Vogt E., Kirsch-Volders M., Parry J. y Eichenlaub-Ritter U.: Spindle formation, chromosome segregation and the spindle checkpoint in mammalian oocytes and susceptibility to meiotic error. *Mutat Res* 651 14 – 29 (2008).
74. Wang H. y Höög C.: Structural damage to meiotic chromosomes impairs DNA recombination and checkpoint control in mammalian oocytes. *J Cell Biol* 173, 485 – 495 (2006).
75. Wapner R. y Lewis D.: Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 26, 70 – 74 (2002).
76. Warburton D.: Biological aging and the etiology of aneuploidy. *Cytogenet Genome Res* 111, 266 – 272 (2005).
77. Warburton D.: *De novo* balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* 49, 995 – 1013 (1991).
78. Wigglesworth J.: Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. *Lancet* 2, 684 – 686 (1980).
79. Yahya-Graison E., Aubert J., Dauphinot L., Rivals I., Prieur M., Golfier G., Rossier J., Personnaz L., Créau N., Blehaut H., Robin S., Delabar J. y Potier M.: Classification of Human Chromosome 21 Gene-Expression Variations in Down Syndrome: Impact on Disease Phenotypes. *Am J Hum Genet* 81, 475 – 491 (2007).
80. <http://www.anipp.org.mx/calificacionapgar.html>
81. http://paidos.rediris.es/genysi/recursos/document/informes/cprevdef/RP_33-2003_103_156.pdf

ANEXO. Muerte perinatal

La muerte perinatal, además de ser un indicador de salud pública, es un tema muy delicado a nivel familiar, conlleva implicaciones emocionales, éticas, religiosas y legales. La determinación de la etiología puede ser fundamental para la vida reproductiva futura de la pareja afectada (Silver, *et. al.*, 2007). La epidemiología perinatal involucra la revisión de los estándares de valoración de la atención prestada a los pacientes y la clasificación de las muertes perinatales en correlación a nivel nacional o regional. La tasa de muerte perinatal es usada por la epidemiología perinatal como un resumen estadístico para la evaluación de la calidad de la atención perinatal. Se ha evidenciado que la epidemiología descriptiva es el precursor para identificar áreas en las que el cambio objetivo de la práctica clínica mejora los resultados en la atención y asesoramiento al paciente (King, 2006).

La muerte perinatal tiene una definición controvertida y poco homogénea en cuanto a los parámetros médicos y legales que la delimitan, varía entre investigadores, países, organizaciones de salud y esquemas de clasificación. Esto dificulta evaluar el impacto poblacional que estas muertes ejercen como indicador de salud pública, por esto se han hecho diversos intentos para unificar estos criterios. El parámetro comúnmente empleado es el número de semanas de gestación del producto. Respecto al peso al nacer, la Organización Mundial de la Salud ha recomendado que la estadística perinatal incluya sólo fetos e infantes muertos más de 500g al nacer, (Cartlidge, 2001)

La muerte fetal es la muerte *in útero* con edad gestacional mayor a las 28 semanas, pero existen informes en los que se considera un margen más amplio de hasta 24 o incluso 20 semanas de gestación, aproximadamente la mitad de los casos ocurre antes de las 28 semanas de gestación y alrededor del 20% llegan o están muy próximos al término de la gestación (Silver, *et. al.*, 2007). La muerte

neonatal está definida como la muerte de recién nacidos vivos durante la primera semana de vida o bien en el primer mes (Lee, 2001).

La revisión de las circunstancias y características clínicas de los casos de muerte fetal y neonatal se practica de manera estándar en maternidades y hospitales pediátricos de países desarrollados. Se han encontrado como factores responsables de muerte perinatal diversas contribuciones patológicas, clínicas y sociales. La proporción de muertes perinatales se modifica en función de estos factores. (King, 2006 y Guildea, 1995).

Un ejemplo es la disparidad racial, en 2001 la proporción de muertes neonatales fue de 5.5 por cada 1 000 nacidos vivos en madres blancas y 12.1 por cada 1 000 nacidos vivos en madres negras. De acuerdo a un estudio estadístico realizado en EEUU entre 1995 y 1998, el incremento del riesgo en muertos fetales en negros es mayor que en blancos (Salihu, 2004). A pesar de la magnitud del problema, relativamente poca atención ha sido enfocada con el paso de las décadas, por consiguiente no hay certeza respecto a como evaluarlos (Silver, *et. al.*, 2007).

Esto ha llevado a varios sistemas de clasificación de muerte perinatal. No hay un sistema que sea universalmente aceptado y cada uno tiene ventajas y desventajas. El primer intento para clasificar las causas de muerte perinatal fue publicado por Baird *et. al.*, (1954) usando la clasificación clínico patológica de Aberdeen, este esquema estaba basado en la información clínica disponible. En 1958 Butler y Bonham desarrollaron una clasificación nueva basada en un estudio de mortalidad perinatal británico que incluye los resultados de exámenes postmortem (Silver. *et. al.*, 2007).

En 1977 Naeye añadió hallazgos en placentas en su propuesta de una nueva clasificación de muerte perinatal en función a la etiología. Realizó un estudio en 53 518 casos, 80% eran muertes perinatales, como causas subyacentes encontró que el 17% de las muertes se debieron a infecciones en el fluido amniótico, 11% al

desprendimiento de la placenta, 10% a ruptura prematura de membranas, 6% a intensos infartos placentarios y el resto a más de 20 desórdenes específicos adicionales. (Silver. *et. al.*, 2007).

En 1980 Wigglesworth y colaboradores aportaron las nueve categorías del sistema de clasificación que es más comúnmente usado para reportar los tipos de mortalidad perinatal. (Wigglesworth, 1980 y Hey, 1986). A continuación se muestra el cuadro 14 que resume dicha clasificación. En ella se observa como causa de muerte perinatal, enumerada en primer lugar, al conjunto de malformaciones o defectos congénitos, seguida por inmadurez, infecciones, entre otras.

Cuadro 14 | Clasificación Wigglesworth

- **Malformaciones o defectos congénitos (letales o severos)**
- Muerte fetal inexplicable previa al parto
- Infección
- Muerte por asfixia intraparto, anoxia o trauma
- Muerte debido a otras causas específicas
- Muerte debido a accidentes o traumas no intrapartos
- Muerte infantil repentina por causas desconocidas
- No clasificados

Adaptado de King, 2006

La etiología en muchos casos de muerte fetal y neonatal es difícil de determinar debido a que más de una condición puede contribuir a la etiología (Silver. *et. al.*, 2007), los parámetros que las definen no es clara y muchos sistemas incluyen tanto muertes fetales como neonatales bajo el mismo título de mortalidad perinatal pese a que tienen diferentes etiologías, aun cuando posean puntos de coincidencia, pero están agrupados en distintos estados de enfermedad (Lee, 2001). La etiología para la muerte neonatal podría no ser relevante para la muerte fetal por eso es importante considerarlas y clasificarlas individualmente (Silver. *et. al.*, 2007).

Debido a que la morbilidad y la mortalidad neonatal pueden tener diferentes etiologías y mecanismos patogénicos, en un intento de tratar la etiología de las muertes fetales de manera aislada a la de las muertes neonatales, Gardosi *et. al.*

(2005) propuso un nuevo esquema de clasificación en el cual la muerte neonatal ha sido excluido, el objetivo es identificar las condiciones presentes relevantes al tiempo de la muerte *in útero*. Es una clasificación jerárquica que surge a partir de las condiciones que afectan directamente al feto y se traslada hacia grupos anatómicos (Gardosi *et. al.*, 2005). El cuadro 15 muestra dicha clasificación.

Cuadro 15 Clasificación ReCoDe (condiciones relevantes de muerte)	
<p>Feto</p> <ul style="list-style-type: none"> Anormalidad congénita letal Infección Crónica (TORCH) Aguda Hydrops no inmune Isoinmunización Hemorragia fetomaterna Transfusión gemelo-gemelo Asfixia intra parto Restricción del crecimiento fetal Otros <p>Cordón umbilical</p> <ul style="list-style-type: none"> Prolapse Bucle o nudo de constricción Velamentous insertion Otros <p>Placenta</p> <ul style="list-style-type: none"> Abruptio Previa Vasa previa Placental infarction Otras insuficiencias placentarias Otros 	<p>Líquido amniótico</p> <ul style="list-style-type: none"> Corioamnionitis Oligohidramnios Polihidramnios Otros <p>Útero</p> <ul style="list-style-type: none"> Rupturas Anormalidades uterinas Otros <p>Madre</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes Enfermedad tiroidea Hipertensión esencial Enfermedad hipertensiva en el embarazo Síndrome de Lupus / antifosfolípidos Colestasis Abuso de drogas Otros <p>Traumias</p> <ul style="list-style-type: none"> Externos Iatrogénicos <p>Inclasificado</p> <ul style="list-style-type: none"> Condiciones relevantes no identificadas Información no disponible

Adaptado de Gardosi, 2005

En el cuadro 15 se observa que las malformaciones congénitas provocan muerte fetal, condición también presente en la clasificación de Wigglesworth como causa de muerte perinatal. Sin embargo, esta clasificación no contempla los casos de muerte neonatal. La Sociedad Perinatal de Australia y Nueva Zelanda (PSANZ) desarrolló y probó un sistema para la clasificación de muerte perinatal, como parte de un proceso global de auditoría de la mortalidad perinatal, que sí incluye los

casos de muerte neonatal, este sistema es conocido como el sistema de clasificación de muerte perinatal PSANZ; el cual se divide en: 1. Clasificación de muerte perinatal PSANZ (PSANZ-PDC) y 2. Clasificación de muerte neonatal (PSANZ-NDC) (King y Warren, 2006).

El propósito de la clasificación PSANZ-PDC (Clasificación de muerte perinatal de la Sociedad Perinatal de Australia y Nueva Zelanda) es identificar los factores maternos y fetales más importantes que resultan en muerte fetal y neonatal. La clasificación complementaria es la denominada PSANZ-NDC (Clasificación de muerte neonatal de la Sociedad Perinatal de Australia y Nueva Zelanda) ya que identifica las condiciones clínicas más importantes por las que ocurre la muerte en el periodo neonatal) (King y Warren, 2006). Las principales categorías de este sistema son:

PSANZ-PDC

- **Anormalidades congénitas**
- Infecciones
- Hipertensión
- Hemorragia antes del parto
- Condiciones maternas
- Condiciones perinatales específicas
- Hipóxia neonatal
- Restricción del crecimiento fetal
- Pretérmino espontáneo
- Muerte inexplicable antes del parto
- Antecedentes no obstétricos

PSANZ-NDC

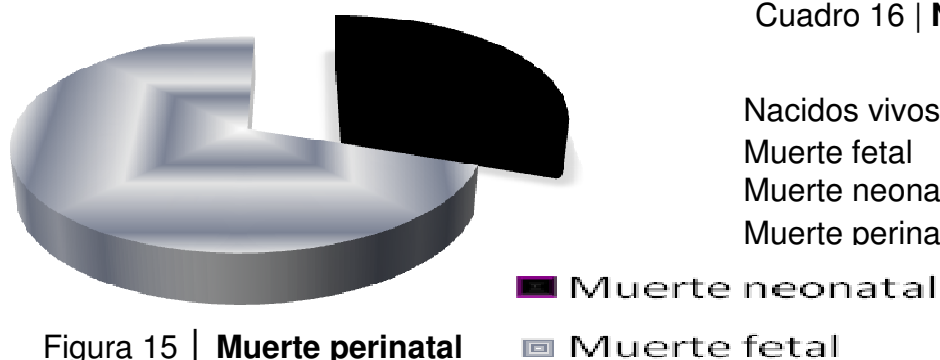
- **Anormalidades congénitas**
- Parto prematuro extremo
- Desórdenes cardio-respiratorios
- Infecciones
- Causas neurológicas
- Causas gastrointestinales
- Otras

Con datos de King y Warren, 2006

Los sistemas de clasificación PSANZ-PDC y PSANZ-NDC enlistan en primer lugar las anomalías congénitas como causa de muerte fetal y neonatal. La mayoría de las causas enlistadas no cumplen los criterios para ser causas inevitables de muerte perinatal, con excepción de las malformaciones congénitas pues son incompatibles con la vida (Silver, *et. al.*, 2007).

8.1. Anomalías congénitas como causa de muerte fetal y neonatal

King y Warren (2006) realizaron un estudio en la ciudad australiana Victoria del año 2000 al 2004 para mostrar la aplicación del sistema de clasificación de muerte perinatal PSANZ. Analizaron la proporción de muertes fetales y neonatales en 3485 casos de muerte perinatal que tienen una incidencia de 1 115 / 1 000 000 nacidos vivos, la incidencia para los casos de muerte neonatal es de 338 / 1 000 000 nacimientos y para los casos de muerte fetal es de 777 / 1 000 000 nacimientos. Los casos de muerte fetal constituyeron el 69.7% de las muertes perinatales y los casos de muerte neonatal el 30.3%. Esto se observa en el cuadro 16 y la figura 15.



Cuadro 16 | Nacimientos y muerte perinatal

Nacidos vivos	312651
Muerte fetal	2428 (69.7%)
Muerte neonatal	1057 (30.3%)
Muerte perinatal	3485

Figura 15 | Muerte perinatal

Con datos de King y Warren, 2006

King y Warren (2006) reportan que la cantidad de casos de muerte fetal debidos a anomalías congénitas es semejante a la de casos de muerte neonatal. El cuadro 17 muestra que las principales causas de muerte perinatal tanto en muerte fetal como neonatal son las anomalías congénitas, el parto pretérmino espontáneo y la muerte *in útero* inexplicable.

Cuadro 17 | Clasificación PSANZ-PDC, Victoria 2004, Australia, causas de muerte perinatal

Causa de muerte perinatal	Muerte fetal		Muerte neonatal		Total	
	n	%	n	%	n	%
Anomalías congénitas	493	24.5	360	34.1	853	27.8
Infección	37	1.8	23	2.2	60	2
Hipertensión	76	3.8	27	2.6	103	3.4
Hemorragia placentaria	159	7.9	58	5.5	217	7.1
Condiciones maternas	77	3.8	21	2	98	3.2
Condiciones perinatales específicas	167	8.3	84	7.9	250	8.2
Hipoxia neonatal	42	2.1	68	6.4	110	3.6
Restricción de crecimiento fetal	176	8.8	12	1.1	188	6.1
Pretérmino espontáneo	228	11.3	364	34.4	592	19.3
Muerte <i>in útero</i> inexplicable	555	27.6	-	-	555	18.1
Antecedentes no obstétricos	-	-	40	3.8	40	1.3
Total	2010	100	1057	100	3065	100

Con datos de King y Warren, 2006

La figura 16 muestra la proporción de cada una de las causas de muerte fetales y en cuanto a las anomalías congénitas incluye la proporción correspondiente a embarazos concluidos por anomalías. Los procedimientos de término del embarazo de las muertes perinatales en un 65% son atribuidos a anomalías congénitas. El término del embarazo en casos con malformaciones congénitas no letales y por indicaciones psicosociales infla en número de casos y afecta la utilidad de la tasa de mortalidad perinatal como un Indicador de salud pública; es necesario considerar esto cuando se interpreta y compara la tasa entre instituciones y jurisdicciones (King y Warren, 2006).

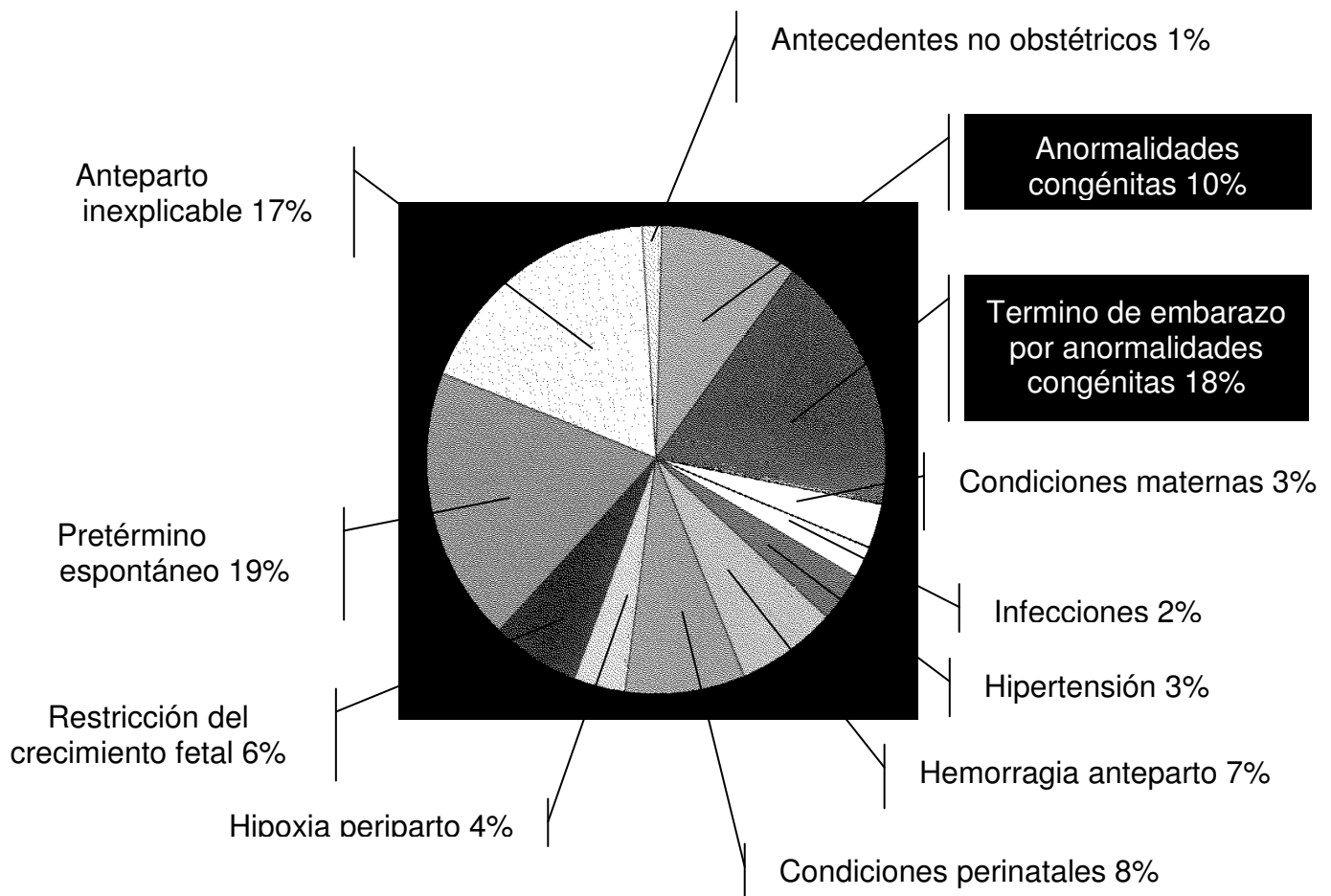


Figura 16 | **Causas de muerte perinatal PSANZ-PDC. Victoria 2000-2004.** Con datos de King y Warren, 2006

El sistema de clasificación de Wigglesworth *et. al.* (1980), el de Gardosi *et. al.* (2005) y el de King y Warren (2006), coinciden en que las anomalías congénitas son una de las principales causa de muerte fetal y neonatal. En el cuadro 17 se observa que las anormalidades congénitas contribuyen 24.5% a la mortalidad perinatal. En 2002 más del 20% de las muertes de infantes se atribuyeron a anomalías congénitas (Nussbaum, *et. al.*, 2007).

Las malformaciones congénitas severas ocurren en el 3% de los nacimientos, éstas incluyen defectos de nacimiento que causan muerte, hospitalización, retraso mental entre otros. Cada año en los Estados Unidos 120 000 recién nacidos nacen con defectos severos de nacimiento de los cuales 11% se deben a causas genéticas (Brent, 2004).

La tasa de mortalidad perinatal extendida (EPM) es un parámetro estadístico para analizar la mortalidad perinatal en casos de malformaciones congénitas. Está definida como el número de recién nacidos muertos o que murieron hasta 28 días después de haber nacido por cada 10 000 nacidos totales (vivos y muertos). Según un estudio realizado en Inglaterra el valor de EPM para anomalías cromosómicas fue de 1.5 / 10 000 nacidos totales, que equivale a un 0.15%. (Neasham, 2001)

En una pequeña proporción de muertes por anormalidades congénitas existe la posibilidad de la prevención primaria, como ejemplos están la suplementación preconceptiva apropiada de ácido fólico la cual previene defectos de tubo neural y la reducción en la exposición a teratógenos conocidos como el valproato, sin embargo la muerte por malformaciones congénitas es en general considerada “ineludible”, en la mayoría de los casos la intervención terapéutica está fuera del alcance; en cuanto a la prevención secundaria para la reducción de la contribución de las anormalidades congénitas, los avances en el conocimiento de la embriogénesis permiten hacer un examen y diagnóstico de anomalía más exacto a fin de terminar la gestación, de ser necesario, antes de las veinte semanas (Nussbaum, *et. al.*, 2007).