



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina
División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3
Centro Médico Nacional "La Raza"

TESIS

**"FRECUENCIA DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN PACIENTES
CON PATOLOGÍA REPRODUCTIVA A TRAVÉS DEL TAMIZAJE
CLÍNICO GENEALÓGICO"**

Registro: 2015-3504-14

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA DE RAMA EN
Biología de la Reproducción Humana

PRESENTA:

Dra. Kenya Liliana Barrera Ramírez

TUTOR:

Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón



MÉXICO D. F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3504
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 3, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 01/04/2015

DRA. CRUZ ELENA SALAZAR ALARCON

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con patología reproductiva, a través del tamizaje clínico genealógico.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3504-14

ATENTAMENTE

DR. (A) GILBERTO TENA ALAVEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3504

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón

Asesora de Tesis

Dr. Edgar Fabricio Ricardez Marcial

Co-tutor

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes

Co-Tutor

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez

Jefa de la División de Investigación en Salud

Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz

Director de Enseñanza e Investigación en Salud

Agradecimientos

A mi esposo, por estar a mi lado, y apoyarme en todo momento, confiar en mí y darme fortaleza para seguir adelante.

A mis papás que aunque están lejos, siempre están para mí cuando los necesito, por escucharme y creer en mí.

A la Dra. Elenita por ser mi maestra, mi amiga y un gran ejemplo a seguir, al Dr. Rícardez por compartirme su conocimiento y tenerme paciencia.

Al Dr. Vital y todos mis maestros, por sus enseñanzas.

Índice

Resumen	6
Summary.....	8
Marco Teórico	10
Justificación.....	13
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	15
Objetivo	16
Material y métodos	17
Tipo y diseño de estudio	17
Criterios de selección	18
Variables de estudio	19
Análisis estadístico	21
Consideraciones éticas	21
Recursos.....	22
Resultados.....	23
Discusión	29
Conclusiones	32
Bibliografía.....	34
Anexos	36

Frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con patología reproductiva, a través del tamizaje clínico genealógico.

Resumen

Antecedentes: Las pacientes con patología reproductiva presentan alteraciones genéticas que condicionan infertilidad, pérdida gestacional recurrente, miomatosis y endometriosis, se ha observado que existe una predisposición familiar, y que esta puede ser detectada a través de un árbol genealógico. El árbol genealógico es una representación gráfica de la historia de salud de una familia y las relaciones genéticas, lo que lo ha convertido en una herramienta fundamental en la práctica de la genética médica, sin embargo no se realiza de manera rutinaria.

Objetivo: Establecer la frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con alteraciones reproductivas, a través del tamizaje clínico genealógico en una unidad médica de alta especialidad.

Material y Método: Se realizó un estudio observacional. La población de estudio incluyó todas las pacientes que fueron atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico Nacional, La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el periodo comprendido entre el 1 de mayo del 2014 al 30 de abril del 2015. El tamizaje genético se realizó a través de la aplicación del árbol genealógico. El árbol genealógico se aplicó en la consulta de primera vez por 4 observadores previamente capacitados. Se hizo énfasis en los familiares de primer grado (padres, hermanos, e hijos de la paciente), familiares de segundo grado (abuelos, nietos, tíos, tías, sobrinos, sobrinas y hermanastros), familiares de tercer grado (primos hermanos). El análisis estadístico se realizó a través de medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Para el manejo de los datos se utilizará el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

Resultados: Se realizaron 251 árboles genealógicos. El motivo de consulta por el cual acudieron fue infertilidad 186 pacientes (74.1%), pérdida gestacional recurrente 39 pacientes (15.5%), miomatosis uterina 22 pacientes (8.8%) y dismenorrea probable endometriosis 4 pacientes (1.6%). En las pacientes que

acudieron por infertilidad, el antecedente de infertilidad en algún miembro de la familia se presentó en 59 pacientes (31.7%), el grado de parentesco que se encontró fue el siguiente 19 pacientes (32.2%) fueron de primer grado, 23 pacientes (38.9%) de segundo grado, y 17 pacientes (28.9%) de tercer grado. En la patología de pérdida gestacional recurrente, el antecedente de malformaciones congénitas se presentó en 6 pacientes (15.4%), el antecedente de pérdida gestacional recurrente en 5 pacientes (12.8%).

El antecedente de miomatosis en algún familiar se presentó en el 63.6% de las pacientes que acudieron con esta patología. En las pacientes con dismenorrea probable endometriosis, el antecedente de endometriosis en algún familiar fue del 50%.

Conclusiones: Este estudio mostró una alta prevalencia de antecedentes familiares de infertilidad en pacientes estudiadas en nuestro servicio, es decir casi 1 de cada 3 pacientes con infertilidad tienen el antecedente de infertilidad en algún miembro de la familia. Se confirmó lo descrito por la literatura médica acerca de la pérdida gestacional recurrente, se observó, que existe el antecedente de abortos, malformaciones congénitas en algún miembro de la familia. En las pacientes que acudieron por miomatosis uterina y dismenorrea probablemente secundaria a endometriosis, es alta la prevalencia de presentar, esta alteración reproductiva en algún miembro de la familia.

Frequency of genetic abnormalities in patients with reproductive pathology, clinical through family screening

Summary

Background: Patients with reproductive pathology have genetic alterations that affect fertility, recurrent pregnancy loss, fibroids and endometriosis has been linked to family predisposition, and that this can be detected through a family pedigree. The family pedigree is a graphical representation of the history of a family's health and genetic relationships, which has become a fundamental tool in the practice of medical genetics, which is not routinely done.

Objective: To establish the frequency of genetic abnormalities in patients with reproductive disorders, through clinical screening family in a highly specialized medical unit.

Methods: An observational study. The study population included all patients who were treated at the service of Reproductive Biology of the Medical Unit of High Specialty Hospital of Obstetrics and Gynecology, National Medical Center La Raza the Mexican Social Security Institute during the period covered between May 1, 2014 to April 30, 2015. The genetic screening is conducted through the application of the family pedigree. The pedigree was applied in the first consultation of 4 previously trained observers. Emphasis was placed on the first-degree relatives (parents, siblings and children of the patient, second-degree relatives (grandparents, grandchildren, uncles, aunts, nephews, nieces and brothers), third-degree relatives (cousins). The Statistical analysis was performed using measures of central tendency, dispersion and proportions. To manage data SPSS version 21.0 was used.

Results: 251 family pedigree, were made. The reason for consultation which was attended by 186 infertility patients (74.1%), recurrent pregnancy loss 39 patients (15.5%), uterine fibroids 22 patients (8.8%) and probable endometriosis dysmenorrhea 4 patients (1.6%). In patients presenting for infertility, history of infertility in some member of the family was presented in 59 patients (31.7%), the

degree of relationship that was following in 19 patients (32.2%) were in first grade, 23 patients (38.9%) of the second degree, and 17 patients (28.9%) of third grade. In the pathology of recurrent pregnancy loss, history of congenital defects occurred in 6 patients (15.4%), a history of recurrent pregnancy loss in 5 patients (12.8%). The history of fibroids in a family was presented in 63.6% of patients presenting with this condition. In patients with probable dysmenorrhea endometriosis, a history of endometriosis in a family was 50%.

Conclusions: This study showed a high prevalence of family history of infertility in patients studied in our service, nearly 1 of 3 patients with infertility have a history of infertility in any family member. According to what is described in medical literature about the recurrent pregnancy loss; it was observed that there is a history of abortion, congenital malformations confirmed on a family member. In patients who presented with uterine fibroids and endometriosis probably secondary dysmenorrhea there was a high prevalence of presenting this reproductive disorder on other family members.

Marco teórico.

La pérdida gestacional recurrente, se presenta en 1-2% de todos los embarazos con una tasa real de 0.2 a 0.4%.¹ Se encuentran factores genéticos alterados del 2 al 5 %.²

Las anomalías en el número o estructuras de cromosomas son la mayor causa de una pérdida gestacional temprana esporádica, representando el 50 % de éstas.³

La probabilidad de que la pérdida gestacional recurrente, está relacionada con anomalías del cariotipo de los padres parece ser mayor cuando existe historia de dos o más abortos involuntarios en un hermano o los padres de cualquiera de las partes, historia familiar de muerte fetal o un nacido vivo anormal.⁴

En las parejas con infertilidad, los portadores de reordenamientos, equilibrados y balanceados, en general tienen fenotipos normales y se pesquisan en la vida adulta por problemas de infertilidad o antecedentes de nacidos con malformaciones. Se debe tener presente la historia personal y los antecedentes familiares, haciendo énfasis en parientes de primer y segundo grado, en cuanto a los antecedentes de infertilidad, abortos, y malformaciones físicas asociadas o no a retardo mental, esta información puede sugerir un posible trastorno genético. Se ha publicado que cerca del 15% de los hombres y 10% de las mujeres existen anomalías genéticas.⁵

La miomatosis uterina se presenta en el 11 al 18% de mujeres de 20 a 40 años y del 5 al 10% en mujeres con infertilidad.⁶

Estudios sobre la agregación familiar, han examinado la relación de los miomas uterinos con el grupo familiar y han apoyado la herencia de estos tumores.⁷

Un estudio realizado en Estados Unidos, mostró que las pacientes con familiares de primer grado con miomatosis uterina tienen un riesgo 2.5 veces mayor de desarrollar estos tumores comparado con mujeres sin familiares afectados. Este riesgo se incrementa a 5.7 veces en pacientes con familiares afectados de primer grado en menores de 45 años.⁸

La endometriosis afecta al 10 -15% de las mujeres premenopaúsicas, la prevalencia en mujeres infértiles se encuentra en el 30 a 50%. Estudios epidemiológicos han confirmado que es un desorden genético, con herencia poligénica y multifactorial. Tiene una tendencia heredable, con riesgo de recurrencia de 5 – 7% cuando existe el antecedente en familiares de primer grado. Las mujeres con un hermano afectado o pariente son más susceptibles de presentar endometriosis severa que endometriosis leve o moderada. La endometriosis severa está presente en el 61% de los parientes de primer grado de las pacientes afectadas y en pacientes que no tienen familiares de primer grado afectados, se presenta solamente en el 23%.⁹

El estudio genético de una pareja con alteraciones reproductivas requiere una evaluación clínica minuciosa de todos los posibles factores involucrados. Los métodos de diagnóstico genético incluyen análisis genealógico, análisis citogenética, hibridación in situ de fluoresceína, y métodos de genética molecular.¹⁰

El árbol genealógico (pedigree), es una representación gráfica de la historia de salud de una familia y las relaciones genéticas.¹¹

Para establecer el patrón de transmisión, se requiere de la obtención de información relativa a la historia familiar del paciente, plasmándolo en el árbol genealógico o de parentesco, a través de la utilización de símbolos estandarizados. El miembro de la familia a través del cual se inicia el estudio de la presencia de un trastorno genético es el probando (caso índice). Los parientes se

clasifican en familiares de primer grado (padres, hermanos, e hijos del probando), familiares de segundo grado (abuelos, nietos, tíos, tías, sobrinos, sobrinas y hermanastros), familiares de tercer grado (primos hermanos). Las parejas con uno o más antepasados comunes son consanguíneas. Si solamente existe un miembro de la familia afectado, hablamos de un caso aislado; en las situaciones en las que el trastorno se debe a una mutación nueva en el probando, hablamos de caso esporádico.¹²

La evaluación precisa del árbol familiar es una parte importante en el estudio de todo paciente. Los árboles familiares pueden demostrar un patrón de herencia mendeliana típica y directa o un patrón más atípico, como el de las mutaciones mitocondrial eso un patrón más complejo de transmisión familiar que no encaja con ningún patrón de herencia conocido. La determinación del patrón de herencia no solamente es importante para el establecimiento del diagnóstico en el probando sino también para identificación de otros familiares que pudieran presentar riesgo y en los que son necesarias la evaluación y el consejo genéticos. A pesar de las sofisticadas pruebas citogenéticas y moleculares existentes en el momento actual la historia familiar precisa (incluyendo el árbol genealógico) sigue siendo una herramienta fundamental para que todos los médicos y especialistas en consejo genético puedan aplicar un plan de seguimiento y tratamiento individualizado en sus pacientes.¹²

Desde este contexto la meta del presente trabajo es determinar la frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con algunas patologías reproductiva, a través del tamizaje clínico genealógico.

Justificación

Los pacientes en búsqueda de asistencia médica por diversas alteraciones reproductivas, han aumentado substancialmente tal vez debido a los cambios en el estilo de vida.

En el abordaje diagnóstico de las pacientes con alteraciones reproductivas, la etiología genética ha sido poco estudiado por los especialistas en biología de la reproducción, quizá no se sospeche intencionalmente, sin embargo en la literatura existen estudios donde, se ha observado que existe predisposición familiar, por lo tanto, este estudio pudiera proponer un cambio en el abordaje cotidiano en la consulta de biología de la reproducción, al ser de bajo costo con alto impacto pues se puede detectar de manera sencilla y rápida de una predisposición hereditaria y lograr el diagnóstico del trastorno reproductivo en menor tiempo.

Las diversas alteraciones reproductivas que existen, representan un conjunto de enfermedades, cuya etiología es heterogénea, la mayoría de ellas son de origen multifactorial, pero existen algunas otras con un carácter hereditario mayor que las primeras; existen diversos factores de riesgo fácilmente identificables en la clínica lo cual nos permiten diferenciar entre estos grupos, estos factores han sido poco explorados y hasta donde llega nuestro conocimiento no existen en nuestro medio, estudios que demuestren su frecuencia.

Es difícil estimar la contribución genética en las pacientes con alteraciones reproductivas, por lo que proponemos que el árbol genealógico podría ser una herramienta útil que permita mejorar la evaluación de cada caso, un apoyo en el diagnóstico y el asesoramiento genético de la pareja, así como también, en perspectiva, abrir la posibilidad de tratamientos específicos, incluso, individualizados. Con esto podemos conseguir un mayor rendimiento de las técnicas aplicadas, la eliminación del riesgo genético que presenta la descendencia de algunos pacientes y en general una mejoría de la calidad en la asistencia a la reproducción.

Planteamiento del Problema

Existen dificultades en la práctica diaria, al no ser posible la obtención de un diagnóstico sin todas las herramientas diagnósticas que se encuentran en la literatura.

Sin embargo, el interrogatorio completo y la elaboración de la genealogía pueden contribuir a mejorar el abordaje clínico cuando no se cuenta con tantas herramientas sofisticadas para el diagnóstico genético.

Además de que, en la práctica diaria, quizá no se identifican todos los factores de riesgo familiares, riesgos de recurrencia y las opciones reproductivas que una pareja pudiera tener mediante el asesoramiento correcto.

Por lo que surge una pregunta si el antecedente de alteraciones reproductivas en algún miembro de la familia, tiene un impacto en las generaciones subsecuentes, y determinar si nos pudiera orientar hacia una causa genética o multifactorial, en el sujeto de estudio.

Pregunta de Investigación

¿Cuál es la frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con patología reproductiva, a través del tamizaje clínico genealógico?

Objetivo General

Determinar la frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con patología reproductiva, a través del tamizaje clínico genealógico.

Material y Métodos

Se realizó un estudio observacional. La población de estudio incluyó todas las pacientes que fueron atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, durante el periodo comprendido entre el 1 de mayo del 2014 al 30 de abril del 2015. El tamizaje genético se realizó a través de la aplicación del árbol genealógico. Las variables incluidas fueron: edad, diagnóstico de envió, antecedentes familiares de; infertilidad, perdida repetida de la gestación, miomatosis y dismenorrea probable endometriosis.

Diseño:

Tipo de Estudio: Estudio observacional

Tipo de análisis: Descriptivo

Secuencia temporal: Transversal

Universo de Estudio:

Nuestro universo de trabajo incluyó las pacientes que fueron atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia, Centro Médico Nacional La Raza, Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Instituto Mexicano del Seguro Social, llenaron los criterios de inclusión y aceptaron participar a través de consentimiento informado.

Población: Constituida por las pacientes que fueron atendidas en el departamento de Biología de la Reproducción y Ginecoendocrinología durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de mayo del 2014 al 30 de abril del 2015.

Criterios de Selección:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con los siguientes diagnósticos:
- Infertilidad
- Pérdida gestacional recurrente
- Miomatosis uterina
- Dismenorrea probable endometriosis
- Que aceptaron participar a través de consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Pacientes con dificultades para requisitar la información clínica genealógica.

Criterios de eliminación

Perdida de continuidad en el protocolo diagnóstico de estudio.

Escrutinio genético a través del árbol de genealógico.

El árbol genealógico también llamado pedigree fue aplicado en la consulta de primera vez por 4 profesionales previamente capacitados y estandarizados, utilizando, el sistema de nomenclatura del árbol genealógico (PSTF), de la Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos (NSGC), ahora llamado estandarización de Pedigree. Actualmente el sistema de nomenclatura del árbol genealógico se denomina Grupo de Trabajo de Estandarización del Pedigree (PSWG). La nomenclatura de la Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos es la es la única reconocida y estandarizada para la elaboración de un historial de salud familiar.¹¹(Ver anexo 3.)

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES.

Variable	Definición de variable	Tipo	Escala de medición
Infertilidad	Después de un año de relaciones sexuales sin protección en mujeres menores de 35 años sin lograr embarazo, o de 6 meses en > 35 años ¹³	Cuantitativa continua	Años
Perdida gestacional recurrente	Definido como la pérdida de dos gestaciones del primer trimestre de gestación, antes de las 20 semanas, peso fetal igual o menor de 500 gramos. ¹⁴	Cuantitativa continua	2 pérdidas de gestación
Dismenorrea	Es el dolor durante la menstruación tipo cólico en la porción inferior del abdomen, presente durante al menos 3 ciclos menstruales, cuya evolución clínica varía entre 4 horas hasta 4 días. ¹⁵	Cualitativa dicotómica	Si o no
Endometriosis	Endometrio fuera de la cavidad uterina.	Cualitativa dicotómica	Si o no
Miomatosis uterina	Tumores benignos del útero, compuestos de tejido muscular.	Cualitativa dicotómica	Si o no

Variable dependiente:

Variable	Definición de variable	Tipo	Escala de medición
Alteraciones reproductivas presentes en familiares, evaluadas en tres generaciones previas del probando, a través del árbol genealógico.	Alteraciones reproductivas presentes en los familiares de primero, segundo y tercer grado, representados en un árbol genealógico, el cual consiste en una representación gráfica en la que se expone los datos de la historia clínica familiar y en la que se plasma en una forma organizada y sistemática las relaciones parentales que unen a los diferentes miembros de la familia y facilita la identificación de patología genética.	Cualitativa Dicotómica	Si o no

Análisis Estadístico

El análisis estadístico se realizó a través de medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Para el manejo de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

Consideraciones Éticas

El desarrollo del presente trabajo de investigación, consideró los aspectos éticos que garantizan la dignidad y bienestar del sujeto a investigación, ya que no conlleva riesgo alguno para los pacientes, de acuerdo al reglamento de la ley general en salud en materia de investigación para la salud, en el artículo 17 de éste mismo título, es considerado una investigación sin riesgo (Categoría I), es decir investigación sin riesgo para el paciente dado que solo se documentan los datos registrados en expediente y de corte prospectivo ya que no se realizó ninguna intervención. Sin embargo, siempre se resguardó la confidencialidad de la información.

Los procedimientos propuestos en este protocolo de investigación están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigente para las buenas prácticas en la investigación clínica.

En cuanto al cuidado con la seguridad y bienestar de los pacientes se identificó que se respete cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

Todas las pacientes que se incluyeron en el estudio lo hicieron a través de consentimiento informado (anexo 1).

Recursos Humanos

Investigador, 4 médicos del servicio de biología de la reproducción, investigadores responsables y asesor metodológico.

Recursos

Expedientes, computadora, impresora, hojas de papel bond tamaño carta, lapiceros y hoja de recolección de datos.

Financiamiento

No requerimos de apoyo financiero adicional, ya que dicho estudio se realizó con los recursos humanos y materiales con los que se cuenta en el servicio de biología de la reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 3.

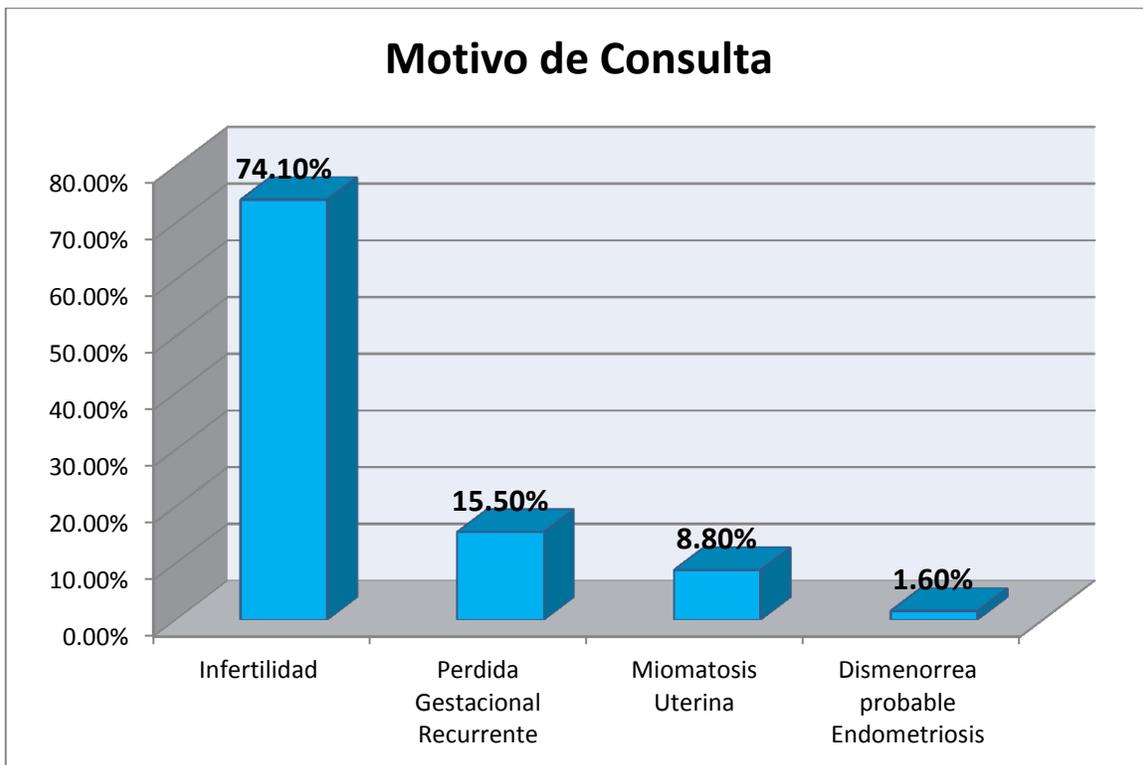
Factibilidad

El presente estudio fue factible, ya que se realizó con los recursos humanos y materiales con los que se cuenta en el servicio de biología de la reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia. 3.

Resultados

Durante el periodo de estudio acudieron 500 pacientes con los diagnósticos de: infertilidad, perdida repetida de la gestación, miomatosis uterina, dismenorrea probable endometriosis sin embargo, solo a 251 mujeres (50.2%) aceptaron participar en el estudio a las cuales se les realizó el árbol genealógico, se excluyeron 160 mujeres (32%) ya que se negaron a proporcionar información, 40 pacientes (8%), se les realizó el árbol genealógico, sin embargo no se realizaron de manera correcta por lo que se eliminaron del estudio, 49 pacientes (9.8%) no recordaron información de sus antecesores.

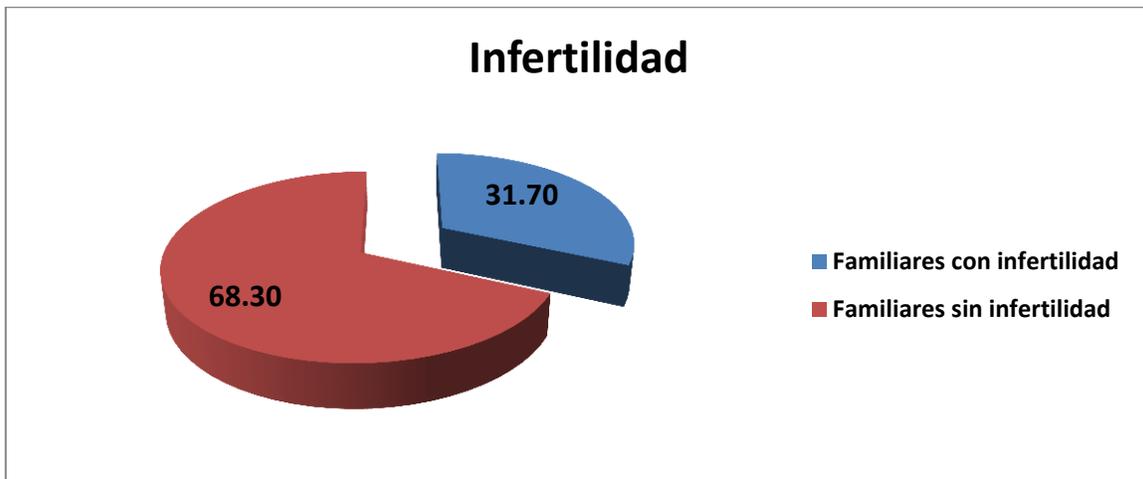
El motivo de consulta por el cual acudieron fue infertilidad 186 pacientes (74.1%), pérdida gestacional recurrente 39 pacientes (15.5%), miomatosis uterina 22 pacientes (8.8%) y dismenorrea probable endometriosis 4 pacientes (1.6%).



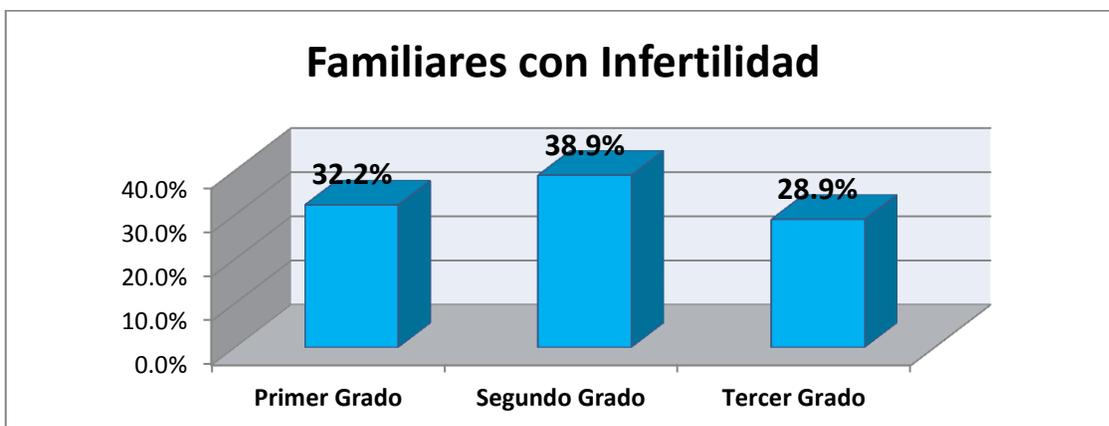
Infertilidad

De las pacientes que acudieron con infertilidad la edad promedio fue de 30 ± 4 años, con edad mínima de 20 años, y máxima de 38 años.

En las pacientes que acudieron por infertilidad, el antecedente de infertilidad en algún miembro de la familia se presentó en 59 pacientes (31.7%), y 127 (68.3%) no tenían este antecedente.



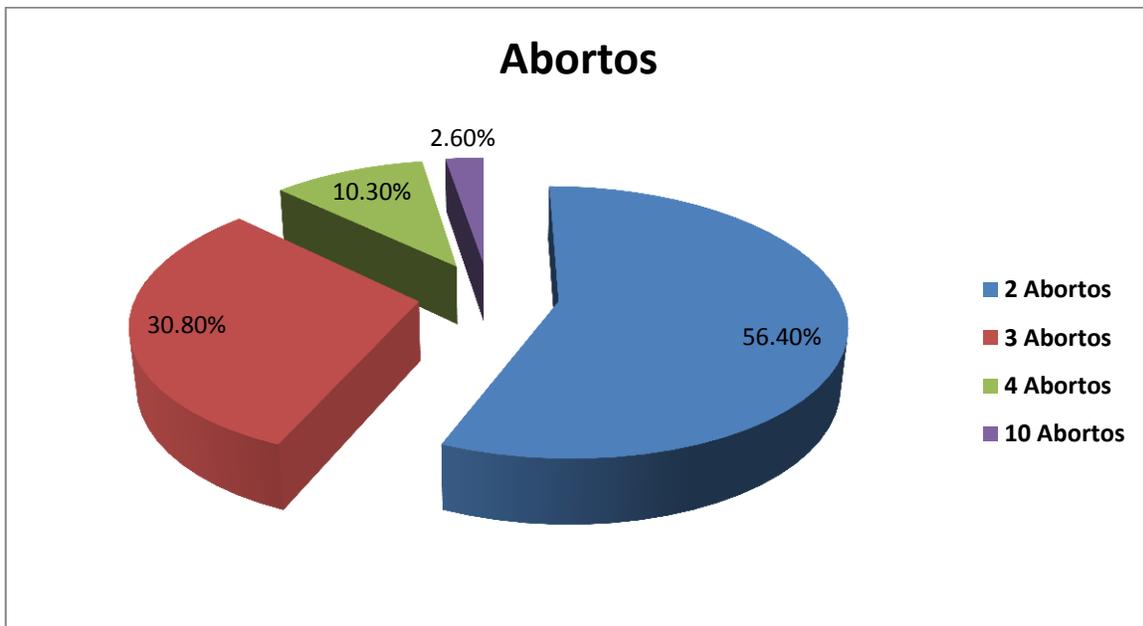
El grado de parentesco de los familiares que presentaron infertilidad en estas pacientes, fue el siguiente: 19 pacientes (32.2%) fueron de primer grado, 23 pacientes (38.9%) de segundo grado y 17 pacientes (28.9%) de tercer grado.



Pérdida Gestacional Recurrente

Se realizaron 39 árboles genealógicos, la edad promedio de las pacientes que acudieron, por pérdida gestacional recurrente fue de 31 ± 4 años, con edad mínima de 20 años, y máxima de 38 años.

Se observó, que la cantidad de pérdidas que presentaron fueron 2 abortos 22 pacientes (56.4%), 3 abortos 12 pacientes (30.8%), 4 abortos 4 pacientes (10.3%) y 10 abortos, 1 paciente (2.6%)

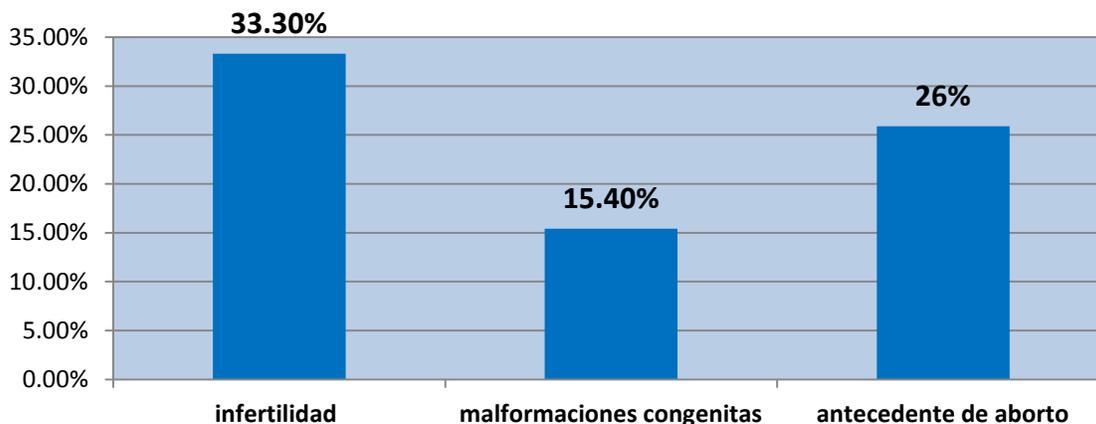


El antecedente de familiares con infertilidad se encontró en 13 pacientes (33.3%), y 26 pacientes (66.7%) no tenían este antecedente.

El antecedente de malformaciones congénitas en algún miembro de la familia, se presentó en 6 pacientes (15.4%), y en 33 pacientes (84.6%) no.

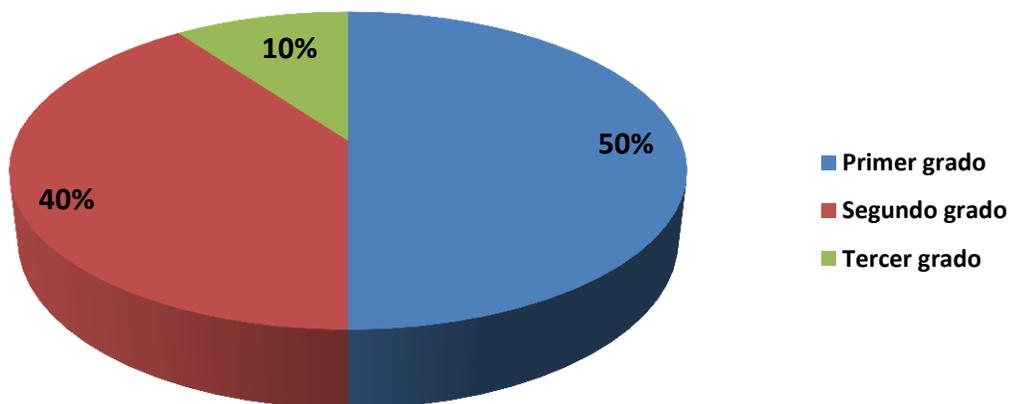
El antecedente de aborto en algún miembro de la familia se presentó en 10 pacientes (25.9%).

Árbol genealógico en pacientes con pérdida gestacional recurrente

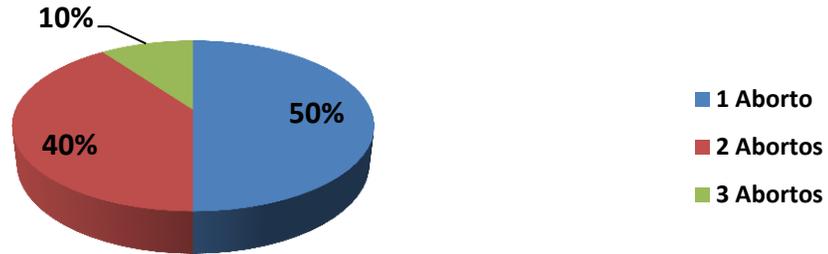


El antecedente de aborto en algún miembro de la familia se presentó en familiares de primer grado 5 pacientes (50%), en familiares de segundo grado 4 pacientes (40%) y familiares de tercer grado 1 paciente (10%), en estas pacientes se observó que los familiares contaban con el antecedente de 1 aborto 5 pacientes (50%), 2 abortos 4 pacientes (40%) y 3 abortos 1 paciente (10%), por lo tanto el antecedente de pérdida gestacional recurrente se presentó en el 12.8% de la población de estudio que acudió por esta patología.

Familiares con antecedente de Aborto



Familiares con Antecedente de Abortos



El antecedente de malformaciones congénitas, en algún miembro de la familia se presentó en 6 pacientes (15.4%), las cuales fueron las siguientes: retraso mental, síndrome de Down, anencefalia, gastrosquisis e hidrops fetal, ya que una paciente desconocía la causa y refirió solamente que el recién nacido presentó muerte perinatal por malformaciones congénitas, se tomó en cuenta pero no se especificó causa.

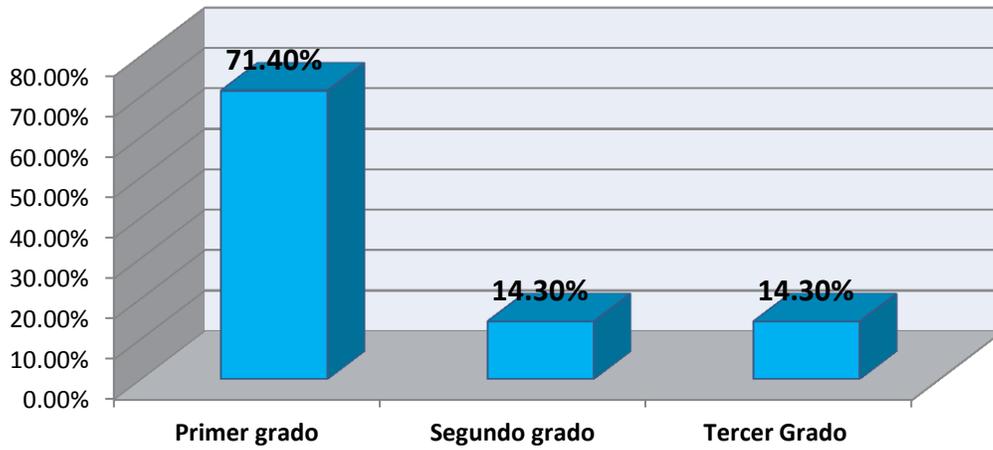
Miomatosis Uterina

Las pacientes que acudieron por miomatosis uterina fueron 22 (6.98%), la edad promedio fue de 31 ± 4.5 años, con una edad mínima de 20 años, y máxima de 38 años, en las cuales se observó el antecedente de miomatosis en algún miembro de la familia en 14 pacientes (63.6%) y en 8 pacientes (36.4%) no se encontró relación, en familiares de primer grado 10 pacientes (71.4%), y de segundo grado 2 pacientes (14.3%) y tercer grado 2 pacientes (14.3%).

Antecedente de Miomatosis en familiares



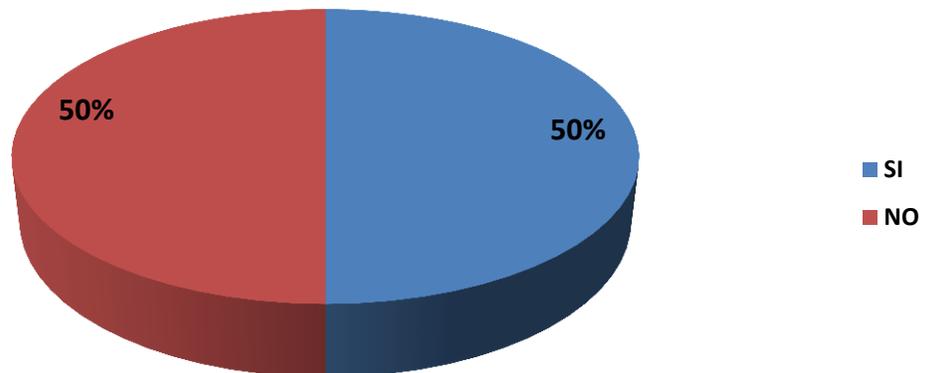
Antecedentes Familiares de Miomatosis



Dismenorrea probable endometriosis

Se les realizó árbol genealógico a 4 pacientes que acudieron por dismenorrea probable endometriosis, se observó en 2 pacientes (50%) el antecedente familiar 1 en 1 familiar de primer grado (50%) y 1 en un familiar de tercer grado (50%).

Antecedentes Familiares de Endometriosis



Discusión

El tamizaje clínico, con el árbol genealógico de manera inicial de las parejas, es un instrumento muy importante para elegir las metodologías diagnósticas más apropiadas en cada caso.

Dentro del estudio clínico, el interrogatorio cobra importancia particularmente en la búsqueda intencionada de antecedentes hereditarios similares o relacionados con algún padecimiento en particular. La realización de una genealogía no se emplea de manera rutinaria en la consulta de medicina reproductiva sin embargo se ha constatado en otras áreas que puede ser una herramienta práctica que permite obtener estos antecedentes en la familia de manera rápida y concreta.

Particularmente en la pareja con infertilidad, la realización del árbol genealógico, como parte de la atención en medicina de la Reproducción, permitirá obtener de manera rápida antecedentes familiares predisponentes o causas específicas del trastorno reproductivo, ya sean hereditarias o no, que nos orienten rápidamente al diagnóstico clínico optimizando así recursos en el protocolo diagnóstico establecido en estas parejas.

En este estudio se realizaron 251 árboles genealógicos a pacientes que acudieron al servicio de biología de la reproducción.

Se formaron cuatro grupos clínicos de acuerdo a la frecuencia de los mismos vista en la consulta de Biología de la Reproducción, la infertilidad fue predominante con 186 pacientes (74.1%), pérdida gestacional recurrente 39 pacientes (15.5%), miomatosis uterina 22 pacientes (8.8%) y dismenorrea probable endometriosis 4 pacientes (1.6%).

De manera general, se observó a través del árbol genealógico que el 31.7% de las pacientes que acudieron por infertilidad, tienen antecedentes familiares de infertilidad. Esto significa que casi la tercera parte de nuestra población estudiada tiene una predisposición familiar, lo cual orienta al clínico a la búsqueda

intencionada de factores genéticos hereditarios específicos como primera opción en el abordaje de este grupo, las dos terceras partes restantes quizá obedezcan a otras causas ambientales o adquiridas. Esto es importante porque revela la importancia de los factores genéticos como causal de infertilidad y que sería motivo de un estudio más profundo para identificar de manera particular los diagnósticos específicos en este grupo descrito.

En la etiología de la pérdida gestacional recurrente, se ha descrito en la literatura médica que puede existir una predisposición genética en el 2 a 5% de la población², también menciona que las anomalías del cariotipo de los padres parece ser mayor cuando existe historia de dos o más abortos involuntarios en un hermano o los padres de cualquiera de las partes, historia familiar de muerte fetal o un nacido anormal,⁴ en nuestra población se encontró que el 12.8% tienen una predisposición familiar, ya que presentaban el antecedente de pérdida gestacional recurrente en algún familiar, donde encontramos de 2 a 3 abortos, esto significa que debemos considerar el estudio familiar con el objeto particular de descartar rearrreglos cromosómicos que se estén segregando en varios miembros de la familia y que los predisponga a abortos o hijos con múltiples malformaciones de manera recurrente.

La endometriosis es multifactorial en la mayoría de los casos, pero también se ha descrito casos familiares con un modelo hereditario autosómico dominante por lo que es necesario, ante la presencia de un caso, buscar antecedentes familiares que muestren la predisposición familiar o incluso una franca transmisión vertical en la genealogía, la endometriosis severa está presente en el 61% de los parientes de primer grado de las pacientes afectadas⁹, en este estudio las pacientes que acudieron por la sospecha de esta patología se observó que el 50% presentaban antecedente de endometriosis corroborada en algún miembro de la familia.

La miomatosis uterina, se ha visto que cuando existen familiares de primer grado con miomatosis tienen un riesgo de 2.5 veces mayores de desarrollarla⁸, se observó en este estudio que el antecedente de miomatosis se presentó en algún

familiar hasta en el 63.6% de los casos, y que los familiares de primer grado, fueron el 71.4% lo que coincide con la literatura médica.

Siempre se debe garantizar un asesoramiento genético apropiado a la pareja cuando se lleve a cabo un análisis de este tipo, con mayor énfasis si se identifica un padecimiento hereditario en particular o por la presencia de factores de riesgo genético importantes para las decisiones reproductivas de la pareja incluyendo los propios de su descendencia.

Conclusión

El tamizaje clínico genealógico, es una herramienta útil, reproducible y de fácil acceso, para aplicarse en pacientes con alteraciones reproductivas

Aunque la literatura reporta una incidencia baja de alteraciones genéticas, se requieren más estudios para saber con exactitud su frecuencia.

El presente estudio mostró una alta prevalencia de antecedentes familiares de infertilidad en pacientes estudiadas en nuestro servicio, es decir casi 1 de cada 3 pacientes con infertilidad tienen el antecedente de infertilidad en algún miembro de la familia.

Se confirmó lo descrito por la literatura médica acerca de las parejas que acuden por pérdida gestacional recurrente, se observó, que existe el antecedente de aborto, malformaciones congénitas en algún miembro de la familia.

En las pacientes que acudieron por miomatosis uterina, es alta la prevalencia de presentar, esta alteración reproductiva en algún miembro de la familia. Como se describe en estudios previos.

En el caso de las pacientes con dismenorrea probable endometriosis, que acudieron a nuestro servicio el antecedente de endometriosis se presentó en algún familiar de primero o tercer grado, no se encontró relación con familiares de segundo grado, sin embargo no se corroboró el diagnóstico de endometriosis, ya que solo se sospechó por el cuadro clínico.

Debido a que en nuestro medio no contamos con todas las herramientas diagnósticas, el árbol genealógico, sirve para poder identificar las pacientes que presentan una predisposición familiar, se observó con mayor frecuencia que la reportada en la literatura médica el antecedente de algún miembro afectado, con algún tipo de alteración reproductiva, por lo que sería útil realizarlo de manera rutinaria, y hacer una evaluación completa en conjunto con el servicio de genética,

para poder mejorar la evaluación de las parejas, y brindar un adecuado asesoramiento genético.

Una de las debilidades observada en este estudio, es que se requiere mucho tiempo para poder realizarlo y debido a que la demanda es alta en la consulta externa, a veces es difícil poder llevarlo a cabo.

Otra debilidad es que requiere capacitación del personal médico y su estandarización; además la falta de relación familiar, y desconocimiento por parte de las pacientes de sus antecesores por el alto índice desintegración familiar hacen que se pierda información valiosa.

Referencias bibliográficas

1. Hatasaka H. Pérdida gestacional recurrente: factores epidemiológicos, definiciones e incidencias. *Clin Obstet Gyn* 1994; 3: 573-581.
2. Ford HB, Schust DJ Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis and Therapy. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*. Vol 2. No. 2, 2009: 76-83
3. Sierra S, Stephenson M. Genetics of recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med*. 2006;24(1):17.
4. Simpson JL. Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gyn*.2007;50(1):10.
5. Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, Dallapiccola B; Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *European Journal Of Human Genetics* 2002; 10, 303-312.
6. Guía de Práctica Clínica. Diagnóstico y tratamiento de miomatosis uterina. México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009: 1-38.
7. Melissa K. Lobel, BS, Priya Somasundaram, MD, Cynthia C. Morton, The Genetic Heterogeneity of Uterine Leiomyomata. *Clin Obstet Gyn Am33* (2006) 13– 39.
8. Schwartz S, Voigt L, Tickman E, et al. Familial aggregation of uterine leiomyomata. Presented at the Annual Meeting of the Society for Epidemiological Research. Seattle, Washington, 2000; 15–17.
9. Bischoff F, Leigh JS. Genetics of endometriosis: Heritability and candidate genes. *Best Pract ResClin Obstet Gyn*2004; 18: 219–232.
10. The ESHRE Capri Workshop Group. Genetic aspects of female reproduction. *Human Reproduction Update*, Vol.14, No.4 pp. 293–307, 2008.
11. Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL Standardized Human Pedigree Nomenclature: update and Assessment of the Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genetic Counsel* (2008) 17;424-433.
12. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, *Genética en Medicina Thompson y Thompson*, Capítulo 7. Patrones de Herencia Monogénica. 7a Edición. Editorial Saunders. Pag 115- 147.

13. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of Infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertility and Sterility* 2009; 90: S60.
14. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2012; Vol 98, No. 5.
15. Diagnóstico y Tratamiento de Dismenorrea en el Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención , México: Secretaria de Salud;2009. Pag 1 -56

CENTRO MEDICO LA RAZA UMAE GO3
DR. VICTOR MANUEL ESPINOZA DE LOS REYES Y SANCHEZ
**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN TITULADO**

**Frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con patología reproductiva, a través del tamizaje clínico
genealógico.**

México, D.F. a de de 2015

Número de registro: _____

Justificación del estudio: Se ha observado que en pacientes con problemas reproductivos tienen cierta predisposición familiar que puede ser estudiada por medio de árboles genealógicos, que nos pudieran orientar a algún tipo de herencia o alteración genética.

El objetivo de este estudio es Establecer la frecuencia de alteraciones genéticas en pacientes con patología reproductiva. Su participación consistirá en proporcionar información relativa a la historia familiar completa que servirá para recabar datos de los padecimientos relacionados con alteraciones reproductivas que pudieran presentar sus familiares y todo quedará plasmado en un gráfico. El estudio se realizará en el Hospital de Ginecología y Obstetricia de la Unidad Médica de Alta especialidad, Centro Médico Nacional La Raza.

Posibles Riesgos y molestias: No existen riesgos mayores al participar en este estudio.

Los beneficios de su participación en el estudio serán indirectos, donde su participación nos ayudara para el estudio de las parejas con patología reproductiva en el futuro.

Participación o retiro:

Usted puede negarse a participar. Usted puede cambiar de opinión acerca de seguir participando en el estudio y dejarlo aun cuando ya haya empezado. Si nosotros encontramos información importante durante el transcurso de nuestro estudio, esta se le dará a conocer también, aunque ya esté fuera del mismo. Su rechazo a participar o la salida del mismo, no tendrá ningún tipo de repercusión en su atención en esta institución.

Privacidad y confidencialidad:

Solo los investigadores analizarán toda la información y resultados generados en este estudio. Los datos de la investigación de este estudio serán publicados en revistas científicas pero serán presentados por grupo solamente, para proteger la identidad de los participantes usted será identificado por un número y su nombre no será usado.

Beneficios al término del estudio:

Es posible que usted no se beneficie inmediatamente al participar en este estudio. Si se observa alguna alteración en el árbol genealógico, se enviará al servicio de genética para consejería y asesoramiento genético.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable: Dra. Cruz Elena Salazar Alarcón. Médico Adscrito al Servicio de Biología de la Reproducción Humana, de la UMAE Especialidades CMN La Raza. Calzada Vallejo y Jacarandas S/N (La Raza, Azcapotzalco). 02980 México, Distrito Federal Teléfonos: Conmutador: 55-57245900. Ext. 23719 E-mail: elenita_doc@hotmail.com

Alumno: Dra. Kenya Liliana Barrera Ramírez. Residente de Primer año de la Especialidad de Rama en Biología de la Reproducción, de la UMAE HGO CMN La Raza. Calzada Vallejo y Jacarandas S/N (La Raza, Azcapotzalco). 02980 México, Distrito Federal Teléfonos: Conmutador: 55-57245900 ext. 23719. E-mail: kenya_ramirez@hotmail.com, kenya.barrera.ramirez@gmail.com

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: conise@cis.gob.mx

Nombre y firma de la aceptante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Nombre y firma _____

Relación con el aceptante _____

Dirección _____

Anexo 2.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Esposo edad _____.

Esposa edad _____.

Diagnóstico: _____.

Tiempo de infertilidad: _____.

Árbol genealógico femenino

Árbol genealógico masculino

ANEXO 3.

TAMIZAJE GENETICO EN REPRODUCCION HUMANA ARBOL GENEALOGICO

Nombre: _____ Afiliación: _____ Edad: _____
 Fecha: _____
 Diagnóstico: _____ Telefono: _____ Dr./Dra.: _____

Individuo			Quando el individuo afectado tiene más de dos patologías, rellenar con diferentes sombreados, debajo del árbol genealógico escribir que significa cada sombreado.					
Agrupar el número de individuos			Solo se pueden agrupar personas sanas. Las personas afectadas no deben de ser agrupadas.					
			Si se desconoce el número de individuos colocar una letra n dentro del símbolo					
Individuo muerto			Indicar en caso de que se sepa la causa de la muerte. No utilizar signo + para indicar muerte para evitar confusión con una evaluación positiva, colocar una línea diagonal encima del individuo, debajo del símbolo colocar la edad en la que surgió la muerte, si se sabe la causa colocarla debajo del símbolo.					
Individuo afectado y solicita la consulta			Colocar una P de probando que es la persona que solicita la consulta y se encuentra afectada por alguna patología, colocar una flecha del lado izquierdo del símbolo en la parte inferior					
Óbito			Colocar una línea diagonal, encima del símbolo, debajo del símbolo poner debajo del símbolo, óbito y edad gestacional.					
Embarazada			Si se conoce que está embarazada (producto masculino), colocar el símbolo que corresponde, al igual que si está embarazada con un producto femenino o si se desconoce el sexo del producto. Colocar una P dentro del símbolo que significa embarazo, Edad gestacional y cariotipo abajo del símbolo si se conoce, el sombreado se puede utilizar para identificar que se encontró afectado, definir en la leyenda					
Aborto espontáneo afectado. Colocar debajo del símbolo, edad gestacional, y cariotipo si se conoce o patología		Aborto espontaneo sano. Colocarla edad gestacional debajo del símbolo		Aborto provocado. Colocar una línea diagonal encima del símbolo, sombread si se encuentra afectado.		Aborto provocado sano. Colocar una línea diagonal, debajo del símbolo y anotar la edad gestacional.		Embarazo ectópico. Colocar una línea diagonal encima del símbolo y escribir por debajo ECT (ectópico).

Escribir la edad de las personas debajo del símbolo si se conoce El individuo afectado, será rellenado con tinta

Se deberá realizar el interrogatorio, dirigido al motivo de diagnóstico. Se realizara a tres generaciones previas.

Varón sano		Varón afectado		Se ignora sexo/individuo sano		Se ignora sexo/individuo afectado		Mujer sana		Mujer afectada	
------------	--	----------------	--	-------------------------------	--	-----------------------------------	--	------------	--	----------------	--

<p>1. relationship line 2. line of descent 3. sibship line 4. individual's line</p>	<p>La relación de pareja o de hermanos se describe con una línea horizontal La línea vertical indica descendencia La pareja masculina debe quedar a la izquierda de la pareja femenina en la línea de relación Los hermanos deben ser listados de izquierda a derecha en el orden de nacimiento de mayor a menor.</p>					
		<p>La línea horizontal indica Relación familiar, podemos observar del lado izquierdo que dos líneas diagonales indican ruptura de la relación, es decir que ya no existe. La línea horizontal continua del lado derecho indica que tiene una relación actual con otra pareja</p>				
	<p>La doble línea horizontal indica que existe consanguinidad, es decir que tienen una relación marital dos miembros de la familia en primer, segundo o tercer grado.(hermanos, primos, tíos)</p>					
	<p>Línea vertical, indica descendencia. En esta figura podemos señalar que son padres biológicos.</p>					
<p>Gestación múltiple Si son monocigotos colocar una línea horizontal en medio de las líneas diagonales, y será útil preguntar si son gemelos idénticos.</p>	<p>Monocigotos</p>	<p>Gemelos que no son iguales</p>	<p>Dicigotos</p>	<p>Si se desconoce si fueron monocigotos o dicigotos, colocar un signo de interrogación.</p>	<p>Desconocido</p>	<p>Tricigotos</p>
	<p>Si la historia familiar en algunos de los individuos se ignora, debe de colocarse signo de interrogación arriba del símbolo.</p>					
	<p>vasectomy or tubal</p>	<p>Cuando la pareja decidió no tener hijos, colocar una línea horizontal debajo de la línea vertical que significa que no hubo descendencia Indicar la razón cuando se conozca.</p>				
	<p>azoospermia or endometriosis</p>	<p>Cuando existe infertilidad, colocar doble línea horizontal debajo de la línea vertical que significa que no han tenido descendencia, Indicar la razón si se sabe.</p>				

Resultado, rellene el círculo correspondiente
Amerita consejo genético.

SI

NO

Tiene antecedentes de enfermedad asociada a la causa de consulta, en familiares de segundo y tercer grado

Tiene antecedentes de enfermedad asociada a la causa de consulta, en familiares de primer grado

Sin antecedentes de enfermedad asociada a la causa de consulta