



11217

151

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

ESTUDIO CITOGÉNÉTICO DE
 LA PAREJA CON PERDIDA GESTACIONAL
 RECURRENTE TEMPRANA.

T E S I S
 QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN
 GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
 P R E S E N T A :
 DRA. MARIA JAQUELINE SÁNCHEZ SEGURA

PROFESOR TITULAR: DR. JOSÉ ROBERTO AHUED AHUED
 ASESOR CLÍNICO: LIONEL LEROY LOPEZ
 GILDA MAYEN MOLINA
 ASESOR METODOLÓGICO: RICARDO JUAN GARCIA CAVAZOS

23-A



INPer

MEXICO, D.F.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

20043

TESIS CON
 FALTA DE ODIOMETRIA

1



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.

DR RICARDO JUAN GARCÍA CAVAZOS

SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

POSGRADO EN GENÉTICA

MAESTRO EN CIENCIAS

ASESOR METODOLÓGICO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo titulado:

TÍTULO: Herencia de genes

FECHA: 06 Oct. 2008

FIRMA: Ricardo Juan García Cavazos

Ricardo Juan García Cavazos

DR LIONEL LEROY LÓPEZ

POSGRADO BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN.

MÉDICO ADSCRITO A LA CLÍNICA DE ESTERILIDAD.

ASESOR CLÍNICO.

STAMP: SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE CIENCIAS U.N.A.M.

Lionel Leroy López

DRA GILDA MAYEN MOLINA

MAESTRO EN CIENCIAS

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA

ASESOR CLÍNICO.

Gilda Mayen Molina

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

ARADDECIMIENTOS.

A mi abuelo; va por ti de aquí al paraíso.

Para mi abuela por la madre que me diste.

A mis padres por el amor que se profesan , la bella familia que me dieron, por todo su amor. Y Por ser mi motivo. GRACIAS.

A mis seis hermanas y mi único hermano: martha, aida, Liz, Vero, mayra, tatis, chuy, por su cariño, paciencia y gran apoyo.

Para Aldo; porque simplemente.... Te amo, por estar siempre a mi lado.

A mis diez sobrinos: fredy, Irazú, karla, carlitos, valeria, Christian, ximena, héctor, chuleto y pescadito. Mis ahijados, karlita y Jorge carlo.

A mis amigos: giorgio por ser ... Así, lety, david, nora, chazz, ñañiz, paola, osvaldo, chavito, pablo, pepe; por cuatro años de diversión.

Al Instituto Nacional de Perinatología.

Por ser mi hogar durante los últimos cuatro años. Porque eres No. 1. Y por el compromiso que adquirí de perpetuar tal objetivo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Para las Pacientes del Instituto.

Mi tributo, agradecimiento y respeto, por estimular cada minuto la madurez de mi profesión.

A mis maestros: por su tiempo, conocimiento y paciencia.

Una mención especial a mi asesor metodológico y maestro Dr Ricardo J García Cavazos, por contagiarme su vocación, su pasión y su entrega.

Gracias mil al Dr. T Herrerías por enseñarme medicina, al Dr. JM Grosso por ser maestro y amigo. Al Dr Parra por ser ejemplo.

Finalmente A DIOS Gracias por la vida.

A la vida Gracias; porque soy Médico.

Y porque hoy el balance es positivo, estoy contenta, SOY FELIZ.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE.

Antecedentes	6
Introducción.....	8
Síntesis del Proyecto.....	32
Planteamiento del Problema.....	33
Justificación.....	34
Objetivos.....	34
Hipótesis.....	35
Diseño del Estudio.....	35
Metodología.....	35
Resultados.....	39
Discusión.....	47
Referencias Bibliográficas.....	57

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES:

La concepción y el embarazo son altamente vulnerables en el humano, ya que una importante proporción de las concepciones presentan alteraciones o errores cromosómicos que terminan en aborto. La especie humana es extremadamente ineficiente para generar gametos, y el costo es la pérdida de la gestación. La frecuencia de aneuploidia se estima entre el 1-3 %. Numerosos estudios indican que 1:500 individuos es portador de un rearrreglo cromosómico balanceado que podría poner en riesgo su reproducción. Warburton y Fraser (1964) encontraron que las mujeres que abortaban múltiples veces, tenían la tendencia a hacerlo en la misma edad gestacional.(1,3))

Es importante señalar que los estudios citogenéticos llevados a cabo en abortos o pérdidas tempranas de la gestación en forma espontánea presentan 50-60%, una alteración cromosómica incompatible con el desarrollo y este se pierde. McConell y Garr comunicaron una cifra del 59% de anormalidad cromosómica en productos de abortos espontáneos. Entre las alteraciones mas frecuentes se encuentra en primer lugar las trisomías autosómicas entre ellas la del cromosoma 16, en segundo lugar la monosomía del X y en tercer lugar la triploidia. Sin embargo, es necesario ubicarnos en los errores espontáneos y frecuentes de la gametogénesis es por ello que se cuestiona la eficiencia de la gametogénesis en humanos especialmente en la mujer.(6)

Este estudio parte de un factor de riesgo evidente detectado clínicamente que es la pérdida gestacional temprana recurrente, 2 o más eventos en el primero y segundo trimestres. Las parejas que presentan una o dos pérdidas consecutivas no son enviadas con el genetista o bien no se indica un estudio citogenético, pero lo ideal es que se tomara un programa de estudio genético que incluya al tejido de la pérdida y/o a la pareja en base a la evidencia encontrada.. El gineco-obstetra generalmente se ubica en calcular el riesgo general para la pérdida que es del 15 % de todos los embarazos.(8)

INTRODUCCIÓN

Las pérdidas gestacionales recurrentes tempranas corresponden a una entidad de la reproducción humana que incluye la pérdida de dos o más gestaciones . La definición ha sido y es controversial en cuanto a tomar el número y estadio de la pérdida, pero tomaremos en cuenta el concenso de trabajo en las normas del instituto. Esta entidad afecta aproximadamente al 1% de las parejas siendo mucho más frecuente antes de las 20 semanas de gestación (6). Este problema es importante y de gran significación en el manejo de la pareja por las consecuencias económicas y psicosociales a las que se enfrenta, la familia, la sociedad y el médico gineco-obstetra. Después de que se lleva a cabo la evaluación clínica de los acontecimientos sólo en el 10-15% de los casos se determina o identifica una causa definida.

La etiología de la PGR se ha divide en cuatro categorías para su estudio:

- 1.- Causas genéticas; Anomalías cromosómicas, o alteraciones monogénicas o poligénicas
- 2.- Causas anatómicas del aparato reproductor femenino, tanto congénitas como adquiridas como es el útero tabicado o la incompetencia cervical.
- 3.- Enfermedades estigmáticas maternas, como Síndrome antifosfolípidos, diabetes, etc(2,3).

4.- Enfermedades infecciosas: Toxoplasmosis, citomegalovirus, Listeria,clamydia, ureaplasma entre otras.La primera categoría es la que tomaremos para abordar este trabajo.

Numerosos reportes de series independientes han demostrado que las alteraciones cromosómicas estructurales balanceadas en alguno de los padres pueden predisponer a la pérdida gestacional recurrente, sumándose a estas entidades la presencia de alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales en especial en la mujer (8). Es por ello fundamental que dentro del programa de abordaje clínico de la pareja con PGR se le indique como nivel III el estudio citogenético con bandas GTG con un mínimo de 450 bandas.

ABORDAJE GENETICO DE LA PAREJA CON PGR

NIVEL I	Clínico (Fenotipo-Dramatipo)
NIVEL II	Estudios de Lab. y gabinete
NIVEL III	Estudio Citogenética habitual
NIVEL IV	Estudio de ADN.

Estos estudios han indicado que el hallazgo de una anomalía citogenética balanceada en uno de los padres portador es aproximadamente del 2 al 14% con o sin malformaciones fetales (10).Alteraciones estructurales cromosómicas asociadas a PGR.Translocaciones balanceadas entre autosomas o autosomas con sexocromosoma.Una translocación puede ser clasificada como recíproca balanceada cuando se intercambia material o segmento cromosómico entre dos

cromosomas sin pérdida de material genético. La presencia de este tipo de rearrreglo cromosómico genera comportamiento especial durante la gametogénesis mostrando diferente riesgo para desbalance cromosómico en los gametos dependiendo del portador ya sea el hombre o la mujer. La presencia de gametos desbalanceados genera pérdidas gestacionales o fetos malformados o un periodo de infertilidad importante (7,11). Sin embargo, es posible generar gametos balanceados condición similar a la que presenta el padre portador o bien gametos citogenéticamente normales. (Fig. 1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Rearreglos Cromosomicos Balanceados

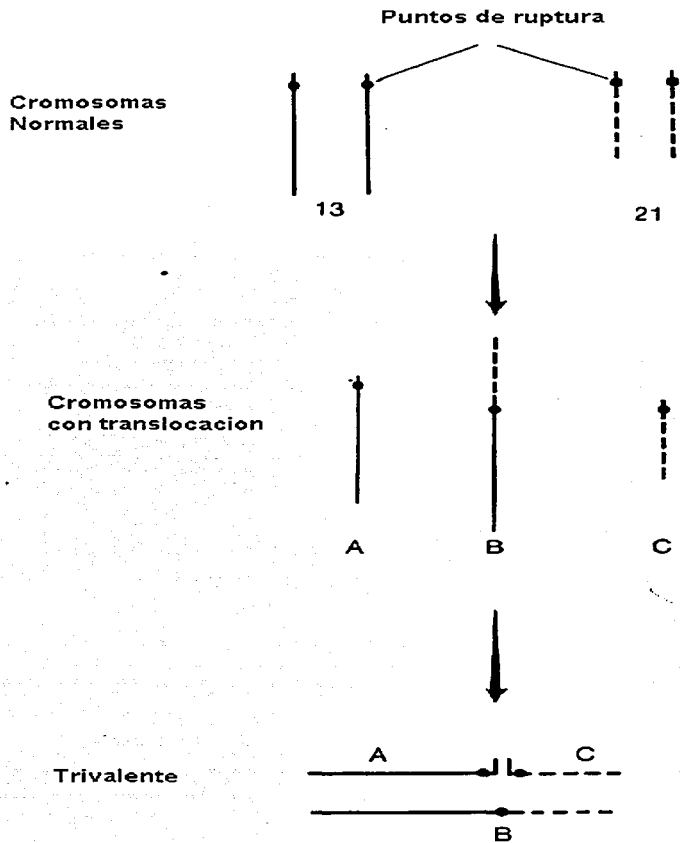


Fig 1. Translocaciones balanceadas

Es fundamental reconocer los cromosomas involucrados en la translocación y la cantidad y tamaño del segmento compartido ya que dependiente de esto es posible estudiar el comportamiento de este rearreglo balanceado durante la meiosis de la gametogénesis que condiciona en parte la posibilidad de generar otras alteraciones aneuploidicas por el efecto intercromosómico (1,13).

El revisar en los casos de portadores de translocaciones recíprocas balanceadas el comportamiento meiótico, durante el paquiteno es fundamental ya que es donde se genera una estrella de intercambio denominada estrella de paquiteno, que involucra a los cromosomas translocados y sus homólogos permitiendo determinar el posible tipo de segregación que pudiese presentar y por lo tanto los pronósticos en la constitución de los gametos, para ello se reconocen las siguientes segregaciones:

- 1.- Alterna
- 2.- Adyacente I
- 3.- Adyacente II
- 4.- 3:1
- 5.- 4:0

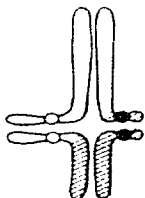
Paciente con alteracion cromosomica

a)



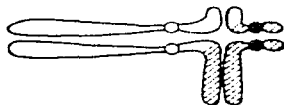
Segmento pequeño translocado
Adyacente 1

b)



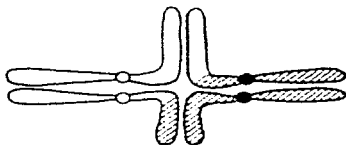
Segmento pequeño centrado
Adyacente 2

c)



Cuadrivalente
Segregacion 3:1

d)



Segmentos centricos
translocados ambos largos:
segregacion no balanceada
viable

Fig. 2. Estrella de paquitenio y sus diferentes tipos de segregaciones

Debido a este comportamiento durante la segregación es posible calcular los riesgos reproductivos y orientar adecuadamente a la pareja sobre alternativas en la reproducción que den como resultado éxito en el manejo de la reproducción asistida (2,8,14).

a) Translocaciones robertsonianas.

Estos rearrreglos cromosómicos involucran a cromosomas acrocéntricos como son el 13,14,15,21, y 22, el rearrreglo cromosómico resulta de la fusión de dos cromosomas acrocéntricos por sus brazos cortos (p) Fig 3. El comportamiento de esta translocación durante la segregación meiótica genera 6 tipos diferentes de gametos donde sólo dos de estos son euploides, uno no translocado y otro portador de la translocación y del resto de gametos que son no balanceados, o generan trisomías asociadas a pérdidas gestacionales o bien, puede generar un feto viable pero afectado dependiendo del cromosoma involucrado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Translocaciones Reciprocas

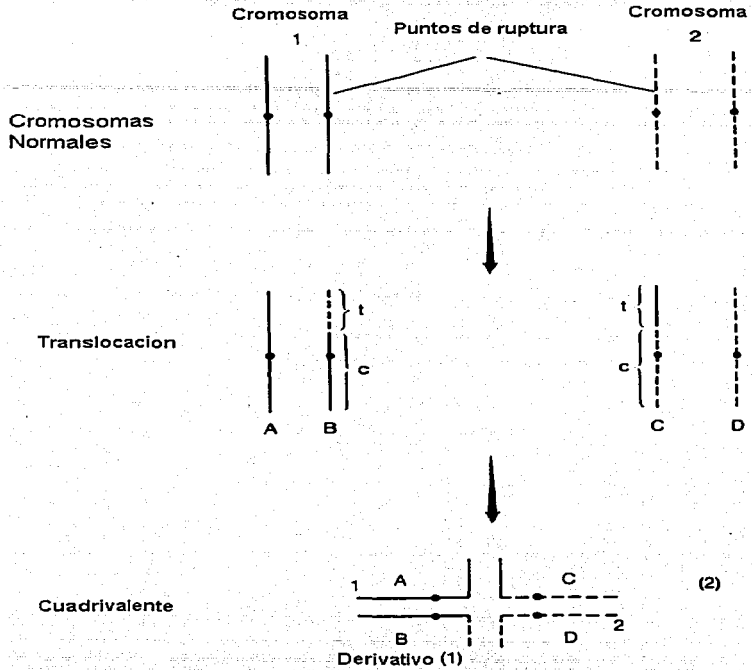


Fig 3. Translocaciones Robertsonianas

La presencia de esta translocación balanceada en la mujer no afecta la ovogénesis pero puede bloquear completamente la espermatogénesis o la maduración de espermias en el caso del varón. Se ha reportado en la literatura la incidencia de translocaciones cromosómicas balanceadas en parejas con múltiples pérdidas gestacionales que va del 0 al 31% . Esta amplia variación es relacionada al criterio tan heterogéneo para la selección de los pacientes estudiados, ya que en ocasiones se tiene un hijo sano. Se estima que el riesgo de descendencia no balanceada derivada de translocaciones recíprocas es de aproximadamente el 12% ya sea el hombre o la mujer portadora y para translocaciones robertsonianas se calcula sólo para la mujer portadora en aproximadamente el 10%, sin embargo, existe los casos especiales de translocaciones robertsonianas 13-13, o 21-21 donde el riesgo es del 100% para todos los gametos (4,12).

b) Inversiones.

Las inversiones cromosómicas resultan de una ruptura, giro y unión de un segmento cromosómico, se clasifican en inversiones pericéntricas donde los sitios de ruptura incluyen las porciones laterales del centrómero, y las paracéntricas la ruptura y unión en uno de los brazos del cromosoma donde no se incluye el centrómero(6). Las inversiones paracéntricas pequeñas pueden no ser detectadas en base a la calidad de la preparación cromosómica. Los portadores de inversiones cromosómicas pueden ser fenotípicamente normales si no se pierden o ganan genes como resultado de la ruptura y unión.

Inversion Paracentrica

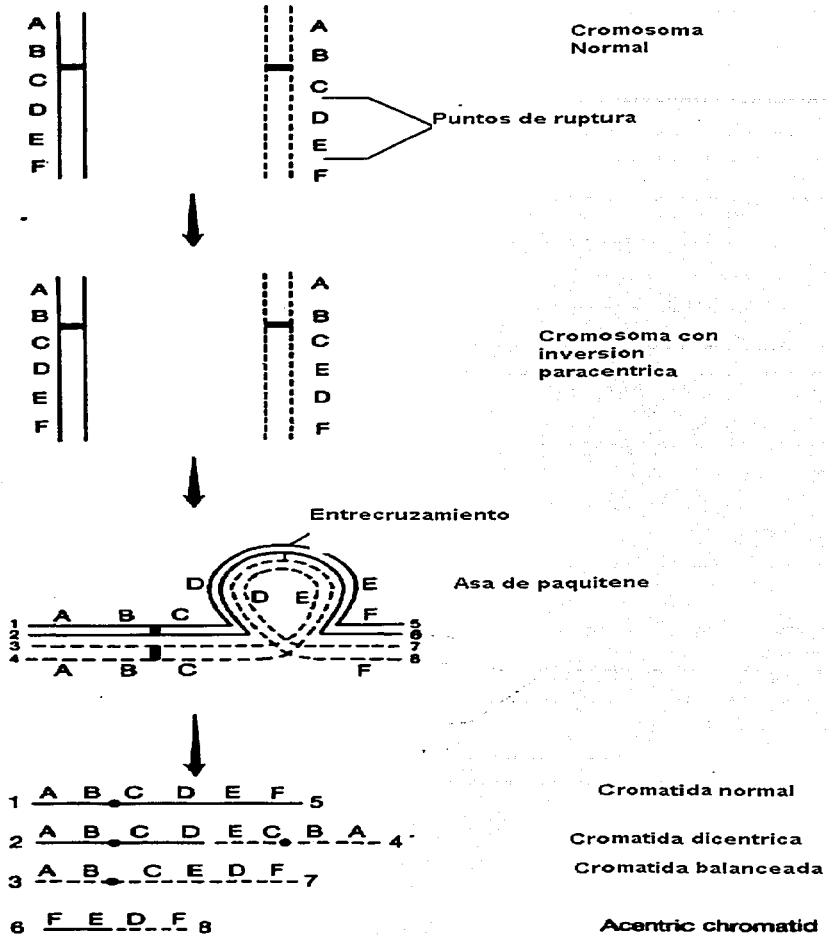


Fig 4. inversión paracéntrica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La presencia de inversión cromosómica genera comportamientos especiales entre los cromosomas homólogos generando una asa de entrecruzamiento lo que da lugar a cromosomas con duplicación o delección del fragmento involucrado resultando en pérdidas gestacionales o fetos malformados. Este comportamiento es especial para las inversiones pericéntricas. En el caso de una inversión paracéntrica el resultado del asa de entrecruzamiento genera cromosomas dicéntricos y acéntricos que son severamente desbalanceados dando abortos tempranos o raramente fetos malformados. La frecuencia de productos recombinantes no balanceados detectados en amniocentesis de portadores de inversión pericéntrica es de 1 al 2% con historia del 10 al 15% de abortos previos(9).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

c) Mosaicismo de sexocromosomas.

La presencia de más de una fórmula cromosómica en el estudio citogenético de un individuo se reconoce como mosaicismo, de los más frecuentes se tiene el de sexocromosomas. El origen de esta alteración generalmente es postcigótica o sea durante las divisiones mitóticas del desarrollo del huevo o embrión. Las manifestaciones fenotípicas pueden ser orientadoras al diagnóstico de mosaicismo, pero frecuentemente su detección se lleva a cabo durante los eventos de la reproducción principalmente en mosaicismos de sexocromosomas debido a la historia de infertilidad primaria o pérdidas gestacionales recurrentes.

El mosaicismo del cromosoma X en mujeres se ha reportado frecuentemente en asociación con historia de PGR. Algunas de estas mujeres han tenido hijos con síndrome de Down o aneuploidias del cromosoma X o mosaicismo.

La pérdida del embarazo se compone de un amplio espectro de categorías. Hay evidencia de que los factores genéticos participan y son responsables de todos los estadios del desarrollo fetal con gran influencia en la mayoría de las pérdidas fetales tempranas (7).

La pérdida temprana del embarazo es uno de los más comunes problemas en parejas en edad reproductiva, con casi un 25% de todas las mujeres las que han experimentado un aborto espontáneo. Se estima entre 0.5% y 1 % de parejas que han sufrido tres o más pérdidas consecutivas, y una proporción más alta de dos o

más pérdidas consecutivas; en la inducción de ovulación con gonadotropinas de 17-31%, y bajo un programa de fertilización asistida de 18 a 24%.

La mayoría de la pérdida de embarazos clínicamente reconocidos ocurre a las 8 semanas después de la última menstruación y representa del 12% al 15% de todas las concepciones reconocidas clínicamente. Con el advenimiento de la ultrasonografía, varios estudios han mostrado una tasa de pérdida fetal de 2.4% a 3.2% entre las 8 y 28 semanas de gestación sugiriendo que la mayoría de los fetos mueren antes de las 8 semanas de gestación (15).

El aborto espontáneo se puede dividir en causas fetales y maternas, en las primeras se asocian con factor genético estructural y en las segundas factores endocrinos, inmunológicos, infecciosos y anatómicos (anormalidades uterina congénitas o adquiridas). Entre la frecuencia de abortos espontáneos recurrentes encontramos que la mayoría ocurre antes de la semana 12 de gestación (84.2%) y entre las 12 y 15 (11.1%).

Warburton y Fraser (1964) encontraron que las mujeres que abortaban múltiples veces, tenían la tendencia a hacerlo en la misma edad gestacional.

Estudios más recientes de pérdida subclínica han demostrado que, en la mayoría de las pérdidas sucesivas, los productos se implantan en la cavidad uterina 8-10 días después de la ovulación, y que cuando la implantación ocurre en fechas

posteriores en el ciclo de concepción la incidencia de pérdida muy temprana se incrementa.

Siguiendo a tres pérdidas previas el rango del riesgo de una pérdida futura está entre 20 y 70% reflejado en diferentes poblaciones estudiadas (revisión por Regan). Estudios retrospectivos y prospectivos basados en hospitales que reclutaban pacientes ya embarazadas tienden a:

1) subestimar la incidencia

a) excluyendo aquellas pérdidas tempranas que no requieren intervención médica

b) incluyendo aquellas mujeres quienes aparecen con un parto registrado con un nacido vivo después de pérdidas repetidas.

2) Exageración de la incidencia por reclutamiento de mujeres quienes se presentan con síndrome de aborto tratado (2,14).

Además existen pocos estudios que documentan la incidencia de aborto en una población normal representativa de mujeres embarazadas. Un estudio de pérdida temprana realizado en Cambridge, GB, reclutó mujeres no embarazadas y prospectivamente observando sus embarazos subsecuentes. Se concluyó que las mujeres en riesgo de pérdida pueden cuantificarse examinando su historia obstétrica, y el factor predictivo más importante, una pérdida previa. En primigrávidas y mujeres con una historia de nacidos vivos tuvieron menor

incidencia de pérdida 5%. Las mujeres con historia de una pérdida tuvieron un riesgo mayor 20%, el riesgo aumentó cuando las pérdidas previas fueron dos 28% y tres o más 43%.

El riesgo de una pérdida futura siguiendo de 0 a 4 pérdidas consecutivas fueron 16, 25, 45 y 54% respectivamente. Tasas de pérdida similares se han observado en mujeres jóvenes y de edad materna avanzada después que han experimentado pérdidas repetidas(15).

La asociación entre la mayor edad materna y la incidencia de pérdidas ha sido bien documentada y se ha aceptado que aumenta el riesgo de algunas anomalías cromosómicas (trisomías) y defectos del tubo neural.

Los factores con influencia en la edad materna en reproducción son complejos e incluyen edad de menarca y menopausia, tamaño de la familia, orden del embarazo, espaciamiento de los embarazos, lo cual puede ser afectado por factores socio-económicos. No ha sido bien comprendido si estos factores o bien sólo la edad materna, determinan el riesgo de la pérdida fetal. El riesgo de pérdida se incrementa con la edad iniciándose el incremento después de los 30 años especialmente en la mujer, demostrado cuando es el primer embarazo.

Se ha concluido que la edad materna y la historia previa reproductiva son los dos principales determinantes epidemiológicos de resultados de embarazos futuros para mujeres con historia de pérdidas. El incremento en la tasa de pérdida

secundaria a edad materna avanzada por anormalidades cromosómicas se refiere en variada literatura.

Los estadios de preimplantación fueron diagnosticados por Rolfe, usando la semicuantificación del factor de embarazo temprano. Esta proteína específica puede ser detectada en suero humano con 2 días de fertilización, persistiendo en los primeros dos trimestres de embarazo, y desapareciendo rápidamente siguiendo la muerte de los productos de concepción. Desafortunadamente esta técnica diagnóstica no ha sido ampliamente reproducible. La pérdida postimplantación se ha diagnosticado por determinación temprana seriada de fracción Beta-hCG. En 1988, Wilcox y co-investigadores usaron inmunoradiometría urinaria de hCG sensible y específica para seguimiento; en la primera orina matutina(2).

Las mujeres con dos abortos tempranos sucesivos tienen una recurrencia similar a aquellas con tres pérdidas previas. De tal forma dependiendo de la edad de la paciente se pueden investigar las causas de dos o tres abortos sucesivos.

En el 50% o más de los embarazos se pierden antes de término, la mayoría son pérdidas no reconocidas que ocurren antes o con la próxima menstruación.

La prevalencia del aborto espontáneo se ha estimado en 65% de todas las concepciones, y 10 a 15% de todos los embarazos clínicamente reconocidos. La

gran mayoría de los abortos espontáneos son detectados en el primer trimestre del embarazo.

La evaluación citogenética de los abortos espontáneos ha mostrado que 50 a 60% son anormales cromosómicamente, pero varían considerablemente dependiendo de la edad gestacional. Se ha estimado que más del 80% de abortos espontáneos entre la 5ª y 6ª semanas después del último periodo menstrual, tendrían anomalías cromosómicas, y del 70 al 80% de la 7ª a la 10ª (4).

Como se ha mencionado con anterioridad más del 1% de las parejas han experimentado tres pérdidas consecutivas, dos a tres veces más alta que la tasa de pérdida esperada en la población en general. La pérdida gestacional recurrente temprana representa un problema clínico particular, siendo todo un reto para el gineco-obstetra y el grupo multidisciplinario de trabajo debido a que no se ha llegado a descubrir una etiología específica en una proporción substancial de casos; dentro de las causas más comunes de pérdida gestacional recurrente son:

1.- Anormalidades Genéticas

- Anormalidades cromosómicas parentales.
- Anormalidades moleculares genéticas de los productos de concepción o placental.
- Anormalidades cromosómicas numéricas de los productos de concepción.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.- Desórdenes hormonales y metabólicos.

- Hipersecreción de hormona luteinizante.
- Defectos de la fase lutea.

3.- Causas autoinmunes.

4.- Infecciosas.

5.- Causas de Aloinmunizaciones.

- Falla en la producción de factores bloqueadores.
- Factores solubles de embriotoxicidad.
- Deficiencia en la actividad de células natural killer.

6.- Trombofilia.

7.- Anormalidades anatómicas uterinas.

- Malformaciones uterinas congénitas.
- Incompetencia cervical.
- Sinequias uterinas.

8.- Causas inexplicables.

Entre la totalidad de embarazos que terminan en abortos espontáneos entre el 50 y 60% se asocia con anomalías cromosómicas, el 50% de las pérdidas de embarazo del primer trimestre reconocidas clínicamente son resultado de alteraciones cromosómicas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Las alteraciones cromosómicas en los padres (varones) no son causa frecuente de abortos espontáneos, son cromosómicamente normales (56,12).

Las anomalías cromosómicas pueden dividirse en tres clases:

1.- Anomalías numéricas: que incluyen la mayoría de las trisomías de autosomas o sexuales y las poliploidías.

Las trisomías autosómicas representan el 50% de todas las anomalías cromosómicas y existen diferentes tasas de no-disyunción para cada par cromosómico, así la trisomía 16 es la más común, en abortos del primer trimestre.

En los abortos trisómicos el cromosoma adicional es casi siempre de origen materno, no importando la edad materna, y como resultado de un error en meiosis de células germinales maternas.

Las triploidias representan el 15% de los abortos clínicamente reconocidos, la más común es la 69,XXY y 69,XXX, con malformaciones llamadas defectos de tubo neural, onfalocelo, y degeneración molar de la placenta, la triploidía más rara es 69,XYY.

La retención del 2º. Cuerpo polar que es el mecanismo más frecuente; produce Diginia, y la fertilización dispermica o por un espermatozoide produce Diandria, la

retención del 1°. Cuerpo polar es la menos frecuente de las 4 formas de producción de triploidía.

El concepto "mola clásica" posee dos complementos paternos haploides, y es diploide, y no está asociado con partes fetales, y la mola triploide con degeneración molar tiene dos sets paternos y uno materno, donde el complemento materno causa una dilución en el efecto molar, y los triploides no molares tienen dos sets maternos y uno paterno.

La herencia de los dos sets cromosómicos paternos en la mola completa causa la muerte embrionaria temprana por el conflicto inmunológico entre los antígenos embrionarios y la respuesta inmune materna o a través de alguna anomalía en el imprinting genómico(10).

Por contraste la tetraploidía es muy rara en fetos humanos, y su causa es probablemente una falla de la citoquinésis de la 1ª División de la segmentación del cigoto, la condición trispérmica es aún más rara.

El mosaicismo es la alteración cromosómica debida a la falla en la división de una célula por no disyunción, o por un rezago anafásico, dando lugar a una concepción en mosaico, de 2 o más líneas celulares con diferentes cariotipos.

El 5% de todas las trisomías son mosaicos y son el resultado de un rezago anafásico, o de una no-disyunción de uno o más cromosomas después de la

fertilización, existe una línea celular normal, que dependiendo de su porcentaje va a determinar el grado de severidad de la trisomía.

Una razón importante para no encontrar un cariotipo anormal es que se encuentre en mosaico con una distribución de líneas celulares anormales en tejidos diferentes a sangre, por ejemplo en la trisomía 20 las células trisómicas estarán en piel, además de otros tejidos, así mismo en el síndrome de Pallister-Killian el isocromosoma 12p estará en piel. La distribución anormal y normal de líneas celulares pueden presentarse en diferentes frecuencias, en diferentes tejidos.

Existe un cambio de estas líneas celulares en el tiempo cuando se encuentran en cultivo, bajo las diferentes condiciones dependiendo del tipo de tejido, en el cultivo de fibroblastos las líneas celulares presumiblemente reflejan una cifra verdadera en la población celular, mientras que puede haber diferencias consistentes entre un mismo cultivo de 24 horas y uno de 48 horas de linfocitos (7).

La monosomía puede ser una anomalía en pérdidas de preimplantación que son seguidas de FIV, o fecundación normal, la identificación de pre-embiones monosómicos por pérdida de autosomas en pronúcleos, sugiere que la monosomía puede ser una anomalía citogenética frecuente en pérdidas de preimplantación, pues se ha detectado que el 20% de los gametos son cromosómicamente anormales.

La trisomía del cromosoma uno jamás ha sido identificada en nacidos vivos o en material de óbito espontáneo, sólo ha sido encontrada en un cigoto en FIV así como mosaicismos y anomalías estructurales que son más frecuentes en FIV en contraste con las concepciones naturales (62%).

2.- Anomalías estructurales: rearrreglos en la estructura de cromosomas que pueden ser balanceados o desbalanceados, de "novo" o heredados.

Dentro de los heredados puede existir pérdida de material genético así sea mínima, o interrupción de genes importantes; debido a la recombinación durante la meiosis, o interrupción de genes importantes; debido a la recombinación durante la meiosis, y al modificar la localización de los genes la expresión se ve afectada. Los rearrreglos desbalanceados pueden ser producidos "de novo" y en su gran mayoría pierden (93%) antes de las 12 semanas de gestación(6).

Las parejas con aborto recurrente tienen una incidencia de 2-14% con rearrreglos cromosómicos balanceados con o sin malformaciones fetales. Los portadores de TRISOMIA CROMOSÓMICA pueden originar tres tipos de gametos: a) balanceados que producen portadores balanceados, b) desbalanceados que producen abortos, recién nacidos con defectos o periodos de infertilidad y, c) normales sin consecuencias.

En aproximadamente 2 a 4% de las parejas con pérdida recurrente, uno de los padres tendrá un rearrreglo genético balanceado. La cantidad de translocaciones

balanceadas para un gran porcentaje de estas anomalías cariotípicas. Estas pueden causar pérdida de la gestación debido a la segregación durante la meiosis que resulta en gametos con duplicación o deficiencia de segmentos de cromosomas.

Otras anomalías cromosómicas estructurales genéticamente balanceadas, tales como inversiones cromosómicas, se reporta con un pequeño porcentaje de cariotipos anormales paternos entre parejas con pérdida recurrente gestacional lo cual determina que el riesgo es bajo ante esta alteración (2,8,10). La Fig. esquematiza diferentes tipos de alteraciones cromosómicas ya explicadas en los párrafos anteriores.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Paciente con anomalía cromosómica

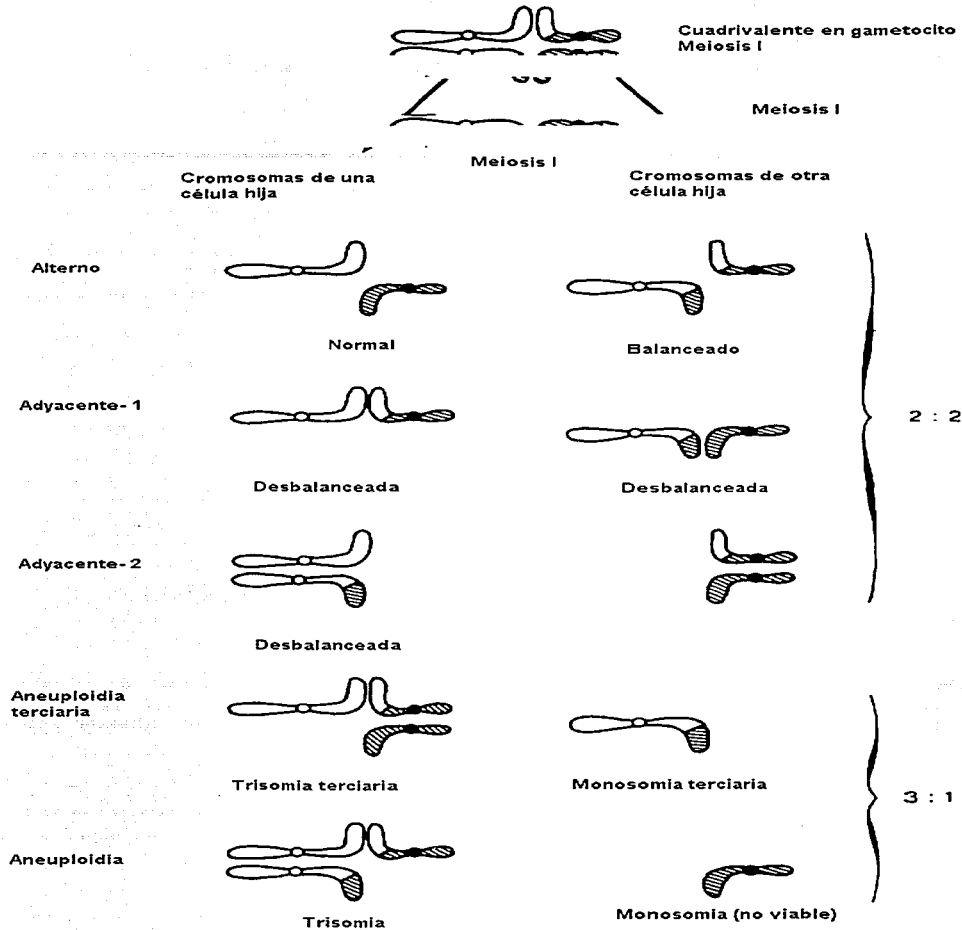


Fig. 5. Diferentes tipos alteraciones cromosómicas.

SINTESIS DEL PROYECTO.

La pérdida gestacional recurrente es un gran problema de salud y un gran reto para el gineco-obstetra entre las etiologías de este acontecimiento se encuentran múltiples causas de origen genético, en especial las alteraciones citogenéticas que incluye las alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales. Se reconoce que más del 50% de las pérdidas gestacionales del primer trimestre clínicamente reconocidas son producto de alteraciones cromosómicas en contraste con el 5% en óbitos o el 0.6% en recién nacidos. El estudio citogenético en el tejido de la pérdida gestacional la mayor parte de las ocasiones, no es exitoso por lo que es indicativo el estudio citogenético en la pareja con la intención de encontrar una causa citogenética asociada de riesgo a la pérdida gestacional.

En estudios previos se ha determinado que alteraciones citogenéticas balanceadas en padres portadores es de un 2 a un 14%, en casos de pérdida gestacional recurrente con o sin fetos malformados. Evidenciar una alteración en padres portadores nos orienta a explicar los eventos previos, asesoría real y monitoreo citogenético prenatal, o bien, el manejo con reproducción asistida que permita obtener éxito reproductivo.

Se estudió a las parejas del Instituto Nacional de Perinatología captadas en la consulta de genética y de Riesgo pregestacional que han presentado dos o

más pérdidas gestacionales tempranas, menores a la semana 20 de la gestación con o sin fetos malformados.

Se elaboró historia clínica, se excluyeron factores de riesgo anatómico, endocrino, inmunológico, infeccioso y de enfermedades estigmáticas maternas. Se indicó estudio citogenético en la pareja en linfocitos de sangre venosa periférica los cuales se cultivan y se procesan para estudio citogenético habitual con bandas "GTG" (Giemsa-Tripsina-Giemsa) y se analizó el número y estructura cromosómica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La pérdida gestacional recurrente, es un gran problema de salud que genera impacto económico, psicológico, familiar y médico que en la mayoría de los casos no se tiene evidencia del origen de esta.

Del 2 al 14 % parejas con pérdidas gestacionales recurrentes presentan alteración citogenética balanceada. El amplio rango de registros se debe a estudios muy heterogéneos pero que de alguna manera son la base para determinar esta causa en la población manejada en el Instituto Nacional de Perinatología y así poder brindar los apoyos multidisciplinarios y utilizar los recursos e infraestructura que el Instituto ofrece con la Reproducción asistida.

JUSTIFICACION.

La pérdida gestacional recurrente temprana con o sin feto con malformación es una de las entidades a las que se enfrenta el gineco-obstetra en nuestra institución por lo cual es necesario obtener información fundamental citogenética en el programa de atención a la pareja para determinar la etiología en este caso citogenética ya que en la mayoría de las ocasiones el estudio sobre el espécimen biológico de la pérdida no es exitoso debido a las condiciones celulares.

Se reporta de un 2- 4% alteraciones citogenéticas en parejas con pérdidas gestacionales recurrentes.

OBJETIVOS

Identificar alteraciones cromosómicas (citogenéticas) en padres con pérdidas gestacionales tempranas recurrentes.

Analizar las alteraciones citogenéticas parentales y orientar y asesorar sobre los riesgos reproductivos específicos y apoyar en caso necesario el proyecto reproductivo con técnicas de reproducción asistida, que reduzcan o eliminen el riesgo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

Las alteraciones citogenéticas parentales son causa directa de la generación de gametos desbalanceados capaces de asociarse a pérdidas gestacionales tempranas recurrentes y/o a productos con defectos congénitos.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

TIPO DE INVESTIGACION. Básico-Clinica

OBSERVACIONAL ESTUDIO TRANSVERSAL

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

DESCRIPTIVO- TRANSVERSAL-RETROSPECTIVO-PROSPECTIVO

METODOLOGIA.

LUGAR Y DURACIÓN

Instituto Nacional de Perinatología

1º. Enero de 1998 al 31º.diciembre 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

UNIVERSO, UNIDADES DE OBSERVACION, METODOS DE MUESTREO, Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Pacientes con pérdida gestacional recurrente temprana (2 o mas) con o sin productos con defectos congénitos de la clínica de Riesgo Pregestacional, de la Clínica de Genética de la Reproducción y de la consulta de Esterilidad, durante el periodo de Enero del 1998 a Diciembre del 2002.

Metodo de Muestreo : No probabilístico de casos consecutivos

CRITERIOS DE INCLUSION.

Pacientes del INPer con dos o más pérdidas gestacionales tempranas espontáneas con o sin producto con defectos congénitos de causa no explicable.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con menos de dos pérdidas gestacionales .

Pacientes con dos o más pérdidas gestacionales tempranas recurrentes que se les haya determinado causa extrínseca como:

Anomalias uterinas

Alteraciones endocrinas

Síndrome de Ovario Poliquístico

Infecciones (Listeria, Toxoplasma etc.)

Alteraciones de la coagulación o trombofílicas

Alteraciones Inmunológicas (antifosfolípidos, antitiroideos
antinucleares)

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que cumplan los criterios de inclusión pero que no acepten
participar en el estudio

Pacientes que el estudio citogenético no tenga éxito y no sea posible
repetirlo.

VARIABLES EN ESTUDIO.

Variable dependiente Pacientes con Pérdida gestacional temprana
recurrente y espontánea

Variable Independiente Alteración Citogenética parental

Nivel de Medición Ausente o Presente

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RECOLECCION DE DATOS.

La captura de las paciente fué a través de la consulta de Riesgo Pregestacional, Esterilidad y Genética de la Reproducción, y revisión de expedientes de estudio citogenético realizado a partir del 1º. enero de 1998 y hasta el 31 de diciembre del 2002. Se les investigó factores de riesgo para PGRT y se descartaron alteraciones anatómicas, endocrinas, inmunológicas e infecciosas para solicitar el estudio citogenético en linfocitos de sangre venosa periférica con técnica habitual y bandas GTG o C si lo amerita en los casos de inversiones pericéntricas.

Se llevó un expediente paralelo al del instituto para cotejar resultados.

El estudio citogenético se llevó a cabo en linfocitos de sangre venosa periférica con técnica de cultivo habitual a 72Hrs. en medio de cultivo suplementado con suero fetal y fitohemaglutinina para el crecimiento y división celular para posteriormente cosechar y teñir con Giemsa-Tripsina-Giemsa por bandas GTG, se analiza un mínimo de 15 mitosis por paciente de dos o más cultivos primarios para determinar los casos de mosaicismo y se interpretó al microscopio a 100X (aumentos) y se registró en una libreta. Ante un caso positivo se reúne el comité de análisis del departamento de genética para determinar los riesgos y proporcionar asesoramiento a la pareja sobre los riesgos inherentes al portador de la alteración y se le apoya si así es necesario con el departamento de reproducción asistida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ASPECTOS ETICOS.

Investigación con riesgo mínimo.

RESULTADOS.

El presente estudio se inicia en enero del 2002 siendo un estudio prospectivo-retrospectivo en parejas, pacientes del Instituto Nacional de Perinatología, capturadas en la consulta de Riesgo Pregestacional y Genética de la reproducción que presentan pérdida gestacional temprana (2 o más pérdidas). El estudio incluye la revisión, análisis y captura de la información de los expedientes clínicos y el registro y seguimiento en el último año de las pacientes que fueron enviadas a estudio al departamento de genética. El universo de estudio incluye las parejas de enero de 1998 a diciembre del 2002, cinco años, con un total de 406 parejas que cumplieron con los criterios de inclusión, los casos analizados por año se reportan en la Tabla 1.

Año	Parejas	Estudios	Estudios	Estudios
		indicados	realizados	no-realizados
1998	53	106	103	3
1999	67	134	126	8
2000	59	118	115	3
2001	107	214	106	8
2002	120	240	226	14
Total	406	812	776	36

TABLA 1.

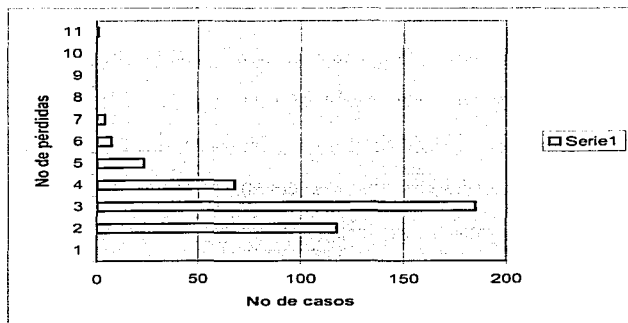
Las parejas a las cuales se les indica el estudio citogenético han presentado dos o más pérdidas tempranas de la gestación, siendo en total 406. Al ser un estudio de pareja el número de solicitudes para el estudio citogenético es el doble 812 estudios, de los cuales, solo pudieron realizarse 776 por no presentarse al estudio especialmente el varón, argumentando tener otros hijos, no tener tiempo o bien por separación de la pareja ante el evento del fracaso reproductivo con su pareja.

Los criterios de inclusión permiten el estudio y registro de parejas con dos o más pérdidas tempranas (primero y segundo trimestre), a las cuales se les realiza programa de abordaje que consta de estudios que excluyen; factores

inmunológicos, anatómicos, infecciosos y endocrinos. Como son, anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, USG ginecológico, histerosalpingografía, prueba de dilatadores, glicemia sérica, pruebas de funcionamiento tiroideo, perfil TORCH, clamidia, micoplasma y ureaplasma; los cuales se reportan dentro de lo normal, por lo cual se solicita valoración clínica por Genética de la reproducción que incluye el estudio citogenético en ambos, con técnica habitual, con bandas "GTG" en linfocitos de sangre venosa periférica, con un análisis a 100X (Inmersión) en un mínimo de 15 metafases, con 400-450 bandas.

Todas las parejas estudiadas son mestizas mexicanas sin seguridad social, de clase socioeconómica media-baja, con edad promedio de 29 años, (mínima 19 a. y máxima 39 a.) para las mujeres y para los varones, edad promedio 31 a. con una (mínima de 21 a. y máxima de 59 a.)

En la gráfica 1 se señalan el número de casos en relación al número de pérdidas, donde predominan 3 pérdidas con 185 casos, que corresponden al 45.5% seguida de dos pérdidas con 118 casos que corresponde al 29%, cuatro pérdidas 68 casos el 16.7 %, cinco pérdidas 23 casos el 5.6%, con seis pérdidas 7 casos 1.7 %, con siete pérdidas 4 casos 0.98 % y un caso excepcional con 11 pérdidas tempranas .



GRAFICA 1.

De las 406 parejas se realizan un total de 776 estudios, de los cuales se reportan en mujeres 381 estudios, y en hombres 356, del total 776/747 el 94.97% el resultado citogenético con bandas GTG es normal para ambos sexos y el 5.02% es anormal, de 776/29.

Del total de estudios realizados 776, 39 de ellos son anormales, lo cual corresponde al 5.02%.

El análisis de las alteraciones citogenéticas por sexo es la siguiente. Tabla 2, donde 25/381 estudios en mujeres corresponde a un 6.06 % comparativamente con los varones donde se identificaron 14/356 siendo el 3.78 % esta diferencia en el análisis es debido a que se separan los datos por sexo .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Estudios	Normales	%Normales	Anormales	% Anormales
Mujeres	381	93.84	25	6.16
Hombres	356	96.12	14	3.78
Total	776		39	

TABLA 2

Los hallazgos citogenéticos anormales en mujeres se reportan en la tabla No 3 en donde 12/25 son mosaicos de sexocromosomas, 7/25 translocaciones recíprocas balanceadas 4/25 translocaciones robertsonianas y 2/25 inversión pericéntrica del cromosoma 9. En los varones el número total de alteraciones citogenéticas fueron de 14/356 que equivale al 3.78% , los hallazgos citogenéticos en varones se presentan en el cuadro 1. Donde se reportan de 1/14 mosaico bajo de trisomía 21, 3/14 translocaciones recíprocas balanceadas, 2/14 translocaciones robertsonianas, 1/14 mosaico de sexocromosomas, 6/14 con inversión pericéntrica del cromosoma 9, y 1/14 inversión pericéntrica del cromosoma 4.

HALLAZGOS CITOGENETICOS EN MUJERES CON PGR

1.- mos 45,X/46,XX./47,XXX.	13.- 46,XX,t(4;6)(q35;q15)
2.- mos 46,XX/47,XXX.	14.- 46,XX,t(1;3)(qter:qter)
3.- mos 45,X/46,XX.	15.- 46,XX,t(8;10)(q13;q11.2)
4.- mos 46,XX./47,XXY/48,XXXX.	16.- 46,XX,t(3;12)(q27;q13)
5.- mos 45,X/46,XX./47,XXX.	17.- 46,XX,t(4;6)(p10;p10)
6.- mos 45,X/46,XX.	18.- 46,XX,t(10;21)(q24;q22.3)
7.- mos 45,X./47,XXX/46,XX.	19.- 46,XX,t(7;10)(q32;q22)
8.- mos 45,X./46,XX./47,XXX.	20.- 45,XX,rob (13;14)(q10;q10)
9.- mos 46,XX/47,XXX.	21.- 45,XX,rob (13;14)(q10;q10)
10.-mos 45,X/46,XX/47,XXX.	22.- 45,XX,rob (13;14)(q10;q10)
11.-mos 45,X/46,XX.	23.- 45,XX,rob (13;14)(q10;q10)
12.-mos 45,X/46,XX.	24.- 46,XX,inv 9 (p11;q13)
	25.- 46,XX,inv 9 (p11;p13)

En los hallazgos citogenéticos con alteración en el cariotipo en varones, 14 casos, predomina la inversión pericéntrica del cromosoma 9 con cinco casos 35.71%, un caso de inversión pericéntrica del 4, 7.14%, cuatro casos 28.57% con translocación recíproca balanceada, dos casos con translocación robersoniana 14.28 %, un caso con mosaicismo de sexocromosomas 7.14% y un caso de mosaicismo de autosoma 7.14%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HALLAZGOS CITOGENETICOS EN VARONES CON PGR

- 1.- mos 46,XY./ 47,XY,+21.
- 2.- mos 46,XY./ 47,XYX.
- 3.- 46,XY,inv 9 (p11;p13).
- 4.- 46,XY,inv 9 (p11;p13).
- 5.- 46,XY,inv 9 (p11;p13).
- 6.- 46,XY,inv 9 (p11;p13).
- 7.- 46,XY,inv 9 (p11;p13).
- 8.- 46,XY,inv 4 (p11;p25).
- 9.- 46,XY,t (4;6)(p15:p25).
- 10.- 46,XY,t(12;22)(q10:q10)
- 11.- 46,XY,t(5;14)(q33;q13)
- 12.- 46,XY,t(11;13)q23:q21)
- 13.- 45,XY,rob(13:14).
- 14.- 45,XY,rob(14;15).

La consanguinidad se reporta solo en dos casos de primos segundos.

En los reportes del estudio histopatológico de las perdidas se reportan veinte casos de fetos con defectos congénitos múltiples, el 4.9% aunque cabe señalar que las parejas relacionadas con este evento adverso solo en tres casos se

presenta alteración cromosómica siendo el caso de un varón con translocación recíproca balanceada 46,XY,t(4;6)(p15.2;p25), una mujer con mosaicismo de sexocromosomas 45,X./46,XX. y una mujer con inversión pericéntrica del cromosoma 9, 46,XX,inv 9 (p11;q13). El resto de los casos 17 de ellos las parejas no presentaron alteraciones cromosómicas en relación a los fetos con defectos congénitos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

El aborto se considera la pérdida de la gestación antes de la semana 20 de la gestación y con peso menor a 500gr. Es importante establecer las características clínicas y fisiopatológicas de la pérdida de la gestación ya que la etiología puede diferir en forma importante en cada caso. La mayoría de las pérdidas tempranas se presentan antes de la semana 12 de la gestación donde 40-50% presentan un 12 Y 20 semanas de la gestación, con menor frecuencia de alteraciones citogenéticas.

Es fundamental registrar las características o categorías del aborto, con el objeto de identificar el proceso fisiopatológico 1:

- a) con o sin embrión
- b) saco roto o completo
- c) grado de integridad vital con o sin circulación adecuada.
- d) Y tiempo de desarrollo

Este estudio tiene el propósito de orientar al médico gineco-obstetra en relación al abordaje genético de las parejas con pérdidas de la gestación temprana espontánea recurrente versus cuando ocurre en un primer proyecto o evento reproductivo, o cuando se presenta después de tener uno o varios hijos sanos. Generalmente no se indica estudio genético, ya que se genera una explicación basada en factores no genéticos o bien asociados a la edad materna con riesgo

natural de aneuploidía. Sin embargo, la mayoría de los casos es por el costo aparentemente elevado del estudio, o bien no tener la posibilidad de llevar a cabo el estudio dentro de su institución o zona de trabajo. Cuando se lleva a cabo un hallazgo citogenético anormal en el tejido del aborto ya sea en trofoblasto o en el tejido embrionario se obtiene una explicación y con ello es posible calcular el riesgo de recurrencia según el hallazgo, ya sea trisomías, monosomías o triploidias generalmente numéricas y regulares (o sea en todas las células estudiadas). La explicación se basa en la vulnerabilidad del embarazo humano y la extremada ineficiencia de la gametogénesis tanto masculina como femenina, lo cual genera con alta frecuencia errores meióticos, con la consecuencia de alteraciones cromosómicas regulares. El promedio de aneuploidias no se ha podido estimar realmente, debido a que muchos tejidos estudiados no presentan crecimiento in vitro o no se rescata tejido embrionario para su estudio citogenético presentándose un error de cultivo con células maternas. La aneuploidia en los gametos (disómicos o nulisómicos) con un cromosoma de más o de menos en condición haploide, genera embriones aneuploides . Un gameto diploide, fertilizado por otro haploide genera un producto triploide, como puede ser la mola hidatidiforme parcial, o la tercera causa de aborto espontáneo cromosómico. Es también común encontrar mosaicismo cromosómico un evento que se genera en etapa poscigótica o sea, durante la segmentación del cigoto, ubicando el error en la mitosis del embrión³. El grado de mosaicismo depende del momento del desarrollo en que se presente el error en la disyunción mitótica, es así el alto o bajo

mosaicismo donde el primero puede ser la causa de la pérdida. Cabe señalar que se puede presentar mosaicismo confinado al tejido trofoblástico dando lugar a pérdidas tardías u obitos en etapas tardías por insuficiencia placentaria 1.

Es importante señalar que los estudios citogenéticos llevados a cabo en abortos o perdidas tempranas de la gestación en forma espontánea presentan en cerca del 50% una alteración cromosómica incompatible con el desarrollo y este se pierde. Entre las alteraciones mas frecuentes se encuentra en primer lugar las trisomías autosómicas, (47,XX o XY,+16), en segundo lugar la monosomía del X (45,X.)y en tercer lugar la triploidia (69,XXX o XXV). Sin embargo, es necesario ubicarnos en los errores espontáneos y frecuentes de la gametogénesis es por ello que se

cuestiona la eficiencia de la gametogénesis es humano especialmente en la mujer con edad avanzada.

El presente estudio tiene como objetivo, determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en las parejas como factor de riesgo de pérdidas gestacionales recurrentes con o sin fetos malformados.

Numerosos estudios indican 1:500 individuos es portador de un rearrreglo cromosómico balanceado, lo cual genera un riesgo intrínseco para el no éxito reproductivo en forma repetitiva. Al evidenciar una pérdida debido a padre o madre portador de un rearrreglo cromosómico, es necesario determinar los siguientes parámetros par calcular los riesgos.

- a) Determinar los cromosomas involucrados cuando se trata de una translocación recíproca balanceada, autosoma-autosoma, autosoma-sexocromosoma, así como el brazo involucrado ("p" o "q"), sitios de ruptura.
- b) Determinar los cromosomas involucrados cuando se trata de una translocación robersoniana.
- c) Determinar las posibilidades de segregación de los cromosomas durante la gametogénesis y la posibilidad de balance o desbalance cromosómico.
- d) Determinar el sexo del portador, cuyo riesgo varía en forma substancial, y el caso de los mosaicismos de sexocromosomas.
- e) Determinar la posición de la alteración estructural en especial las inversiones de autosomas 1-4,

Las parejas que presentan una o dos pérdidas consecutivas, como lo hemos mencionado, no son enviadas con el genetista o bien se les indica un estudio citogenético, sin embargo, esto es lo más apropiado. El gineco-obstetra generalmente calcula el riesgo general para la pérdida que es del 15 % de todos los embarazos.

Los resultados del estudio, 5.02% de alteraciones cromosómicas en parejas con PGRT es muy similar a lo reportado por la literatura. Encontrando el doble de casos en la mujer en relación con el varón 6.06%/3.78%.

El análisis citogenético en las mujeres reporta 25 casos de los cuales 12 (48.0%) de ellos son mosaicismos de sexocromosomas, comparativamente con los varones donde un solo caso de mosaicismo de sexocromosomas (46,XY/47XYY) y otro caso de mosaicismo autosómico (45,XY/46,XY,+21). Es importante señalar que el estudio es en linfocitos y la posibilidad de presentar mosaicismo germinal es posible aunque no seguro, cuando esta se presenta en gónada se dan dos factores: generando gametos anormales por el efecto intercromosómico durante la disyunción y/o insuficiencia gonadal endocrina. En los doce casos reportados el mosaicismo de sexocromosómico es bajo en el conteo celular, predominando la línea celular normal. El mosaicismo no se representa generalmente en el fenotipo, pero implica un riesgo para errores de la disyunción en células somáticas v/o germinales 3. Cualquier asociación de riesgo para una pérdida o hijo con alteración es incierta por lo cual no se le limita a dichos pacientes la reproducción y se les ofrece vigilancia y diagnóstico prenatal a la vez que monitoreo fetal.

En 7/25 (28%) de las

mujeres se identifica una translocación recíproca

balanceada autosoma-autosoma y 4/14 (28.57%) en los varones (cuadros). En estos casos se indica el estudio familiar debido a la posibilidad de no ser el único integrante portador, y no de novo lo que traduce riesgo familiar. El intercambio de material genético entre cromosomas no-homólogos posterior a una ruptura y

unión, genera cromosomas mixtos esperando que en todos los casos no se presente micropérdida de segmento cromosómico, ya que esto traería consigo alteraciones fenotípicas, aunque es un evento poco frecuente.

El comportamiento de los cromosomas en estos casos es especial y se estudia durante la meiosis durante el paquiteno subfase, donde se unen los homólogos para llevar a cabo el crossing-over. Normalmente son dos homólogos los que llevan a cabo dicho evento y en el caso de las translocaciones recíprocas se alinean cuatro cromosomas generando una estrella denominada de paquiteno. De ahí que, se determine la posibilidad de segregación que puede ser: Alternas, Adyacente 1, Adyacente 2, 3: 1 y 4:0. La posibilidad de una u otra es al azar y espontánea generando gametos normales, portadores balanceados, y no balanceados.

El poder predecir la segregación que se presente, puede depender de los segmentos translocados si son pequeños la segregación generalmente es ADYACENTE 1, lo cual da lugar a fetos con defectos congénitos viables. La segregación capaz de dar lugar a gametos normales es la ALTERNAS siendo esta frecuente. Esto permite orientar a la pareja sobre los riesgos para cada embarazo. En estos casos severos y de riesgo elevado se asesora para brindar el

apoyo de la reproducción asistida 1-2.

En 4 (16%) casos de 25 en la mujer y 2 (14.2%) casos de 14 en los varones se identifica translocación robersoniana. En estas alteraciones los cromosomas involucrados son acrocéntricos de los grupos O y G (13, 14, 15, 21 Y 22) la unión se lleva a cabo por los brazos cortos "p", la forma de segregación es diferente a las translocaciones reciprocas. En laas mujeres en los cuatro casos se presenta entre el cromosoma 13;14 y en el varon 13;14 y 14;15. El alineamiento de los cromosomas durante el paquiteno de la meiosis es trivalente a diferencia de las reciprocas que es tetravalente. Las opciones de segregación son alterana y adyacente, cuando se presenta la primera se tienen gametos normales y portadores y en el caso de la adyacente se obtienen trisomias y monosomias de los cromosomas involucrados y en este caso incompatibles con la vida. Existe la posibilidad de translocaciones robersonianas de homologos por ejemplo 13;13 o 21 ;21 en estos casos todos (100%) de los gametos generaran cigotos trisómicos. Se

reporta en nuestro estudio alteraciones estructurales compatibles con inversión pericéntrica del cromosoma 9 , en las mujeres 2/25 (8%) (35.7%) y 6/14(35.7%) casos en los varones que incluye una inversión del cromosoma 4. Las inversiones pericéntricas del cromosoma No. 9 incluyen heterocromatina y los investigadores las consideran como una variante polimorfica del humano y muy frecuente en la población. Hoy por hoy no es clara la forma de asociar la inversión

del cromosoma 9 con riesgos reproductivos. . La única manera de eliminar este riesgo es llevando a cabo un estudio de la prevalencia de esta alteración en la población general, lo que nos proporciona una fuente para apoyar la presencia de riesgo o no. Lo reportado en la literatura, si bien, es una alteración estructural no aumenta el riesgo de una manera sustancial para la reproducción. No es el caso para la inversión del cromosoma No. 4 identificada en uno de los varones ya que no se reporta en la literatura como una alteración frecuente. En este caso es necesario tomar en cuenta que durante el crossing-over la compatibilidad de segmentos entre cromosomas homólogos tendrá dificultad para intercambiarse, lo cual genera una rotación que da lugar a una figura en asa que al ser;

generar cromosomas normales, portadores de la inversión, duplicación de segmento o deleción de segmento, en el caso del varón el riesgo es menor comparado con la meiosis femenina ya que las células resultantes son diferentes.

En los últimos diez años los avances científicos y tecnológicos en el área de la genética y citogenética permite en la actualidad utilizar herramientas de estudio para evidenciar una causa cromosómica relacionada con la PGRT. El tomar un programa de estudio de la pareja que enfrenta un evento no exitoso de la reproducción es fundamental. El encontrar una evidencia de alto riesgo

cromosómico permitirá tomar alternativas de la reproducción, que mejora las perspectivas en razón del bienestar de la pareja 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cabe señalar que el estudio del tejido embrionario y/o trofoblástico de una pérdida implica la viabilidad y vitalidad de las células que serán llevadas a cultivar. Cuando la decisión de interrumpir la gestación es diferida a una o dos semanas, para asegurar la falta de vitalidad embrio-fetal y/o esperar la eliminación espontánea del tejido, es de esperar poco éxito de mostrar una evidencia cromosómica.

Dentro de las herramientas actuales la citogenética molecular por fluorescencia por hibridación in situ FISH nos permite identificar alteraciones cromosómicas en núcleos de interfase, siempre y cuando sea conocida la alteración que presenta uno de los padres.

CONCLUSIONES

Se estudian 406 parejas donde se indican 812 estudios realizándose 776.

Se reportan estudios citogenéticos con bandas GTG en mujeres 381 estudios y 356 en varones.

La edad promedio de las mujeres es de 29 años \pm 10a y en los varones 31 años \pm 10 años.

El 46% de las parejas presentaron tres pérdidas gestaciones tempranas, con un mínimo de dos y máximo de 11 eventos en la población de estudio.

Se identifica alteración cromosómica en 39/776 casos, divididos en 25/381 en mujeres y 14/356 en varones.

En las mujeres el mosaicismo de sexocromosomas

12/25 (48%) es la

alteración mas frecuente siguiendo las translocaciones reciprocas

balanceadas

autosoma-autosoma

7/25

28%),

translocaciones

robersonianas 4/25 (16%), inversión del cromosoma 9 2/25 (8%). En

cambio en varones la inversión del cromosoma 9 predomina con 5/14 (

35.51 %), una inversión del cromosoma numero 4 (7.14%), translocaciones

reciprocas balanceadas autosoma-autosoma 4/14 (28.57%), 2/14 (

14.28%) casos con translocacion robersóniana, 1/14 (7.14%) de

mosaicismo de sexocromosomas y 1/14 (7.14%) mosaicismo de autosoma.

.El 5.02 % de la población de estudio presenta alteración cromosómica,

frecuencia similar a lo reportado en la literatyr del 2-14%.

En el caso de la mujer. los hallazgos son del 6.06% 25/381 Y en los varones

3.78% 14/356.

Es fundamental el asesoramiento genético de riesgo de recurrencia en

eventos reproductivos, en razón de la segregación meiotica de la alteración,

en base al sexo del portador, sitio de ruptura y cromosomas involucrados .

Es importante crear un programa de estudio citogenético en las parejas de

PGRT, cuando no existen evidencias en los tejidos trofo-embriónicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. ACOG, Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG Practice Bulletin; 2001:24:1-11.
2. Arteaga M, Garcia-Pelaez I, Cornejo LR, Chavira S, Saavedra D. Fetal dysmorphism in spontaneous abortions in Mexican population. Int J Gynaecol Obstet 2001;73(2):131-40.
3. Baez-Reyes M del Rocío, Mayen-Molina DG MC, Zavaleta-Abreu MJ Biol., García-Cavazos RJ MC. Alteraciones de los sexocromosomas y su relación con los trastornos de la reproducción. Gin y Obstet de México 1998;66:367-370.
4. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. Hum Reprod 1994;9:1328-32.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimestre miscarriage. Hum Reprod 1997;2:387-89.
6. Cowchock FS, Gibas Z and Jackson LG. Chromosome errors as a cause of spontaneous abortion: the relative importance of maternal age and obstetric history. Fertility and Sterility 1993; 59: 1011-1014.
7. Font GE, González FA, Solaris M. Early Pregnancy Loss Definition: Sporadic an Recurrent. 5th World Congress of Perinatol Medicine 2001. Barcelona, Spain. Sept 23-27;271-281.
8. Gardner R.J. M., Sutherland GR. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 1989. Ed. Oxford University Press Cap. 2,3,4. P 29-175.
9. Goddijn MD, Leschot NJ MD. Genetic aspects of miscarriage. Bailliere's Clinical Obstet and Gynaecol 2000;14(5):855-65

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Griffin DK, Millie EA et al. Cytogenetic Analysis of Spontaneous Abortions: Comparison of Techniques and Assessment of the Incidence of Confined Placental Mosaicism. Am J of Medical Genetics 1997. 72:297-301.
11. Harger JH, Archer DF, Marchese SG, Muracca-Clemens M, Garver KL. Etiology of recurrent pregnancy losses an outcome of subsequent pregnancies. Obstet Gynecol 1983;6:574-581 (level II-3).
12. Hercht F Hercht BK, Berger CS., Aneuploidy in recurrent spontaneous aborters: The tendency O parental nondisciuncion. Clinic. Genet. 26 43-45 1984
13. Hercht F. Patil SR. Interchromosomal effects in man. Clin. Genet 12: 189-190. 1997.
14. Pellicer A, Rubios C, Vidal F et al. In vitro fertilization plus preimplantation genetic diagnosis in patients with recurrent miscarriage: an anlysis of

chromosome abnormalities in human preimplantation embryos. *Fertility and Sterility* 1999;57: 1211-20.

15. Regan L MD, Raj Rai MD. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2000;14(5):839-854.

16. Stirrat GM. Recurrent miscarriage I: definition and epidemiology. *Lancet* 1990; 336:673-75.

17. Tho Sandra PT, McDonough PG MD. Genetics of fetal Wastage, sporadic, and recurrent abortion. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America* 1994;5(1):157-76.

18. Wolf GC and Horger EO. Indications for examination of spontaneous abortion specimens: a reassessment. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995; 173:1364-68.

19. Young I.D. Introduction to Risk Calculation in Genetic Counselling. 1991. Ed. Oxford University Press. Cap. 2, pp 7-30.