

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CLINICA DE REPRODUCCIÓN & GENÉTICA AGN&ASOC
HOSPITAL ÁNGELES PEDREGAL

UTILIDAD CLINICA DEL CARIOTIPO EN LAS PERDIDAS GESTACIONALES
DEL PRIMER TRIMESTRE (Comparación cromosómica entre saco
anembriónico y huevo muerto retenido).

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A :

DR. RADAMÉS RIVAS-LÓPEZ

TUTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO GUTIERREZ NÁJAR
DRA. MABEL CERRILLO HINOJOSA



MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE DE 2005

m352304



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

CLINICA DE REPRODUCCIÓN & GENÉTICA AGN&ASOC

HOSPITAL ÁNGELES PEDREGAL

UTILIDAD CLINICA DEL CARIOTIPO EN LAS PERDIDAS GESTACIONALES

DEL PRIMER TRIMESTRE (Comparación cromosómica entre saco

anembriónico y huevo muerto retenido).

RESPONSABLE DEL PROYECTO: DR. RADAMÉS RIVAS-LÓPEZ

TUTOR DE TESIS: DR. ALFONSO GUTIERRÉZ NÁJAR

DRA. MABEL CERRILLO HINOJOSA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

CLINICA DE REPRODUCCIÓN & GENÉTICA AGN&ASOC.

HOSPITAL ÁNGELES PEDREGAL

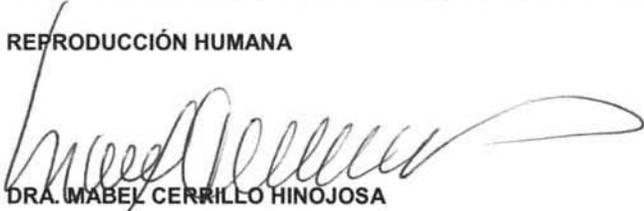



DR. ALFONSO GUTIÉRREZ NAJAR

DIRECTOR GENERAL CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA

HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

POFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

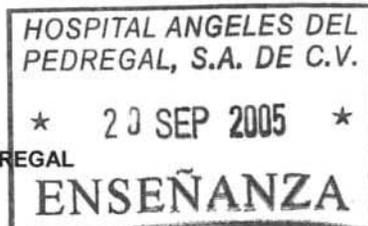

DRA. MABEL CERRILLO HINOJOSA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN Y
GENÉTICA

HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL

DR. RAFAEL GUTIÉRREZ CARREÑO

JEFE DE ENSEÑANZA HOSPITAL ÁNGELES DEL PEDREGAL



DR. JOSÉ RAYMUNDO PINEDA PALOMAR

MÉDICO ESPECIALISTA EN SALUD PÚBLICA Y EPIDEMIOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE EPIDEMIOLOGÍA

HOSPITAL ÁNGELES DEL PERDREGAL

A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and lines, positioned to the right of the printed text.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

CLINICA DE REPRODUCCIÓN & GENÉTICA AGN&ASOC.

HOSPITAL ÁNGELES PEDREGAL

TESIS QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

DR. RADAMÉS RIVAS-LÓPEZ

MÉXICO D.F.

SEPTIEMBRE DE 2005

INDICE

1. ANTECEDENTES.....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
3. OBJETIVO GENERAL.....	7
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
5. DISEÑO Y DURACIÓN.....	8
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
7. RESULTADOS.....	10
8. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	16
9. DISCUSIÓN.....	20
10. CONCLUSIONES.....	24
11. BIBLIOGRAFIA.....	25

ANTECEDENTES

La pérdida gestacional es fuente de preocupación importante tanto para el médico como para la pareja que lo padece.

El embarazo generalmente no se diagnostica clínicamente hasta que sobrepasa las 5 semanas de gestación, por lo que un buen número de pérdidas no son reconocidas clínicamente; se estima que alrededor del 10 al 15% de las pérdidas gestacionales se presentan durante el primer trimestre (1).

La frecuencia global de alteraciones cromosómicas en abortos espontáneos es al menos del 50%, las cuales son muy diferentes a las que se observan en recién nacidos vivos (1).

Cerca del 80% de los abortos espontáneos ocurren antes de la 12 semana y algunos autores les llaman "abortos tempranos". El resto se producen después de la semana 13 y se les llama "abortos tardíos". Esta clasificación presenta cierta utilidad clínica ya que la mayoría de estos abortos tempranos corresponden a un embarazo anembriónico o bien a un huevo muerto retenido, mientras que casi todos los abortos con feto ocurren en el segundo trimestre. (2)

Un embarazo anembriónico es aquel cuadro en el que el desarrollo del feto no es visible mediante la ecografía y además no existe tejido fetal al realizar un examen histológico del producto de la concepción (2).

Recibe el nombre de huevo muerto retenido a la pérdida del embarazo en la

Cual una vez muerto el cigoto in útero, por diversas razones no es expulsado al exterior. En este caso el desarrollo del feto sí se logra ver en un inicio a través de la ecografía y se encuentra tejido fetal al hacer un examen histológico. A esta forma clínica de pérdida gestacional se le conoce también con el nombre de aborto diferido; es decir, que el útero aún no ha empezado a contraerse y el cérvix no se ha dilatado para expulsar el huevo muerto que está en su interior (2).

Fig.1. HUEVO MUERTO RETENIDO

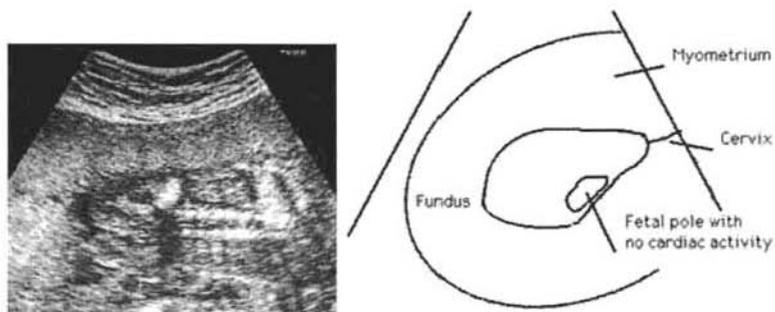
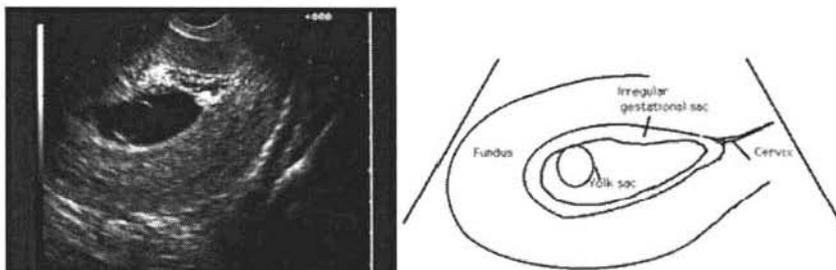


Fig.2. SACO ANEMBRIÓNICO



En la actualidad se ha podido comprobar que la causa principal del fracaso en la implantación en humanos después de la fertilización tanto *in vivo* como *in vitro* es la alta incidencia de alteraciones cromosómicas. Informes citogenéticos tanto de abortos espontáneos como de aquellos obtenidos de embriones preimplantados sugieren que los errores en meiosis provocan aneuploidias en el 25 % de los embarazos. (3).

La génesis de las alteraciones cromosómicas pueden presentarse en tres etapas fundamentalmente: gameto génesis, fertilización y embriogénesis.

El proceso de gameto génesis en humanos varía considerablemente entre ambos sexos, en el varón cada célula que entra en meiosis produce 4 espermatozoides, el proceso es continuo y con duración de 64 días.

En contraste la mujer nace con todas sus oogonias y no se desarrollan más después del nacimiento. Además una vez terminado la totalidad de las oogonias se presenta la menopausia y la mujer permanece infértil.

En la fertilización se presentan con frecuencia las trisomías estimándose en un 1% de los embarazos. Aproximadamente las dos terceras partes de todas las triploidias son debidas a dispermia, el resto son causadas por un fracaso al expulsar el primero o más frecuentemente el segundo cuerpo polar (4).

Respecto a la etapa de embriogénesis con el advenimiento de la fertilización in vitro ha permitido el estudio de etapas tempranas de embriones humanos.

Muchos estudios emplean de manera rutinaria el análisis del cariotipo en embriones humanos preimplantados, encontrando que en etapa de clivaje existe una alta frecuencia de alteraciones cromosómicas (5).

Mayores avances han conducido al desarrollo de un diagnóstico genético preimplantación, actualmente es posible remover una o dos células del embrión para análisis molecular durante la etapa de interfase con hibridación in situ fluorescente (FISH) útil para la detección de mosaicismo y aneuploidias embrionarias, siendo esta técnica de elección para determinación del sexo en forma oportuna y evitar enfermedades ligadas al cromosoma X. (6)

Algunos estudios han encontrado que la alteración cromosómica más frecuente en el embarazo anembriónico es la trisomía simple (7) y que esta se

correlaciona con el diámetro inicial del saco gestacional, el cual se encuentra por debajo del percentil 50 en la mayoría de los casos.

Por otro lado en el 62% de los abortos con embrión los cariotipos que se asociaron a un tamaño reducido del saco gestacional fueron triploidias, trisomias y la presencia de cuerpos satélites en el cromosoma 22 (8).

En estudios realizados con el contenido nuclear de embarazos anembrionicos, se ha encontrado una cantidad muy disminuida de DNA en las muestras analizadas, lo que indica que la embriogénesis alterada junto con aberraciones cromosómicas graves juegan un papel determinante en la etiología del embarazo anembrionico (9).

Respecto al estudio citogenética del embarazo con huevo muerto retenido, se han encontrado que las alteraciones más frecuentes son las trisomías autosómicas (21, 22 y 16), le siguen las asociaciones de trisomías dobles con líneas mosaico (10). Cuando el análisis citogenética se combina con la embrioscopia previa a la evacuación uterina, es posible observar la combinación de múltiples defectos del desarrollo en el concepto estudiado y relacionarlo con el cariotipo que presente (11).

Una de las explicaciones causales de la alta tasa de alteraciones cromosómicas en embriones humanos es que por la incidencia y el tipo de mosaicismo que se ha observado en forma consistente en embriones humanos

en etapa de clivaje es totalmente diferente a lo observado en cultivo de células somáticas. En cultivo estas células embrionarias semejan tumores celulares en términos de inestabilidad cromosómica lo que es probable que los "check-points" del ciclo celular normal no están operando durante la etapa de clivaje(12).

Nosotros pensamos que la diferencia entre los dos tipos de fenotipos clínicos antes mencionados es fundamental, ya que la falta de desarrollo de las estructuras fetales como lo es en el embarazo anembriónico probablemente define una clase de abortos de origen genético. Por el contrario la interrupción temprana de la vida fetal en el caso del huevo muerto retenido podría ser más un problema complejo de etiología multifactorial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Ante las perspectivas de una población con tasas de crecimiento no reguladas y que difieren de una población a otra, existe la tragedia de parejas que no llegan a procrear ningún hijo y sobre todo aquellas que después de programar la fecundación se enfrentan a la pérdida del producto de la concepción, en ocasiones en forma repetida.

Usualmente el aborto espontáneo puede presentarse entre el 6.5 y 21% de los embarazos, esto puede variar de una población a otra y no es debido a una sola causa; puede haber varios factores relacionados entre sí, en ocasiones difíciles de verificar; en general se considera como causa de aborto factores atribuibles al feto como alteraciones cromosómicas, anomalías en la implantación del huevo, anomalías del cordón etc. Factores atribuibles a la madre, así como factores ambientales

El avance de la tecnología y las técnicas de análisis citogenético nos ha permitido establecer la etiología de la gran parte de los abortos que anteriormente se consideraban como de causa desconocida; no se deberán olvidar las demás causas de aborto las cuales pudieron haber sido anticipadas y así evitar aquellas pérdidas reproductivas potencialmente previsibles.

El contar con el análisis citogenético de las pérdidas gestacionales nos permitirá orientar a la pareja que acude a una clínica de reproducción, de manera más certera sobre las posibilidades de lograr un próximo embarazo a término.

El costo económico, físico y emocional de un procedimiento de reproducción asistida es muy elevado de modo que si desde un principio contamos con el cariotipo de una pérdida gestacional nos permitirá avanzar enormemente sobre el futuro reproductivo de nuestros pacientes.

Así mismo al contar con información sobre el tipo de alteración cromosómica que se encuentra en ambos fenotipos clínicos de pérdidas gestacionales tempranas será de gran valor respecto al consejo que la pareja solicita al acudir a una clínica de reproducción humana, evitando así cualquier otro tipo de manejo innecesario en la pareja.

OBJETIVO GENERAL:

Estudiar la frecuencia de alteraciones cromosómicas de abortos espontáneos enviados para análisis citogenético a una clínica de reproducción asistida.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Determinar el tipo de alteración cromosómica presente en productos de aborto espontáneo, que clínicamente correspondieron a saco anembrionario (SA) y huevo muerto retenido (HMR).
2. Caracterizar las variaciones entre ambos fenotipos clínicos HMR y SA de los diferentes tipos de cromosomopatías.
3. Comparar las alteraciones cromosómicas encontradas con la edad de la paciente y correlacionar ambas características.

DISEÑO Y DURACIÓN

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico y observacional de las muestras de abortos espontáneos correspondientes a HMR y SA recibidas en el laboratorio de genética de la clínica de reproducción y genética del Hospital Ángeles del Pedregal en el periodo de enero de 1988 a diciembre de 2004.

MATERIAL Y METODOS:

Todas las pérdidas fueron productos de aborto espontáneo del primer trimestre. Se estudiaron las muestras procedentes de nuestra clínica de reproducción, así como muestras externas enviadas para estudio cromosómico.

Toda la información se obtuvo de la base de datos del archivo del servicio de genética de la clínica de Reproducción y Genética del Hospital Ángeles Pedregal

Sólo se incluyeron los casos que contaban con información como edad de la paciente, pérdida del primer trimestre, señalando si se trataba de HMR o SA y si se era una muestra externa o bien de nuestra clínica. Sólo las muestras que cumplían con estos requisitos fueron incluidas para el análisis de resultados.

Se excluyeron aquellas muestras que:

No desarrollaron crecimiento en cultivo, presentaban contaminación bacteriana, así como aquellas muestras que no presentaban la información a investigar requerida.

Los resultados obtenidos se introdujeron en una base de datos (Microsoft Excel, versión 5.0). El análisis estadístico se realizó utilizando medidas de tendencia central como promedios, moda, mediana, desviación estándar porcentajes y campana de Gauss

RESULTADOS:

Se revisaron un total de 711 expedientes, incluyendo para el análisis 703 casos que presentaban información completa y en los que el tejido recibido presentó desarrollo en cultivo.

El promedio de edad de las pacientes del grupo de HMR fue de 32.3+ 4.8 años y para el de SA fue de 32.5+4.4 años.

CUADRO 1

Total de muestras recibidas de acuerdo al fenotipo clínico HMR o SA.

1988-2004

Diagnóstico	Número de muestras	%
Huevo muerto retenido	529	75.25
Saco anembrionario	174	24.75

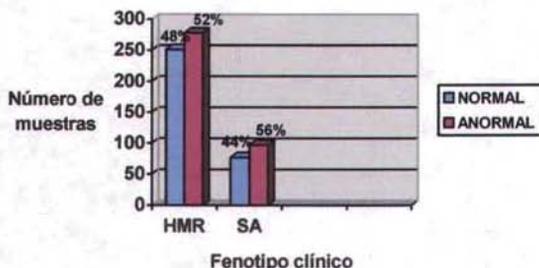
Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

El cuadro 1 representa el total de muestras recibidas en el laboratorio de genética para análisis citogenético, siendo el total de nuestra muestra 703 correspondiendo a 529 a muestras diagnosticadas como HMR y 174 como SA. De las cuales el 48% de los HMR fueron normales y 52 alterados y para los SA el 77% fueron normales y el 97 % alterados.

GRAFICO 1.

Muestras recibidas correspondientes a cada uno de los fenotipos clínicos y la presencia o no de alteración cromosómica.

1988-2004



Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

En la gráfica 1 observamos el predominio de la trisomía como principal alteración presente en ambos grupos de estudio, así mismo observamos que para el grupo de HMR el 48% de las muestra fueron normales y el 52% estaban alteradas; para el grupo de SA el 44% de las muestras fueron normales y el 56% no.

CUADRO 2

Muestras recibidas para análisis citogenética según antecedentes clínicos señalados.

1988-2004

Antecedente	Huevo muerto retenido	Saco anembrionario	Total	%
FIV	12	4	16	2.3
ICSI	11	4	15	2.1
Inducción de ovulación	3	0	3	0.42
Pérdidas recurrentes	10	7	17	2.41
Producto previo con cromosomopatía	2	1	3	0.42
Sospecha de alteración cromosómica	107	41	148	21
Sin antecedente	367	134	501	71.35

Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

En el cuadro 2 señalamos el total de muestras y su correspondiente antecedente clínico. El 71.3% no contaba con algún antecedente en particular, sin embargo el 28.65% de las muestras cuenta con algún antecedente relacionado a sospecha de una alteración cromosómica, algún tratamiento de reproducción asistida o embarazo previo con alteración cromosómica.

CUADRO 3

Distribución del tipo de cromosomopatía en relación al fenotipo clínico.

1988-2004

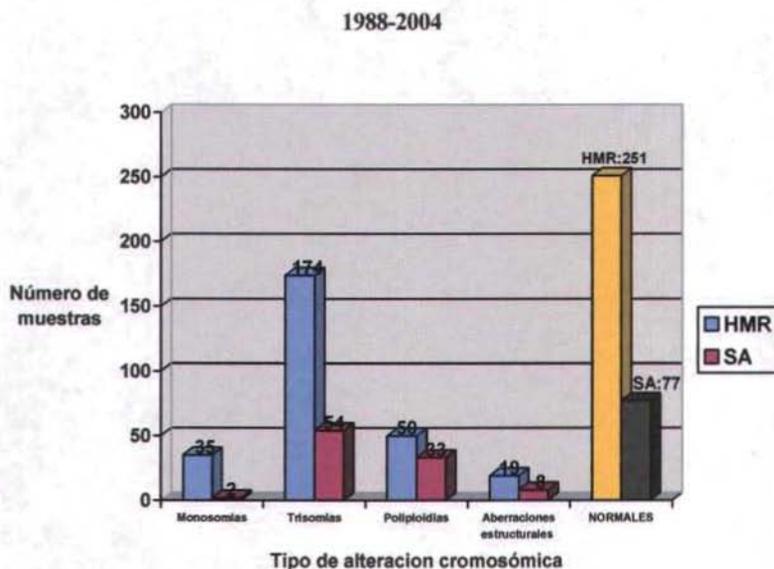
Fenotipo Clínico	Monosomía	Trisomía	Poliploidías	Aberraciones Estructurales	Normales	Total
HMR	35	174	50	19	251	529
SA	2	54	33	8	77	174

Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

En el cuadro 3 observamos que en general el 52.55% de las muestras señaladas como HMR presentaron algún tipo de alteración cromosómica, sin embargo este porcentaje fue muy similar al encontrado en SA con un 55.75%. Así mismo podemos observar el tipo de alteración cromosómica más frecuente para cada uno de los fenotipos clínicos; siendo la trisomía la predominante en ambos grupos, seguida de poliploidías y en tercer lugar las Monosomías para HMR y aberraciones estructurales para SA.

GRÁFICO 2.

Comparación entre fenotipos clínicos de acuerdo al tipo de cromosopatía presente.



Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

Dentro de los principales antecedentes de las muestras enviadas para realizar el análisis citogenético destacan algunas muestras producto de técnicas de reproducción asistida como *fertilización in Vitro* (FIV) e *inyección intracitoplásmica de espermatozoides* (ICSI)

CUADRO 4

Distribución del cariotipo anormal de las muestras según técnica de reproducción asistida

(FIV/ICSI). 1988-2004

Fenotipo Clínico	Monosomía		Trisomía		Poliploidía		Aberraciones Estructurales	
	FIV	ICSI	FIV	ICSI	FIV	ICSI	FIV	ICSI
	HMR	0	0	3	1	1	1	1
SA	0	1	3	0	1	2	0	0

Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

El cuadro 4 señala los casos que fueron estudiados como embarazos perdidos provenientes de una técnica de reproducción asistida ya sea FIV o ICSI. Así para los casos de FIV observamos que tanto para HMR como SA el tipo de alteración más frecuente fue la trisomía; sin embargo para el ICSI la más frecuente fue la poliploidía en

SA y el 50% de los HMR. Debemos señalar que el número de casos en este rubro es muy reducido por lo que debe ser tomado con reserva.

CUADRO 5

Distribución del cariotipo normal de acuerdo a sexo, tipo de técnica y fenotipo clínico

1998-2004

TIPO DE TECNICA	46 XX		46 XY	
	HMR	SA	HMR	SA
FIV	1	0	6	0
ICSI	7	1	2	0

Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

El cuadro 5 muestra la distribución en cuanto a sexo de los cariotipos normales de las muestras con antecedente de FIV/ICSI, presentándose en forma muy semejante las pérdidas normales en ambos grupos, sin embargo nuestro número de casos es reducido.

CUADRO 6.

Distribución de las alteraciones cromosómicas de acuerdo a grupos de edad de las muestras correspondientes a HMR

Cariotipo	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
Trisomía	2	10	38	58	52	14	0
Poliploidia	0	3	16	23	6	2	0
Monosomía	0	3	11	10	4	7	0
Aberraciones estructurales	0	1	8	7	3	0	0

Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

En el cuadro 6 se presenta la distribución de las alteraciones cromosómicas por grupo de edad de HMR, observando que en el grupo de 31 a 40 años se encuentra la mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas, llama la atención que específicamente en el grupo de 31 a 35 años está el mayor número de cariotipos anormales correspondientes a las dos principales alteraciones cromosómicas encontradas en las muestras de HMR.

CUADRO 7.

Distribución de las alteraciones cromosómicas de acuerdo a grupos de edad de las muestras correspondientes a SA

Cariotipo	16-20	21-25	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50
Trisomía	0	1	13	12	23	5	0
Poliploidía	1	2	13	11	3	3	0
Monosomía	0	0	0	2	0	0	0
Aberraciones estructurales	0	0	4	4	0	0	0

Laboratorio de Genética Rep&Gen AGN&ASOC

El cuadro 7 muestra que para los casos de SA con trisomía el grupo de edad más afectado fue de 36-40 años y para las poliploidías un grupo menor que fue de 26-30 años que nos hace pensar que no sólo a mayor edad hay una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas.

Se realizó una comparación con campana de Gauss de acuerdo a las edades aplicando una dos y tres desviaciones estándar de modo que con una primera desviación esperamos abarcar el 68% de la población, con una segunda desviación el 95% y con una tercera el 99.7% del total de nuestra población.

La comparación con campana de Gauss se hizo para cada uno de los fenotipos clínicos HMR y SA. (13)

CUADRO 8. Cálculo de las diferentes medidas de tendencia central para la edad de las pacientes con pérdida gestacional incluyendo ambos fenotipos clínicos.

1988-2004

EDAD	HMR	SA
Promedio	32.38 años	32.59 años
Mediana	32 años	32 años
Moda	33 años	32 años
Desviación estándar	4.83 años	4.43 años
Rango de edad	16-46 años	20-45 años

Observamos desde este momento una distribución de acuerdo a medidas de tendencia central muy semejante para ambos grupos de edad, lo que nos habla inicialmente de la homogeneidad de los dos grupos en cuanto a edad.

CUADRO 9. Porcentaje de distribución por edad al aplicar hasta tres desviaciones estándar para HMR. 1988-2004

Porcentaje de distribución	
Una desviación estándar	71.7%
Dos desviaciones estándar	95.8%
Tres desviaciones estándar	99.6%

Se observa una distribución similar a lo esperado en una población normal

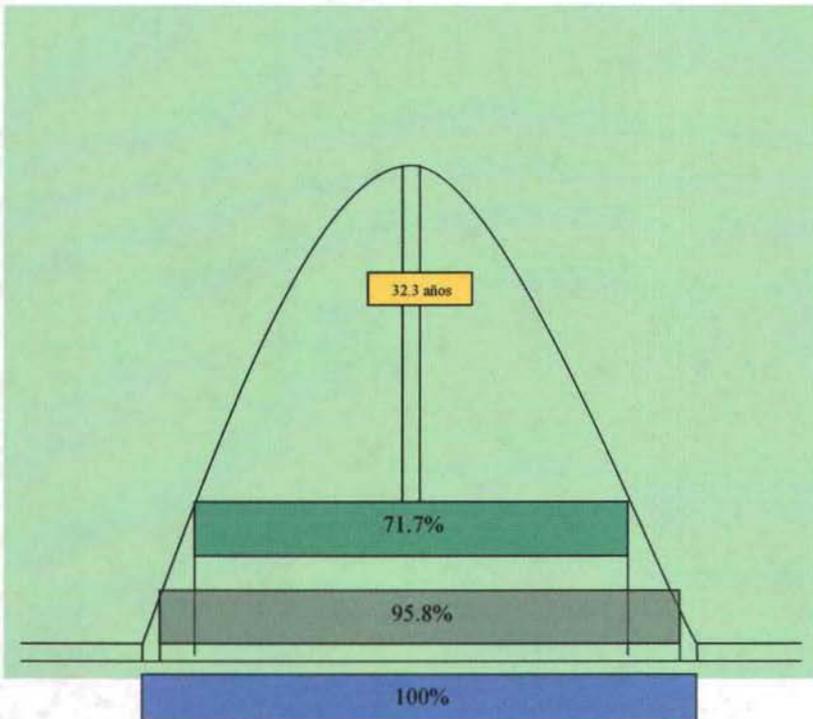
CUADRO 10. Porcentaje de distribución por edad al aplicar hasta tres desviaciones estándar para SA. 1988-2004

Porcentaje de distribución	
Una desviación estándar	70.7%
Dos desviaciones estándar	95.9%
Tres desviaciones estándar	100%

Se observa una distribución similar a lo esperado en una población normal

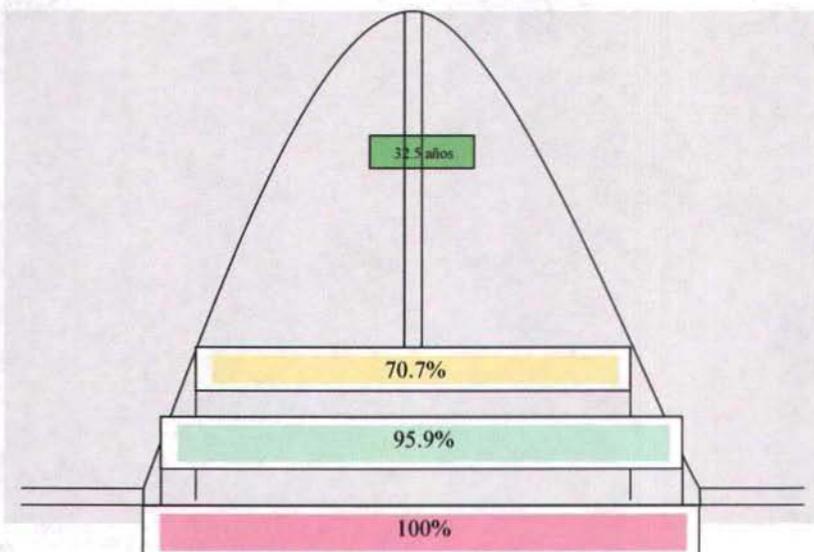
Figura 3. Distribución total de las edades de los casos de estudio de HMR, de acuerdo a una campana de Gauss

1988-2004



Observamos una distribución muy homogénea de las edades correspondientes al grupo de HMR, teniendo nuestra media en 32.3 años y considerando 3 desviaciones estándar, es semejante a una distribución normal ya que la muestra se concentró ligeramente más en la primera desviación estándar en donde debimos encontrar el 68% y se encontró el 71.7% de nuestras edades, abarcando en las siguientes dos desviaciones el porcentaje esperado para cada una de ellas

Figura 4. Distribución total de las edades de los casos de estudio de SA, de acuerdo a una campana de Gauss



Para el caso de SA también obtuvimos una distribución muy semejante a la normal en cuanto a grupo de edad, con una media de 32.5 años, sólo que se concentró el 70.7% de nuestras edades en la primera desviación estándar muy semejante a nuestro grupo anterior, sin embargo en la segunda y tercera desviación las edades se distribuyeron en forma normal para una población normal al aplicar una campana de Gauss.

DISCUSIÓN:

La pérdida gestacional significa una circunstancia verdaderamente frustrante para ambos miembros de la pareja, así como para el médico tratante. De acuerdo a una serie de trabajos, la explicación causal se encuentra en menos del 50% de los casos. A pesar de lo negativo que pudiera resultar la evaluación casuística, el 70% de las parejas llegan a concebir con éxito posteriormente.

En nuestro trabajo podemos observar que la frecuencia en general en cuanto a cariotipos alterados de abortos espontáneos fue del 53.34%, que es un porcentaje que cae dentro del rango reportado mundialmente (14).

Así mismo encontramos el tipo de alteración cromosómica de cada una de las entidades clínicas HMR o SA.

Para el grupo de HMR el 55% de las muestras presentaba algún tipo de alteración, siendo las trisomías la más frecuente y en tercer lugar el síndrome de Turner, que no se observó en ninguna muestra de SA.

Lo anterior hace pensar que un solo cromosoma X puede aportar información necesaria para el desarrollo del embrión y que la ausencia de uno de ellos eventualmente pudiera no ser tan necesaria de manera inicial.

Para el grupo de SA la alteración más frecuente fueron las trisomías, seguidas de las poliploidías como lo encontrado en los HMR. Sin embargo o se observó alguna alteración que fuera predominante o crucial para presentar alguna de las dos entidades clínicas.

Al separar los casos por grupos de edad, se observó que las mujeres de más de 35 años presentaron una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas siendo el 26% del universo total de las muestras V.S. el 14% de aquellas de la misma edad pero sin alteración cromosómica. Lo anterior es completamente congruente con el hecho de que a mayor edad mayor riesgo de que los óvulos presenten algún tipo de aberración cromosómica.

En cuanto a los embarazos producto de reproducción asistida, se hizo un análisis de los mismos, debido al creciente interés en el campo de la biología de la reproducción y el efecto que estas técnicas tienen sobre los embriones transferidos, además de que algunas muestras fueren producto de técnicas de reproducción de alta complejidad (FIV/ICSI).

En cuanto a las características de las pacientes la edad y el tiempo de infertilidad fueron similares. El porcentaje de muestras alteradas para pacientes de FIV fue de 46% y 29% en pacientes de ICSI, con estas diferencias

observadas podemos observar que no existe un aumento en las alteraciones genéticas de productos concebidos por técnicas de reproducción asistida, respecto a los embarazos concebidos en forma natural.

Así mismo la alteración más frecuente para cada caso fue predominantemente la trisomía en HMR y SA en pacientes sometidas a FIV.

Respecto a pacientes de ICSI en el caso de HMR la alteración más frecuente fueron poliploidías para HMR y Turner para SA. Estos resultados son similares a los reportados en la literatura mundial en pacientes también con antecedente de embarazo logrado por FIV.(15)

Respecto a la distinción de HMR y SA para cada uno de los procedimientos es algo que nos pareció interesante y que no está reportado en la literatura, en la cual con frecuencia solo se mencionan las alteraciones en general de productos de aborto para cada una de las técnicas antes mencionadas.

Aunque el número de muestras es reducido aparentemente no hay diferencias en el tipo de alteración cromosómica identificada entre las técnicas de FIV/ICSI y las entidades clínicas de HMR/EA

En nuestros resultados podemos observar la similitud entre los cariotipos de pacientes que no fueron sometidas técnicas de reproducción asistida y cuyas alteraciones más frecuentes son en el orden de las trisomías y poliploidías, respecto aquellas sometidas a FIV en las que las alteraciones fueron en el mismo orden.

Uno de los factores más significativos que contribuyen de manera intrínseca a la pérdida gestacional son las aberraciones en la primera división meiótica, resultado de la no disyunción y aneuploidia. Las trisomías 13, 15, 16, 18 y 21 son las trisomías autonómicas más comunes en las pérdidas gestacionales espontáneas.

En nuestro trabajo encontramos este tipo de aberraciones que son consistentes con lo encontrado en la literatura mundial.

Es posible que en el futuro la detección genética preimplantación de embriones previamente a transferir pueda reducir las pérdidas gestacionales tempranas resultado de aneuploidias.

En las técnicas de reproducción asistida las condiciones inapropiadas de un cultivo puede deteriorar considerablemente el desarrollo embrionario in Vitro y el potencial de implantación, y esto es cierto ya que el mejoramiento en las

tasas de embarazo posterior a técnicas de reproducción asistida es el resultado de el mejoramiento de los medios de cultivo a menos en los últimos 10 años.

Diferentes características embrionarias (fragmentación, presencia o ausencia de blastómeros irregulares, velocidad de clivaje, etc.) se han reportado que influyen significativamente en las tasas de implantación (12).

Por lo tanto un mejor entendimiento de las características del embrión podría tener una gran influencia en futuros lineamiento de transferencias embrionarias Y no solo mejorando las tasas de implantación sino además disminuyendo las tasas de pérdidas gestacionales tempranas

Otro aspecto interesante fue que nuestra clínica cuenta con un laboratorio especializado para análisis de las muestras así como con personal altamente capacitado para ello, por lo cual recibimos varias muestras de médicos externos y en las que en ocasiones el desarrollo en cultivo de las vellosidades enviadas no es del todo exitoso; siendo este un factor de gran trascendencia para el diagnóstico de cada una de las muestras recibidas.

Su minucioso procesamiento así como laborioso trabajo de lectura de cada una de ellas es básico primero para contar con el recurso y así ofrecerlo a las parejas que lo requieran.

El conocimiento del cariotipo en las pérdidas gestacionales puede darnos un pronóstico importante así como una información diagnóstica muy útil para el médico y los pacientes. Es decir, al tener un elemento producto de una investigación formal, la evaluación de la pérdida es más racional por lo tanto esto puede dar un significativo beneficio emocional a los padres.

Al tener una explicación de la pérdida del embarazo; cuando esta es posible, elimina una serie de culpas generadas por o hacia algún miembro de la pareja. Por ejemplo en ocasiones surge el sentimiento de culpa de que "ellos hicieron algo para causar la pérdida". Al contar con una razón "facilita" dar la noticia de la pérdida aunque el recibirla seguirá siendo lamentable.

De acuerdo a los planteamientos anteriores, recomendamos se realice la investigación citogenética de los productos de aborto ya sea HMR o SA, ya que el cariotipo de estos productos realizados en un laboratorio especializado y por personal experto en la realización, puede aportar información muy valiosa para el manejo y tranquilidad de la paciente sea este su primero, segundo o más embarazos perdidos.

CONCLUSIONES

La frecuencia de alteraciones cromosómicas de abortos espontáneos de muestras enviadas a una clínica de reproducción asistida fue del 53.34%, concordante con lo reportado en la literatura mundial, en la cual se reporta un rango del 50-80%.

Los resultados de los diferentes cariotipos correspondientes a HMR o SA fueron muy similares predominando las trisomías en primero y poliploidías en segundo, como las dos principales cromosopatías presentes en los productos de aborto espontáneo enviadas a la clínica, lo cual es también concordante con lo encontrando en la literatura mundial.

El universo de población en estudio presentó en cuanto a edad una distribución muy homogénea en ambos grupos, es decir fue normal; teniendo como base a la media de edad para cada grupo, considerando hasta tres desviaciones estándar al aplicarse una campana de Gauss

El contar con una explicación de la pérdida de la gestación aporta información muy valiosa en cuanto a la orientación de la pareja para futuros embarazos así como proporciona una evidencia racional para sustentar y disminuir en la manera de lo posible la situación emocional por la cual atraviesa la pareja

Estas observaciones no permiten señalar con precisión si el origen de ambos fenotipos clínicos obedece a una alteración génica en particular o si la causa es multifactorial.

Se recomienda realizar la investigación citogenética de los productos de aborto ya sea HMR o SA para contar con argumentos de valor al analizar el caso de la pérdida gestacional, además de que estos estudios deberán ser realizados en un laboratorio especializado por personal experto en el área.

BIBLIOGRAFIA:

1. Simpson JL, Golbus MS: Genetics of pregnancy losses en genetics. In: Obstetrics & Gynecology. W.B. Saunders, 1992.
2. Arias Fernando: Practical guide to high-risk pregnancy & delivery. 2th edition Mosby-year book, 1994. p. 55-70.
3. Jacobs PA. The chromosome complement of human gametes. Oxf Rev Reprod Biol 1992; 14:47-72.
4. Zaragoza MV. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: prevalence of ordinary and association with the partial hydatiform mole. Am J Hum Genet. 2000; 66:1807-1820.
5. Jamieson ME. The chromosome constitution of human preimplantation embryos fertilised in vitro. Hum Reprod. 1994; 9:709-715.
6. Delhanty JD. Detection of aneuploidy and chromosomal mosaicism in human embryos during preimplantation sex determination by fluorescent in situ hybridisation(FISH). Hum Molec Genet 1993;2:1183-1185.
7. Dickey RP, Gasser R, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM. Relationship of initial chorionic sac diameter to abortion and abortus karyotype based on new growth curves for the 16th to 49th post-ovulation day. Hum Reprod. 1994;Mar:9(3):559-65.

8. Phillipp T, Phillipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek. Embrioscopic and citogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human Reproduction* 2003;18:1724-1732.
9. Ozeren M, Aydemir V, Tekelioglu Y, Topocuoglu K, Bozkaya H. Ploidy análisis and S-phase fraction determination by flow cytometry in anembryonic pregnancy and spotaneous abortions. *Gynecol Obstet Invest.* 1999;48(2):104-7.
10. Brajenovic-Milic B, Petrovic O, Krasevic M, Ristic S, Kapovic M. Chromosomal anomalies in abnormal human pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 1998 May-Jun; 13(3):187-91.
11. Ferro J, Martínez MC, Lara C, Pellicer A, Remohi J, Serra V. Improved accuracy of hysteroembryoscopic biopsias for karyotyping early missed abortions. *Fertil Steril* Nov 2003;80(5):1260-4.
12. Delhanty JD. Preimplantation genetics: an explanation for poor human fertility? *Ann Hum Genet* 2001;65:331-338.
13. Wayne D. Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. Limusa. 3ª ed. México 1990.

14. Philip T. Abnormal embryonic development diagnosed embryoscopically in early intrauterine deaths after in vitro fertilization: a preliminary report of 23 cases. *Fertil Steril* 2004;82:1337-42.
15. Hogge W, Byrnes A, Lanasa M, Urvashi S. The clinical use of karyotyping spontaneous abortions *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:397-402.