



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS

ESTUDIO CITOGENÉTICO EN PÉRDIDA GESTACIONAL DE PRIMER TRIMESTRE: EXPERIENCIA DE 11 AÑOS

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIZACIÓN EN:
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. JACQUELINE IVETT LAGUARDIA DOMÍNGUEZ

TUTOR:

DRA. EN C. DORA GILDA MAYÉN MOLINA

HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO, JULIO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A Dios

Por haberme acompañado y guiado a lo largo de estos 4 años, por ser mi fortaleza en momentos de debilidad además de su infinita bondad y amor

A mi familia

En especial a mis padres por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y por su amor.

A mi hermana

Quien es más que mi mejor amiga nunca me ha dejado caer y siempre he encontrado en ella palabras de aliento y cariño.

A mis abuelos

No recuerdo algún episodio de mi vida sin ustedes se que desde el cielo estarán orgullosos del principio de los logros que me esperan.

A mis maestros

Por el tiempo compartido, por impulsar el desarrollo de mi formación profesional, por su paciencia, consejos y en muchos casos amistad y cariño.

A mis amigos

Mi otra familia, mi motor gracias por entenderme, apoyarme y creer en mí.

Jackie

Índice

1. ANTECEDENTES TEÓRICOS.....	5
1.1. Introducción.....	5
1.2. Epidemiología.....	5
1.3. Factores de riesgo.....	7
1.4. Etiología.....	11
1.5. Clínica.....	17
1.6. Clasificación.....	18
1.7. Diagnóstico.....	20
1.8. Estudios en tejido de aborto.....	24
2. JUSTIFICACIÓN.....	31
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
4. PREGUNTA DE INVESTIGACION.....	32
5. HIPÓTESIS.....	32
6. OBJETIVO GENERAL.....	32
7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
8. METODOLOGÍA.....	34
8.1. Definiciones operacionales	34
8.2. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos....	35
8.3. Plan de análisis de los resultados.....	36
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	37
10. RESULTADOS.....	37
11. DISCUSIÓN.....	55
12. CONCLUSIONES.....	59
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
14. ÍNDICE DE TABLAS.....	62
15. ÍNDICE DE FIGURAS.....	63
16. ANEXOS.....	64

1. Antecedentes Teóricos

1.1 Introducción

Definiciones

- Aborto espontáneo o aborto involuntario, se define como una pérdida de embarazos clínicamente reconocidos antes de la semana 20. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la define como la expulsión o extracción de un embrión o feto que pesa 500 gramos o menos ¹.

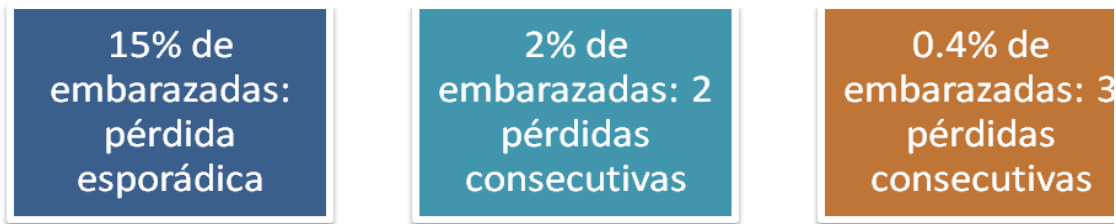
1.2 Epidemiología

Se reconoce que el aumento en su incidencia en los últimos años es debido al mayor poder diagnóstico de los nuevos y más tempranos métodos.

En cuanto a su prevalencia por trimestres se reporta de entre un 17 a 46% en el primer trimestre, frente a sólo un 1 a 4% en el segundo trimestre. Con lo cual se puede asegurar que en las primeras 12 semanas del embarazo se presenta el mayor número de abortos espontáneos ².

Sin tomar en cuenta la edad materna o edad gestacional, la prevalencia aproximada se puede observar en la figura 1:

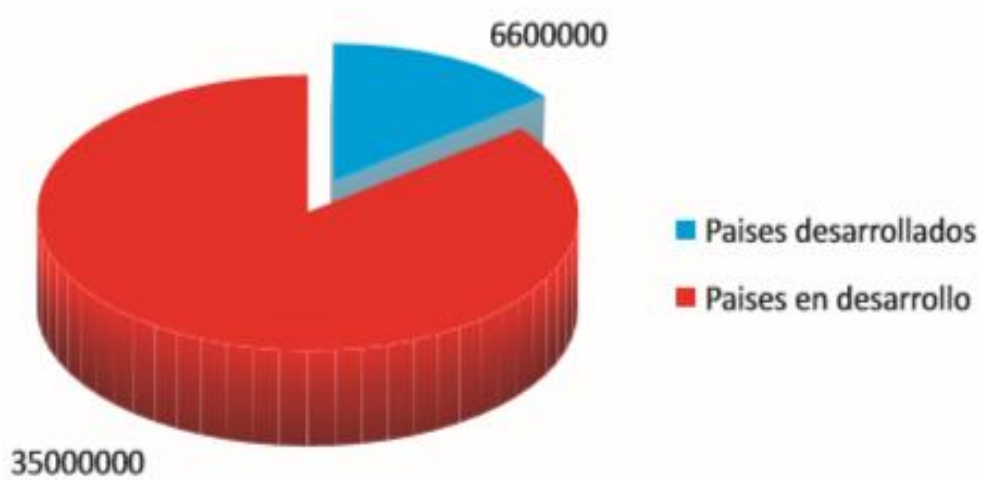
Figura 1. Prevalencia de aborto espontáneo



Tomado de Tulandi T, Al-Fozan H, 2014. Adaptado

En cuanto a las cifras a nivel mundial se estima que se producen 41.6 millones de abortos/año de los cuales 19.7 millones se producen en condiciones de riesgo lo que lleva a 78,000 muertes maternas/año

Figura 2. Aborto espontáneo en el mundo



Tomado de Tulandi T, Al-Fozan H, 2014. Adaptado

Situación en México

En la actualidad, de 14 a 22% de las mujeres embarazadas experimenta un sangrado genital antes de la semana 18 de la gestación. En 73 a 90% de estos casos, tal signo corresponde a amenaza de aborto y, en cerca de la mitad, hay pérdida de la gestación por aborto espontáneo. La mayor parte de esas pérdidas (80%) ocurre durante el primer y en casi todas se encuentran alteraciones morfológicas y citogenéticas en el producto del aborto ³.

La incidencia de aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos hasta las 20 semanas de gestación es de 8 a 20 por ciento. Sin embargo, la incidencia entre las mujeres que han tenido previamente un embarazo a término es mucho más baja (5 por ciento).

La pérdida de embarazos no reconocidos o subclínicos es aún mayor (13 a 26 por ciento de todos los embarazos).

En un estudio clásico en el que se realizaron ensayos diarios de gonadotropina coriónica humana (hCG), la tasa total de pérdida del embarazo después de la implantación fue del 31 por ciento; 70 por ciento de las pérdidas (22 por ciento de todos los embarazos) se produjo antes de detectarse el embarazo clínicamente.

Si se consideran las pérdidas de preimplantación, aproximadamente el 50 por ciento de los ovocitos fertilizados no resultan en un nacimiento vivo ³.

1.3 Factores de riesgo

Los factores de riesgo mejor documentados para el aborto espontáneo son la edad avanzada de la madre, el aborto espontáneo previo, y el tabaquismo materno.

Edad materna-

Es el factor de riesgo más importante para el aborto involuntario espontáneo en mujeres sanas asociado a una deficiencia en el número y calidad de los ovocitos.

La edad del padre es importante en parejas en que ambos son mayores de 35 años de edad o cuando la edad paterna es mayor de 40 años ⁴.

El efecto de la edad materna sobre el resultado del embarazo fue reportado en una revisión de más de 1 millón de embarazos con resultados conocidos que implican la admisión a un hospital. La tasa global de aborto espontáneo fue del 11 por ciento y las frecuencias aproximadas de aborto involuntario clínicamente reconocido de acuerdo con la edad materna fueron: edad 20 a 30 años (9 a 17 por ciento), 35 años (20 por ciento), 40 años (40 por ciento) y 45 años (80 por ciento) como se observa en la tabla 1⁵.

Tabla 1. Efecto de la edad materna sobre el resultado del embarazo

Edad Materna	Aborto Espontáneo (%)	Embarazo Ectópico (%)	Tasa de Abortos/1000
12-19	13.3	2	5
20-24	11.1	1.5	4.2
25-29	11.9	1.6	4
30-34	15	2.8	4.4
35-39	24.6	4	5
40-44	51	5.8	6.7
≥ 45	93.4	7	8.2

Factores reproductivos

- **Aborto espontáneo anterior –**

El riesgo de aborto involuntario es aproximadamente un 20 por ciento después de un aborto involuntario, 28 por ciento después de dos abortos involuntarios consecutivos, y 43 por ciento después de tres o más abortos involuntarios consecutivos. En comparación, el aborto involuntario se produjo en sólo el 5 por ciento de las mujeres en su primer embarazo o en las que el embarazo anterior llegó a término ⁵.

- **Gravidez –**

Las posibles explicaciones para una asociación incluyen:

- (1) Conducta compensatoria reproductiva
- (2) Periodo intergenésico corto en mujeres multigrávidas

- **Ovulación prolongada al intervalo de implantación –**

Más de 10 días entre la ovulación y la implantación podrían resultar en la fertilización de un óvulo en envejecimiento, retraso en el transporte tubárico o la receptividad uterina anormal ⁵.

Medicamentos o sustancias

Tabaquismo –

Fumar en exceso (más de 10 cigarrillos por día) se asocia con un mayor riesgo de pérdida del embarazo (riesgo relativo 1,2 a 3,4). El mecanismo responsable se relaciona con el efecto vasoconstrictor y antimetabólico del humo del tabaco.

Alcohol –

Es un teratógeno conocido y un nivel seguro de consumo no se ha establecido para cualquier etapa del embarazo ⁴.

Antiinflamatorios no esteroideos –

Interfieren con el papel que las prostaglandinas desempeñan en la implantación, dando lugar a la implantación anormal y el fracaso del embarazo.

Cafeína –

Sobre todo ligado a la ingesta de niveles muy altos (es decir, 1 gramo, o 10 tazas de café, más de 8 a 10 horas). El mecanismo puede relacionarse con diferencias en el metabolismo y aclaramiento materno.

Otros factores

Bajo nivel de folato –

Estudio de casos y controles observó que los niveles bajos de folato en plasma (≤ 2.19 ng / ml [$4,9$ nmol / L]) se asociaron con un mayor riesgo de aborto

espontáneo a las 6 a 12 semanas de gestación, pero sólo cuando el cariotipo fetal fue anormal ⁵.

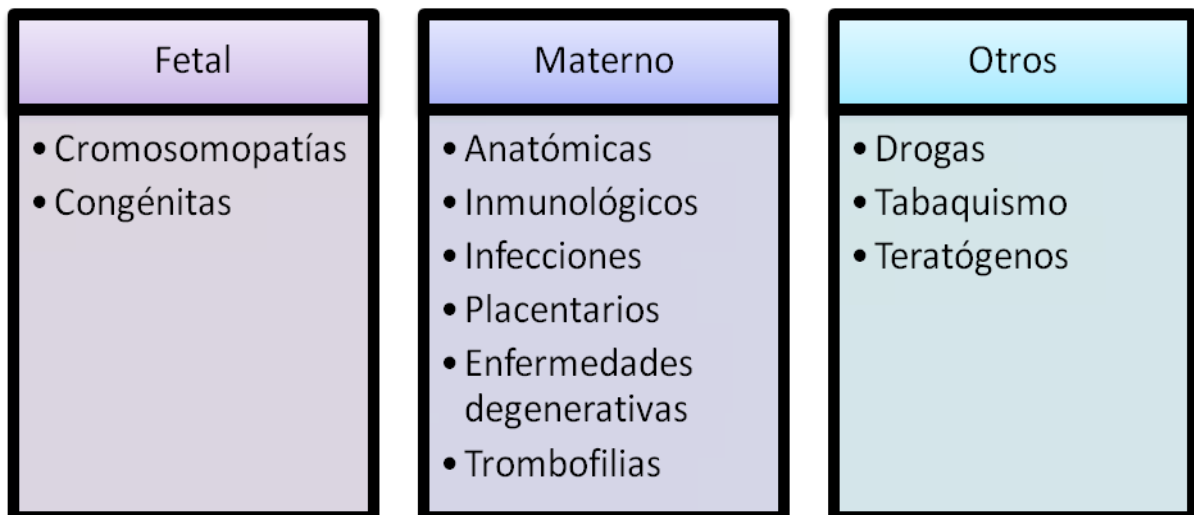
Índice de masa corporal (IMC) –

Un IMC pregestacional inferior a 18,5 o por encima de 25 kg /m² se ha asociado con un mayor riesgo de infertilidad y aborto espontáneo ⁵ .

1.4 Etiología

- Existen diversos factores que se asocian a pérdida gestacional, como se observa en la figura 3 ²:

Figura 3. Etiología pérdida gestacional



Tomado de Tulandi T, et al. UpToDate. Waltham MA. 2016. Adaptado

Si bien en la mayoría de los casos coexisten diversos factores en la pérdida gestacional.

- Factores genéticos: alteraciones cromosómicas

Entre los abortos que ocurren antes de las 12 semanas de gestación se encuentran anomalías cromosómicas en 50-60% de los casos; demostrado en varios estudios incluyendo un estudio en Turquía con 382 casos de los cuales las anomalías citogenéticas fueron detectadas en 127 casos (33,24%). Las trisomías fueron las anomalías cromosómicas predominantes con una frecuencia de 48,8%. La edad media de las madres fue mayor en el grupo de trisomía, siendo significativamente importante la diferencia (ANOVA $p < 0,001$). Las anomalías cromosómicas frecuentes fueron el síndrome de Turner, trisomía y triploidía del cromosoma 16, seguido por la trisomía de los cromosomas 22 y 21 y tetraploidía ⁶.

Importante es recordar la presencia de polimorfismos los cuales son variantes estructurales en el cromosoma que se detectan en el 1% de la población abierta y son responsables de la mayor parte de la varianza genética de los rasgos hereditarios en la población general. Estas variantes incluyen sustituciones de nucleótido único (mutaciones o polimorfismos de un sólo nucleótido), inserciones y deleciones (indeles), variantes de número de copias, y repeticiones en tándem cortas. En muchos casos, la variante genética detectada es un marcador de otro defecto genético en un locus cercano más que una causa de la anomalía fenotípica ⁷.

Ejemplos de ellos se especifican a continuación ⁸:

Polimorfismos de nucleótido único (SNPs): sustituciones de un nucleótido por otro representan la forma más abundante de variación genética y son responsables de gran parte de la variación fenotípica heredable observada en las poblaciones humanas. Las estimaciones sugieren que los individuos

realizan entre 2,8 y 3,9 millones de variantes de un solo par de base, con las estimaciones más altas observadas en individuos de ascendencia africana y que los genomas haploides no relacionados difieren cada 185 a 2000 nucleótidos. Este amplio rango se debe en parte a la tasa variable de polimorfismo en todo el genoma, con algunas regiones que demuestran alta heterocigosidad (tal como el grupo de MHC en el cromosoma 6), mientras que otros muestran variaciones más restringidas.

Polimorfismo inserción / deleción - inserción / deleción (indel) la mayoría varía en longitud desde 1 a 4 nucleótidos; la gran mayoría son de un solo nucleótido. Los indeles se distribuyen por todo el genoma y representan aproximadamente el 10 por ciento de la variación del ADN humano. Aunque menos común que las sustituciones de una sola base (~ 350.000 por persona, ~ 1 / 10⁶ del número de SNPs), los indeles representan una proporción considerable de variación de la secuencia en las poblaciones humanas.

La mayoría de los indeles patógenos son mutaciones de cambio. Sin embargo, inserciones o deleciones de tres o seis nucleótidos pueden tener consecuencias patógenas a pesar de mantener los marcos de lectura normales. Como un ejemplo, una deleción de 3 nucleótidos (CTT) en el codón 508 (fenilalanina) del gen CFTR (DeltaF508) es responsable de 70 por ciento de los casos de fibrosis quística en poblaciones caucásicas. Esta mutación impide el tráfico normal de la proteína CFTR madura a la superficie celular.

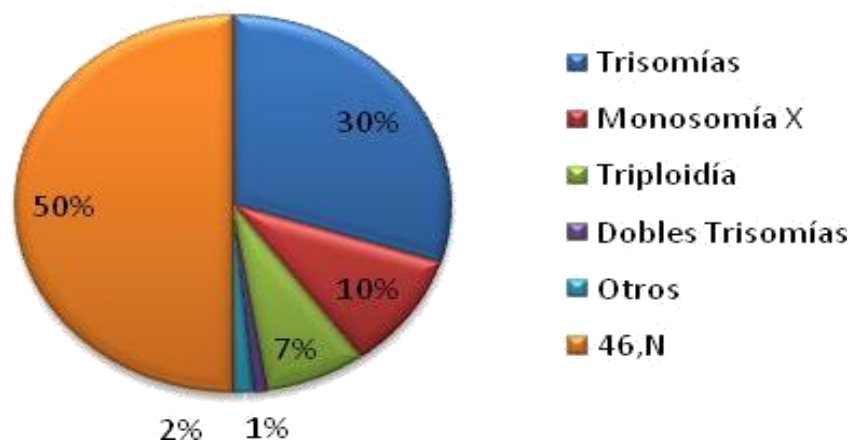
Las variaciones del número de copias (CNV) - Implican segmentos de ADN que abarcan miles de millones de bases cuyo número de copias varía entre diferentes individuos

Repeticiones en tándem - son secuencias de dos a seis pares de bases que se repiten en tándem y están flanqueadas por secuencias no repetitivas. La variación genética es conferida por la longitud variable de la secuencia debido a la variación en el número de repeticiones en tándem.

Marcadores de microsatélites - son rara vez la variación causante de la enfermedad, pero los marcadores que son los más fuertemente vinculados con enfermedad se pueden utilizar para delinear la región genómica que alberga la mutación causal. Un ejemplo de la utilización con éxito de vinculación para el mapeo de genes es la ubicación del gen CFTR en el cromosoma 7.

Ejemplos de éstos se consideran las variantes asociadas a regiones que no transcriben, como es el caso de regiones de heterocromatina (cromosomas 1,9,16 e Y) o secuencias repetitivas como las que se encuentran en los satélites de los cromosomas acrocéntricos (13,14,15,21,22 e Y). Un caso particular es la inversión pericéntrica del cromosoma 9 que involucra la región heterocromática 7.

Figura 4. Alteraciones citogenéticas en abortos espontáneos



Tomado de Gardner R, et al. 2011(4):339-362. Adaptado g.

En otro estudio se demostró que la mitad de las anomalías cromosómicas son trisomías (en particular trisomía 16), aproximadamente una cuarta parte presentan monosomía X (cariotipo 45,X); también se encuentran poliploidías (triploidías o tetraploidías) y un pequeño número presenta translocaciones

desbalanceadas y otras anomalías cromosómicas como se observa en la tabla 2¹⁰.

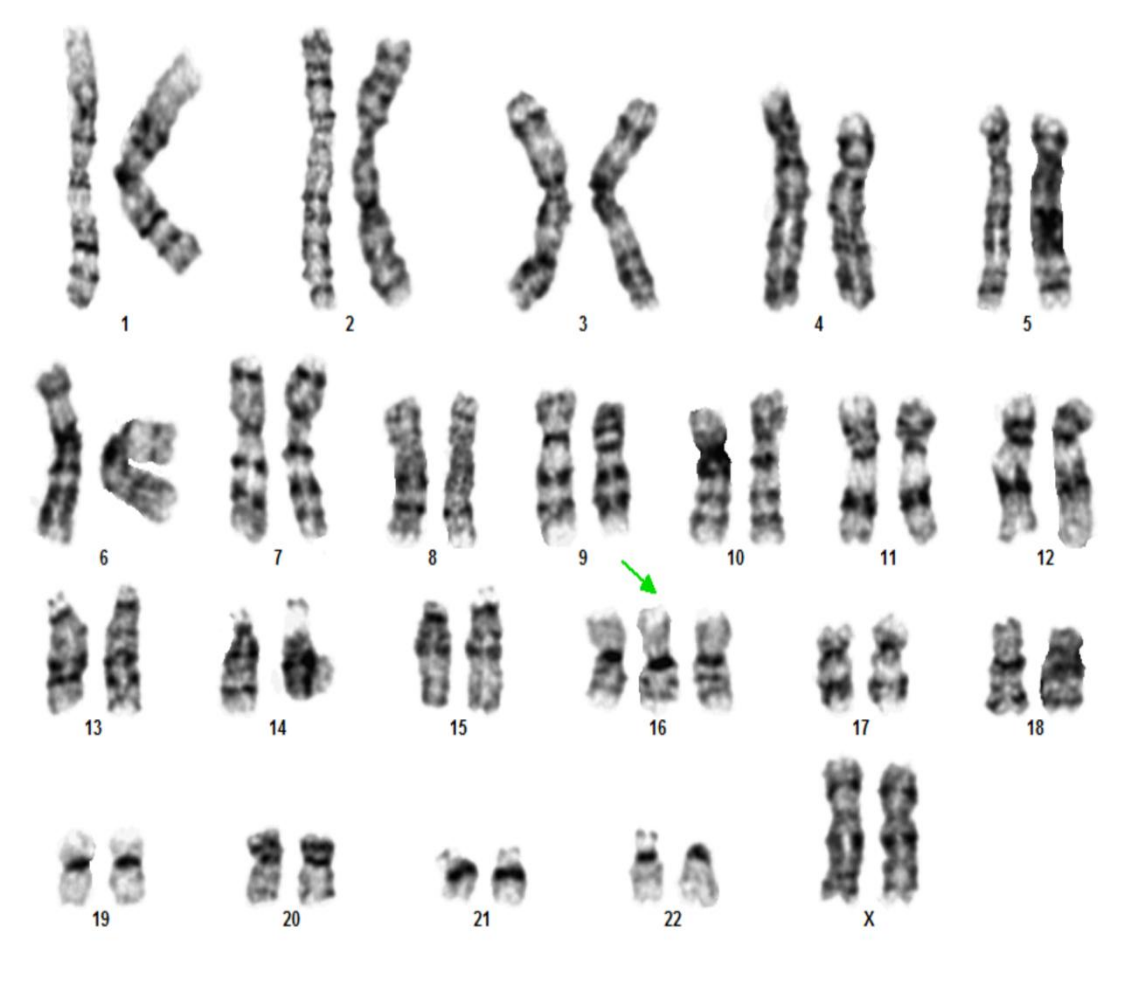
Tabla 2. Anomalías cromosómicas más frecuentes

Tipo de anomalía	Frecuencia %
Trisomías	
16	16,4
22	5,7
21	4,7
15	4,2
14	3,7
18	3
Otras	14,3
Monosomía X	18
Triploidias	17
Tetraploidias	6
Traslocaciones desequilibradas	3
Otras	4

Tomado de Levy B, et al, 2014, p.202. Adaptado ¹⁰.

La trisomía 16, con una incidencia de aproximadamente el 1,5 por ciento en los embarazos clínicamente reconocidos, es la trisomía más frecuente entre los abortos y nunca se encuentra en nacidos vivos. La causa de esta trisomía en casi todos los cigotos es la no disyunción en la meiosis I materna. Los embriones con trisomía 16 completa son espontáneamente abortados o han detenido el desarrollo entre las 8 a 15 semanas. Algunos sobreviven más allá de esta edad gestacional y son diagnosticados prenatalmente mediante biopsia de vellosidades coriónicas (CVS) o una amniocentesis. Estos embriones sobrevivientes son prácticamente siempre mosaicos como resultado de rescate trisómico, un proceso en el que uno de los cromosomas trisómicos se pierde durante la división celular mitótica ¹¹.

Figura 5. Estudio citogenético ejemplificando Trisomía 16



Cortesía QFB Luz María Garduño Zarazúa

La mayoría de las anomalías cromosómicas en el embrión surgen *de novo*. En raras ocasiones, la anomalía se hereda de un padre que puede tener una translocación cromosómica equilibrada.

Las anomalías cromosómicas no detectadas por análisis citogenético convencional incluyen pequeñas deleciones, duplicaciones, y mutaciones puntuales por lo que se utilizan en conjunto técnicas moleculares para su análisis ¹⁰

- Re-arreglos Cromosómicos
 - Se presentan en 3 a 5%
 - Principalmente por translocación balanceada o inversión
 - Afectación cuando el embrión es heterocigoto
 - Más comunes en mujeres
 - Más probable que exista pérdida gestacional si la translocación es de origen materno

1.5 Clínica

El aborto espontáneo por lo general se presenta como sangrado transvaginal o dolor pélvico o como hallazgo incidental en una ecografía pélvica realizada en una paciente asintomática ¹².

Algunas mujeres que se presentan con aborto espontáneo tienen un embarazo no reconocido previamente. Esto es particularmente probable para las mujeres con menstruaciones irregulares o con un episodio más reciente de sangrado transvaginal que se interpretó como menstruación.

El volumen o el patrón de sangrado no predicen un aborto espontáneo. El sangrado transvaginal es común en el primer trimestre hasta en el 20 a 40 por ciento de las mujeres embarazadas. A modo de ejemplo, en un estudio prospectivo de más de 4.000 mujeres embarazadas, el 12 por ciento de las mujeres con sangrado transvaginal en el primer trimestre tuvo un aborto involuntario, que también se produjo en el 13 por ciento de las mujeres sin sangrado. En el 90 al 96 por ciento de los embarazos en los que se produce un sangrado transvaginal entre las 7 y 11 semanas de gestación y la actividad cardíaca fetal se observa, el embarazo continúa; las tasas de éxito aumentan con la edad gestacional ¹³.

1.6 Clasificación

De acuerdo a la edad gestacional:

- Tempranos (<12 semanas)
- Tardíos (12-24 semanas)

En cuanto a la presentación podemos clasificarlo en ¹⁴:

Amenaza de aborto

La amenaza de aborto consiste en un cuadro clínico caracterizado por sangrado transvaginal escaso, que se presenta en las primeras 20 semanas de gestación, acompañado de dorsalgia y dolor tipo cólico. Al examen con espejo vaginal el cérvix se observa largo y cerrado.

Aborto en evolución

Caracterizado por contracciones uterinas dolorosas, intermitentes y progresivas acompañadas de borramiento y dilatación cervicales y sangrado transvaginal. Las membranas ovulares se encuentran íntegras.

Anembriónico

Es un embarazo en el que el desarrollo embrionario se detuvo en una etapa muy temprana o no se llevó a cabo.

Se define ecográficamente como la presencia de un saco gestacional mayor a 25 mm, sin evidencia de tejidos embrionarios (saco vitelino o embrión).

De hecho se ha demostrado que este tipo de aborto es el mayormente relacionado con cromosomopatías demostrado desde 1999 en un estudio en el que se encontró cantidad anormal de contenido de ADN en 8 de los casos de embarazo anembrionado lo que fue significativamente mayor que el porcentaje encontrado en abortos espontáneos (40 y 9%, respectivamente, $P < 0,05$) especialmente trisomías 16,21 y triploidía ¹⁵.

Aborto diferido

En estos casos el embrión muere o se desprende pero queda retenido dentro del útero. Debe sospecharse cuando el útero no aumenta de tamaño, los síntomas y signos del embarazo disminuyen hasta desaparecer y el control ecográfico visualiza al embrión sin actividad cardíaca, con distorsión del saco gestacional, disminución del líquido amniótico y, en embarazos del segundo trimestre, cabalgamiento de los huesos del cráneo.

Aborto incompleto

Expulsión parcial de los productos de la concepción. Cuando queda retenida la placenta el tratamiento consiste en revisión uterina.

Aborto inevitable

Consiste en actividad uterina, modificaciones cervicales, membranas están rotas y se palpan a través del cérvix las partes fetales.

Aborto completo

Expulsión total del embrión o del feto y de las membranas ovulares. Desde el punto de vista clínico se identifica porque desaparece el dolor y el sangrado activo después de la expulsión de todo el producto de la concepción. Puede persistir un sangrado escaso por algún tiempo.

Aborto séptico

Se refiere a una forma complicada de aborto espontáneo acompañado de una infección intrauterina y se asocia con mayor frecuencia con el aborto inducido.

1.7 Diagnóstico

La edad gestacional debe calcularse sobre la base de la historia menstrual o la evaluación de ultrasonido.

La historia debe centrarse en la presencia y características de cualquier sangrado transvaginal y dolor pélvico, y sobre el paso del tejido fetal.

El examen con espejo vaginal se utiliza para confirmar que el útero es la fuente de sangrado (en lugar de una lesión cervical o vaginal) y para evaluar el volumen del mismo. El componente más importante del examen es determinar si el cuello presenta modificaciones y si los productos de la concepción son visibles en el cuello uterino o en la vagina para clasificar el aborto y tomar la conducta apropiada de acuerdo a la clasificación.

El examen pélvico bimanual se realiza para determinar el tamaño del útero; un examen abdominal también puede ser útil cuando la edad gestacional es superior a 12 semanas. En el embarazo normal, el tamaño del útero debe ser coherente con la edad gestacional. El útero puede ser de mayor tamaño debido a gestación múltiple o la presencia de leiomiomas uterinos. Un útero pequeño para la edad gestacional plantea la sospecha de un aborto espontáneo ¹⁶.

Ultrasonido pélvico –

Hallazgos importantes son el tamaño (crecimiento del saco gestacional de 1 mm/día) y el contorno del saco gestacional, la presencia de un saco vitelino, y la frecuencia cardíaca fetal típicamente detectada a las 5,5 a 6 semanas.

Saco gestacional –

La ausencia de saco vitelino en un saco gestacional > 8 mm de diámetro (diámetro medio de saco o DMS) o la ausencia de un embrión en un saco gestacional > 16 mm sugieren un embarazo anormal. Sin embargo, en base a los datos de una revisión sistemática de ocho estudios observacionales y un gran estudio prospectivo, el umbral mínimo (para lograr una especificidad del 95 por ciento para el diagnóstico de un embarazo fallido) es un DMS ≥ 25 mm sin saco vitelino o embrión. Directrices del Colegio Americano de Radiología (ACR) y el Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos (RCOG) utilizan ≥ 25 mm de DMS como criterio para el diagnóstico de un embarazo fallido en ausencia de un saco vitelino o embrión.

Se diagnostica DMS pequeño cuando la diferencia entre el DMS y longitud cráneo cauda (LCC) es de menos de 5 mm ($DMS - LCC < 5$).

Otros hallazgos que sugieren un mal resultado del embarazo incluyen un saco gestacional con un contorno irregular, una reacción decidual <2 mm de espesor, disminución de ecodensidad de la reacción coriodecidual, y la posición baja del saco en el útero ¹⁶.

Saco vitelino –

Un saco vitelino anormal puede ser grande para la edad gestacional, irregular, de libre flotación en el saco gestacional en lugar de en la periferia, o calcificado. En un estudio, un saco vitelino con un diámetro de más de dos desviaciones estándar de la media para la edad tuvo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la pérdida del embarazo de 65, 97, 71, y 95 por ciento, respectivamente ¹⁷.

Actividad cardíaca fetal –

En una revisión sistémica de ocho estudios observacionales, el umbral mínimo para lograr una especificidad de hasta 100 por ciento para el diagnóstico de un embarazo fallido es un embrión sin actividad cardíaca y una longitud cráneo-

cauda (LCC) de > 5 a 6 mm. Sin embargo, para > 6 mm, el límite inferior del intervalo de confianza fue una especificidad del 87 por ciento, lo que daría lugar a una tasa de falsos positivos que es clínicamente inaceptable. Sobre la base de estos datos y de la presencia de la variabilidad interoperador en la medición, el ACR y el RCOG utilizan ≥ 7 mm de LCC como un criterio para el diagnóstico de un embarazo fallido ¹⁷.

El hallazgo de actividad cardíaca fetal no excluye la posibilidad de un aborto posterior. Cuando se detectó la actividad cardíaca fetal en mujeres de menos de 36 años de edad con 5 a 6 semanas de gestación, el riesgo de aborto espontáneo posterior fue de 4,5 por ciento. Sin embargo, el riesgo de aborto involuntario a pesar de la detección previa de la actividad cardíaca aumentó a 10 por ciento en mujeres de 36 a 39 años y el 29 por ciento en mujeres de 40 años o más. En las mujeres con pérdida recurrente del embarazo, el riesgo de aborto espontáneo después de la observación de la actividad cardíaca es de alrededor del 22 por ciento ¹⁷.

La frecuencia cardíaca por debajo de 100 latidos por minuto (lpm) a las 6 a 7 semanas de gestación es más lenta de lo que se observa en la gran mayoría de los embarazos que progresan normalmente. Las tasas más altas de pérdida de embarazo están asociadas con frecuencias cardíacas inferiores; la supervivencia es cero en la frecuencia cardíaca por debajo de 70 lpm a las 6 a 8 semanas de gestación. Los embriones que tienen un ritmo cardíaco anormalmente lento entre las 6 y 7 semanas de gestación que aumenta posteriormente a un ritmo normal a las 8 semanas de gestación permanecen en mayor riesgo de pérdida. Cuando se observa una frecuencia cardíaca embrionaria lenta, es prudente realizar una ecografía de seguimiento (en siete días) para documentar la pérdida inequívoca de la actividad cardíaca antes de proceder a un diagnóstico de embarazo fallido ¹⁷.

Hematoma subcorial –

Es un factor de riesgo de aborto espontáneo sobre todo cuando se asciende a 25 por ciento o más del volumen del saco gestacional. Un meta-análisis de

siete estudios comparativos encontró que las mujeres que tienen un hematoma subcorial presentan un riesgo significativamente mayor de aborto espontáneo, en comparación con las mujeres sin estos hallazgos (18 frente a 9 por ciento; OR 2.18, IC 95% 1,29-3,68). Los resultados también están asociados con un mayor riesgo de desprendimiento placentario (4 frente a 1 por ciento; OR 5,71; IC del 95%: 3,91 a 8,33) y ruptura prematura de membranas (4 frente al 2 por ciento; OR 1.64, IC 95% 1,22 a 2,21).

El resultado del embarazo asociado a hematoma subcorial también se refiere a la ubicación, con peores resultados observados para hematomas retroplacentarios, en comparación con hematomas marginales.

Algunos médicos repiten un ultrasonido en una o dos semanas para confirmar la viabilidad fetal y evaluar cualquier cambio en el tamaño del hematoma, principalmente para tranquilizar a la paciente ¹⁸.

Evaluación de laboratorio

Gonadotropina coriónica humana –

La gonadotropina coriónica humana (hCG) se puede detectar en la sangre materna desde 7-10 días después de la fertilización y guarda relación directa con el crecimiento trofoblástico. En condiciones normales se encuentra una duplicación de la concentración de hCG en el suero materno cada 48-72 horas.

En los embarazos fallidos, una disminución de la hCG sérica suele ser evidente en base a dos mediciones con al menos dos días de diferencia. A un nivel de hCG sérica basal de 500 UI / L, una caída en la hCG de > 21 por ciento es un fuerte predictor de aborto involuntario. En una hCG sérica basal de 5.000 UI / L, una caída en la hCG de > 35 por ciento es un fuerte predictor de aborto involuntario ¹⁸.

Progesterona sérica –

Un valor <5 ng / ml se asocia con un embarazo no viable. Sin embargo, en la práctica, no utilizamos rutinariamente esta prueba para evaluar mujeres con sospecha de aborto involuntario.

1.8 Estudios en tejido de aborto

Estudio histopatológico

La evaluación del aborto espontáneo del primer trimestre incluye la valoración macroscópica de las características del saco gestacional, el embrión y vellosidades coriales. Un saco gestacional vacío no permite una evaluación del embrión. Cuando el estudio de éstas es factible, pueden detectarse posibles anomalías del desarrollo, así como la presencia de defectos morfológicos aislados.

El estudio histopatológico del tejido en cuestión es de suma importancia para la identificación de las posibles causas que originaron la pérdida del embarazo. Los resultados encontrados sugieren patrones de respuesta distinta como explicación del evento de pérdida de la gestación ¹⁸:

- a) Presencia de infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos y neutrófilos con distrofia de células uterinas y formación de microabscesos a nivel uterino, así como distrofia del epitelio uterino y proliferación nodular, con posterior detenimiento del crecimiento placentario en el primer trimestre
- b) Participación de componentes hormonales, como por ejemplo en pacientes donde predominaron las alteraciones en la secreción hormonal ovárica de progesterona, con la consecuente hiperproliferación decidual y por ende la no viabilidad

- c) Predominio de alteraciones en el desarrollo de las vellosidades coriónicas con ausencia de signos de angiogénesis y ausencia de bolsa coriónica. En estos casos es frecuente encontrar en los padres rearreglos cromosómicos balanceados como inversiones o translocaciones

Estudio citogenético

El rápido progreso de la citogenética humana ha demostrado una relación causal entre diversas anomalías cromosómicas y sus manifestaciones fenotípicas. Además, se han establecido las etiologías cromosómicas específicas de una amplia variedad de síndromes.

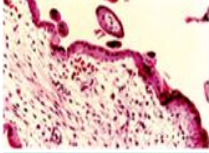


La detección de anomalías cromosómicas en aborto espontáneo es muy importante para aclarar las causas de la pérdida del embarazo. La detección de anomalías cromosómicas estructurales en los casos y sus padres portadores pueden proporcionar adecuado asesoramiento genético para estas familias previniendo futuros embarazos con estas complicaciones ⁶.

El quince por ciento de los embarazos clínicamente reconocidos tienen como resultado la muerte del feto. Las anomalías citogenéticas son más comunes en abortos espontáneos (50 por ciento de las muertes fetales <20 semanas) que en los nacidos muertos (de 6 a 13 por ciento de las muertes fetales ≥ 20 semanas). Las aneuploidías están presentes en una frecuencia de hasta 90% en muestras obtenidas de las pérdidas de 0-6 semanas de gestación, > 50% en las pérdidas que ocurren esporádicas en 8-11 semanas de gestación, y 30% en los tejidos de pérdidas en 16-19 semanas de gestación. De seis a 12% de las muestras obtenidas de pérdidas después de 20 semanas presentan anomalías cromosómicas ¹⁹.

Una vez que la frecuencia cardíaca fetal es evidente en la ecografía, el riesgo de aneuploidía es, 5%. Sin embargo, la incidencia de anomalías cromosómicas

depende de la muestra y población estudiada y el tipo de pruebas de diagnóstico utilizado ²⁰.

Tabla 3. Relación de anomalías genéticas con edad gestacional

ETIOLOGÍA	MULTIFACTORIAL	GÉNICA	CROMOSÓMICA
 PRIMER TRIMESTRE	40%	10%	50%
 SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRES	70%	20%	10 %
 NACIMIENTO	90%	9.5%	0.5%

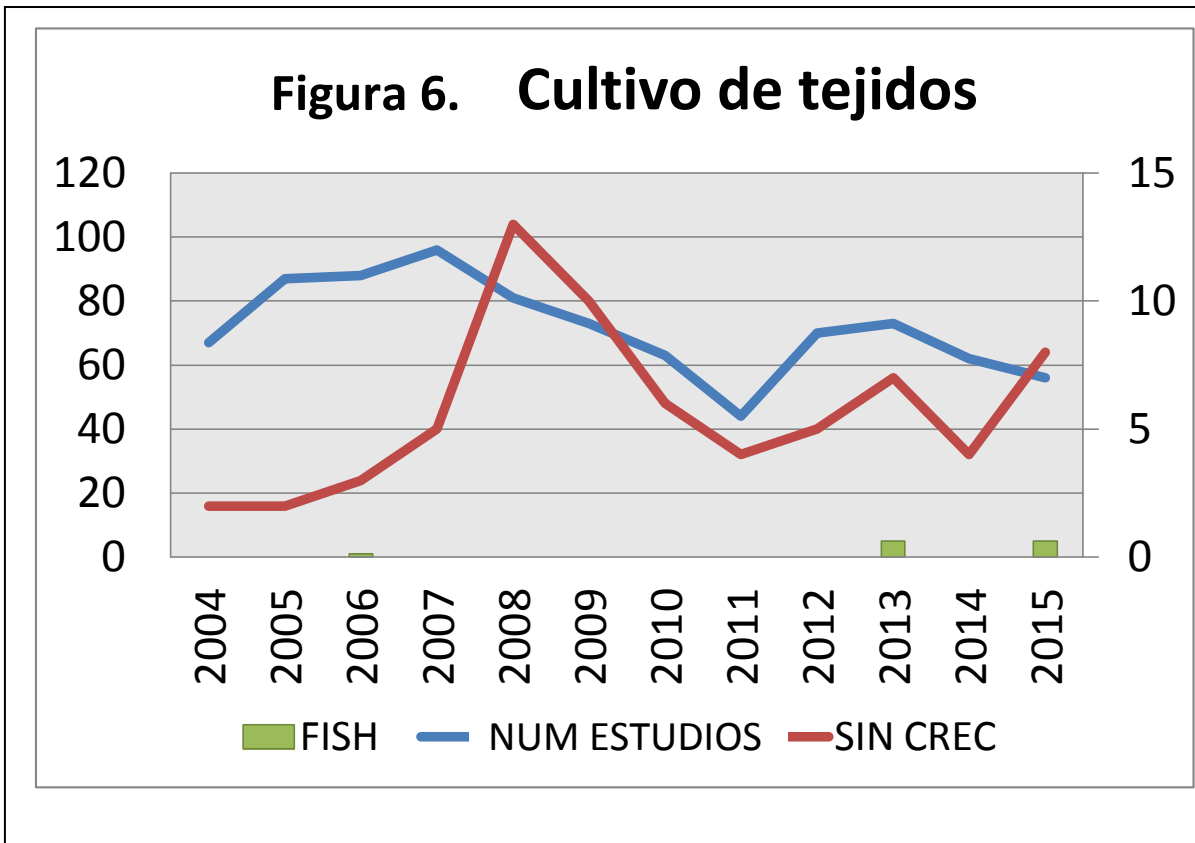
Tomado de: García A, et al. Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):779-784. Adaptado ³.

Una encuesta nacional en línea anónima que tuvo como criterios de inclusión mujeres ≥ 18 años, aborto espontáneo de primer trimestre, antecedente de aborto involuntario, manejo de aborto involuntario en los Estados Unidos, y terminar la encuesta, obtuvo que cumplieron con los criterios 448 mujeres de ellas sólo 37 participantes tuvieron análisis citogenético. De las que no tuvieron análisis, el 66% dijeron que desearía haberlo hecho en el momento del aborto, y el 67% dijo que todavía quisiera hacerlo si estuviera disponible. Concluyendo que el análisis se realiza en aproximadamente el 8% y los datos indican que la mayoría de las pacientes deseaban estudio cromosómico ²¹.

Se han analizado las correlaciones existentes entre los hallazgos histológicos encontrados en placentas y embriones, y el cariotipo de los mismos, obteniendo patrones de comportamiento distintos entre los abortos por alteraciones cromosómicas cuya aberración se sustenta en los cromosomas acrocéntricos y aquellos en los que no. De la misma manera se ha encontrado evidencia mediante la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), demostrando que los errores postcigóticos o mitóticos que conducen a mosaicismos cromosómicos en los abortos espontáneos son más frecuentes de lo que comúnmente se creía.

Aunque el cariotipo convencional es el estándar de oro de diagnóstico, de acuerdo con la bibliografía mundial, el crecimiento celular en los cultivos de restos ovulares es de 50 a 80% teniendo como factores para esta variación en el crecimiento el insuficiente material para cultivo, infección microbiana de la muestra, la contaminación de células maternas y preparaciones cromosómicas pobres ²².

En la figura 6 se presenta la información completa de nuestra base de datos se colocó en color azul a todos los tejidos de aborto estudiados de todos los trimestres, en naranja a los que presentaron falla de crecimiento resaltando la gran tasa de éxito que tiene el laboratorio ya que está descrito en la literatura que sólo presentan crecimiento hasta el 60% de los tejidos de aborto.



El estudio de partes fetales a partir de un feto cromosómicamente normal tiende a tener una mejor oportunidad de crecer en cultivo y producir un resultado cromosómico. Sin embargo las vellosidades tienen mayor posibilidad de cultivarse exitosamente por lo que se debería alentar a los médicos a presentar vellosidades placentarias siempre que sea posible ²³.

Debido a la falta de estudio citogenético en pérdida gestacional, diversas modalidades de tratamiento para las causas maternas, tales como resección de tabique intrauterino, supresión de niveles de lactato deshidrogenasa altos, suplementación hormonal para deficiencia de la fase lútea, y tromboprofilaxis se han implementado de acuerdo a directrices sin probar suficiente efecto ya que es importante recordar que alrededor del 50% de los abortos espontáneos son causados por aneuploidía o poliploidía de novo debido a un error meiótico o mitótico post cigóticos, reordenamientos desequilibrados, y productos de segregación desequilibrados de translocaciones equilibradas de los padres.

Los portadores de translocaciones recíprocas balanceadas tienen un alto riesgo reproductivo de concebir embriones cromosómicamente anormales como resultado de desequilibrios durante la meiosis, dando lugar a abortos recurrentes o nacimiento de niños afectados. Las anomalías cromosómicas pueden ser detectadas mediante el uso de análisis citogenético convencional

24.

La detección de anomalías cromosómicas estructurales en los casos y sus padres portadores pueden proporcionar adecuado asesoramiento genético para estas familias dirigiéndolas al diagnóstico genético preimplantacional para evitar futuros embarazos con complicaciones similares ⁶.

Los genetistas clínicos se han enfrentado a dos preocupaciones principales de diagnóstico: en primer lugar, la presencia de mosaicos en el embrión o la placenta siguen siendo un problema analítico profundo ya que sólo se pueden establecer por los análisis comparativos de diferentes embriones y / o tipos de células coriónicas, que por lo general no son factibles en un entorno de diagnóstico. Además, siempre existe la sospecha de mutaciones que se encuentran debajo de los límites de detección y resolución de los protocolos aplicados de manera rutinaria. Los estudios realizados en este sentido están dirigidos a la designación de desequilibrios relevantes (deleciones o duplicaciones) y disomía uniparental (UPD). El cariotipo molecular por arreglos basado en la hibridación genómica comparada (aCGH) o polimorfismo de nucleótido único (SNP) permiten una mayor detección ²⁵.

El diagnóstico de anomalías cromosómicas por cariotipo convencional tiene varias limitaciones en comparación con una técnica en base a análisis de microarreglos. A modo de ejemplo, el análisis de los fetos macerados y tejidos no viables de abortos espontáneos y mortinatos tiene bajo rendimiento. Además, las técnicas de bandeado cromosómico sólo pueden detectar anomalías estructurales.

La gama de hibridación genómica comparada (aCGH) puede detectar variaciones del número de copias más pequeñas (por ejemplo, las ganancias y pérdidas de ADN) y tiene un rendimiento superior cuando se realiza en el tejido fetal. Por lo tanto, aCGH puede llegar a ser el tipo preferido de prueba para analizar pérdida fetal, ya que se encuentra más fácilmente disponible, menos costoso y más fácil de realizar ²⁶.

El estudio de FISH utiliza grandes tramos de ADN (aproximadamente de 50 a 200 sondas de kilobases) marcadas con fluorescencia para orientar regiones específicas del genoma por lo que también representa una alternativa al estudio cromosómico cuando no hay crecimiento del cultivo celular, si bien sólo permite la detección de las aneuploidías más frecuentes ya que requiere el conocimiento de lo que específicamente se quiere encontrar y depende de un diagnóstico clínico ²⁷.

El tejido enviado a analizar tiene características particulares: por una parte es un tejido potencialmente contaminado por el procedimiento de obtención y por otro muestra un porcentaje variable de células con falta de vitalidad. Asimismo, para el estudio citogenético (cariotipo) se reciben generalmente diversos tipos de tejido: vellosidades coriales, restos óvulo-placentarios, tejido materno y tejido embrionario. Antes del análisis es de suma importancia discriminar principalmente entre tejido embrionario y materno, con el fin de que el resultado de cariotipo confirme o descarte una alteración cromosómica como explicación al evento de pérdida.

La separación de ambos tejidos se realiza generalmente a simple vista o empleando el microscopio estereoscópico a 10X, a pesar de esto pueden escapar células de origen materno, las cuales serán detectadas hasta la realización del análisis citogenético en donde el complemento sexo cromosómico sea XY e incluso en ocasiones es posible sospecharlo por la diferente morfología celular durante el cultivo cuando el complemento sexo cromosómico es XX ²⁶.

Existen diversos factores que intervienen en el éxito del estudio citogenético y por lo tanto los resultados obtenidos permiten proporcionar un adecuado asesoramiento genético a la pareja. Algunos de estos factores son:

- a) El tiempo que tiene el tejido sin vitalidad
- b) Las condiciones de la toma de muestra y su conservación
- c) La adecuada selección del material de análisis
- d) Las condiciones y el tiempo del cultivo
- e) Las condiciones clínicas periconcepcionales y del primer trimestre del embarazo

2. Justificación

Es importante sensibilizar al médico ginecólogo en cuanto a que el estudio citogenético debería ser indicado en forma rutinaria desde la primera pérdida gestacional tanto a nivel privado como a nivel institucional evitando subestimar el papel de los resultados en el pronóstico reproductivo de la pareja sin importar la presencia o no de antecedentes familiares de origen cromosómico, pérdida recurrente o sólo si la paciente lo solicita.

El presente estudio es factible de realizar dado que se trata de la revisión de una base de datos de los estudios realizados en la Unidad de Genética en un periodo de 11 años. Es original pues está enfocado en conocer el comportamiento de las alteraciones cromosómicas en nuestra muestra de estudio en pacientes mexicanas

Tiene relevancia dado que existen pocos estudios en México en donde se conocen las características cromosómicas del tejido correspondiente a pérdida

gestacional espontánea debido a falta de disponibilidad de recursos o por protocolos institucionales.

3. Planteamiento del problema

El estudio cromosómico debe considerarse como parte del estudio integral en parejas con pérdida gestacional con el fin de proporcionar un pronóstico reproductivo a la pareja y una explicación al evento de pérdida.

4. Pregunta de investigación

¿Existe correlación entre el tipo de aborto y la presencia y tipo de alteración cromosómica?

5. Hipótesis

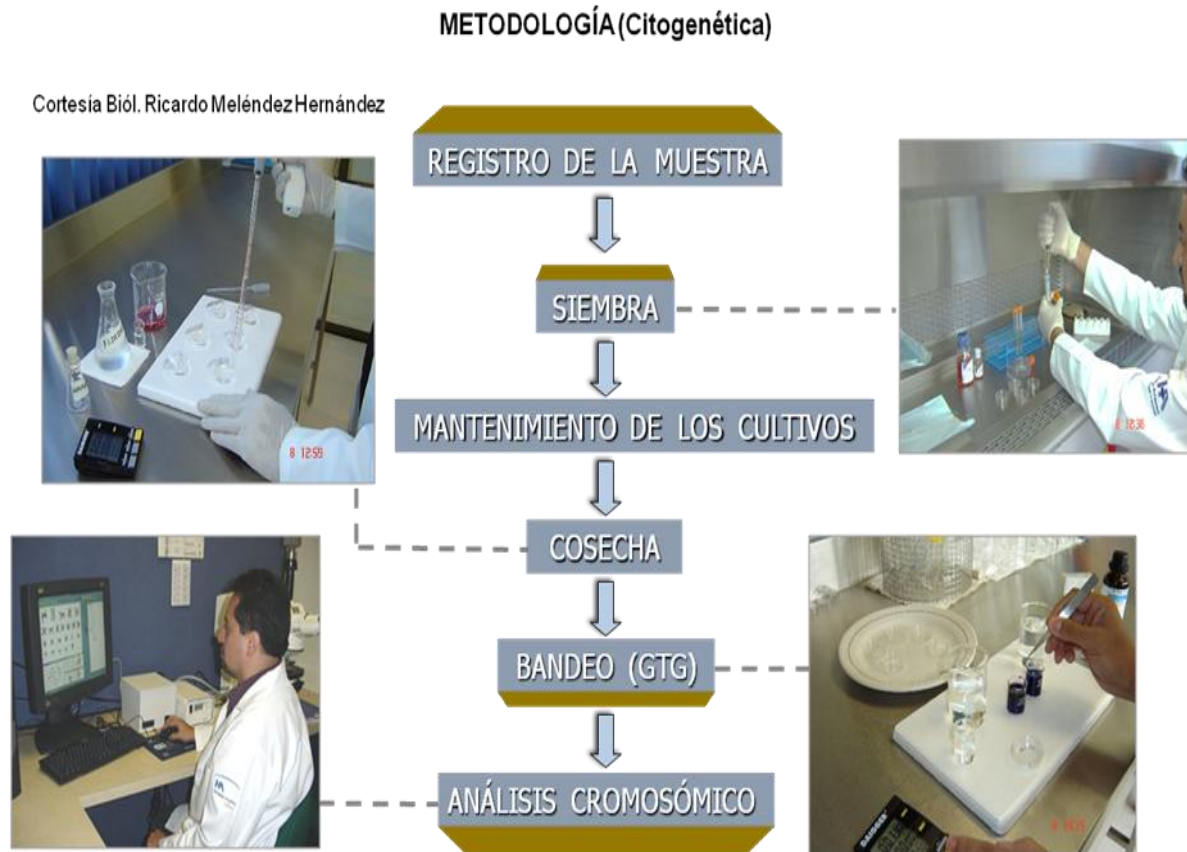
La mayoría de las anomalías cromosómicas se presentan en abortos de tipo anembriónico y la principal alteración encontrada en la literatura es la trisomía 16.

6. Objetivo general

Utilizar el estudio citogenético para el diagnóstico de las anomalías cromosómicas más frecuentes en pérdida gestacional así como poder

establecer su relación con la frecuencia y tipo de aborto pudiendo dar un adecuado asesoramiento a parejas preocupadas por su pronóstico reproductivo

Figura 7



7. Objetivos específicos

Correlacionar características propias del tejido de aborto como tipo, edad gestacional con la presencia de las principales anomalías cromosómicas.

8. Metodología

8.1 Definiciones operacionales (operacionalización)

Figura 8. Variables

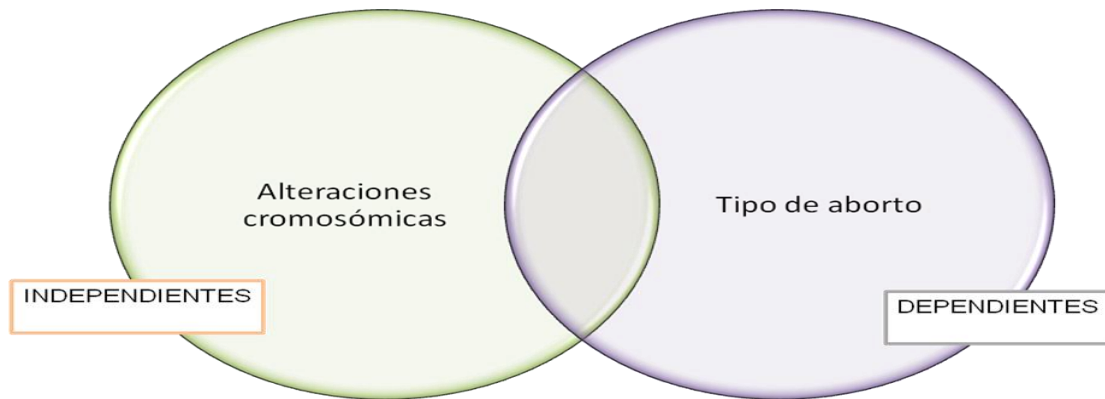


Figura 9. Criterios de selección de la muestra



1° enero 2004 al 31 diciembre 2015

860 muestras (CT)



		pérdida gestacional:	
INCLUSIÓN		1er T	582
		2do T	124
		3er T	48
NO INCLUSIÓN		No edad gestacional	105
		Biopsia gónada	1
		Cancelado	1
EXCLUSIÓN		Embarazo molar	4
		Embarazo ectópico	1
		1er T	576
Sin crecimiento	42		
Sin crecimiento, con FISH	<u>3</u>		
SIN RESULTADO	45 / 576 (7.8 %)	ELIMINACIÓN	
		TOTAL (n).....	1er T 531

8.2 Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

Se utilizaron tablas de Excel y los datos se obtuvieron de las bases captadas en libretas por el personal que labora en la unidad ordenados por medio de claves

Para la sección de clínica se contó con los siguientes rubros

- Número el cual es el código con el que se identificaron las muestras de acuerdo al número de muestra obtenida en el año de estudio
- Edad gestacional tomando en cuenta un embarazo consistente en 41 semanas
- Trimestre
- Edad materna
- Edad paterna
- AGO que consistió en antecedentes de gestaciones previas
- Número de abortos
- Indicación del estudio en donde se especificó si es por pérdida gestacional recurrente o se requirió estudio de alguna malformación o anomalía de acuerdo a los antecedentes personales de las pacientes en el grupo de estudio
- Tipo de aborto de acuerdo a clasificaciones establecidas en guías internacionales

Para la sección de citogenética se contó con los siguientes rubros:

- Número el cual es el código con el que se identificaron las muestras de acuerdo al número de muestra obtenida en el año de estudio
- Fecha toma
- Número de días entre toma y recepción

- Recepción
- Número de días entre recepción y entrega
- Entrega
- Código
- Siembra
- Número de días entre siembra y cosecha
- Cosecha
- Número de días entre cosecha y lectura
- Lectura
- Cultivos primarios
- Cariotipo
- Tipo de alteración
- Resultado
- Número modal
- Cromosomas sexuales
- Metafases
- Bandas
- FISH
- Tipo de muestra recibida
- Muestra sembrada
- Concordancia muestra recibida-sembrada

8.3 Plan de análisis de los resultados

Métodos y modelos de análisis de los datos según tipo de variables:

A través del programa estadístico JMP-PRO-PLUS, Versión 12, se realizó análisis descriptivo y medidas de tendencia central.

9. Consideraciones éticas

Se proporcionó asesoramiento genético en conjunto con la entrega de resultado. Se firmó hoja de confidencialidad de datos a la responsable de Unidad de Genética, dado que se trata de revisión de libretas y bases de datos.

10. Resultados

Del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2015, se recibieron en la Unidad de Genética 860 muestras de tejido, de las cuales 582 correspondieron a pérdidas gestacionales del primer trimestre, de éstas se excluyeron 4 embarazos molares y un embarazo ectópico por considerarse de etiopatogenia diferente. Obteniendo finalmente 531 muestras de tejido de pérdida gestacional del primer trimestre.

Características del tejido de aborto

- Edad gestacional promedio 9.1 semanas (2.0-14) como se observa en la siguiente figura

Figura 10. Edad gestacional

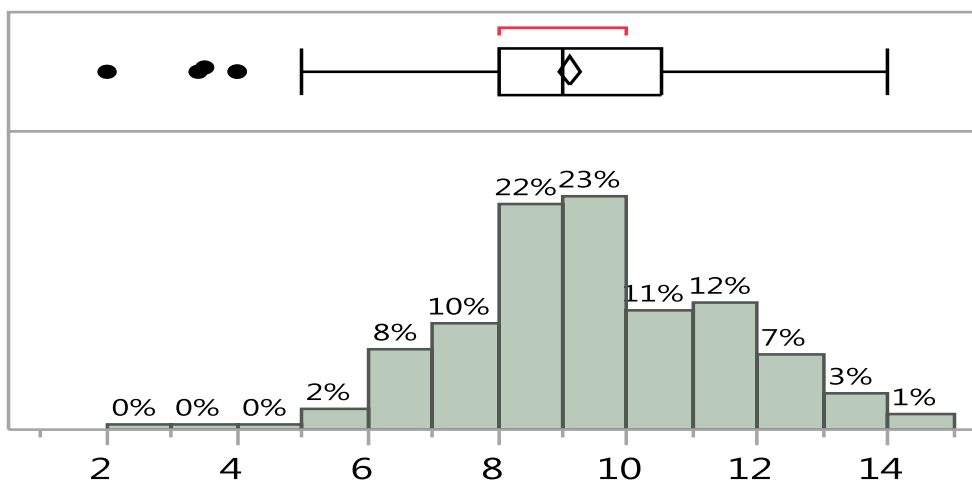


Tabla 4. Cuantiles

100%	máximo	14
99.5%		14
97.5%		13
90%		12
75%	cuartil	10.5
50%	mediana	9
25%	cuartil	8
10%		6.62
2.5%		5.53
0.5%		3.466
0%	mínimo	2

Tabla 5. Estadísticos de resumen

Media	9.0977401
Desviación estándar	2.0045407
Error estándar de la media	0.0869897
Extremo superior del IC al 95% para la media	9.268627
Extremo inferior del IC al 95% para la media	8.9268533
N	531

En cuanto a la edad de los padres se encontró como promedio en la edad materna 33 años y edad paterna de 36 años como se especifica en la siguiente figura:

Figura 11. Edad materna

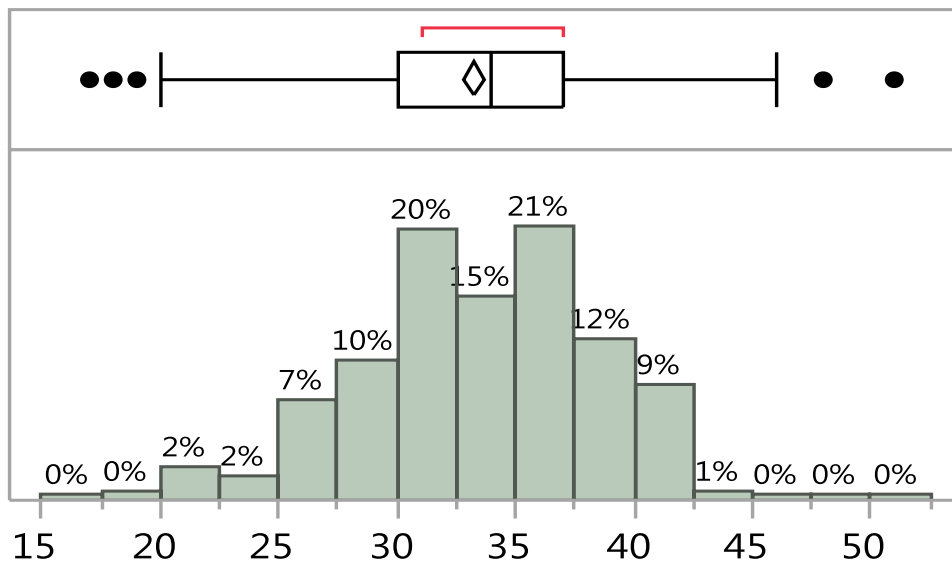


Tabla 6. Cuantiles edad materna

100.0%	máximo	51
99.5%		46.7
97.5%		41
90.0%		39
75.0%	cuartil	37
50.0%	mediana	34
25.0%	cuartil	30
10.0%		27
2.5%		22
0.5%		18.65
0.0%	mínimo	17

Tabla 7. Estadísticos de resumen

Media	33.275992
Desviación estándar	4.9699295
Error estándar de la media	0.2160839
Extremo superior del IC al 95% para la media	33.700482
Extremo inferior del IC al 95% para la media	32.851503
N	529

Figura 12. Edad paterna

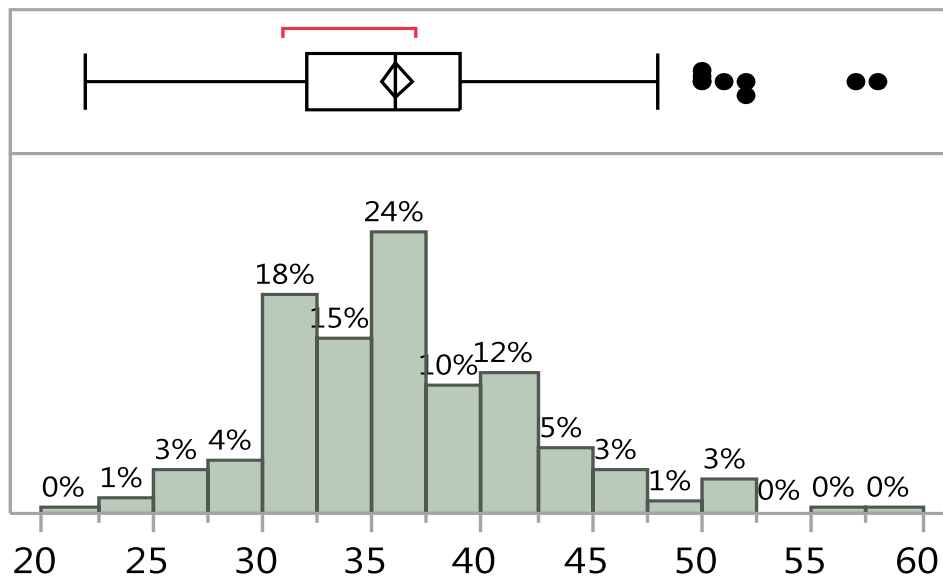


Tabla 8. Cuantiles edad paterna

100.0%	máximo	58
99.5%		57.655
97.5%		50
90.0%		44
75.0%	cuartil	39
50.0%	mediana	36
25.0%	cuartil	32
10.0%		30
2.5%		25
0.5%		22.345
0.0%	mínimo	22

Tabla 9. Estadísticos de resumen

Media	36.074627
Desviación estándar	5.7710719
Error estándar de la media	0.3525243
Extremo superior del IC al 95% para la media	36.768708
Extremo inferior del IC al 95% para la media	35.380546
N	268

- Características del aborto:

Figura 13. Número de aborto

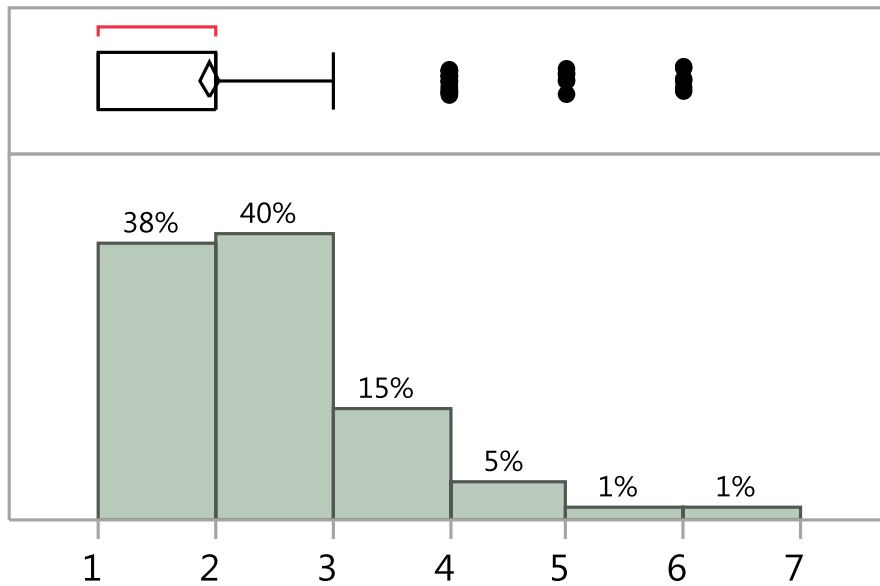


Tabla 10. Cuantiles número de aborto

100.0%	máximo	6
99.5%		6
97.5%		4
90.0%		3
75.0%	cuartil	2
50.0%	mediana	2
25.0%	cuartil	1
10.0%		1
2.5%		1
0.5%		1
0.0%	mínimo	1

Tabla 11. Estadísticos de resumen

Media	1.9443378
Desviación estándar	1.0051653
Error estándar de la media	0.0440371
Extremo superior del IC al 95% para la media	2.0308503
Extremo inferior del IC al 95% para la media	1.8578253
N	521

Figura 14. Tipo de aborto

Evolución	Incompleto	Espontáneo	Anembriónico	Diferido	Desconoce	Recurrente
4 (0.7%)	6 (1.1%)	28 (5.3%)	32 (6.%)	180 (33.9)	281 (53%)	322 (61.8 %)

- Antecedente riesgo alto de cromosopatía: 21 (3.9%)

Procesamiento

- Tiempos de procesamiento de la muestra en número de días (media)
 - Toma y recepción: 0 a 46 (2)
 - Siembra y cosecha: 3 a 42 (8)
 - Cosecha y lectura: 2 a 82 (9)
 - Recepción y entrega: 6 a 124 (20)

Análisis

Número de cultivos: 4 (1-7)

Número de bandas: 550 (400-850)

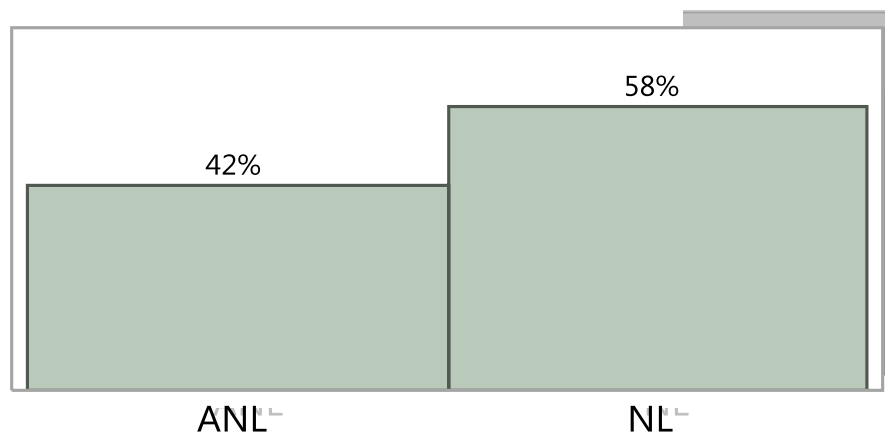
Número de metafases analizadas: 25(3-100)

Resultados de cariotipo

En las 531 muestras analizadas, se encontraron los siguientes hallazgos en el análisis citogenético:

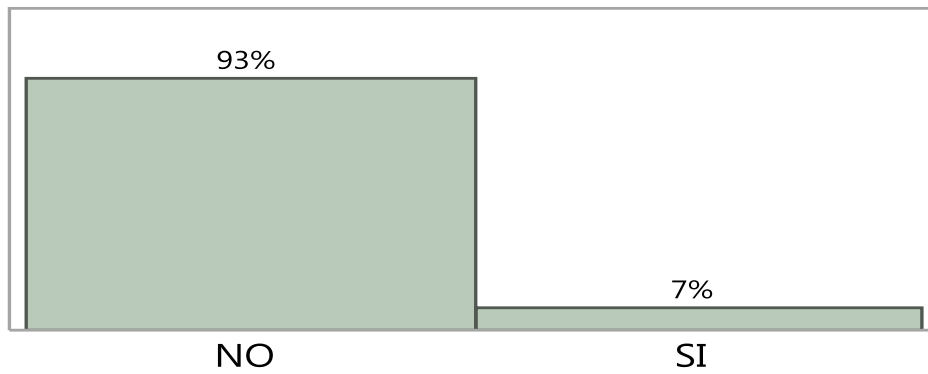
- 309 (58.2 %) presentaron un cariotipo normal y 222 (41.8%) anormal

Figura 15. Resultados de cariotipo



- Se detectaron polimorfismos en el 7% de los casos.

Figura 16. Frecuencia de polimorfismos



- Considerando resultados normales y anormales, se encontró en el primer caso 8% de polimorfismos y en el segundo 5% no encontrando diferencia significativa entre dichas frecuencias.

Figura 17. Polimorfismos casos normales

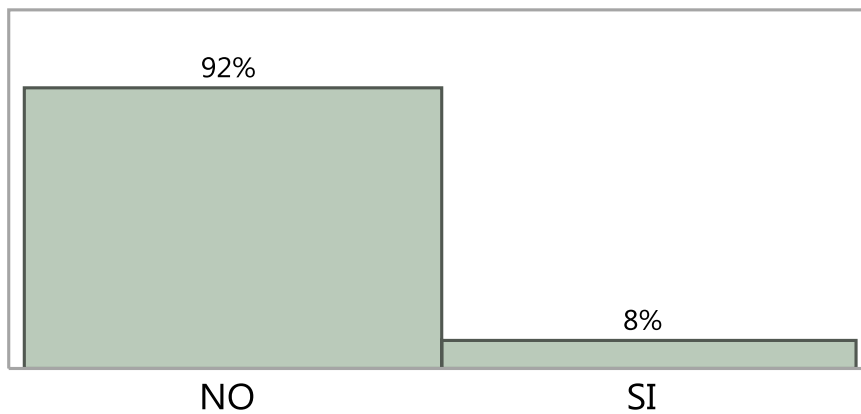


Tabla 14. Frecuencias polimorfismos en casos normales

Nivel	Conteo	Prob.
NO	282	0.91558
SI	26	0.08442
Total	308	1.00000

N faltantes 1

2 Niveles

Figura 18. Polimorfismos casos anormales

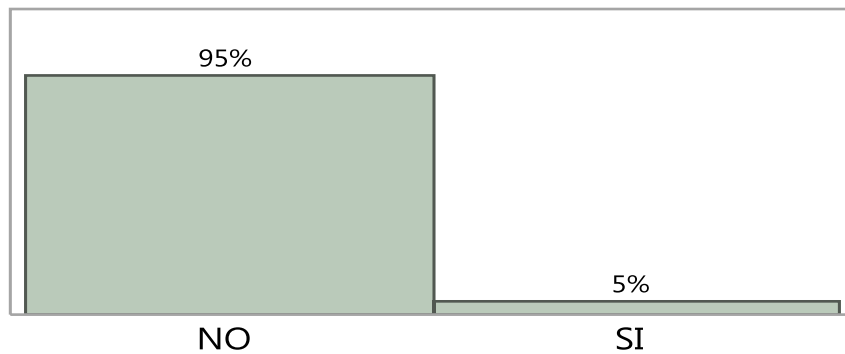


Tabla 15. Frecuencias polimorfismos en casos anormales

Nivel	Conteo	Prob.
NO	212	0.95495

SI	10	0.04505
----	----	---------

- Se encontró una fórmula cromosómica femenina en 331 casos (62%), masculina en 132 (25%) y otras variantes en el resto de los casos (Figura 19, Tabla 16)

Figura 19. Frecuencia de fórmulas cromosómicas

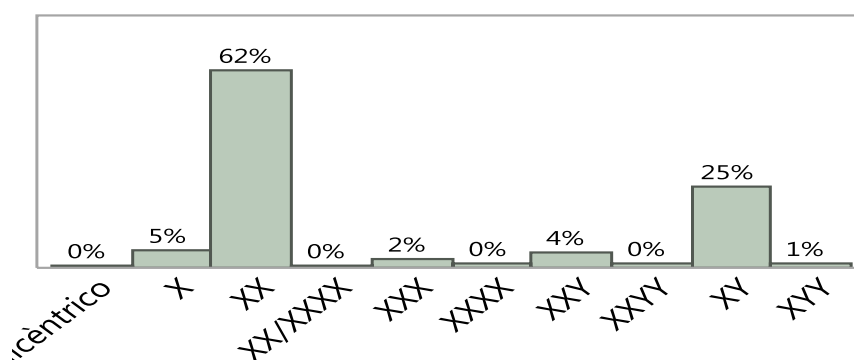


Tabla 16. Frecuencia de fórmulas cromosómicas

Nivel	Conteo	Prob.
isocromosoma Y dicéntrico	1	0.00188
X	26	0.04896
XX	331	0.62335
XX/XXXX	1	0.00188

XXX	12	0.02260
XXXX	2	0.00377
XXY	21	0.03955
XXYY	2	0.00377
XY	132	0.24859
XYY	3	0.00565
Total	531	1.00000

Considerando los casos con resultado normal y anormal: de los 309 normales 253 (81.9%) fueron 46, XX y 56 (18.1%) fueron 46,XY. De los 222 anormales, 26 (11.8%) fueron 45,X; 78 (35.1 %) fueron 46,XX; 76 (34.2 %) fueron 46,XY y 42 (18.9 %) otros complementos sexo cromosómicos.

Las alteraciones encontradas en general fueron:

- 138 trisomías
- 33 Triploidías
- 27 monosomía X
- 7 dobles trisomías
- 17 otros

En la Figura 20 y en la Tabla 17, se muestran los resultados de cariotipo, las formulas cromosómicas y la proporción de cada una de éstas.

Figura 20. Cariotipo

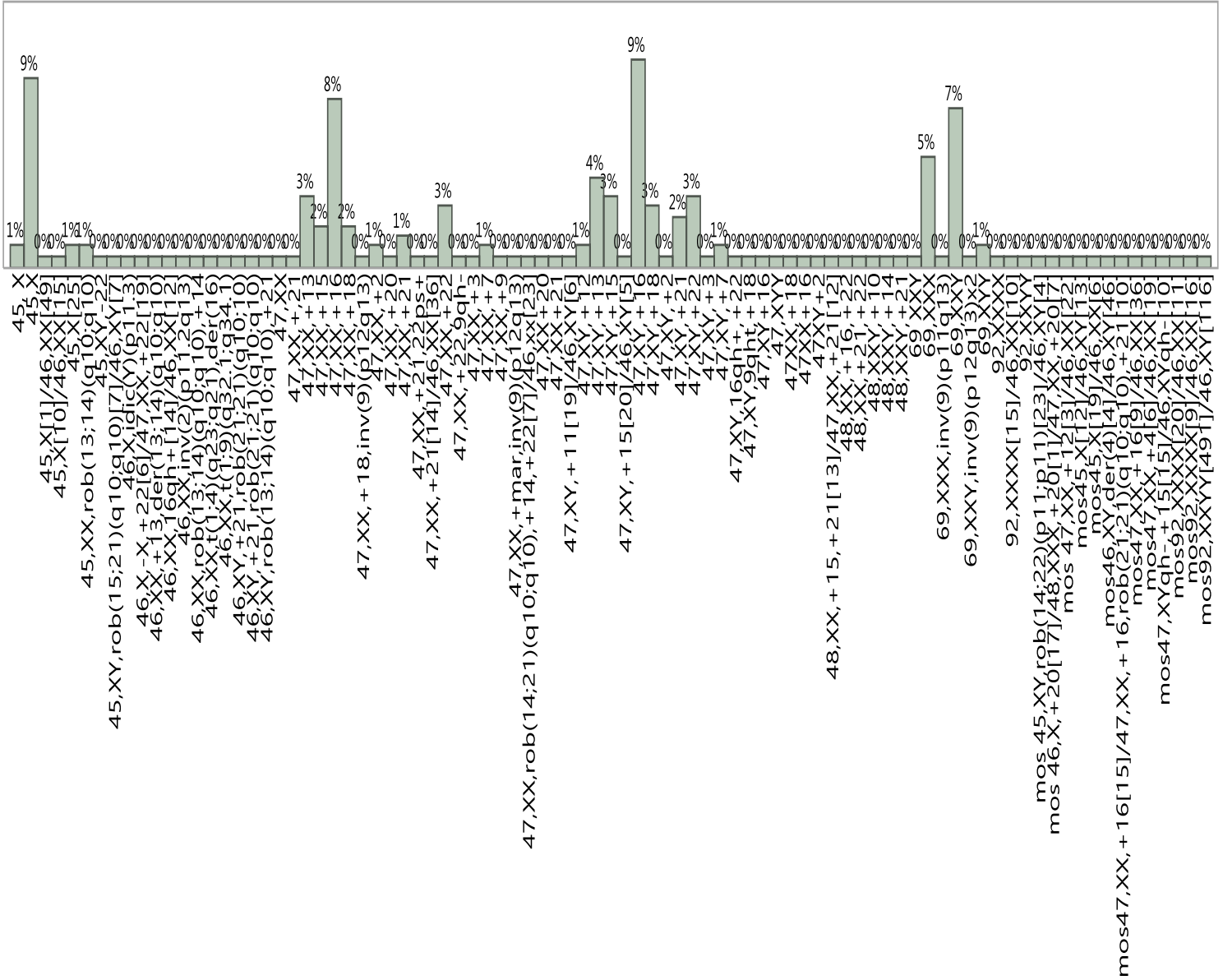


Tabla 17. Frecuencias alteraciones cromosómicas

Nivel	Conteo	Probabilidad
45, X	2	0.00901
45,X	19	0.08559
45,X[1]/46,XX[49]	1	0.00450

45,X[10]/46,XX[15]	1	0.00450
45,X[25]	2	0.00901
45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	2	0.00901
45,XY,-22	1	0.00450
45,XY,rob(15;21)(q10;q10)[7]/ 46,XY[7]	1	0.00450
46,X,idel7(p11.3)	1	0.00450
46,X,-X,+22[6]/47,XX,+22[19]	1	0.00450
46,XX,+13,der(13;14)(q10;q10)	1	0.00450
46,XX,16qh+[14]/46,XX[12]	1	0.00450
46,XX,inv(2)(p11.2q13)	1	0.00450
46,XX,rob(13;14)(q10;q10),+14	1	0.00450
46,XX,t(1;4)(q23;q21),der(16)	1	0.00450
46,XX,t(1;9)(q32.1;q34.1)	1	0.00450
46,XY,+21,rob(21;21)(q10;q10)	1	0.00450
46,XY,+21,rob(21;21)(q10;q10)	1	0.00450
46,XY,rob(13;14)(q10;q10),+21	1	0.00450
47,XX	1	0.00450
47,XX,+21	1	0.00450
47,XX,+13	7	0.03153
47,XX,+15	4	0.01802

47,XX,+16	17	0.07658
47,XX,+18	4	0.01802
47,XX,+18,inv(9)(p12q13)	1	0.00450
47,XX,+2	2	0.00901
47,XX,+20	1	0.00450
47,XX,+21	3	0.01351
47,XX,+21,22ps+	1	0.00450
47,XX,+21[14]/46,XX[36]	1	0.00450
47,XX,+22	6	0.02703
47,XX,+22,9qh-	1	0.00450
47,XX,+3	1	0.00450
47,XX,+7	2	0.00901
47,XX,+9	1	0.00450
47,XX,+mar,inv(9)(p12q13)	1	0.00450
47,XX,rob(14;21)(q10;q10),+14,+22[7]/46,xx[23]	1	0.00450
47,XX+20	1	0.00450
47,XX+21	1	0.00450
47,XY,+11[19]/46,XY[6]	1	0.00450
47,XY,+12	2	0.00901
47,XY,+13	9	0.04054
47,XY,+15	7	0.03153
47,XY,+15[20]/46,XY[5]	1	0.00450
47,XY,+16	21	0.09459

47,XY,+18	6	0.02703
47,XY,+2	1	0.00450
47,XY,+21	5	0.02252
47,XY,+22	7	0.03153
47,XY,+3	1	0.00450
47,XY,+7	2	0.00901
47,XY,16qh+,+22	1	0.00450
47,XY,9qht,+18	1	0.00450
47,XY+16	1	0.00450
47,XXX	1	0.00450
47XX,+18	1	0.00450
47XX+16	1	0.00450
47XY+2	1	0.00450
48,XX,+15,+21[13]/47,XX,+21 [12]	1	0.00450
48,XX,+16,+22	1	0.00450
48,XX,+21,+22	1	0.00450
48,XXY,+10	1	0.00450
48,XXY,+14	1	0.00450
48,XXY,+21	1	0.00450
69,XXY	1	0.00450
69,XXX	11	0.04955
69,XXX,inv(9)(p11q13)	1	0.00450
69,XXY	16	0.07207
69,XXY,inv(9)(p12q13)x2	1	0.00450
69,XXX	2	0.00901
92,XXXX	1	0.00450
92,XXXX[15]/46,XX[10]	1	0.00450
92,XXYY	1	0.00450

mos 45,XY,rob(14;22)(p11;p11)[23]/46,XY[4]	1	0.00450
mos 46,X,+20[17]/48,XXX,+20[1]/4 7,XX,+20[7]	1	0.00450
mos 47,XX,+12[3]/46,XX[22]	1	0.00450
mos45,X[12]/46,XY[13]	1	0.00450
mos45,X[19]/46,XX[6]	1	0.00450
mos46,XY,der(4)[4]/46,XY[46]	1	0.00450
mos47,XX,+16[15]/47,XX,+16 ,rob(21;21)(q10;q10),+21[10]	1	0.00450
mos47,XX,+16[9]/46,XX[36]	1	0.00450
mos47,XX,+4[6]/46,XX[19]	1	0.00450
mos47,XYqh- ,+15[15]/46,XYqh-[10]	1	0.00450
mos92,XXXX[20]/46,XX[11]	1	0.00450
mos92,XXXX[9]/46,XX[16]	1	0.00450
mos92,XXYY[491]/46,XY[116]	1	0.00450
Total	222	1.00000

Figura 21. Grupos alteración

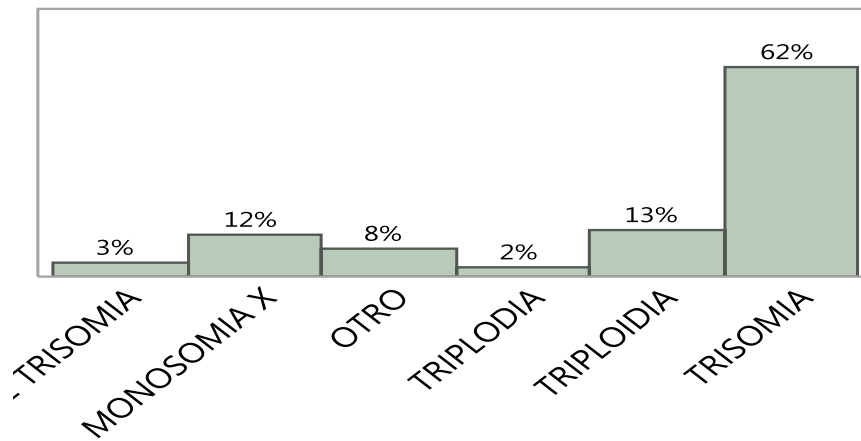


Tabla 18. Frecuencias grupos de alteración

Nivel	Conteo	Probabilidad
DOBLE TRISOMIA	7	0.03153
MONOSOMIA X	27	0.12162
OTRO	17	0.07658
TRIPLODIA	4	0.01802
TRIPLOIDIA	29	0.13063
TRISOMIA	138	0.62162
Total	222	1.00000

11. Discusión

En nuestro estudio se analizaron 531 muestras de tejido de aborto donde 41.8% de los casos tuvo un complemento cromosómico anormal. Esta conclusión está de acuerdo con los resultados de publicaciones previas ³.

Importante destacar que de acuerdo con la bibliografía mundial, el crecimiento celular en los cultivos de restos ovulares es de 50 a 80%. En nuestro estudio fue 73.1% de cultivos positivos con alteración cromosómica y normal. Los factores que influyen para no tener crecimiento celular son la maceración del tejido (tiempo prolongado entre la detección de la pérdida gestacional y la realización del legrado) o tener contacto con el talco de los guantes ³.

En cuanto al procesamiento de las muestras destaca que el número de días entre recepción y entrega es poco cuando tejido ya se recibe contaminado o al sembrar después de tres días muestra contaminada.

Resultados contradictorios se han mostrado para la proporción de sexos de cariotipo normal en abortos espontáneos, sin embargo, la mayoría de los estudios han demostrado un mayor número de mujeres. Se ha sugerido que esta distribución se debe a la presencia de decidua y desarrollo de células maternas en el tejido cultivado, reportándose así el cariotipo de origen materno y no el fetal por lo que a partir de aquí deriva otra línea de investigación en la que utilizamos STRs para diferenciar tejido de aborto del tejido materno y así brindar adecuado asesoramiento genético a las parejas.

Nuestro estudio indica que considerando los casos con resultado normal y anormal: de los 309 normales 253 (81.9%) fueron 46, XX y 56 (18.1%) fueron 46,XY. De los 222 anormales, 26 (11.8%) fueron 45,X; 78 (35.1%) fueron 46,XX; 76 (34.2%) fueron 46,XY y 42 (18.9%) otros complementos sexo cromosómicos.

Muchos informes han sugerido que la edad materna avanzada es un importante factor relacionado con aneuploidías cromosómicas. Sobre los 35

años, hay una tasa aumentada de errores meióticos en el desarrollo de los oocitos con más aneuploidías embrionarias. La tasa de pérdidas en mujeres bajo 35 años es 14% comparada con 40% sobre 40 años. Las aneuploidías embrionarias serían la causa primaria de pérdidas reproductivas esporádicas relacionadas a la edad. Nuestro estudio mostró diferencias significativas en la tasa de aneuploidía entre el grupo de avanzada edad materna (≥ 35 años) y la edad materna <35 años aunque no todas las aneuploidías están relacionadas con la edad avanzada ²⁸.

También se analizó la edad paterna y asociación con aneuploidía y encontró que la tasa de aneuploidía aumenta con un aumento de la edad paterna hasta los 40 años de edad, cuando esta tasa se redujo a continuación.

En cuanto a la comparación de la proporción de aneuploidías y frecuencia de aborto esporádico contra recurrente entendiendo como este último cuando por lo menos dos o más abortos involuntarios se han producido y se presenta aproximadamente en 5% de las parejas. En las mujeres con aborto involuntario recurrente, la prevalencia de aneuploidías es muy variable. Para determinar si la aneuploidía es la principal causa de aborto involuntario recurrente, se comparó la tasa de aneuploidía de aborto involuntario recurrente con la de aborto esporádico y no se encontraron diferencias significativas entre ellos. Por lo tanto, puede haber un mecanismo alternativo responsable de la mayoría de los abortos involuntarios recurrentes aunque hablando de la presencia de polimorfismos considerando resultados normales y anormales, se encontró en el primer caso 8% de polimorfismos y en el segundo 5% no encontrando diferencia significativa entre dichas frecuencias.

Una de las nuevas hipótesis sugiere que en ciertas parejas existe una predisposición genética a la aneuploidia, como las mutaciones mitocondriales, cambios en los husos meióticos o pérdida de los controles de replicación, entre otros factores que pueden interferir con la adecuada segregación de los cromosomas; sin embargo, aún no hay estudios concluyentes ²⁹

En cuanto a la principales aneuploidías encontradas podemos observar en la siguiente tabla que acorde a la bibliografía mundial encontramos en primer lugar trisomías (138), 33 triploidías, 27 monosomía X, 7 dobles trisomías, 17 otros

Tabla 19. Comparación de aneuploidías encontradas con estudio de base

	46,N (%)	Trisomías (%)	Monosomía X (%)	Triplodías (%)	Dobles trisomías (%)	Otros (%)
Kajii T y cols, 1980 (n=639-447)	206 (46)	138 (31)	44 (10)	29 (6)	7 (2)	23 (5)
Mayén D y cols, 2016 (n=582-531)	309 (58)	138 (26)	27 (5)	33 (7)	7(1)	17(3)

El riesgo previsto de aborto involuntario en el embarazo futuro es de aproximadamente un 14 por ciento después de un aborto involuntario, el 26 por ciento después de dos abortos involuntarios, y el 28 por ciento después de tres abortos involuntarios.

También se ha observado un mayor riesgo de parto prematuro en embarazos subsecuentes. El riesgo aumenta con el aumento de número de abortos involuntarios (odds ratio [OR] 1,05 a 1,66 después de un aborto involuntario, OR 1,95 a 2,88 después de más de un aborto involuntario ².

En cuanto a las limitaciones del estudio destacan:

- Importante solicitud tipo de aborto
- Retrospectivo
- Sesgo de selección de pacientes a las que se realiza estudio ya que se realiza de acuerdo a criterio clínico de cada médico
- Muestra no es representativa de la población mexicana dado que se trata de pacientes que acuden a la atención médica privada sin embargo los resultados son comparables con lo obtenido en otros estudios

Las principales fortalezas que presenta este estudio son:

- Análisis cromosómico se realiza de forma estandarizada cumpliendo criterios ya establecidos
- Se correlacionaron y analizaron prácticamente todas las muestras
- Existen pocos estudios en México en donde se conocen las características cromosómicas del tejido correspondiente a pérdida gestacional espontánea debido a falta de disponibilidad de recursos o por protocolos institucionales.

Las muestras fueron excluidas por el origen heterogéneo de donde provienen (espontáneas o no), basadas en estudio de diagnóstico prenatal y porque de acuerdo a lo observado en la literatura, la presencia de alteraciones cromosómicas disminuye de 8-12% en estos trimestres.

12. Conclusiones

El asesoramiento prenatal y la atención son las intervenciones más importantes para la prevención del aborto espontáneo en las mujeres sin antecedentes de aborto involuntario. El uso de terapia farmacológica (por ejemplo, estrógenos, vitaminas) no se ha encontrado eficaz. La mayoría de los abortos involuntarios no se pueden prevenir, ya que las anomalías cromosómicas representan aproximadamente el 50 por ciento de los casos.

El análisis exhaustivo de los productos de aborto representa siempre un reto ya que la evaluación histopatológica no es suficiente para una mejor comprensión de la patogénesis de los defectos en el tejido de aborto. Por lo general, se cumple mediante el uso conjunto de áreas de citogenética, citogenética molecular y genética molecular. Con base en estos datos se sugiere que es adecuado realizar el estudio citogenético en pacientes desde su primera pérdida gestacional.

13. Referencias bibliográficas

1. Doubilet P, Benson C, Bourne T, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *N Engl J Med* 2013; 369:1443.
2. Tulandi T, Al-Fozan H. Definition and etiology of recurrent pregnancy loss. In: *UpToDate*, Basow DS (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2014
3. López A, Bermejo S, Hernández R. Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(12):779-784
- 4 Germain A, Fabres C, Huidobro C, et al. Aborto recurrente. Aproximación diagnóstica para un complejo síndrome reproductivo *Rev. Med. Clin. Condes.* 2014; 25(6) 898-907
5. Landres I, Milki A, Lathi R. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod* 2010; 25:1123.

6. Yakut S, Serap H, Cetin Z. Abnormalities Identified in 457 Spontaneous Abortions and Their Histopathological Findings. *Turk Patoloji Derg.* 2015; 31:111-118
7. Lupski J, Reid J, Gonzaga C, et al. Whole-genome sequencing in a patient with Charcot-Marie-Tooth neuropathy. *N Engl J Med* 2010; 362:118.
8. 1000 Genomes Project Consortium, Abecasis GR, Altshuler D, et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. *Nature* 2010; 467:1061.
9. Gardner R, Sutherland G. Reproductive failure. In *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford University. 2011(4):339-362
10. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124:202.
11. Weremowicz S. Congenital cytogenetic abnormalities. In: *UpToDate*, Lockwood C (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
12. Jurkovic D, Overton C, Bender R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ* 2013; 346:3676.
13. Hasan R, Baird D, Herring A, et al. Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy. *Ann Epidemiol* 2010; 20:524.
14. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:497.
15. Özeren M, Aydemir V, Tekelioglu Y, et al. Ploidy Analysis and S-Phase Fraction Determination by Flow Cytometry in Anembryonic Pregnancy and Spontaneous Abortions *Gynecol Obstet Invest* 1999;48:104–107
16. Jevc Y, Rana R, Bhide A, et al. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:489.
17. Lane B, Wong J, Javitt M, et al. ACR appropriateness Criteria® first trimester bleeding. *Ultrasound Q.* 2013; 29:91.

18. Tuuli M, Norman S, Odibo A, et al. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1205.
19. Hyde K, Schust D. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015;5:1-19
20. Reddy U, Page G, Saade G. The role of DNA microarrays in the evaluation of fetal death. *Prenat Diagn.* 2012 Apr;32(4):371-5.
21. McNally L, Huynh D, Keller J. Patient Experience with Karyotyping After First Trimester Miscarriage: A National Survey. *J Reprod Med.* 2016;61(3-4):128-32.
22. Jia C, Wang L, Lan Y, et al. Aneuploidy in Early Miscarriage and its Related Factors. *Chin Med J* 2015;128:2772-6.
23. Wang B, Chong T, Boyar F, et al. Abnormalities in spontaneous abortions detected by G-banding and chromosomal microarray analysis (CMA) at a national reference laboratory. *Molecular Cytogenetics* 2014, 7:33
24. Howard J. Recurrent Miscarriage: Genetic Factors and Assessment of the Embryo. *IMAJ* 2008;10:229–231
25. Bug S, Solfrank B, Schmitz F. Diagnostic utility of novel combined arrays for genome-wide simultaneous detection of aneuploidy and uniparental isodisomy in losses of pregnancy. *Molecular Cytogenetics* 2014, 7:43
26. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 124:202.
27. Bacino C. Genomic disorders: An overview. In: UpToDate, Firth H. (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2016.
28. Castillo S, Fuentes A, Paulos A, et al. Estudio cromosómico en abortos espontáneos. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2014; 79(1): 40-46.

29.Hernández M, Meléndez R, Rojas W, et al. Aneuploidía recurrente en pérdida gestacional del primer trimestre: reporte de un caso y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2013;81:733-737

14. Índice de tablas

Tabla 1. Efecto de la edad materna sobre el resultado del embarazo

Tabla 2. Anomalías cromosómicas más frecuentes

Tabla 3. Relación de anomalías genéticas con edad gestacional

Tabla 4. Cuantiles

Tabla 5. Estadísticos de resumen

Tabla 6. Cuantiles de edad materna

Tabla 7. Estadísticos de resumen

Tabla 8. Cuantiles de edad paterna

Tabla 9. Estadísticos de resumen

Tabla 10. Cuantiles número de aborto

Tabla 11. Estadísticos de resumen

Tabla 12. Cuantiles de edad paterna

Tabla 13. Estadísticos de resumen

Tabla 14. Frecuencias polimorfismos en casos normales

Tabla 15. Frecuencias polimorfismos en casos anormales

Tabla 16. Frecuencia de fórmulas cromosómicas

Tabla 17. Frecuencias alteraciones cromosómicas

Tabla 18. Frecuencias grupos de alteración

Tabla 19. Comparación de aneuploidías encontradas con estudio de base

15. Índice de figuras

Figura 1. Prevalencia de aborto espontáneo

Figura 2. Aborto espontáneo en el mundo

Figura 3. Etiología pérdida gestacional

Figura 4. Alteraciones citogenéticas en abortos espontáneos

Figura 5. Estudio citogenético ejemplificando Trisomía 16

Figura 6. Cultivo de tejidos

Figura 7. Metodología (Citogenética)

Figura 8. Variables

Figura 9. Criterios de selección de la muestra

Figura 10. Edad gestacional

Figura 11. Edad materna

Figura 12. Edad paterna

Figura 13. Número de aborto

Figura 14. Tipo de aborto

Figura 15. Resultados de cariotipo

Figura 16. Frecuencia de polimorfismos

Figura 17. Polimorfismos casos normales

Figura 18. Polimorfismos casos anormales

Figura 19. Frecuencia de fórmulas cromosómicas

Figura 20. Cariotipo

Figura 21: Grupos de alteración

16.Anexos

a) Hoja de confidencialidad de datos

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

C. Jacqueline ~~Uyett~~ Laguardia Dominguez, con Registro Federal de Contribuyentes LADJ880524MDFG6, con domicilio en Avenida Vialidad de la Barranca s/n, Col. Valle de las Palmas, Huixquilucan, Estado de México, código postal 52763; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer real uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la revisión de los expedientes y libretas de la Unidad de Genética Aplicada, S.C. ubicada en Planta Baja del mismo hospital; así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento, se estará acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal y sus correlativas en las entidades federativas, y demás disposiciones aplicables en la materia.

b) Hoja de consentimiento informado

IMPORTANTE: Información para los pacientes y consentimiento informado



ESTUDIO CITOGÉNÉTICO (CARIOTIPO) EN TEJIDO DE PÉRDIDA GESTACIONAL

La pérdida gestacional ocurre del 10-15% de todos los embarazos durante el primer trimestre; la mitad de ellos presentarán alteraciones cromosómicas, por lo que además del análisis patológico es muy importante realizar el estudio de CARIOTIPO en este tejido. Los cromosomas constituyen el material genético de un individuo y cuando hay alteraciones las consecuencias van desde la incapacidad para sobrevivir o la presencia de alteraciones físicas y del neurodesarrollo.

Debido a que el tejido de aborto pierde vitalidad rápidamente es importante conservarlo después de obtenido en las mejores condiciones para su análisis. Sin embargo, en ocasiones esta medida no es suficiente y si las células no conservan su capacidad de dividirse no será posible realizar un CARIOTIPO, en tal caso se realizará un estudio con fluorescencia conocido como FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia) que nos permite reconocer las alteraciones cromosómicas numéricas más frecuentes.

En la Unidad de Genética se ha desarrollado una línea de estudio de pérdida gestacional avalada por los Comités de Ética e Investigación de los centros hospitalarios e Instituciones que colaboran con nosotros. Para tal fin, se toma muestra de sangre de ambos padres o solo de la madre para realizar estudios adicionales SIN COSTO, correspondientes a la investigación, de los cuales podríamos o no obtener resultados relevantes para la vida reproductiva de la pareja.

A continuación se detallan los estudios con los que podría colaborar:

1. El resultado puede mostrar un cariotipo femenino normal (46,XX). En este caso, cuando la pérdida gestacional es muy temprana es difícil separar el tejido embrionario del materno, por lo que se realizan marcadores STRs a la muestra del tejido y a la muestra de la madre. Si el tejido analizado es de origen materno, no tendrá relevancia clínica para el médico tratante y no se incorpora a la línea de investigación Pero si es de de origen embrionario se integrará al estudio número 2.
2. En los casos con cariotipo normal (46,XY y 46,XX), se han descrito alteraciones poco comunes como la duplicación de material genético de un solo progenitor que se conoce como disomía uniparental y cuyo impacto clínico es semejante al de una alteración cromosómica. Para este fin se realiza estudio molecular con microarreglos en el tejido de aborto, incluyendo el cariotipo de ambos padres.
3. En los casos con cariotipo anormal: trisomías 13, 18, 21 o monosomía del X, se analizará el material genómico de ambos progenitores.
4. En caso de que el resultado del tejido de aborto presente otras alteraciones cromosómicas, no será candidato a ninguno de los proyectos de investigación ni a CARIOTIPO SIN COSTO, por lo que se sugiere acudir a consulta de asesoramiento genético para valorar la importancia de realizarlo.

IMPORTANTE:

Si usted está de acuerdo en que se realicen estos estudios, se guardará absoluta confidencialidad y sólo le serán informados a Usted los resultados.

Por favor, marque con una X la opción elegida:

Autorizo _____ / No autorizo _____	Que se realicen las pruebas genéticas que me han explicado.
Autorizo _____ / No autorizo _____	Que el material genético de esta muestra sea almacenado y usado de manera confidencial para investigaciones futuras relevantes. En dichas investigaciones se podría requerir de la entrega de la muestra a otros investigadores, incluyendo a aquellos fuera de la institución o fuera del país.
No autorización _____	Solito la destrucción de las muestras utilizadas al finalizar este estudio.

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del padre

Testigo 1: _____ Testigo 2: _____

La Unidad de Genética Aplicada, S.C. cuenta con un Sistema de Gestión de la Calidad conforme a la norma NMX-CC-9001-IMNC-2008/ISO 9001:2008, certificado por OCICERT México, S.A. de C.V.

c) Algoritmo propuesto para el estudio citogenético en PG

