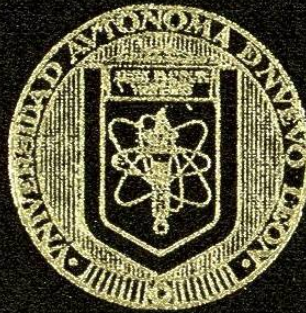


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Subdirección de Posgrado



**Estudio de Validación de Alteraciones
Citogenéticas en Parejas con Aborto Habitual**

TESIS

de posgrado que como requisito parcial para optar
al grado de

**Maestría en Ciencias con
Especialidad en Genética**

PRESENTA:

M.C.P. BEATRIZ ELIZABETH DE LA FUENTE CORTEZ

SAN NICOLAS DE LOS GARZA, N. L. DICIEMBRE 2004



1020150216

Universidad Autónoma de Nuevo León

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
Subdirección de Posgrado



**Estudio de Validación de Alteraciones
Citogenéticas en Parejas con Aborto Habitual**

T E S I S

de posgrado que como requisito parcial para optar al grado de

Maestría en Ciencias con
Especialidad en Genética

P r e s e n t a :

M.C.P. BEATRIZ ELIZABETH DE LA FUENTE CORTEZ

SAN NICOLAS DE LOS GARZA, N.L.

Diciembre 2004.

988124

TH
25320
FCB
2004
.F8



FONDO
TESIS

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO

ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS EN

PAREJAS CON ABORTO HABITUAL

T E S I S

de posgrado que como requisito parcial para optar al grado de

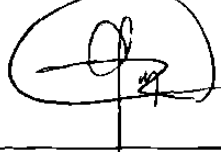
Maestría en Ciencias con

Especialidad en Genética

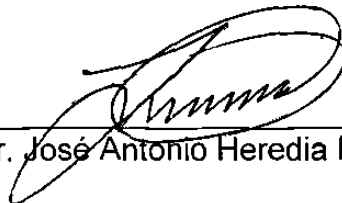
P r e s e n t a :

M.C.P. Beatriz Elizabeth De la Fuente Cortez

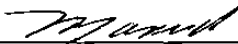
Comisión de tesis:



Presidente: Dr. Ricardo Martín Cerda Flores



Secretario: Dr. José Antonio Heredia Rojas



Vocal: Dr. Mario Morales Vallarta

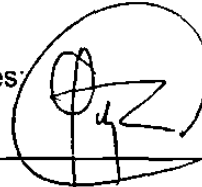
ESTUDIO DE VALIDACIÓN DE ALTERACIONES CITOGENÉTICAS EN PAREJAS CON ABORTO HABITUAL

El presente trabajo se llevó a cabo en el Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", U.A.N.L., Monterrey, N.L.

Aceptado en la Subdirección de Posgrado de la Facultad de Ciencias Biológicas, UANL.

Alumna: M.C.P. Beatriz Elizabeth De la Fuente Cortez

Asesores:



Director Interno: Dr. Ricardo Martín Cerda Flores

Facultad de Ciencias Biológicas,

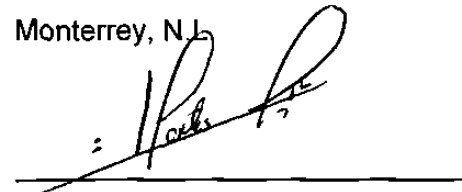
Subdirección de Posgrado, U.A.N.L.

División de Genética

Departamento de Genética de Poblaciones

Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS,

Monterrey, N.L.



Director Externo: Dra. Elva Irene Cortés Gutiérrez

División de Genética

Laboratorio de Citogenética

Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS,

Monterrey, N.L.

A la memoria de mi madre ausente

En mi memoria siempre presente

Agradecimientos

A la Biol. Catalina García Vielma, citogenetista, por el apoyo incondicional tanto académico como personal que siempre me brindó, invaluable para la obtención de estos resultados y por la motivación para seguir adelante.

Al Dr. Ricardo Cerda Flores, por su amistad, sus valiosas enseñanzas, la asesoría en la realización de este trabajo y ser un estímulo constante para concluir este trabajo.

A la Dra. Elva Cortés, por su asesoría, su experiencia y la disponibilidad de apoyarme siempre.

A la Dra. Martha Dávila, por su desinteresado apoyo y paciencia y por haberme brindado su amistad.

A la QCB Rosa Ma. de la Rosa Alvarado y la QFB Carmen Quezada Espinoza por su valiosa ayuda en citogenética.

A mi familia, por su comprensión y apoyo en la realización de mis metas.

Contenido

CONTENIDO.....	1	OBJETIVOS	17
RESUMEN.....	2	MATERIAL Y METODOS.....	18
INTRODUCCIÓN.....	4	Población y muestra.....	18
ANTECEDENTES.....	5	Recursos materiales.....	19
1. Definición.....	5	Metodología.....	19
2. Clasificación.....	5	Análisis estadístico.....	21
3. Aspectos epidemiológicos.....	5	RESULTADOS.....	23
4. Etiología.....	7	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	26
5. Mecanismos moleculares.....	9	LITERATURA CITADA.....	31
6. Asesoramiento genético.....	10	ANEXOS.....	34
7. Validez.....	13	Equipo y material.....	34
8. Estudios reportados.....	14	Cuadros.....	36
HIPÓTESIS.....	16	Figuras.....	47

Resumen

El aborto habitual es la pérdida espontánea de tres o más productos de la concepción antes de la semana 20 de gestación. De etiología multifactorial, las anomalías cromosómicas están involucradas en el 50-60% de los de casos espontáneos; de estos, el 15-20% ocurren como aborto habitual. Aunque la mayoría son anomalías *de novo* debidos a errores durante las meiosis o alrededor del tiempo de la fertilización, un 10% de las alteraciones cromosómicas en los abortos, es heredada de alguno de los padres portadores de un rearrreglo cromosómico balanceado, 90% corresponde a rearrreglos autosómicos balanceados (translocaciones recíprocas y Robertsonianas e inversiones pericéntricas) y el resto son principalmente mosaicismos para el cromosoma X. Es importante identificar estas parejas por medio del cariotipo para brindarles adecuada asesoría genética. En el presente trabajo se pretende conocer la prevalencia de alteraciones citogenéticas en parejas con aborto habitual en esta población, realizar la historia clínica genética a las parejas que llegan a la consulta de genética reuniendo los criterios clínicos de aborto habitual, hacer la comparación estadística de nuestros hallazgos con los resultados ya reportados en el trabajo realizado por Leal-Garza y cols. en 1995⁽¹⁾ y luego llevar a cabo el análisis de validación interna del reporte ya publicado. Posteriormente proporcionar asesoría genética a las parejas. Se tiene como hipótesis que la prevalencia de alteraciones citogenéticas en parejas con aborto habitual encontrada en el presente estudio realizado en muestras obtenidas en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, durante el periodo de 1995 a 2000, será similar a lo encontrado en el estudio realizado en el Centro de

Investigación Biomédica del Noreste (CIBIN) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en muestras obtenidas de 1991 a 1994. Para ello, se estudiaron 79 parejas (158 individuos) detectadas en la consulta de genética del Hospital Universitario "Dr. José E. González" (HU) y Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), mediante la técnica citogenética de bandeo GTG analizando 25 metafases, con el fin de identificar las anomalías cromosómicas involucradas y posteriormente compararlas con otro grupo de 151 parejas estudiadas en el laboratorio de citogenética del CIBIN. La validación interna de las frecuencias de los hallazgos citogenéticos en estas dos poblaciones se llevó a cabo utilizando el método de colección de nuevos datos y separación de grupos de datos existentes, con un grupo reciente de anomalías citogenéticas en parejas con aborto habitual. Posteriormente se compararon las prevalencias de ambos estudios (HU e IMSS) utilizando la prueba de G con 10,000 simulacros, mediante el paquete RxC. El 30.38% de las parejas estudiadas presentaron anomalías cromosómicas, 5.05% con alteraciones estructurales y 8.85% con mosaicos cromosómicos. Los polimorfismos de los cromosomas 1, 9, 16 y del Y correspondió al 10.18%, en el caso de los polimorfismos de satélites en cromosomas acrocéntricos fue del 6.30%. La comparación de estos resultados con el estudio previo no mostró diferencia significativa (0.63). El presente trabajo valida los resultados encontrados en el estudio reportado por Leal-Garza y cols. en 1995. Esto indica que las frecuencias de alteraciones cromosómicas han permanecido estables debido a la homogeneidad genética que presenta la estructura de la población mestiza en el Noreste de México.

Introducción

El aborto habitual se refiere cuando una pareja ha presentado tres o más pérdidas gestacionales espontáneas, en el primer y segundo trimestres.

Aunque es de etiología multifactorial, cerca del 50 al 60% de los productos abortados presentan alguna alteración cromosómica. El 95% de éstas son numéricas, distribuidas en trisomías autosómicas (50%), monosomía del X (23%) y mosaicismos (2%), el resto corresponde a anomalías estructurales. Sin embargo, casi todas estas alteraciones son eventos *de novo* debidos a errores durante las meiosis o alrededor del tiempo de la fertilización, es decir, no heredados.

Por otra parte, se sabe que en parejas con aborto habitual, la frecuencia de alteraciones cromosómicas es cercana al 10% en la población general; 90% corresponde a rearrreglos autosómicos balanceados (translocaciones recíprocas y Robertsonianas e inversiones pericéntricas) y el resto son principalmente a mosaicismos del cromosoma X.

En el presente trabajo se estudiaron 79 parejas que presentan aborto habitual para identificar las anomalías cromosómicas involucradas y posteriormente compararlo con otro grupo de parejas estudiadas en otra institución y en diferente tiempo, para efectuar el análisis de validación interna con el propósito de comprobar que los resultados sean aplicables a nuestra población.

Antecedentes

1) Aborto habitual

Por aborto se entiende la interrupción del embarazo antes de que el feto sea viable. En algunos países se considera la semana 24 como límite, pero en México se considera a partir hasta la semana 20. Para la OMS, se considera el aborto como la expulsión o extracción de un embrión o feto de su madre cuando este pese menos de 500 gramos, lo que corresponde con la semana 20-22 de gestación. Por aborto habitual se entiende la producción espontánea de tres o más abortos consecutivos o más de tres no consecutivos del primer o segundo trimestre. Esta situación clínica ha recibido diferentes nombres: aborto de repetición, aborto recurrente, aborto iterativo, aborto habitual, este último es el término más usado⁽²⁾.

2) Clasificación

Estos abortos pueden ser precoces (hasta la semana 12 inclusive) o tardíos (desde la semana 13 hasta la semana 20-22); o primarios (si no ha existido ninguna gestación previa) y secundarios (cuando ya hubo gestaciones a término antes del aborto); también pueden ser espontáneos o provocados⁽²⁾.

3) Aspectos epidemiológicos

El aborto habitual es una patología que se presenta en el 15 a 20% de los productos de la concepción. La estimación de la frecuencia de anomalías cromosómicas en el producto de la concepción, va de 50 a 60%, lo que resalta la

elevada incidencia de anomalías cromosómicas en cigotos humanos. Cerca de 1 de cada 150 recién nacidos vivos, 5% de los mortinatos y de los abortos espontáneos presentan algún tipo de alteración cromosómica⁽³⁾.

La recopilación de datos de varios estudios citogenéticos practicados en material de abortos espontáneos demuestran que de aquellos productos en que se identificaron alteraciones cromosómicas, el 51% correspondió a trisomías, 20% a monosomías X, 16% a triploidías, 6% a tetraploidías, 4% a anomalías estructurales, 2% a mosaicos y 1% a otras alteraciones citogenéticas⁽³⁾.

La frecuencia de anomalía cromosómica en óbitos va del 4 al 12%, siendo en el período neonatal de 5.6%; el tipo de anomalías cromosómicas encontradas en productos con muerte perinatal son similares a las que presentan los recién nacidos, pero son 10 veces más frecuentes. Posiblemente la mayor parte de las anomalías cromosómicas se aborten en una etapa muy temprana, pero gran parte continúa en desarrollo hasta la semana 12⁽³⁾.

Entre los productos con anomalías cromosómicas que son abortados tardíamente se encuentran aquellos compatibles con la vida: triploidías, monosomía X y trisomía 21, que comprenden el 70% de abortos de 16 semanas y 85% de los que sobreviven a las 20 semanas o más⁽³⁾.

Respecto a las trisomías autosómicas, en teoría pueden presentarse 22 tipos posibles. Se ha demostrado un incremento de la edad materna para casi todas las

trisomías que implican los cromosomas pequeños, sean acrocéntricos o no. Las trisomías para los cromosomas más grandes (cromosoma 1 al 12) se encuentran moderadamente relacionadas con incremento de la edad materna. La trisomía 16 es el trastorno trisómico identificado más a menudo, constituyendo la tercera parte de todos los casos en la población general. En el caso de trisomía 16 no se ha encontrado relación con la edad materna avanzada. Las trisomías 5, 6, 11, 17 y 19 son poco usuales y la trisomía 1 no se ha descrito. El hecho de que ciertas trisomías sean poco frecuentes puede atribuirse a pérdida muy temprana del producto; tal vez los genes que contienen estos cromosomas sean indispensables para el desarrollo embrionario temprano y el estado trisómico le confiera letalidad al producto⁽³⁾.

El segundo lugar lo ocupa la monosomía X, la mayor incidencia se encuentra en hijas de mujeres jóvenes, el 98% de estos productos es abortado y el 2% restante progresan a término y se manifiestan clínicamente como síndrome de Turner⁽³⁾.

En los casos de triploidía se ha encontrado relacionada la edad paterna joven y esta anomalía ocupa el tercer lugar en las frecuencias de aborto espontáneo⁽³⁾.

En relación con la proporción de sexos en productos abortados que presentan anomalía cromosómica, existe mayor proporción de productos de sexo masculino en productos con trisomías y aquellos con anomalías estructurales desbalanceadas. Los estudios realizados en material de aborto espontáneo muestran que de 40 a 50% de los abortos espontáneos tiene un complemento cromosómico normal⁽³⁾.

4) Etiología

Los embriones trisómicos y su contraparte monosómicos se originan en gran parte por un mecanismo de no-disyunción durante la gametogénesis: el error segregacional resulta en la producción de igual proporción de gametos nulisómicos y disómicos. El estudio de polimorfismos en productos abortados y los padres correspondientes muestra que el origen más frecuente del cromosoma adicional ocurre por no-disyunción en meiosis I materna, independientemente de la edad⁽³⁾.

Las poliploidías tienen un número de cromosomas que es múltiplo exacto de la célula germinal. Las triploidías resultan de doble fertilización, incorporación del segundo cuerpo polar al cigoto o fertilización de dos óvulos en un solo folículo binucleado, así el producto triploide tiene 69 cromosomas (3n). Otro tipo de alteración es el mosaico, en el cual la anomalía se presenta solamente en una proporción de células del individuo y también tiene células con cromosomas normales o alguna alteración diferente. Se debe a una no-disyunción en las primeras divisiones mitóticas del cigoto⁽³⁾.

Entre las causas no genéticas que llevan al aborto se incluyen deficiencias endócrinas, factores inmunológicos, agentes infecciosos, traumatismos, etc.; sin embargo algunos autores consideran que los factores genéticos, mendelianos y multifactoriales son la causa principal del 50% restante⁽³⁾.

5) Mecanismos moleculares.

Existen algunos mecanismos moleculares que pueden ser anormales en el aborto espontáneo. Las anomalías en la estructura o función de las moléculas de adhesión celular o proteínas involucradas en la inmunidad pueden conducir una pérdida recurrente en algunas parejas. Otras proteínas menos caracterizadas son las glucoproteínas humanas específicas del embarazo que son abundantes en este período y pueden tener un papel en la función inmunológica durante la implantación. Existe evidencia preliminar que sugiere que variantes en los genes de las glucoproteínas específicas del embarazo no se encuentran presentes en los sujetos estudiados que han presentado aborto habitual⁽⁴⁾.

La impronta genómica se refiere a la diferente expresión del material genético, ya sea génico o cromosómico, lo cual resulta en un cambio en la estructura o función del organismo. Evidencia experimental implica el posible papel que juega la impronta en el aborto habitual ya que cuando existe un juego diploide del complemento cromosómico exclusivamente materno se desarrolla el teratoma ovárico, en cambio, cuando existe un juego de cromosomas únicamente paternos da origen a la mola hidatiforme completa⁽⁴⁾.

En el caso de las triploidías, cuando existe un complemento diploide de origen paterno y un juego materno, el producto de la concepción presenta retraso del crecimiento intrauterino severo, cabeza grande y sindactilia, la placenta es grande e hidrópica, la sobrevida es hasta el segundo trimestre y raramente hasta el tercer trimestre, en cambio, cuando existe un juego diploide de origen materno y un

complemento haploide paterno, el producto está pobremente desarrollado y la placenta es pequeña, sin quistes y raramente sobreviven el primer trimestre⁽⁴⁾.

En el caso de embarazos anembrionicos, hay contribución tanto paterna como materna y puede presentarse disomía uniparental, en donde el par de cromosomas o genes es heredado de uno solo de los padres y dependiendo de que región "improntada" esté involucrada, pueda resultar en una anomalía letal para el producto. Debido a que la impronta genómica causa un área de secuencia reversiblemente inactivada, un evento mutacional puede silenciar una secuencia vital en el desarrollo embrionario temprano o provocar que un gen se exprese inapropiadamente y el tejido derivado del embrión pueda perderse selectivamente debido a esta mutación⁽⁴⁾.

6) Asesoramiento genético

Actualmente en nuestra sociedad resulta frustrante su manejo tanto para el médico como para la pareja, ya que las repercusiones psicológicas que ocasionan las pérdidas gestacionales repetidas muchas veces presentan pocas expectativas de tratamiento y dificultan una adecuada asesoría genética. Para el médico es importante conocer el valor real de los posibles agentes etiológicos, tanto los clásicos como los recientes ya que dificultan el establecimiento de un protocolo de diagnóstico y la elección de los estudios complementarios⁽²⁾.

En el manejo de parejas que han tenido múltiples pérdidas gestacionales resulta esencial el asesoramiento genético. En tanto sea posible, se debe dar a

ambos miembros de la pareja, para resaltar que tanto factores paternos como maternos pueden participar. El asesoramiento genético dependerá de la historia clínica obstétrica; en caso de un aborto con cariotipo desconocido, con o sin hijos vivos, no hay razón para el estudio citogenético parental o para ofrecer diagnóstico prenatal en embarazos futuros sobre todo si la mujer es menor de 35 años⁽³⁾.

Sin embargo, cuando el primer aborto es trisómico, un segundo aborto tiene una probabilidad muy alta de presentar cualquier aneuploidía (no necesariamente la misma anormalidad), lo cual sugiere también, el alto riesgo para un recién nacido vivo de presentar alguna aneuploidía. En la situación poco común, cuando el cariotipo del primer aborto se ha examinado y presenta una aneuploidía, se debe considerar el diagnóstico prenatal para embarazos subsecuentes. La misma consideración se aplica en el caso de un óbito o muerte perinatal en el cual se demuestre aneuploidía⁽³⁾.

Cuando se encuentra una alteración estructural en el estudio citogenético realizado en material de aborto se debe examinar el cariotipo parental con el fin de determinar si es transmitido por alguno de los progenitores o es de *novo*. Para un óbito o producto con muerte perinatal, con presencia de malformaciones de etiología desconocida, con o sin hijos vivos normales, se debe practicar cariotipo a ambos padres⁽³⁾.

En el caso que los resultados del cariotipo sean normales, aún es discutible si se debe ofrecer diagnóstico prenatal en un embarazo futuro y esta decisión se ve

influida por la edad materna y otros factores. Cuando han ocurrido dos pérdidas fetales y se han descartado causas gineco-obstétricas está indicado el análisis citogenético de los padres, ya que en más del 3% de ellos es portador de alguna anomalía cromosómica. Una historia familiar positiva de óbitos y múltiples abortos espontáneos es una indicación de estudio citogenético⁽³⁾.

El hallazgo de alguna alteración estructural en un progenitor es una señal para diagnóstico prenatal en todos los embarazos futuros de ese individuo. En el caso de translocación homóloga (21;21), se debe ofrecer control permanente de fertilidad puesto que ningún cigoto balanceado se puede producir y las posibilidades son aborto temprano o trisomía 21 en el 100% de los embarazos. Dependiendo de los resultados, el hallazgo de una alteración estructural también requiere estudio citogenético del resto de la familia en riesgo para ofrecerles asesoría genética⁽³⁾.

Si los padres son cromosómicamente normales y han tenido dos pérdidas fetales se recomienda efectuar diagnóstico prenatal en futuros embarazos, por el alto riesgo de presentarse trisomía. Las parejas con pérdidas gestacionales habituales, tienen una frecuencia de alteraciones cromosómicas 10 a 30 veces mayor que en la población general. Estas parejas con aborto habitual se presentan casi en el 10% de la población general⁽³⁾.

7) Validez

El concepto de validez concierne al grado en el que una medición o estudio alcanza una conclusión correcta. La validez interna es el grado hasta el cual los resultados de una investigación reflejan con precisión la situación verdadera de la población en estudio. Si los resultados no son válidos en la población en estudio, hay pocas razones para creer que tales resultados puedan aplicarse a otras poblaciones⁽⁵⁾.

La validez interna se define como los límites del estudio mismo. Por tanto, un estudio tiene validez interna si proporciona una estimación real del efecto, dados los límites de la población estudiada. Las medidas que pueden tomarse para mejorar la validez interna a menudo comprenden la restricción del tipo de sujetos y el entorno en que el estudio se efectúa. Estas medidas disminuyen el impacto de factores extraños sobre el tema de interés ⁽⁵⁾.

La validez externa, por otro lado es el grado hasta donde es posible aplicar los resultados de un estudio a otras poblaciones, por lo que un resultado obtenido en un entorno fuertemente controlado, puede no ser aplicable a situaciones más generales⁽⁵⁾.

Existen dos métodos de validación:

- 1) colección de nuevos datos (que es el método que utilizaremos) y
- 2) división de los grupos de datos existentes mediante (método de simulación que utiliza la información original del estudio previo):

- a) separación de grupos,
- b) la prueba de jackknife y
- c) la prueba de bootstrap.

El mejor método es el de recolección de datos nuevos sobre el mismo tema y posteriormente analizar la verificación del modelo inicial con los datos nuevos⁽⁶⁾.

8) Estudios reportados

Salamanca reporta una frecuencia de 2.8% de anomalías cromosómicas en los pacientes infértiles y al incluir la esterilidad, el componente cromosómico alcanzó la cifra de 11.6%⁽⁷⁾.

Sant-Cassia y Cook han estimado que, en cerca del 7% de las parejas con aborto habitual, alguno de los miembros es portador de una translocación balanceada⁽⁸⁾.

Lippman-Hand y Vekemans han hecho hincapié en que la mujer se encuentra con mayor frecuencia como portadora balanceada, lo cual es consistente con el hecho de que las anomalías cromosómicas son compatibles con fertilidad en la mujer, pero ocasionan más a menudo esterilidad en el varón⁽⁹⁾.

Reportes similares han sido informados por Chandley y cols⁽¹⁰⁾, y más recientemente por Teyssier y Morau⁽¹¹⁾. El hallazgo ha sido descrito también en el ratón y en *drosophila*⁽⁷⁾. Esto indica que en el sexo masculino una anomalía

cromosómica puede producir esterilidad, mientras que la misma alteración en el sexo femenino es compatible con fertilidad. Otros autores han propuesto varias hipótesis para explicar estos hechos: efectos de posición, deleciones o mutaciones puntuales en uno o ambos de los sitios de ruptura⁽⁷⁾. En los casos de translocaciones, Cacheiro y cols.⁽¹²⁾, han postulado que el efecto puede deberse a la presencia de rupturas muy próximas a la región telomérica de los cromosomas. De cualquier manera, cuando se encuentra un rearrreglo cromosómico balanceado, la gametogénesis masculina tiende a ser más susceptible al daño que la gametogénesis femenina. En relación con los polimorfismos cromosómicos, la variante Yqh+ fue encontrada en el 7% de los varones⁽¹²⁾ y esta frecuencia es similar a la informada por Salamanca y cols. para la población general⁽⁷⁾.

Hipótesis

La prevalencia de alteraciones citogenéticas en parejas con aborto habitual encontrada en el presente estudio realizado en muestras obtenidas en la Facultad de Medicina de 1995 a 2000 es similar a lo encontrado en el estudio realizado en CIBIN (IMSS) de muestras obtenidas de 1991 a 1994.

Objetivos

Objetivos generales

- 1- Conocer la prevalencia de alteraciones citogenéticas en parejas con aborto habitual en esta población.
- 2- Validar un estudio previo con nuestros resultados.

Objetivos específicos

- a) Realizar historia clínica genética a las parejas que llegan a la consulta de genética reuniendo los criterios clínicos de aborto habitual.
- b) Efectuar estudio citogenético a las parejas que presenten tres o más pérdidas del embarazo durante primer y segundo trimestre.
- c) Hacer la comparación estadística con los resultados ya reportados en el trabajo realizado por Leal-Garza y cols. en 1995⁽¹⁾.
- d) Llevar a cabo el análisis de validación interna del reporte ya publicado.
- e) Proporcionar asesoría genética a las parejas.

Material y Métodos

El diseño del presente estudio corresponde al área de investigación en patología clínica, observacional, transversal, descriptivo y comparativo.

Población y muestra. Para este trabajo se incluyen 79 parejas que reúnen los criterios clínicos de aborto habitual, detectadas en la consulta de genética del HU y Facultad de Medicina, UANL y se obtiene la muestra de sangre periférica para cariotipo de cada uno de los miembros de la pareja.

a) Criterios de inclusión: parejas que han presentado 3 o más abortos espontáneos del primer y segundo trimestre de gestación. Para esto nos basamos en los datos que proporcionan los pacientes a la historia clínica y árbol genealógico.

b) Criterios de exclusión: parejas que han presentado interrupción voluntaria del embarazo en cualquier trimestre y las que han presentado muertes fetales del tercer trimestre o neonatales.

c) Criterios de eliminación: parejas de pacientes que presenten otras anomalías asociadas a cualquier otra patología genética.

La muestra biológica consiste en 3 ml. de sangre venosa periférica en jeringa previamente heparinizada con 0.2 ml. de heparina de 1000 UI/ml como

anticoagulante, obtenida previa asepsia del paciente, estas se cultivan y se procesan de acuerdo con la técnica de Moorhead modificada (1960) para obtener los cromosomas y efectuar el análisis posterior de los mismos.

Recursos materiales. Un consultorio para la entrevista de la pareja el cual está ubicado en el departamento de Genética en la Facultad de Medicina de la UANL y en el área de Gineco-Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José E. González".

Las muestras se toman en el área de toma de muestras del departamento de Genética y posteriormente se cultivan y procesan en el laboratorio de citogenética del mismo Departamento de Genética, ubicado en la Facultad de Medicina, U.A.N.L.

El equipo y material necesario para realizar el cariotipo se menciona en la lista 1 de los anexos.

Metodología

a) Se seleccionaron las parejas con aborto habitual a través de la historia clínica genética y se realizó cariotipo con técnica de bandas GTG a cada miembro de la pareja, con la técnica de Moorhead modificada (1960).

b) Se tomaron 3 ml de sangre periférica en jeringa previamente heparinizada con 0.2 ml. de heparina 1000UI/ml como anticoagulante obtenida previa asepsia del paciente.

c) Se procesaron las muestras para realizar el cariotipo como se describe a continuación:

1- Sembrar en campana de flujo laminar, 8 gotas de sangre en 5 ml del medio RPMI-1640, 0.1 ml de fitohemaglutinina 10 mg/ml y 1 ml de suero fetal bovino.

2- Incubar a 37°C durante 72 horas en incubadora con 5% de CO₂ y 10% de humedad. Terminando el tiempo de incubación se añade al cultivo 0.1 ml de colchicina y e incubar 40 minutos a 37°C.

3- Pasar el contenido a tubos cónicos de 12 o 15 ml. y centrifugar a 1,200 rpm/10 min. Eliminar el sobrenadante hasta dejar 1 ml.

4- Añadir 5 ml de solución hipotónica de KCl 0.075 M precalentada a 37°C, resuspender suavemente el botón celular con pipeta Pasteur de plástico, e incubar a 37°C por 20 minutos

5- Centrifugar a 1,200 rpm/10 min. y decantar el sobrenadante a 1 ml. Añadir 5 ml. de solución fijadora de Carnoy (metanol: ácido acético 3:1) gota a gota para evitar que se formen grumos. Resuspender suavemente con pipeta Pasteur de plástico y centrifugar a 1,200 rpm/10 min., eliminar el sobrenadante dejando 1 ml.

6- Repetir 2 veces el paso anterior o hasta que el botón celular quede limpio. Centrifugar a 1,200 rpm/10 min. y eliminar el sobrenadante. Agregar solución fijadora de Carnoy de acuerdo al botón celular obtenido.

En laminillas heladas y limpias con etanol dejar caer varias gotas del botón celular a una altura aproximada de 30 cm. Pasar por la flama del mechero para secar y posteriormente tefir.

d) Técnica de tinción con bandas GTG

Sumergir la preparación cromosómica en una solución de tripsina (0.0625 gr. de tripsina en 50 ml. de buffer pH 7.2) a temperatura ambiente por espacio de 30 segundos (el tiempo depende de la madurez de la preparación, entre mas tiempo de preparación estén las laminillas, más tiempo de exposición en tripsina se requiere).

Enjuagar en buffer 7.2 por 2 ocasiones dejando 30 segundos la preparación en el segundo lavado. Teñir con solución de Giemsa durante 3 minutos. Enjuagar con agua destilada y dejar secar. Montar las preparaciones con resina y cubreobjetos.

e) Identificación y análisis de los cromosomas en el microscopio de luz convencional. Se realiza revisando un mínimo de 25 metafases por paciente, en caso de mosaicos se analizan 50 metafases. Con la técnica de bandas GTG cada cromosoma adquiere un patrón específico de bandas permitiendo la identificación y análisis estructural de cada uno de ellos.

Análisis estadístico. Se identifican las alteraciones cromosómicas que presentan estos pacientes.

Estas alteraciones cromosómicas se describen en un cuadro de análisis para organizar el trabajo. Se realiza la comparación de frecuencias y validación de las aberraciones cromosómicas en parejas con aborto habitual de este trabajo con el estudio realizado por Leal-Garza y cols. en 1995⁽¹⁾.

Se realiza la tabla de contingencia de (G) para mostrar las comparaciones estadísticas de las frecuencias de alteraciones citogenéticas entre los dos estudios de parejas con aborto habitual. Estas comparaciones se efectúan mediante el análisis exacto de tabla RxC (10,000 simulaciones)⁽¹³⁾.

Resultados

Los resultados obtenidos en el presente trabajo se vaciaron a cuadros de análisis para distribuir y organizar el trabajo y fueron los siguientes:

Se analizaron 79 parejas con diagnóstico de aborto habitual con la técnica de cariotipo con bandas GTG, encontrando un 30.38% de alteraciones cromosómicas de las cuales el 5.05% corresponden a alteraciones estructurales encontrando: un caso de translocación recíproca balanceada entre los cromosomas 6 y 13 (1.26%) (figura 1); dos casos de translocaciones Robertsonianas⁽¹⁴⁾ (13;14) (2.53%) y un caso de inserción (15;8) (1.26%) (figura 2). En el cuadro 1 se señalan estas alteraciones estructurales y se hace una distribución de frecuencias por individuo y por parejas.

Respecto a la distribución por sexos, el 2.52% correspondió al total de los casos siendo todos ellos en mujeres (cuadro 3).

El 8.85% corresponde a alteraciones numéricas encontradas en las parejas con aborto habitual, de las cuales el 3.79% fue para mosaicos numéricos y el 5.06% para los mosaicos numéricos con marcadores (cuadro 5). De los mosaicos numéricos, todos se encontraron en mujeres: un caso se reportó como síndrome de Turner y dos casos de polisomía del X, todos en porcentaje bajo. En el caso de los mosaicos con marcadores fueron dos casos de varones y dos de mujeres con porcentajes que van desde el 3 hasta el 15%.

Se encontró un 10.18% para la frecuencia de los polimorfismos de los cromosomas 1, 9, 16 y Y, predominando el polimorfismo de la región heterocromática del cromosoma 9 principalmente en mujeres, con un 5.08% de los casos (cuadro 7). El 6.30% corresponde a los polimorfismos en la región satélite de los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22), siendo el más frecuente el polimorfismo para el cromosoma 21 con el 2.52% de los casos (cuadro 9).

Los resultados del estudio realizado por Leal-Garza y cols., se muestran a continuación ya que es el estudio que se va a validar con nuestros resultados.

En este estudio se informa un 3.30% de anomalías cromosómicas por pareja, que corresponden a cinco casos de alteraciones estructurales: dos translocaciones recíprocas balanceadas, una de ellas es (5;14) y la otra es (8;15), una translocación Robertsoniana (13;14) y dos inversiones pericéntricas: (9qh) y (16qh) (cuadro 2).

Respecto a la distribución por género, el 2.4% de los casos son mujeres y el 1.57% para varones (cuadro 4).

A las frecuencias para los casos de mosaicos le corresponde el 2.74% del total de los casos, dos casos de translocaciones balanceadas (1.42%), un varón y una mujer con mosaicismo del 2%; un caso (0.66%) de inversión pericéntrica en un varón con mosaicismo del 6% y un caso (0.66%) con delección del cromosoma 9 que tuvo un 6% de mosaicismo (cuadro 6).

En cuanto a los hallazgos polimórficos para los cromosomas 1, 9, 16 y Y, el resultado fue 36.46% por pareja, predominando los polimorfismos del cromosoma Y con el 23.84%, seguida del polimorfismo en el cromosoma 1 con 6.3% (cuadro 8).

Los hallazgos para los polimorfismos de los cromosomas acrocéntricos se reportan con una frecuencia de 18.92% del total de los casos por pareja, presentándose como más frecuente, los polimorfismos de la región satélite para el cromosoma 15 con el 5.04%, y del cromosoma 22 con un 4.42% (cuadro 10).

Finalmente, las frecuencias totales de los resultados analizados en nuestro trabajo y los del trabajo de Leal-Garza y cols. se muestran en el cuadro 11 donde se puede hacer la comparación de ambos resultados y efectuar el análisis de validación con el paquete estadístico RxC, siendo el resultado de $p= 0.6372$, el cual no es estadísticamente significativo (cuadro 11).

Discusión y Conclusiones

En la literatura sobre aborto habitual y alteraciones citogenéticas en los padres, se mencionan frecuencias totales que van desde el 2.5%⁽¹⁵⁾ hasta un 5%⁽¹⁶⁾.

La frecuencia encontrada de anomalías cromosómicas en este estudio fue de 30.37%, contra un 69.62% de pacientes cromosómicamente sanos, por pareja; en el caso del estudio realizado por Leal-Garza y cols. la frecuencia de alteraciones citogenéticas en general es de 50.99% contra 49% que son cromosómicamente sanos, esta información puede considerarse elevada para otros estudios reportados en diferente población, aunque puede verse influenciada por tomar en cuenta los polimorfismos que se consideran variantes normales en la población y no se le ha dado una relación causal de aborto, solo se han encontrado asociaciones.

Si tomamos en cuenta las anomalías cromosómicas como translocaciones balanceadas, translocaciones Robertsonianas, otras alteraciones estructurales y mosaicos, la frecuencia es para nuestro estudio de 11 casos (13.9%) y en el de Leal-Garza y cols. es de 9 casos (6.04%) lo cual está de acuerdo con lo reportado en la literatura.

En ambos estudios se obtuvieron hallazgos muy similares de translocaciones balanceadas, translocaciones Robertsonianas, inversiones e inserciones, la frecuencia nuestra es de 2.52%% por individuo y 5.05% por pareja; en el trabajo de

Leal-Garza y cols. la frecuencia es 1.57% por individuo y 3.30% por pareja, la cual es similar a lo reportado en la literatura.

En cuanto a la distribución por sexos, en nuestro trabajo predomina el género femenino para las alteraciones estructurales, translocaciones balanceadas y translocaciones Robertsonianas con el 2.52%; acontecimiento similar en el trabajo de Leal-Garza y cols. también predomina el género femenino con un 2.40% y los varones presentan el 0.6%.

En el caso de las anomalías cromosómicas en forma de mosaico, en este estudio se encontró el 8.85% de frecuencia y en el de Leal-Garza y cols. de 2.74%. Similares resultados se han encontrado en otros estudios reportados⁽¹⁷⁾.

El hallazgo cromosómico que se observa con más frecuencia en nuestro estudio son los polimorfismos de los cromosomas 1, 9, 16 y Y, con una frecuencia de 5.08% por individuo y 10.18%, por pareja, siendo de 18.23% por individuo y 36.46% por pareja para el de Leal-Garza y cols. donde también fue el hallazgo más común. En cuando los hallazgos de polimorfismos en los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22), el total en nuestro estudio es de 3.15% por individuo y 6.30% por pareja; en el estudio de Leal y cols. la frecuencia es de 9.46% por individuo y 18.92% por pareja.

Desde el punto de vista de la patología genética, este trabajo contribuye al conocimiento de la prevalencia de aberraciones cromosómicas sobre aquellas

parejas que presentan aborto habitual. El conocimiento de esta prevalencia es útil para explicar algunos de los factores etiológicos involucrados en la presentación del aborto habitual.

La determinación con exactitud de la prevalencia del problema en nuestra población, así como la precisión de los criterios de inclusión o exclusión sirve para poder obtener conclusiones válidas de las publicaciones realizadas o analizadas.

Llama la atención que con las parejas que tienen diagnóstico de aborto habitual, nos damos cuenta que aún siendo un padecimiento frecuente, pocos son los que van a la consulta de genética, lo cual nos sugiere que debemos ofrecer más información al personal de biología de la reproducción, ginecología y obstetricia y los especialistas involucrados con el aborto habitual ya que estos resultados también impactan sobre la reproducción asistida que muchas parejas buscan como una ayuda para tener descendencia.

Aún cuando los cariotipos de ambos padres sean normales, el diagnóstico prenatal debe ser considerado en embarazos subsecuentes sobre todo de aquellos padres con dos o más pérdidas gestacionales debido a la alta incidencia de anomalías cromosómicas en abortos espontáneos ⁽¹⁸⁾.

La tasa de éxito para recién nacidos vivos subsecuentes en series investigadas y asesoradas va de 20 a 80%. Para parejas sin anomalía detectada

también debe reforzarse la vigilancia durante los embarazos subsecuentes y hay una tasa de éxito de 86% ⁽²⁾.

El cariotipo con bandas G sigue siendo una herramienta importante en el diagnóstico citogenético de las parejas con aborto habitual, sin embargo, las nuevas técnicas citogenéticas, como es el caso de la citogenética molecular o hibridación in situ con fluorescencia (FISH), lejos de desplazarla, sirve de apoyo para confirmar el diagnóstico y ofrecer otra opción en casos de diagnósticos difíciles o microdeleciones que no se detecten por la técnica de bandas G.

Igual que con la literatura internacional, se sigue manteniendo la frecuencia de cariotipos normales en la mayoría de las parejas, no por eso es menos importante el estudio citogenético en el estudio integral de la pareja con aborto habitual para obtener un diagnóstico y recibir asesoría genética ya que ésta incluye proporcionar un diagnóstico de certeza, riesgos de recurrencia, opciones de reproducción, opciones de diagnóstico prenatal, la inclusión de la pareja en grupos de autoayuda, etc⁽¹⁹⁾.

Este es el segundo estudio de patología genética para conocer la frecuencia de alteraciones citogenéticas que presentan las parejas con aborto habitual, realizado en el Noreste de México en una población homogénea utilizando técnicas citogenéticas de bandas GTG. Es el primer trabajo sobre validación interna de las frecuencias de las alteraciones cromosómicas en las parejas con aborto habitual que se lleva a cabo en nuestra población.

El presente estudio valida los resultados encontrados en el estudio reportado por Leal-Garza y cols. en 1995. La validación de este trabajo sirve al área clínica para poder ofrecer una mejor asesoría genética con un diagnóstico confiable, a las parejas afectadas.

El hecho que este trabajo valide los resultados del estudio de Leal Garza y cols., indica que las frecuencias de alteraciones cromosómicas han permanecido estables debido a la homogeneidad genética que presenta la estructura de la población mestiza en el Noreste de México.

Literatura Citada

1. **Leal-Garza, C.H.**, Sampayo-Reyes, A., Cortés-Gutiérrez, E.I. Estudio citogenético en parejas con aborto habitual. *Antropol. Biol.* 3:29-42. (1995).
2. **Pellicer, A.**, Simón, C. Cuadernos de medicina reproductiva. Aborto recurrente. Editorial Médica Panamericana. Vol. 3. Núm 2. (1997).
3. **Guízar-Vázquez, J.J.** Genética clínica. Editorial El Manual Moderno. 3ª. edición. pp.135, 481-482. (2001).
4. **Byrne, J.L.**, Ward, K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clin. Obstet. and Gynecol.* 37:693-704. (1994).
5. **Greenberg, R.S.**, Daniels, S.R., Flanders, W.D., Eley, J.W., Boring, J.R. Epidemiología médica. Editorial El Manual Moderno. 2a. edición. pp.171-172. (1998).
6. **Roff, D.A.**, Bentzen, P. The statistical análisis of mitochondrial DNA polymorphism: X^2 and the problem of small sample. *Mol. Biol. Evol.* 6:539-545. (1989).
7. **Salamanca, F.** Citogenética Humana, Fundamentos y aplicaciones clínicas. Editorial Médica Panamericana. 1ª. Edición. pp.189-199, 341-358. (1990).
8. **Sant-Cassia, L.J.**, y Cooke, P. Chromosomal analysis of coyplees with repeated spontaneous abortions. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 88:52. (1981).
9. **Lippman-Hand, A.**, y Vekemans, M. Balanced translocations among couples with two o more spontaneous abortions: Are males and females equally likely to be carriers? *Hum Genet.*, 63:252. (1983)

10. **Chandley, A.C.**, Edmond, P., Christie,S., Gowans, L., Fletcher, J., Frackiewicz, A., y Newton, M. Cytogenetic and infertility in man I. Karyotype and seminal analysis. *Ann Hum. Genet.*, 39: 231. (1975).
11. **Teyssier, M.**, y Moreau, N.: Inversión pericentrique familiale du chromosome 10. Deux nouveaux cas. *Ann. Génét.*, 26:183. (1983).
12. **Cacheiro, N.L.A.**, Russell, L.B. y Swartout, M.S. Translocations, the predominant cause of total sterility in sons of mice trated with mutagens. *Genetics*, 76:73. (1974).
13. **Miller MP.** RxC a program for the analysis of contingency tables. Northern Arizona University, SLAGSTAFF, USA. (1997).
14. **Mitelman F.** An international system for human cytogenetic nomenclature. Ed. Karger. Memphis, Tennessee, USA. (1995).
15. **Cliford K.**, Rai, R., Watson H., Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum reprod.* 5:519-528. (1994).
16. **Campana M.**, Serra A., Neri G.: Role of chromosome aberrations in recurrent abortion: A study of 269 balanced translocations. *Am J. Med. Genet.* 24: 341-356. (1986).
17. **Vega V.**, Viñas C.I., Lantigua A., Del Monte E.: Defectos cromosómicos y fallas reproductivas. Un estudio en 452 pacientes. *Rev Cubana Ginecol.* 25:19-23. (1999).
18. **Avirachan, T.T.**, Sugandhi, A.T., Robin, M.B. Recurrent pregnancy losses and parental chorromosome abnormalities: a review. *Br. J. Obstet. and Gynecol.* 92:899-914. (1985).

19. **Torres E.**, Ascurra M., Rodríguez S.: Prevalencia de cromosomopatías en parejas con trastornos reproductivos. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, vol. 1, Año 2001, 2002.

Anexos

Lista 1. Equipo y material necesario para realizar el cariotipo en sangre venosa periférica y tinción con bandas GTG.

jeringa de plástico de 3 ml

heparina sódica INHEPAR 1000 UI/ml

medio RPMI-1640

suero fetal bovino con l-glutamina GIBCO

fitohemaglutinina liofilizada GIBCO # cat. 17332

metanol # cat. 06123

ácido acético (CH_3COOH)

campana de flujo laminar vertical

incubadora con inyección de CO_2 automático

balanza granataria

mechero Bunsen

pipetas Pasteur de plástico

pipetas lineales

tubos cónicos de 10 ml. desechables

microscopio de luz. Colchicina (colcemid) Cario-max #cat. 15212-012 GIBCO

cloruro de Potasio (KCl)

tripsina GIBCO # cat. 25300-054

colorante Giemsa SIGMA # cat. G5637

tabletas para buffer Gurr pH 7.2

tabletas para buffer Gurr pH 6.8

cloruro de sodio (NaCl)

metanol # cat. 06123

glicerol [$C_3H_3(OH)_3$] #cat. 0644

resina Entellan Merck #cat. 740231012

jarras de vidrio

portaobjetos

cubreobjetos

aceite de inmersión Zeiss #518N $n_e=1.518$.

Cuadro 1. Distribución porcentual de las anomalías cromosómicas en parejas con aborto habitual.

Anormalidad cromosómica	Cariotipo	Frecuencias (%)	
		n=158 Individuo	n=79 Pareja
Translocación balanceada	46,XX,t(6;13)(p22.2;p11.2)*	1 (0.63)	1 (1.26)
Translocación Robertsoniana	45,XX,rob(13;14)(q10;q10) 45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	2 (1.26)	2 (2.53)
Inserción	46,XX,ins(15;8)(q26;p11.21p23.3)	1 (0.63)	1 (1.26)
Total		4 (2.52)	4 (5.05)

Cuadro 2. Distribución porcentual de las anomalías cromosómicas en parejas con aborto habitual. (Leal-Garza y cols.)

Anormalidad cromosómica	Cariotipo	Frecuencias (%)	
		n=317 Individuo	n=151 Pareja
Translocación balanceada	46,XY,-14,-5,+t(14q;5q) 46,XX,-8,-15,+t(15q;8q)	2 (0.63)	2 (1.32)
Translocación Robertsoniana	45,XX,-13,-14,+t(13q;14q)	1 (0.31)	1 (0.66)
Inversión pericéntrica	46,XX,inv(9qh) 46,XX,inv(16qh)	2 (0.63)	2 (1.32)
Total		5 (1.57)	5 (3.30)

Cuadro 3. Distribución porcentual de anomalías cromosómicas en parejas con aborto habitual.

Anormalidad cromosómica	Mujeres n=79	Varones n=79	Total n=158
Translocación balanceada	1 (0.63)	—	1 (0.63)
Translocación Robertsoniana	2 (1.26)	—	2 (1.26)
Inserción	1 (0.63)	—	1 (0.63)
Total	4 (2.52)	—	4 (2.52)

Cuadro 4. Distribución porcentual de anomalías cromosómicas en parejas con aborto habitual. (Leal-Garza y cols.)

Anormalidad cromosómica	Mujeres n=166	Varones n=151	Total n=317
Translocación balanceada	1 (0.60)	1 (0.60)	2 (0.63)
Translocación Robertsoniana	1 (0.60)	—	1 (0.31)
Inversión pericéntrica	2 (1.20)	—	2 (0.63)
Total	4 (2.40)	1 (0.60)	5 (1.57)

Cuadro 5. Distribución porcentual de anomalías cromosómicas en forma de mosaico en parejas con aborto habitual.

Anormalidad cromosómica	Cariotipo		Frecuencia (%)*
Numéricas	45,X/46,XX	10%/90%	3 (3.79)
	46,XX/47,XXX	92%/8%	
	46,XX/49,XXXX	96%/4%	
Numéricas con marcadores	46,XX/48,XXX,+mar	75%/15%	4 (5.06)
	46,XX/47,XX,+mar	97%/3%	
	46,XY/47,XY,+mar	94%/6%	
	46,XY/47,XY,+mar	96%/4%	
Total			7 (8.85)

* Para un total de 79 parejas estudiadas/ 25 células analizadas de c/u

Cuadro 6. Distribución porcentual de anomalías cromosómicas en forma de mosaico en parejas con aborto habitual. (Leal-Garza y cols.)

Anormalidad cromosómica	Cariotipo	Frecuencia (%)*
Translocación balanceada	46,XY/46,XY,-4,-9,+t(4q;9q) 98%/2%	2(1.42)
	46,XX/46,XX,-1,-21,+t(1p;21q) 98%/2%	
Inversión pericéntrica	46,XY/46,XY,inv peri(14) 94%/6%	1 (0.66)
Delección	46,XY/46,XY,9q- 94%/6%	1 (0.66)
Total		4 (2.74)

* Para un total de 151 parejas estudiadas/ 25 células analizadas de cada uno.

Cuadro 7. Frecuencia de polimorfismos de la región heterocromática de los cromosomas 1, 9, 16 y Y.

Cromosoma	Mujeres n=79	Varones n=79	Total n=158	Pareja n=79
1	—	1 (0.66)	1 (0.66)	(1.32)
9	1 (0.66)	3 (1.89)	4 (2.53)	(5.08)
16	—	—	—	—
Y		3 (1.89)	3 (1.89)	(3.78)
Total	1 (0.66)	7 (4.44)	8 (5.08)	(10.18)

Cuadro 8. Frecuencia de polimorfismos de la región heterocromática de los cromosomas 1, 9, 16 y Y. (Leal-Garza y cols.).

Cromosoma	Mujeres n=166	Varones n=155	Total n=317	Pareja n=151
1	5 (3.01)	5 (3.31)	10 (3.15)	(6.3)
9	3 (1.81)	2 (1.32)	5 (1.58)	(3.16)
16	2 (1.20)	3 (1.99)	5 (1.58)	(3.16)
Y	—	18(11.92)	18(11.92)	(23.84)
Total	10 (6.02)	28 (18.54)	38(18.23)	(36.46)

Cuadro 10. Frecuencia de polimorfismos de la región satélite de los cromosomas acrocéntricos. (Leal-Garza y cols.).

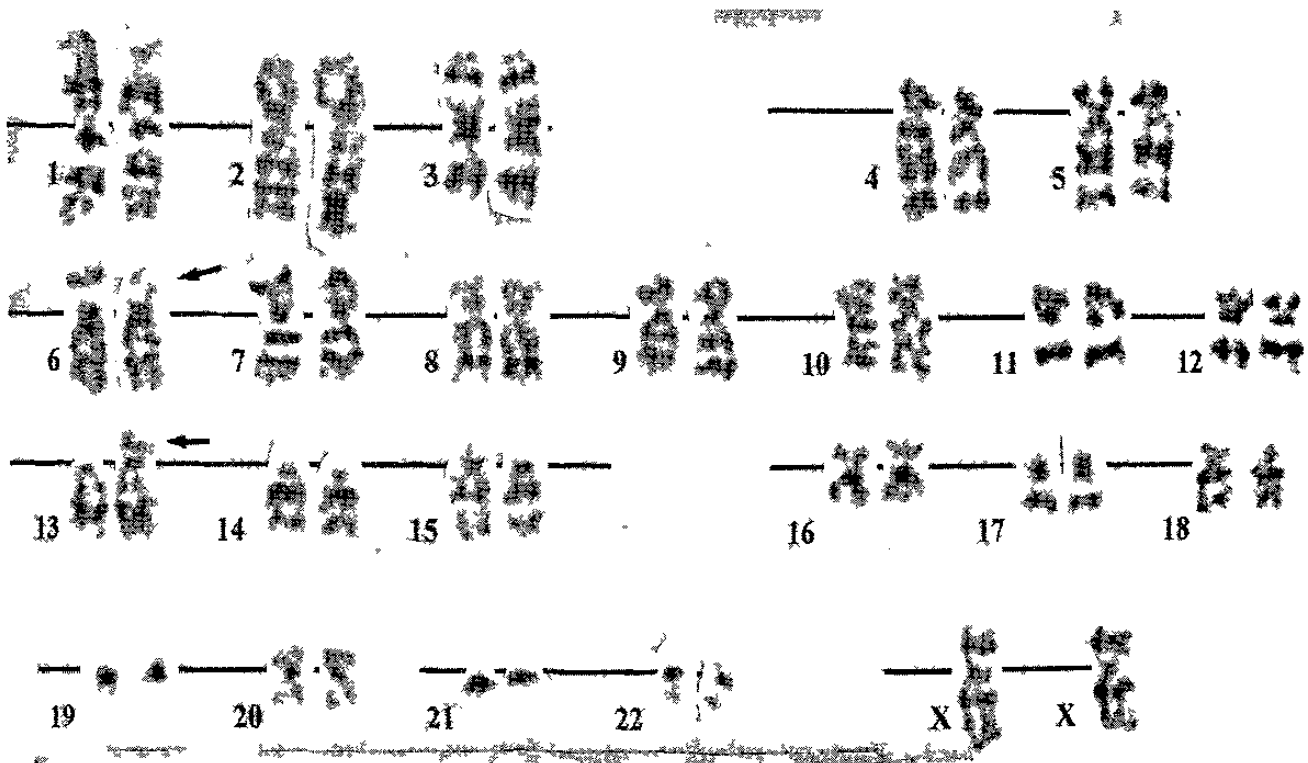
Cromosoma	Mujeres n=166	Varones n=155	Total n=317	Pareja n=151
13	4 (2.41)	1 (0.66)	5 (1.58)	(3.16)
14	3 (1.81)	3 (1.99)	6 (1.89)	(3.78)
15	4 (2.41)	4 (2.65)	8 (2.52)	(5.04)
21	—	4 (2.65)	4 (1.26)	(2.52)
22	4 (2.41)	3 (1.97)	7 (2.21)	(4.42)
Total	15 (9.04)	15 (9.92)	30 (9.46)	(18.92)

Cuadro 11. Comparación de datos. (Análisis de validación).

Alteración cromosómica	Presente estudio	Leal-Garza y cols.	Total
	(n= 79)	(n= 151)	n= 230
1) Estructurales	4 (5.05)	5 (3.30)	9 (3.91)
2) Mosaicos	7 (8.85)	4 (2.74)	11 (4.78)
3) Polimorfismos 1,9,16, Y	8 (10.18)	38 (36.46)	46 (20.00)
4) Polimorfismos acrocéntricos	5 (6.30)	30 (18.92)	35 (15.21)
5) Normales	55 (69.62)	74 (49.00)	129 (56.08)
Total	79	151	230

p= 0.6372

Figura 1. Fotografía del cariotipo del caso de translocación balanceada (6;13) señalado en el cuadro 1.

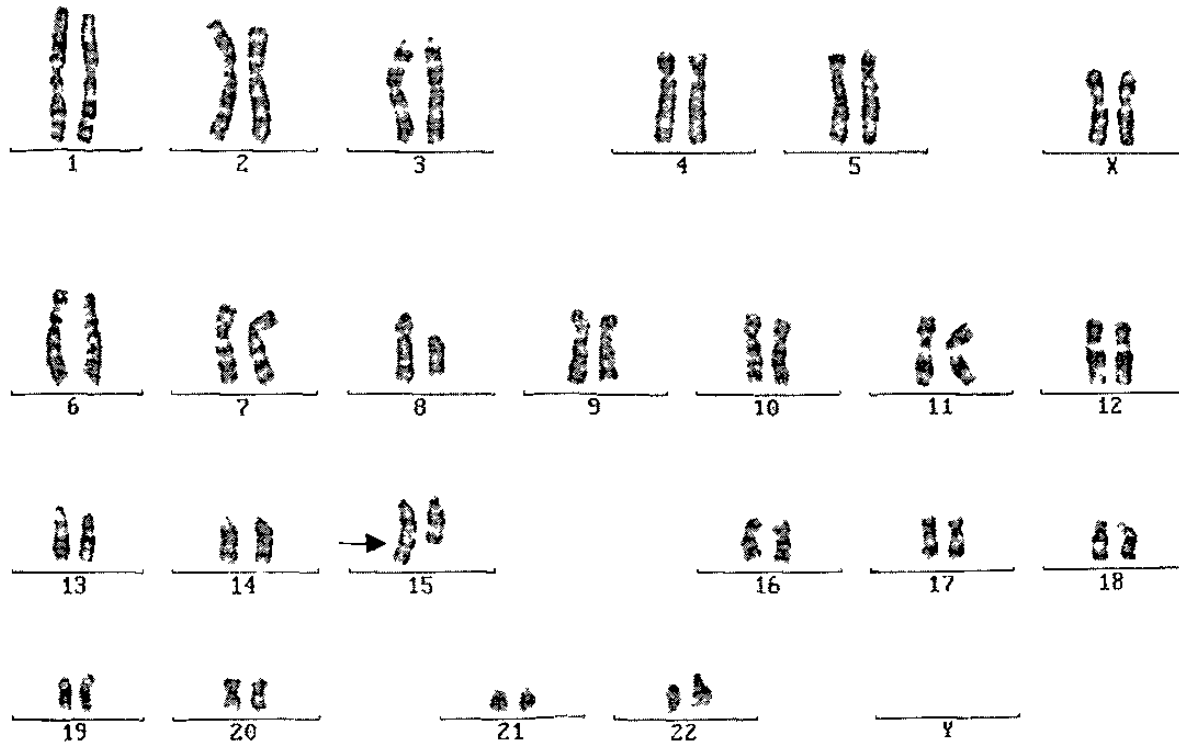


Fórmula cromosómica: 46,XX,t(6;13)(p22.2;p11.2)

Fórmula cromosómica nomenclatura larga:

46,XX,t(6;13)(6qter→6p22.2::13p11.2→13pter;13qter→13p11.2::6p22.2→6pter)

Figura 2. Fotografía del cariotipo del caso de la inserción (15;8) señalado en el cuadro 1.



Fórmula cromosómica: 46,XX,ins(15;8)(q26;p11.21p23.2)

Figura 3. Fotografía del cariotipo de un caso con polimorfismo en la heterocromatina del cromosoma 9 señalado en el cuadro 7.



Fórmula cromosómica: 46,XX,9qh+++

