

Frecuencia de cromosomopatías en abortos espontáneos de mujeres con infertilidad en la Clínica de Fertilización Asistida en el Centro Médico ABC, Santa Fe

Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal,* Carlos Navarro Martínez,** Tanya Irene Montañez Díaz de León,* Rafael Solano Sánchez,* Alejandra Contreras Rendón,*** Julio González Cofrades,* Mónica Aguinaga Ríos****

RESUMEN

Las alteraciones cromosómicas son la principal causa de pérdida gestacional del primer trimestre, representando el 60-70% de los casos. Las cromosomopatías reportadas con mayor frecuencia son las trisomías autosómicas, siendo la 16, 22, 13 y 15 las de mayor incidencia, seguidas de las poliploidías, monosomías y otras anomalías. Se estudiaron 182 casos de aborto en la Clínica de Fertilización Asistida en el Centro Médico ABC, Santa Fe, con diagnóstico de infertilidad 1º o 2º, a las que se les realizó legrado uterino instrumental y, a 126 de éstas, un posterior estudio citogenético. Los resultados reportaron una mayor incidencia de trisomías autosómicas, donde la más frecuente fue la 22, seguida de la 21 y, posteriormente, la 16; la edad materna promedio fue de 34.35 años, determinada, principalmente, por el tipo de población que acude a nuestra clínica; el promedio de edad gestacional fue de 9.5 semanas, demostrando una preferencia importante por el primer trimestre. De todos los casos estudiados, 103 fueron embarazos espontáneos, 33 por inseminación uterina instrumentada y 46 por fertilización *in vitro*. Las parejas están iniciando cada vez más tarde su vida reproductiva, aumentando la incidencia de pérdidas por causas cromosómicas. El estudio genético de todas las pérdidas gestacionales es indispensable para determinar la causa de las mismas y realizar un buen asesoramiento reproductivo de pareja, y de esta forma, dar un tratamiento adecuado y evitar las pérdidas recurrentes.

Palabras Clave: Alteraciones cromosómicas, aborto recurrente, aneuploidías, reproducción asistida y cromosomopatías, fertilización y trisomías, fertilización *in vitro*.

Nivel de evidencia: IV.

Frequency of chromosomal abnormalities in spontaneous abortions of women with infertility

ABSTRACT

Chromosome abnormalities are the leading cause of pregnancy loss in the first trimester, accounting for 60-70% of cases, the most frequently reported aneuploidy are autosomal trisomies, being 16, 22, 13 and 15 the highest incidence, followed of polyploidy, monosomy, and other abnormalities. We studied 182 cases of abortion in our clinic with a diagnosis of 1ry or 2ry infertility that underwent curettage and 126 of them with subsequent cytogenetic study. The results showed a higher incidence of autosomal trisomies, where 22 was the most common, followed by 21 and 16, the maternal age average was 34.35 years, mainly determined by the type of people who come to our clinic, the average gestational age was 9.5 weeks, showing an important priority for the first trimester. From all studied cases, 103 were spontaneous pregnancies, 33 instrumental uterine insemination and 46 *in vitro* fertilization. Couples are starting later and later their reproductive life, increasing the incidence of chromosomal loss causes. Genetic studies of all gestational losses are essential to identifying the cause, and give proper couple reproductive advice, adequate treatment and prevent recurring losses.

Key words: Chromosomal abnormalities, recurrent abortion, aneuploidy, assisted reproduction and chromosomopathy, fertilization and trisomies, *in vitro* fertilization.

Level of evidence: IV.

* Médico adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia, The American British Cowdray Medical Center.

** Director de la Clínica de Reproducción Asistida en el Centro Médico ABC, Campus Santa Fe.

*** Residente de Ginecología y Obstetricia, The American British Cowdray Medical Center.

**** Jefe del Departamento.

Recibido para publicación: 28/09/12. Aceptado: 15/10/12.

Correspondencia: Dra. Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal

Centro Médico ABC, Campus Santa Fe. Av. Carlos Graef Fernández Núm. 154, Consultorio 341. Col. Tlaxala Santa Fe, Delegación Cuajimalpa, 05300, México, D.F.

E-mail: luisafermariscal@gmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

INTRODUCCIÓN

La pérdida espontánea de los embarazos clínicamente reconocidos en el primer trimestre afecta del 15% al 30% de la población.¹⁻³ Aunque la mayoría de las parejas logran embarazos subsecuentes exitosos, el 3% volverá a tener pérdidas recurrentes. La causa más común de pérdida involuntaria es la presencia de alteraciones cromosómicas numéricas en el embrión gestante. La incidencia de éstas alcanza entre el 60 y 70 % de los casos.^{4,5} La población que se ha investigado más a fondo es aquella con problemas reproductivos y aborto habitual.⁶ La edad materna con mayor incidencia de pérdidas se ha reportado entre los 30 y 35 años, encontrando una mayor frecuencia de cromosomopatías en mujeres mayores a los 35 años.

El aborto habitual, según Reiss⁷ y Hodes-Wertz,⁸ se define como la pérdida de 3 o más embarazos, sin embargo, la nueva definición se estableció con la pérdida de 2 o más gestaciones.^{8,9} En el caso de las parejas con pérdidas recurrentes, se ha descrito que las principales causas se relacionan con anomalías cromosómicas en alguno de los padres, anticuerpos antifosfolípidos, factores inmunológicos o malformaciones uterinas.^{10,11} En cuanto a las diversas anomalías genéticas, la prevalencia varía entre el 2 y 8%.¹² Se sabe que el riesgo de transmisión vertical es alrededor del 50%; del mismo modo, sabemos que en parejas con cariotipos normales, el riesgo de pérdidas sin cromosomopatías aumenta proporcionalmente el número de pérdidas sin alteración alguna en las parejas que se ven afectadas por abortos recurrentes.⁸

Cada vez existen más parejas que retrasan el inicio de su vida reproductiva, situación que las lleva a buscar tratamientos de reproducción asistida a edades más avanzadas, aumentando así el riesgo de aneuploidías en las diferentes gestaciones.¹³ Hasta la fecha, no hay consenso si los embarazos concebidos por tratamientos de reproducción asistida tienen mayor riesgo de pérdida que los concebidos naturalmente;^{1,3} sin embargo, existen diversos artículos que no reportan diferencias estadísticamente significativas entre las pérdidas de gestación espontánea y las de embarazo de gestación a través de alguna técnica de reproducción asistida.^{2,3,14}

Dentro de las cromosomopatías, la más común en amniocentesis del segundo trimestre y en recién nacidos vivos es la trisomía 21.⁵ Sin embargo, la incidencia en material de aborto del primer trimestre es muy diferente. Hsu reportó 52% de trisomías autosómicas, siendo la trisomía 16 la más común. El

22% fueron poliploidías, monosomías X en el 19% y otras alteraciones en el 7% de los casos.⁴ Bettio et al. reportaron la trisomía 22 como la más frecuente, seguida de la 16 y la 15, respectivamente.

En el presente artículo fueron analizados de forma retrospectiva 182 casos de pérdida espontánea, se estudió el material de aborto y se buscó determinar las causas cromosómicas más frecuentes en nuestra población, la frecuencia de aborto habitual, la edad materna y gestacional más frecuente de pérdida y la distribución por sexo, tanto de cariotipos normales como anormales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional con diseño transversal, donde el criterio de inclusión fue: todas aquellas mujeres con diagnóstico de pérdida gestacional y/o pérdida gestacional recurrente, que previamente habían ingresado a la Clínica de Fertilización Asistida en el Centro Médico ABC, Santa Fe, con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria. Todas las pacientes fueron estudiadas para identificar la causa de infertilidad y realizamos tratamientos de alta o baja complejidad, dependiendo de cada caso. Una vez que el embarazo se logró, se hicieron mediciones cuantitativas de hormona gonadotropina coriónica humana y programamos un primer ultrasonido endovaginal con equipo Aloka ProSound 6 cuando la paciente se encontraba en la 6ª semana de gestación, a partir del último periodo menstrual o a las 4 semanas posteriores a la ovulación o de la captura ovular. En todas las pacientes se corroboró la presencia de un saco intrauterino, se investigó la presencia de saco vitelino y un polo embrionario. La viabilidad del embarazo se determinó por la presencia de un latido cardíaco fetal. En aquellas pacientes en donde no se demostró actividad cardíaca fetal, se realizó seguimiento con hormona gonadotropina coriónica humana hasta llegar a ser negativa.

Una vez que se corroboró el diagnóstico de aborto, se solicitó consentimiento por escrito a la pareja para realizar el estudio citogenético y se programó un legrado uterino instrumental por aspiración. Todos los casos se llevaron a cabo en los quirófanos del Centro de Ginecología y Obstetricia del Centro Médico ABC, del año 2009 a la fecha. Los procedimientos quirúrgicos fueron bajo anestesia general balanceada. Previa dilatación del cérvix hasta Hegar #8, se procedió a realizar la aspiración de la cavidad uterina, recibiendo el tejido intracavitario en una trampa de recolección estéril. En los casos de pérdidas gestacionales

superiores a las 12 semanas, se tomó una muestra de piel del muslo del producto. Una vez identificado el tejido de aborto, se colecta en un recipiente estéril con solución salina fisiológica estéril y se conserva en refrigeración hasta su procesamiento por el Departamento de Genética de nuestro hospital (Diagen), para identificación y siembra de las vellosidades.

El cultivo de las vellosidades coriales se hace por explante y, si es posible recuperar membrana amniótica o cordón umbilical, se siembran en cultivos independientes. Se utiliza medio de cultivo Amnio-max. Cuando hay desarrollo de un 70% de la botella de cultivo, se realiza un subcultivo a cubreobjetos en cajas de Petri de 35 mm y posteriormente se cosecha con la técnica habitual, se tiñe para bandas GTG y se analizan 15 metafases.

Se incluyeron en total 182 casos de aborto espontáneo, a los que se les realizó legrado uterino instrumental por aspiración. En 35 casos, los padres no otorgaron el consentimiento para procesar la muestra de vellosidades. El resto (147) fueron procesadas, de éstas se obtuvo desarrollo y diagnóstico genético en 128/147 casos (87.1%) y no se obtuvo desarrollo de vellosidades en 19/147 casos (12.9%). Los cariotipos obtenidos se dividieron en dos principales grupos, con y sin alteraciones cromosómicas. A su vez, el grupo con cromosomopatías fue subdividido por edad materna, semanas de gestación y tipo de embarazo (espontáneo, inseminación uterina instrumentada o fertilización *in vitro*). Posteriormente, se clasificaron por tipo de alteración cromosómica y finalmente se seleccionó al grupo con diagnóstico de aborto recurrente y se clasificó de acuerdo al número de pérdidas gestacionales, con reporte de cromosomopatías.

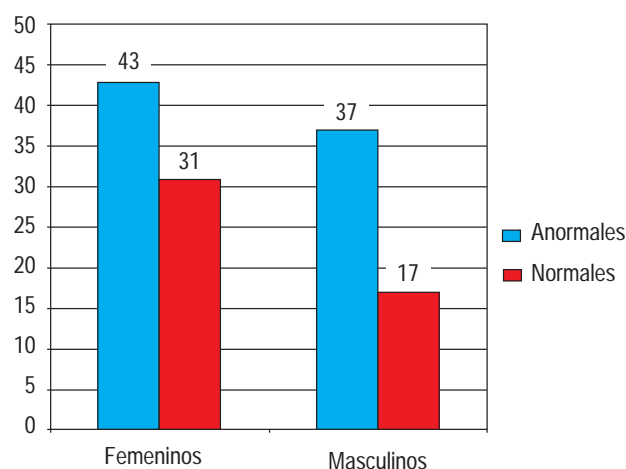
Para poder determinar con precisión la frecuencia de pérdida gestacional por alteraciones cromosómicas en mujeres con antecedente de infertilidad primaria o secundaria, se realizó un cálculo del tamaño muestral: teniendo una proporción esperada de cromosomopatías en estas mujeres del 0.40, amplitud total del intervalo de confianza de 0.15 y nivel de confianza del 90%, se requirieron 116 casos.

RESULTADOS

La frecuencia de anomalías cromosómicas en este estudio (62.5%) concuerda con lo reportado en la literatura. Dentro de los cariotipos anormales, la distribución por sexo no representa una estadística significativa, encontrando únicamente 6 casos de ventaja para el sexo femenino (Figura 1). Sin embargo, llama la atención la frecuencia de abortos del sexo femeni-

no con cariotipo 46,XX (64.58%); 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.⁴ La distribución de las pérdidas por grupo de edad discrepa de lo reportado en la literatura, encontrando la mayor incidencia entre los 30-35 años, 64/182 (35.16%); seguido del grupo entre 36-39 años, 41/182 (22.52%); 20-29 años, 38/182 (20.87%), y finalmente, 32 casos (17.58%) en las pacientes mayores de 40 años (Figura 2).

Las pérdidas por edad gestacional (Figura 3) muestran una clara tendencia hacia el primer tri-



Resultados de los 128 casos con estudio citogenético normal o anormal, así como su distribución por sexo, determinado por la presencia de Y en el cariotipo obtenido. De todos los cariotipos realizados, 80 (62.5%) presentaron algún tipo de enfermedad cromosómica, de éstos, 43 tuvieron cariotipo femenino y 37 masculino.

Figura 1. Cariotipos normales versus anormales y su distribución de acuerdo con el sexo.

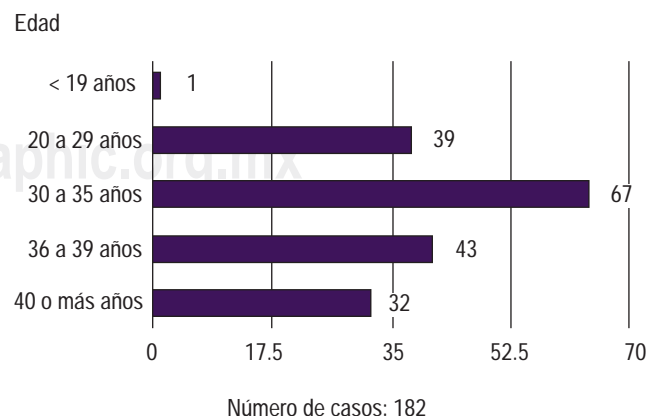
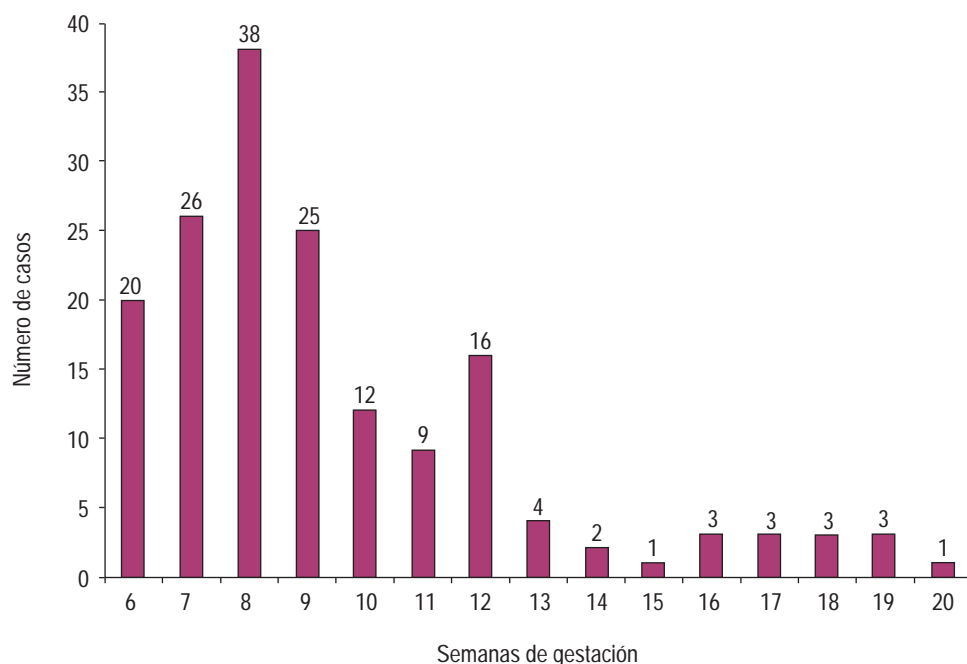


Figura 2. Número de casos de pérdidas por grupo de edad.



Frecuencia de pérdidas en los 182 casos según las semanas de gestación de la paciente calculadas por la fecha de última menstruación.

Figura 3. Frecuencia de pérdida por edad gestacional.

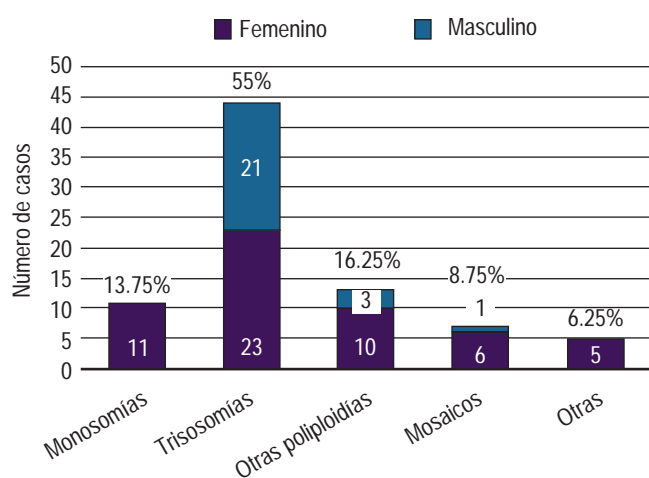


Figura 4. Principales alteraciones cromosómicas obtenidas, así como su distribución por género.

mestre (80.21%) y, dentro de éstas primeras 12 semanas, la semana 8 (38: 20.87%), sin duda, tiene la mayor frecuencia, seguida de la 7, 9 y 6 (26, 25 y 20 casos, 10.98%, 13.73% y 14.28%); a las 10 y 11 semanas disminuye un poco, con 12 y 9 casos respectivamente (6.59%, 4.94%), con un incremento en la semana 12 (16 casos, 8.79%).

Se observaron cariotipos con alteraciones cromosómicas en 80 de los 128 casos (Figura 4), encontrando 55% para el grupo de trisomías autosó-

Cuadro I. Diferentes tipos de mosaicos encontrados en los cariotipos estudiados.

	Cariotipo
1	mos46,XX-13+mar/46,XX
2	mos92,XXXX(27)/46,XX(8)
3	mos69XXY(9)/46,XX(8)
4	mos46,XX/46,XX inv(9)(p11q13)
5	mos45,X/46,XX
6	mos69XXX/46,XX
7	mos46XX-13+mar/46,XX
%	5.46%

micas, poliploidías 16.25%, monosomías 13.75%, mosaicos 8.75% y otras alteraciones 6.25%. Sin embargo, en la distribución de acuerdo al tipo de trisomía, encontramos variaciones de frecuencia con lo descrito en otros estudios, donde la mayor incidencia pertenece a la trisomía 16. Nuestros resultados son 26.66% para la trisomía 22, 13.33% para la 21, 16 (11.11%), 15 (8.88%), 9 (6.66%), 20, 18, 7, 6 (4.44% cada una), y 14, 10, 8, 4 y 2 (2.22%) (Figura 5). Para las poliploidías y mosaicos encontramos 6 casos con cariotipo 69,XXY, 3 con 92,XXYY y 7 casos con diferentes tipos de mosaicismo (Cuadro I).

Haciendo una comparación de la edad materna en las pérdidas por trisomías autosómicas hubo, una mayor incidencia, aunque no significativa, en el gru-

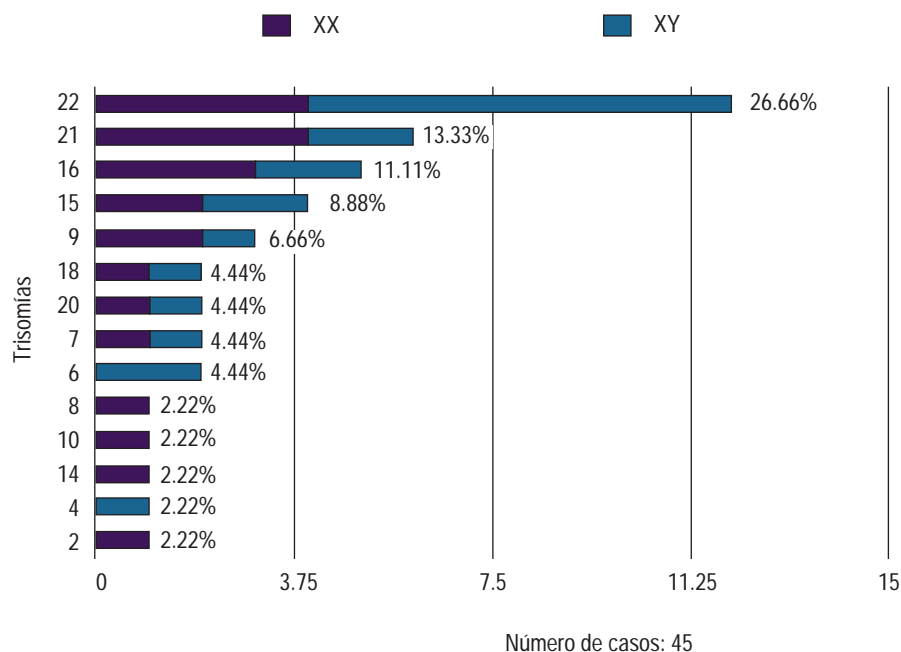


Figura 5. Porcentaje de las diferentes trisomías en los abortos estudiados.

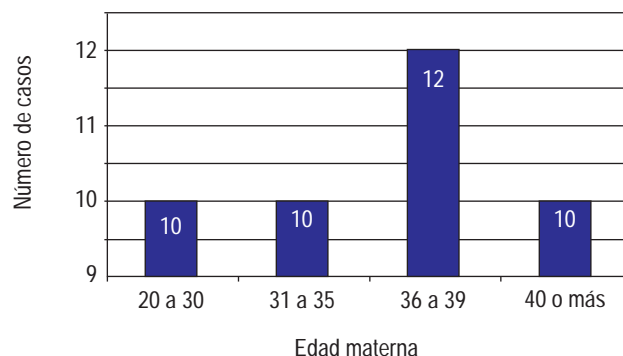
po entre 36-39 años (12 casos, 28.57%), en comparación con los otros 3 grupos en los que se reportaron 10 casos en cada uno (23.80%) (Figura 6).

En las pacientes con diagnóstico de pérdida gestacional recurrente (31/182), se reportaron 73 abortos, dentro de éste grupo 7 presentaban 2 o más cariotipos con alteraciones cromosómicas (17 pérdidas), encontrando la siguiente distribución: 7 casos de trisomías, 5 de poliploidías y 3 casos más entre monosomías, mosaicos y otras alteraciones (Figura 7).

Las 182 pérdidas reportadas inicialmente, aunque todas con diagnóstico inicial de infertilidad primaria o secundaria, fueron clasificadas de acuerdo al tipo de embarazo, encontrando 103 casos concebidos de forma natural (56.59%), 33 por inseminación uterina instrumentada (18.13%) y 47 por fertilización *in vitro* (25.82%) (Figura 8).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La pérdida espontánea del embarazo, durante el primer y segundo trimestre, es un evento devastador, sobre todo en parejas que sufren de infertilidad primaria o secundaria. En algunos casos, y sobre todo en la pérdida recurrente, la causa del aborto es desconocida por completo. La incidencia de aborto espontáneo en la población que acude a nuestro centro (Clínica de Fertilización Asistida en el Centro Médico ABC, Santa Fe) concuerda con lo reportado en la literatura. Dentro de los abortos espontáneos y su ori-

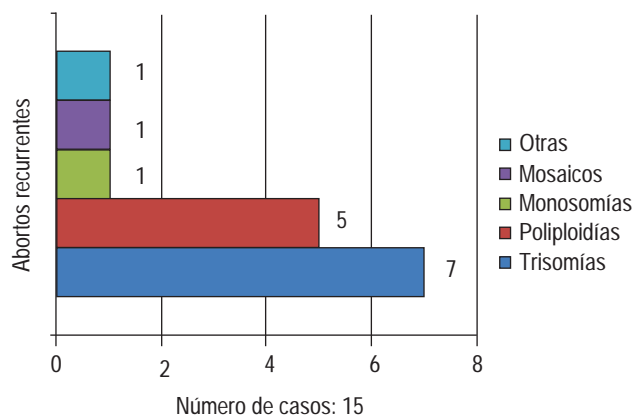


Número de pacientes dentro de un grupo de edad determinado que presentaron una pérdida a causa de una trisomía como alteración cromosómica.

Figura 6. Frecuencia de trisomías por edad materna.

gen, los resultados también son semejantes a lo publicado en la literatura anglosajona, con 62.5% de los casos que tienen como origen una cromosomopatía.

A pesar de que la mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en abortos del primer trimestre la siguen teniendo las aneuploidías, en particular las trisomías, donde la mayoría de los autores reportan una incidencia preferencial para las trisomía 16 y 13, en nuestro caso, la más frecuente fue la trisomía 22, seguida de la 21 y la 15, no encontrando caso alguno de trisomía 13, resultados que concuerdan con los descritos en los estudios de Hsu.⁴



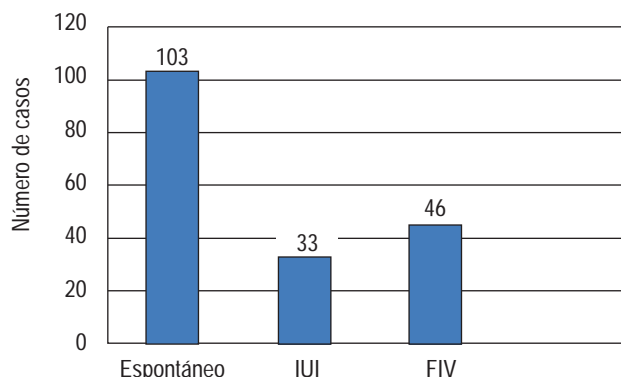
Número de casos con abortos recurrentes en los que 2 o más cariotipos presentaron alteraciones cromosómicas y su distribución según el tipo.

Figura 7. Alteraciones cromosómicas en abortos recurrentes.

Es importante resaltar que la edad materna promedio al momento del aborto fue de 34.35 años, lo que habla de dos eventos que están sucediendo en la población infértil que se trata en nuestro medio. En primer lugar, este grupo está concibiendo más tarde, ya que sólo el 22.1% de los casos ocurrieron en la población menor a los 30 años. En segundo lugar, como es conocido, la mujer cuenta con un conjunto de óvulos útiles totales desde el momento del nacimiento, es evidente que mientras más retarden el inicio de su vida reproductiva (algo que ya está sucediendo), será más común la frecuencia de pérdidas en nuestro medio, motivo por el cual la experiencia y el manejo de los abortos del primer trimestre, sobre todo los recurrentes, se hace indispensable.

Sabemos que la probabilidad de aborto recurrente en la población general es muy baja; sin embargo, es cada vez más frecuente. En nuestro caso, encontramos 31 mujeres, de las 182 estudiadas, que presentaban este diagnóstico, y de ellas, únicamente 7 contaban con 2 o más pérdidas por cromosomopatías, encontrando muchos casos de aborto por alteraciones inmunológicas, síndrome antifosfolípidos y trombofilias positivas, patologías que no siempre son bien diagnosticadas o tratadas, lo que aumenta la incidencia de pérdida habitual.

Por último, las pacientes que no fueron estudiadas (35/182) representan un número importante de casos, del mismo modo que el número de parejas que, a pesar de haberse realizado el estudio, no se logró obtener desarrollo de vellosidades (19/182), lo que representa un obstáculo en el diagnóstico y manejo de los casos. Por



Número de pérdidas que se dieron en embarazos espontáneos, posteriores a un diagnóstico y tratamiento específico para cada caso, comparados con los resultados de inseminación uterina instrumentada (IUI) y fertilización in vitro (IVF).

Figura 8. Pérdida gestacional por tipo de embarazo.

lo anteriormente mencionado, para nosotros es indispensable proponer, lo antes posible, a los padres que se enfrentan ante esta difícil situación, aunque sea la primera pérdida, que en todos los casos que requieran tratamiento con legrado uterino instrumentado, se realice un estudio citogenético, ya que al obtener el resultado, podremos dar asesoría reproductiva a la pareja, de una manera adecuada, al mismo tiempo que podremos proponer el tratamiento médico necesario para evitar la reincidencia de estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Raziel A, Friedler S. Increased frequency of female partner chromosomal abnormalities in patients with high-order implantation failure after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2002; 78: 3.
2. Farr SL, Schieve LA, Jamieson DJ. Pregnancy loss among pregnancies conceived through assisted reproductive technology. United States 1999-2002. *Am J Epidemiology* 2007; 165: 1380-1388.
3. Won JK, Lee WS, Yoon TK et al. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion after assisted reproductive treatment. *BMC Medical Genetic* 2010; 11: 153.
4. Hsu LYF. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A, Milunsky J (eds). *Genetic disorders and the fetus*. 4th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1998.
5. Warburton D, Kline J, Stein Z et al. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conception. In: Porter IH, Willey A (eds). *Perinatal genetics: diagnosis and treatment*. Orlando: Academic Press; 1986: 133.
6. Van Shten-Arends J, Mastenbroek S, Sikkema-Raddatz B. Chromosomal mosaicism in human preimplantation embryos: A systematic review. *Human Reprod* 2011; 17 (5): 620-627.

7. Reiss HE. Reproductive medicine: From A to Z. Oxford University Press 1998; 168.
8. Hodes-Wertz, Grifo J, Ghadir S et al. Idiopathic recurrent miscarriage is caused mostly by aneuploid embryos. *Fertil Steril* 2012; 98 (3): 675-680.
9. Meka Arun, Mohan BR. Recurrent spontaneous abortion: an overview of genetic and non. Genetic Backgrounds. *Int J Hum Genet* 2006; 6 (2): 109-117.
10. Feskov AM, Arbuzova SB, Grabar VV. Genetic aspects of infertility and miscarriage-a review of literature. *Archives of Perinatal Medicine* 2009; 15: 152-158.
11. Hassold TJ. Acytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 1980; 32: 723-730.
12. McWeeney DT, Munné S, Miller RC et al. Pregnancy complicated by triploidy: a comparison of the three karyotypes. *Am J Perinatol* 2009; 29: 641.
13. Kushnir VA, Frattarelli JL. Aneuploidy in abortuses following IVF and ICSI. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26: 93-97.
14. Bettio D, Venci A, Levi Setti PE. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures. *Placenta* 2008; 29 (Suppl B): 126-128.