



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE**  
**COORDINACIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**NÚCLEO ANZOÁTEGUI**  
**POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. LUIS RAZETTI”**

**ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES**  
**PEDIÁTRICOS REFERIDOS A CONSULTA DE GENÉTICA**  
**MÉDICA**

Jesmar Cristina Yanes Liendo

Trabajo de Grado como Requisito Parcial para Optar al Título de Especialista en  
Puericultura y Pediatría

Asesor: Herminia Fleitas Cabello

Médico Genetista

Barcelona, Venezuela, Noviembre 2013



**UNIVERSIDAD DE ORIENTE**  
**COORDINACIÓN GENERAL DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**  
**NÚCLEO ANZOÁTEGUI**  
**POSTGRADO DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**  
**HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. LUIS RAZETTI”**  
**ACTA DE EVALUACIÓN DE TRABAJO DE GRADO**

Nosotros como Jurado del Trabajo de Grado Titulado:

**ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**  
**REFERIDOS A CONSULTA DE GENÉTICA MÉDICA**

Jesmar Cristina Yanes Liendo

C.I: V- 16.067.175

Presentado como Requisito Parcial para Optar al Título de Especialista en  
Puericultura y Pediatría

Hemos evaluado la presentación, contenido, y discusión del trabajo en  
mención, siendo aprobado en nombre de la Universidad de Oriente. Así mismo,  
declaramos que los datos presentados son responsabilidad exclusiva de sus autores.  
En fe de lo cual firman en Barcelona a los 08 días del mes de noviembre de dos mil  
trece:

**Prof. Herminia Fleitas Cabello**  
**Miembro principal/Asesor**

**Prof. Bárbara Moreno**  
**Miembro principal**

**Prof. Carmen Grisanti**  
**Miembro principal**

## **RESOLUCIÓN**

De acuerdo al artículo 41 del Reglamento de Trabajos de Grado: “Los Trabajos de Grado son exclusivamente propiedad de la Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados con otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien lo participará al Consejo Universitario”.

## **DEDICATORIA**

Se dedica este trabajo a:

Dios por darme la oportunidad de vivir y alcanzar este logro.

Mi madre María Teresa por ser el pilar más importante en mi vida, por todo su amor, comprensión, por siempre estar a mi lado apoyándome y ayudándome a lograr esta meta. Gracias mami, te amo.

Mi hermana Jerimar por apoyarme y estar siempre a mi lado. Te amo hermanita.

Mi sobrina Valeria Cristina quien es mi nueva inspiración, motivación e infinita felicidad. Te amo princesita.

Dr. Omar Galindo quien siempre me motivó a seguir adelante los primeros meses del postgrado. Siempre estará en mi corazón.

Mis compañeros de postgrado, en especial a Albermary, Julieta, Ruth y Louxoray, juntos enfrentamos momentos agradables y difíciles durante estos 3 años.

Finalmente a todas las personas que se cruzaron en mi camino y me brindaron su apoyo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Se agradece por su contribución en el desarrollo de esta investigación a:

Dra. Herminia Fleitas, por su rectitud en su profesión. Gracias por sus consejos, por guiarme y ayudarme en la realización de éste trabajo.

Dr. Alfonso Cáceres, por su dedicación, quien con sus conocimientos y experiencia, ayuda a formarte como persona e investigador.

Pacientes del servicio de genética médica del anexo pediátrico del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” de Barcelona, Estado Anzoátegui y CEOGEN, razón de este estudio.

Al Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” de Barcelona, Estado Anzoátegui que abrió sus puertas para nuestro aprendizaje.

## ÍNDICE

RESOLUCIÓN .....	iii
DEDICATORIA .....	iv
AGRADECIMIENTOS .....	v
ÍNDICE .....	vi
LISTA DE TABLAS .....	vii
RESUMEN.....	viii
INTRODUCCIÓN .....	ix
OBJETIVOS .....	21
Objetivo general .....	21
Objetivos específicos.....	21
METODOLOGÍA .....	22
Tipo de Estudio .....	22
Población y muestra .....	22
Técnicas, Materiales e Instrumento de Recolección de la Información.....	23
Análisis de Datos y Criterios de Medición.....	24
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN .....	38
CONCLUSIÓN .....	42
RECOMENDACIONES.....	43
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
ANEXOS .....	48
METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:.....	51

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1:</b> Frecuencia de los resultados de los estudios cromosómicos.....	25
<b>Tabla 2:</b> Frecuencia del tipo de alteración cromosómica.....	26
<b>Tabla 3:</b> Descripción del tipo de alteraciones cromosómicas.....	27
<b>Tabla 4:</b> Relación entre edad materna para el momento de la concepción y cariotipo alterado.....	28
<b>Tabla 5:</b> Relación entre el género del niño y cariotipo alterado.....	29
<b>Tabla 6:</b> Frecuencia de los motivos de referencia.....	30
<b>Tabla 7:</b> Relación entre el motivo de referencia (Síndrome de Down) y resultado del cariotipo.....	32
<b>Tabla 8:</b> Relación entre el motivo de referencia (Talla baja) y resultado del cariotipo.....	34
<b>Tabla 9:</b> Relación entre el motivo de referencia (Polimalformado) y resultado del cariotipo.....	36
<b>Tabla 10:</b> Relación entre otros diagnósticos de referencia y resultado del cariotipo.....	37

## RESUMEN

### ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS REFERIDOS A CONSULTA DE GENÉTICA MÉDICA

Yanes Liendo Jesmar Cristina. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”. Barcelona. Estado Anzoátegui. Venezuela.

El conocimiento de las anomalías cromosómicas es básico en genética médica y otras áreas de medicina, sobre todo pediatría, para la evaluación de las enfermedades de causa cromosómica. Con la finalidad de evaluar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos referidos a consulta de Genética Médica del departamento de pediatría del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti y del Centro Oriental de Genética, se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, entre agosto de 2012 a junio de 2013. La muestra quedó conformada por 87 pacientes y solo se incluyeron los que cumplieron criterios para la realización de cariotipo. De la muestra, 51 (59%) resultaron normales y en 36 (41%) se diagnosticó una alteración cromosómica. De los 36 cariotipos alterados el 66,6 % se refieren a alteraciones numéricas y el 33,4% a anomalías estructurales. Al asociar los cariotipos alterados con la edad materna de concepción, se encontró que las madres con edades superiores a 35 años tienen un riesgo mayor a tener un hijo con cariotipo alterado. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los cariotipos alterados y el género del niño. Los diagnósticos de referencia más frecuentes por los cuales los pacientes fueron remitidos, son: Síndrome de Down con una frecuencia de 19 (21,8%) y talla baja con 18 (20,69%). La prevalencia de cromosomopatías encontrada en los diferentes grupos etarios enfatiza la necesidad de obtener el cariotipo y poner de manifiesto la importancia de la citogenética en pediatría. **Palabras claves:** cromosomas; cromosomopatías; cariotipo.

## INTRODUCCIÓN

El recién nacido constituye la culminación de una serie de complejos fenómenos programados genéticamente que comenzaron 38 semanas antes aproximadamente, en el momento de la concepción. Contiene billones de células, todas ellas derivadas del óvulo fecundado o cigoto, que se obtienen a través de la división celular y bajo el control de la información genética aportada por cada uno de los padres. Sus tejidos y órganos contienen varios centenares de clases distintas de células, cada una de ellas con una organización característica que se asocia a funciones sumamente especializadas.<sup>1</sup>

Cada célula alberga la información genética en forma de genes, los cuales se alinean a lo largo de los cromosomas y cada uno tiene un lugar preciso o locus dentro del mismo.<sup>2</sup> Los cromosomas son estructuras filamentosas que se encuentran en el núcleo de las células eucariotas. Estos se forman a partir del Acido Desoxirribonucleico (ADN) el cual se empaqueta progresivamente hasta llegar a su máximo nivel de condensación visible al microscopio, específicamente en la fase de división celular mitótica, denominada metafase mitótica. En ellos reside la información genética que se transmite de generación en generación.<sup>3</sup>

La especie humana tiene 23 pares de cromosomas, haciendo un número total de 46 cromosomas en cada célula diploide. Existen 22 pares de cromosomas denominados autosomas y se enumeran del 1 al 22 en orden decreciente de longitud y los cromosomas sexuales representados por X e Y, de tal forma que las mujeres poseen habitualmente dos cromosomas sexuales X (46, XX) y los varones un cromosoma sexual X y otro Y (46, XY).<sup>3,4,5</sup>

El conocimiento de las anomalías cromosómicas o cromosomopatías es básico para la Genética Médica y para la evaluación de las enfermedades de causa cromosómica.<sup>6</sup>

El amplio rango de anormalidades cromosómicas, dado a partir del complemento diploide normal de la especie humana conduce a fetos no viables que usualmente se abortan en el primer trimestre, sin embargo, las pequeñas variaciones del patrón normal que conducen al nacimiento de niños con diferentes tipos de defectos o malformaciones, dependen de muchos factores, entre ellos la naturaleza de la anormalidad de los cromosomas involucrados en la alteración.<sup>6</sup>

Los estudios cromosómicos datan desde 1921 cuando Painter demostró la presencia del cromosoma Y en preparaciones obtenidas a partir de testículo, e indicó que el número total de cromosomas era 48.<sup>7</sup> Pero el gran desarrollo de la citogenética se dió con la determinación del número de cromosomas en el cariotipo humano por Tjio y Levan en 1956 y confirmada en el mismo año por Ford y Hamerton. El número cromosómico humano  $2n=46$ , fue confirmado en por lo menos 74 individuos hacia 1958. En esa época, Jérôme Lejeune, un médico de del Hôpital Necker-Enfants Malades de París, atraído por la homogeneidad en los rasgos fenotípicos en niños con síndrome de Down descrito previamente por Seguin y posteriormente por Langdon-Down estableció el origen cromosómico del síndrome de Down, con base en la hipótesis de Waardenburg de que el síndrome estaba determinado probablemente por una alteración cromosómica, estableciendo así por primera vez el origen cromosómico de una enfermedad humana. La presencia de múltiples malformaciones que involucraban varios órganos y sistemas en los individuos trisómicos para el cromosoma 21, llevaron a la idea que la trisomía para otros cromosomas podrían causar síndromes de malformación, tal como ocurría en el síndrome de Down.<sup>8</sup>

Dentro de otras anormalidades cromosómicas numéricas descritas en la época, estuvieron aquellas relacionadas con desórdenes de la diferenciación sexual. Se determinó que la ausencia de un cromosoma X, era el responsable del fenotipo en las pacientes con síndrome Turner (45,X); mientras que un cromosoma X adicional, se correlacionaba con las alteraciones fenotípicas en los pacientes con síndrome Klinefelter (47,XXY).<sup>8</sup>

Pero no fue sino hasta el año 1971 cuando Caspersson y col. organizaron los cromosomas, de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero. El número asignado a cada cromosoma está basado en el patrón de bandas Q, propuesto por ellos en esa época. El análisis cromosómico requiere de células en metafase, para una mejor clasificación y evaluación de los cromosomas; la obtención de células en esta fase requiere de un tejido con gran número de células en división, bien sea en los linfocitos de sangre periférica, los fibroblastos, las células del líquido amniótico y células de algunos tumores, las cuales deben ser cultivadas bajo ciertas condiciones *in vitro* para obtener un número suficiente de células en división. Las células empleadas para cultivo cromosómico deben ser capaces de crecer y dividirse rápidamente en el cultivo, siendo las más accesibles los leucocitos, los cuales en cultivo requieren de estimulantes mitóticos como la fitohemaglutinina. Una vez que se obtienen células en proliferación activa, es posible detener células en metafase al inhibir la formación del huso acromático mediante el uso de la colchicina. Además, esta sustancia ayuda a la contracción de los cromosomas, hecho que permite una mejor delineación, un extendido más eficiente y un mejor análisis. Luego, las células son expuestas a solución salina hipotónica con el fin de asegurar la dispersión adecuada y la observación de los cromosomas dentro de la membrana celular, mediante la extensión en un portaobjetos para posteriormente ser coloreados y analizados al microscopio a través del patrón de bandas.<sup>7</sup>

Este tipo de análisis está indicado como procedimiento diagnóstico sistemático para una serie de signos clínicos como por ejemplo:<sup>10</sup>

**Periodo neonatal:**

- Malformaciones mayores aisladas.
- Presencia de 3 o más defectos congénitos menores.
- Recién nacido con rasgos dismórficos.
- Recién nacido con genitales ambiguos.
- Mortinato de causa inexplicable.
- Muerte neonatal de causa inexplicada.

**Periodo de lactancia:**

- Niños con dificultades para el aprendizaje.
- Niños con rasgos dismórficos.
- Niños con retraso psicomotor.

**Periodos preescolar-escolar:**

- Trastornos del crecimiento.
- Retraso psicomotor.
- Rasgos dismórficos.

**Periodo de adolescencia:**

- Ginecomastia.
- Falta de desarrollo puberal.
- Amenorrea primaria o secundaria.

- Retraso mental.
- Rasgos dismórficos.

**En todas las edades:**

- Procesos malignos (cariotipo constitucional y tumoral).
- Control de trasplantes de médula ósea.<sup>10</sup>

Para describir un cariotipo normal o patológico es utilizada la nomenclatura estandarizada internacionalmente, ISCN (International System for Human Cytogenetics Nomenclature). Este Sistema de Nomenclatura se creó a partir de la necesidad de categorizar los casos normales y anormales y de lograr una comunicación común entre investigadores, médicos, citogenetistas y demás profesionales relacionados con el área.

Este sistema original se sometió a varias revisiones y redefiniciones (París 1975, Stockholm 1977, París 1970, Memphis 1994), la última revisión reportada en 1995 produjo el manual de uso actual para Nomenclatura Citogenética Internacional (ISCN de 1995). El código ISCN escribe primero el número de cromosomas del individuo, seguido por sus cromosomas sexuales y, posteriormente, por la descripción de cualquier anomalía si la hubiera.<sup>3,11</sup>

La determinación del tipo de alteración cromosómica, es una herramienta diagnóstica que permite la confirmación del diagnóstico de dichas enfermedades y además el correcto asesoramiento genético del paciente y sus familias.<sup>7</sup> Aproximadamente 2 a 3% de los recién nacidos vivos presentan algún tipo de defecto congénito. Estos defectos son causa de morbilidad y mortalidad en el periodo perinatal y en la edad pediátrica y contribuyen a 30-50% de las admisiones en

hospitales pediátricos.<sup>12</sup> Las causas de los defectos al nacimiento son variables, una de las principales son las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales.

Las anomalías cromosómicas se clasifican en numéricas, que afectan al número de cromosomas, y estructurales, que afectan a la estructura del cromosoma. Ambas pueden afectar a todas las células corporales debido a anomalía en las células sexuales previa a la fertilización, o en mosaico, originada posteriormente, con líneas celulares afectas y otras no; la proporción del mosaicismo y los tejidos afectados determinarán la expresión clínica del defecto.<sup>3,4,5,14,15</sup>

Las anomalías numéricas se subdividen en poliploidías y aneuploidías; en las poliploidías, las células contienen un juego/s extra de cromosomas, múltiplo de 23. La más común es la triploidía = 69 cromosomas, presente en aproximadamente 1 de cada 10.000 recién nacidos vivos. En las aneuploidías (trisomías y monosomías), existe un número de cromosomas que no es múltiplo del número haploide de cromosomas; esta ganancia o pérdida de cromosomas puede suceder tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales. La adición de un único cromosoma se llama trisomía y la pérdida de un único cromosoma, monosomía. Sólo la ganancia de unos pocos cromosomas específicos, la más frecuente la trisomía 21, o de los cromosomas sexuales es compatible con la vida. La única monosomía viable sin ser en mosaico es la pérdida de un cromosoma sexual, dando lugar a un individuo con 44 autosomas y un cromosoma X. Este hecho confirma una regla genética válida, no sólo para este tipo de anomalías, y es que se tolera mejor el exceso que el defecto de material genético<sup>3,4,5,14,15</sup>

La trisomía 21, mejor conocida como síndrome de Down, es la anomalía cromosómica más común en la que sobrevive un número significativo de individuos más allá del año después del nacimiento. En el 92.5% de los casos, el cromosoma 21 adicional está presente por una no-disyunción durante la meiosis y sobre el 25% de

estos casos de no-disyunción pueden ser remontados hacia origen paterno. El otro 75% de estos casos son de origen materno y sobre el 50% son relacionados con una edad materna avanzada. La edad paterna parece no tener mucha relevancia en estos casos. Del 7.5% de casos restantes el 4.8% son debidos a translocaciones heredadas de un progenitor que porta el rearrreglo de forma balanceada o de novo, estos casos denominados Síndrome de Down por translocación del cromosoma 21, presentan un mecanismo de origen totalmente diferente al de las trisomías así como el riesgo de recurrencia, por lo cual es fundamental el estudio cromosómico para determinar si es un Síndrome de Down por trisomía o por translocación. Finalmente, el 2.7% restante es causado por mosaicismo originado en la embriogénesis temprana. La incidencia global de la trisomía 21 es de 1 en 700 nacimientos vivos con una proporción ligeramente más alta en hombres que en mujeres. En cuanto a la esperanza de vida de estos pacientes, se ha encontrado que aproximadamente el 8% de los casos viven pasados los 40 años de edad y el 2,6% pasan los 50 años.<sup>1,16,17</sup>

Las aneuploidías de los cromosomas sexuales son más frecuentes en los recién nacidos vivos, aproximadamente 1 de cada 400 varones y 1 de cada 650 mujeres. De ellas, las más frecuentes son la referida monosomía X con una frecuencia de 1/2.500-5.000 nacidos vivos, aunque sólo aproximadamente el 50% de los casos son monosomías completas; la trisomía X (47,XXX), con una frecuencia de 1/1.000 mujeres, que produce poca repercusión clínica con frecuente infertilidad, y los cariotipos 47,XXY, y 47,XYY con una frecuencia cada uno de ellos de aproximadamente 1/1.000 varones.<sup>3,14,15</sup>

Las alteraciones numéricas generalmente tienen un origen espontáneo y su riesgo de recurrencia es mínimo. El riesgo de tener un recién nacido con trisomía aumenta con la edad materna aunque no todas las aneuploidías se asocian con la edad materna; la causa más frecuente de monosomía X es la pérdida del cromosoma X

paterno y ocurre en el 1% de las concepciones, aunque el 97-98% acaban en pérdidas fetales.<sup>3,14,15</sup>

Durante la formación de los gametos pueden ocurrir, no sólo ganancias o pérdidas de cromosomas completos, sino que pueden producirse roturas con un subsiguiente reordenamiento en una configuración diferente con pérdida(s) o duplicación de partes del cromosoma o alteración de su disposición. Estas alteraciones estructurales pueden presentarse de forma balanceada, el reordenamiento se produce sin pérdida o ganancia de material genético, o no balanceada, donde el reordenamiento origina una ganancia o pérdida de material cromosómico.<sup>3,14,15</sup>

Las anomalías estructurales pueden aparecer espontáneamente, de novo, o ser heredadas. Las anomalías cromosómicas estructurales más frecuentes son: translocaciones, inversiones, deleciones, inserciones, duplicaciones, cromosomas en anillo, cromosomas marcadores e isocromosomas.<sup>3,14,15</sup>

Las anomalías cromosómicas estructurales estables son anormalidades que se mantienen constantes durante las sucesivas divisiones celulares del organismo. En este grupo se incluyen las deleciones, duplicaciones, inversiones y los isocromosomas, las cuales ocurren en un simple cromosoma y las translocaciones en donde intervienen dos o más cromosomas. Las inserciones pueden involucrar un solo cromosoma o más de un cromosoma.<sup>18</sup>

La translocación es un intercambio de material genético entre dos o más cromosomas, algunos autores señalan que esta anormalidad ocurre sólo entre cromosomas homólogos o no homólogos. La translocación simple es una anomalía cromosómica que involucra el traslado de material de un cromosoma a otro.<sup>19</sup> La frecuencia en la población general es de 1 cada 500. Los portadores de las mismas

son, en la mayoría de los casos, sujetos sanos, sobre todo si son heredadas y los progenitores son sanos.<sup>3</sup>

La deleción es una anomalía cromosómica en la cual se presenta rotura y pérdida de un fragmento cromosómico.<sup>18</sup> La consecuencia es la monosomía génica para ese segmento cromosómico que, en la mayoría de los casos, origina repercusiones clínicas, desde ser incompatible con el nacimiento a término en casos de deleciones muy grandes hasta nacidos con malformaciones y retraso mental. La más frecuente es el síndrome de DiGeorge/velocardiofacial originado por la deleción 22q11, con una incidencia de 1/3.000-4.000 recién nacidos. Otras microdeleciones son el origen del síndrome de Williams (deleción 7q11.23), los síndromes de Prader-Willi y Angelman (deleción 15q11-q13).<sup>3</sup>

La duplicación es una anomalía en la que se encuentra repetido un fragmento cromosómico usualmente en tandem con la secuencia original. El fenotipo se debe a una trisomía de la región duplicada.<sup>19</sup>

La inversión es una anomalía en la que un segmento cromosómico ha sufrido una rotación de 180° con respecto a su orientación normal, esto implica dos sitios de rompimiento y subsecuente reunión del segmento invertido. La inversión puede asociarse con un fenotipo clínico solo si el sitio de rompimiento ocurre en una secuencia génica importante, pero la mayoría no afectan el fenotipo del individuo que la porta, pues los puntos de rotura no involucran genes.<sup>18</sup>

El isocromosoma es un cromosoma en el cual los brazos sobre uno u otro lado del centrómero son morfológicamente idénticos, dando lugar a que las dos copias del brazo corto o del brazo largo porten por ende los mismos loci genéticos.<sup>19</sup> El más frecuente con mucho en los recién nacidos es el isocromosoma que contiene dos

brazos largos del cromosoma X: 46,X,i(Xq) responsable de un 15-20% de los casos de síndrome de Turner.<sup>3</sup>

La inserción es una forma de translocación en la cual el material de un cromosoma es cortado e insertado entre dos secciones normalmente adyacentes de otro cromosoma.<sup>19</sup>

Las anomalías cromosómicas estructurales inestables son anomalías que no se mantienen constantes durante las sucesivas divisiones celulares del organismo conllevando a que el individuo pueda tener muchas poblaciones celulares con diferentes constituciones con respecto a la anomalía original. En este grupo se incluyen el cromosoma en anillo, al dicéntrico, el tricéntrico, el fragmento acéntrico, el trirradio y el cuadrirradio.<sup>18,19</sup>

Las anomalías cromosómicas contribuyen en forma importante a la morbilidad y mortalidad en el periodo perinatal. Muchas de ellas, si bien permiten la supervivencia del producto, pueden causar muchas anomalías tales como: retraso en el desarrollo psicomotor, retraso mental, defectos reductivos en miembros, malformaciones múltiples, entre otras.<sup>12</sup>

Por lo tanto, la importancia de la genética en pediatría, abarca un amplio rango que va desde la neonatología hasta subespecialidades como: endocrinología infantil, cardiología infantil, hematología infantil, gastroenterología, entre otras, permitiendo el apoyo diagnóstico de pacientes desde recién nacidos, hasta lactantes, preescolares y escolares<sup>13</sup>, por esta razón, actualmente los pediatras, al igual que otros especialistas médicos, deben estar familiarizados con las enfermedades relacionadas con trastornos cromosómicos para, no sólo orientar el diagnóstico y la atención del niño, sino también para asesorar a la familia sobre la historia natural del defecto, las

posibilidades de recurrencia en futuras gestaciones y en otros familiares y los métodos que existen para su diagnóstico prenatal.

Es por esto, que en diferentes regiones del mundo se han llevado a cabo estudios sobre las alteraciones cromosómicas, como el realizado por Balkan M., et al<sup>26</sup> en el cual, realizaron estudios citogenéticos a 4.216 pacientes que fueron remitidos a la Unidad de Citogenética del Hospital Universitario Dicle al sudeste de Turquía, entre los años 2000 y 2009 con un alto porcentaje ( 32,2 % ) de anomalías cromosómicas. Los casos los agruparon de acuerdo al motivo de referencia para el análisis citogenético, siendo el más común el síndrome de Down con un 84,4% de cariotipos anormales.

En la India Balwan W., et al<sup>24</sup>, estudiaron a 150 pacientes con malformaciones congénitas, encontrando una frecuencia más alta de alteraciones cromosómicas numéricas, siendo la trisomía 21 la más frecuente. Después de la trisomía 21, la anomalía cromosómica más común fue la monosomía X.

En Latinoamérica, específicamente en Chile, Estay A., et al<sup>13</sup>, evaluaron 534 análisis cromosómicos en linfocitos de sangre periférica obtenidos en el Hospital de Antofagasta, de los Servicios de Pediatría y Neonatología. La muestra incluyó a recién nacidos lactantes, preescolares y escolares con síndrome de Down, malformaciones congénitas, síndrome dismórfico, ambigüedad genital, genopatías en estudio y otras. Un 22,50% de los exámenes mostraron alteraciones cromosómicas, de los cuales la mayoría correspondió a anomalías cromosómicas numéricas.

Igualmente en México, Rojo-Gallegos Nb, et al<sup>28</sup>, estudiaron el fenotipo y cariotipo de 126 pacientes pediátricos con diagnóstico clínico de malformación congénita. La presencia de alguna anomalía cromosómica se encontró en el 40.5% de todos los pacientes analizados. De acuerdo al tipo de alteración cromosómica que

se encontraron, el 80.3% de todos los casos presentaron una de tipo numérico y el 19.7% presentaron AC de tipo estructural.

En Venezuela, Araque D., et al<sup>33</sup> realizaron un estudio donde identificaron los hallazgos citogenéticos en 716 pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, en Mérida, para determinar la prevalencia y tipo de alteraciones cromosómicas desde enero de 2005 a enero de 2012. El estudio citogenético fue realizado por técnica convencional de banda G, donde al igual que los trabajos reportados en la literatura, la trisomía 21 libre constituyó el tipo más común de alteración citogenética. En este trabajo no se reportaron alteraciones estructurales del cromosoma 21. La monosomía del cromosoma X, constituyó la segunda entidad más frecuente y la primera de los cromosomas sexuales.

Todos los trabajos mencionados tiene el objetivo en común de resaltar la importancia de realizar cariotipo en pacientes con malformaciones con el fin de tener las bases para corroborar el diagnóstico y dar el consejo genético adecuado.

En nuestro país, existen muy pocos trabajos y publicaciones relacionados con este estudio y en nuestra institución (Hospital Universitario Luis Razetti de Barcelona) resultaría ser el pionero por lo cual surge la necesidad de analizar ésta data en este trabajo de investigación.

Dada la importancia que tiene el análisis citogenético de estos pacientes, se llevó a cabo el presente estudio con el objetivo de evaluar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos referidos a consulta de Genética Médica del departamento de pediatría del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti y del Centro Oriental de Genética (CEOGEN) en el periodo comprendido entre agosto de 2012 a junio de 2013, correlacionar el tipo de alteración cromosómica con la edad materna para el momento de la concepción, el sexo y el motivo de referencia.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Evaluar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos referidos a consulta de Genética Médica del departamento de pediatría del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti y del Centro Oriental de Genética (CEOGEN) en el periodo comprendido entre agosto de 2012 a junio de 2013.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar la frecuencia del tipo de alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales) en pacientes pediátricos referidos a consulta de Genética Médica.
2. Correlacionar el tipo de alteración cromosómica con la edad materna para el momento de la concepción de los pacientes pediátricos referidos a consulta de Genética Médica.
3. Correlacionar el tipo de alteración cromosómica con el sexo de los pacientes pediátricos referidos a consulta de Genética Médica.
4. Correlacionar el tipo de alteración cromosómica con el motivo de la referencia a la consulta de Genética Médica.

# METODOLOGÍA

## **Tipo de Estudio**

Estudio observacional, descriptivo, de corte longitudinal, prospectivo. Se incluyeron en el trabajo aquellos pacientes pediátricos referidos a la consulta de Genética Médica del Departamento de Pediatría del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti y de CEOGEN en el periodo comprendido entre agosto de 2012 a junio de 2013 y se tomo en cuenta: sexo del paciente, motivo de referencia, la edad materna para el momento de la concepción y el estudio citogenético del paciente.

## **Población y muestra**

La investigación se realizó en el servicio de Genética Médica del departamento de pediatría del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti de Barcelona y en CEOGEN en el período comprendido entre agosto de 2012 – junio 2013. La población estuvo constituida por 87 pacientes: neonatos, lactantes, preescolares y escolares referidos a la consulta de Genética Médica y solo se incluyeron los que cumplieron criterios para la realización del estudio citogenético.

### Criterios de inclusión para el estudio citogenético:

1. Malformaciones mayores aisladas.
2. Presencia de 3 o más defectos congénitos menores.
3. Pacientes con: rasgos dismórficos, dificultades para el aprendizaje, retraso psicomotor, trastornos del crecimiento, Ginecomastia, ausencia de desarrollo puberal, retraso mental de etiología desconocida.
4. Recién nacido con genitales ambiguos de etiología desconocida.

### **Técnicas, Materiales e Instrumento de Recolección de la Información**

La obtención de la muestra para cariotipo se realizó a partir de cultivos de linfocitos utilizando sangre venosa periférica que se extrajo en condiciones estériles con jeringa heparinizada. El cultivo se efectuó durante 72 horas a 37°C. La sangre heparinizada es resuspendida, en ambiente estéril, en 4cc de medio de cultivo Karyotyping® (Gibco). Los linfocitos son estimulados a entrar en mitosis mediante el agregado de fitohemaglutinina (Gibco) la cual es opcional en el caso de utilizar este medio de cultivo. La división celular es detenida en metafase empleando Colcemid® durante los últimos 10 minutos de cultivo, luego cloruro de potasio (solución hipotónica) y posteriormente mezcla acética (3 partes de metanol y 1 parte de ácido acético). Luego se obtuvieron los extendidos cromosómicos y se envejecieron a 50°C durante 60 minutos o algunos casos durante 2 días para luego colorear y de esta forma obtener las bandas G mediante tripsina y Giemsa. Posteriormente se analizó con un Microscopio Motic con oculares de 15X y objetivos de 40X y 100X a través de la Técnica de Bandas G (Tinción Giemsa) con un número de bandas observables para todos los cromosomas de 300 a 450 bandas aproximadamente.

Las anomalías cromosómicas fueron descritas de acuerdo a la versión referida en el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética ISCN.

Una vez aplicados los criterios de selección, se procedió a llenar el formulario de recolección de datos, el cual incluyó datos de identificación del paciente, sexo, edad materna de concepción y motivo de referencia.

### **Análisis de Datos y Criterios de Medición**

La data se organizó en una matriz la cual está representada por las variables que se analizaron en este trabajo y fue procesada por el programa estadístico SPSS versión 21. Se calculó la media, desviación estándar y rango de las variables continuas: (edad materna de la concepción, edad de diagnóstico del paciente), en el caso de las variables categóricas: (género, motivo de referencia, cariotipo y edad de riesgo) se calculó sus frecuencias y porcentajes. En la comparación de los porcentajes y riesgo relativo (RR) se aplicó regresión logística binaria. Se consideró un valor significativo de contraste si  $p < 0,05$ . Una vez recopilada la información, para el mejor análisis de los resultados obtenidos y darle respuesta a los objetivos trazados, se confeccionaron tablas para las diferentes variables. Los resultados se expresaron en tablas con valores absolutos y porcentajes.

## RESULTADOS

**Tabla 1:** Frecuencia de los resultados de los estudios cromosómicos.

<b>Cariotipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Normal</b>	51	59
<b>Alterado</b>	36	41
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>

De los 87 pacientes estudiados, 51 (59%) reportaron un cariotipo normal y en 36 (41%) de ellos se diagnosticó una alteración cromosómica.

**Tabla 2:** Frecuencia del tipo de alteración cromosómica.

<b>Cariotipo Alterado</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Alteración Numérica</b>	24	66,6
<b>Alteración Estructural</b>	12	33,4
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

De los 36 cariotipos alterados, 24 (66,6 %) corresponden a alteraciones numéricas y 12 pacientes (33,4%) a anomalías cromosómicas de tipo estructural.

**Tabla 3:** Descripción del tipo de alteraciones cromosómicas.

	<b>Tipos de Alteraciones Cromosómicas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Alteración Numérica</b>	47,XX+21	11	30,56
	47,XY+21	6	16,67
	45,X0	4	11,11
	47,XXY	2	5,56
	47,XX +21 (17)/ 46,XX (13)	1	2,78
<b>Alteración Estructural</b>	46,XX, 3 del 26.3 p25.3	1	2,78
	46,XY, t (21; 21) + 21	1	2,78
	46,XX, t (6; 12)	1	2,78
	mos 45,X0 (23)/46,XX, r(X)(07)	1	2,78
	45,XX,t(14;15)	1	2,78
	46,XXdel(21)(qter)	1	2,78
	46,XX,del(18)(qter)	1	2,78
	46,XY,del(13)(qter)	1	2,78
	46,XY,dup (15)	1	2,78
	46,XXdel(21)(pter)	1	2,78
	46,XX, dup (14) (q 12)	1	2,78
	46,XX, t (1; 3)	1	2,78
<b>Total</b>		<b>36</b>	<b>100,00</b>

De los 36 cariotipos que reportaron alteraciones cromosómicas, 24(66,6%) de ellos reportó alteración de tipo numérico, siendo el cariotipo 47, XX+21 el de mayor frecuencia encontrándose en 11 pacientes (30,56%), seguido del cariotipo 47,XY+21 con 16,67%, 45,XO con 11,11%, 47, XXY con una frecuencia de 2 (5,56%) y trisomía 21 en mosaico en 1 paciente (2,78%) Las alteraciones cromosómicas estructurales se encontraron en 12 pacientes (33,4%) siendo las deleciones las de mayor frecuencia con 5 (13,9%) pacientes seguidas de translocaciones y duplicaciones con 4 (11,12%) y 2 (5,56%) respectivamente. Solo en 1 paciente (2,78%) se encontró un mosaico con anomalía estructural correspondiente a cromosoma en anillo.

**Tabla 4:** Relación entre edad materna para el momento de la concepción y cariotipo alterado.

<b>Variable</b>	<b>Condición</b>	<b>N</b>	<b>Cariotipos alterados</b>	<b>%</b>	<b>P</b>	<b>RR</b>
Edad de riesgo materna (Años)	< 35	70	22	31,4	0,001	10,2
	≥ 35	17	14	82,4		
<b>Total</b>		<b>87</b>	<b>36</b>	<b>41,4</b>		

RR: Riesgo relativo

En relación a la edad materna de concepción y cariotipo alterado, las madres tenían edades comprendidas entre 15 - 43 años edad con un promedio de  $27,9 \pm 6,3$  años, 17 (19,5%) de ellas estaban en edad de riesgo ( $\geq 35$  años). Al asociar los cariotipos alterados con la edad materna de concepción, se encontró que las madres con edades superiores a 35 años tienen un riesgo mayor a tener un hijo con cariotipo alterado con respecto a las madres con edades menores a 35 años en una relación de 10 a 1 (RR=10,2 y P=0,001).

**Tabla 5:** Relación entre el género del niño y cariotipo alterado.

<b>Variable</b>	<b>Condición</b>	<b>N</b>	<b>Cariotipos alterados</b>	<b>%</b>	<b>P</b>
Género del niño	Femenino	54	24	44,4	0,458
	Masculino	33	12	36,4	
<b>Total</b>		<b>87</b>	<b>36</b>	<b>41,4</b>	

De los 87 niños con sospecha de anomalía cromosómica analizados, 54 (62,1%) eran del sexo femenino. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los cariotipos alterados y el género del niño ( $P=0,458$ ).

**Tabla 6:** Frecuencia de los motivos de referencia.

<b>Diagnóstico de referencia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
Síndrome de Down	19	21,84
Talla baja	18	20,69
Polimalformado	6	6,90
Retardo psicomotor	6	6,90
Retardo mental	6	6,90
Cardiopatía congénita	5	5,75
Trastorno del espectro autista	5	5,75
Microcefalia	4	4,60
Criptorquidia	3	3,45
Malformación del SNC	3	3,45
Pie equino varo bilateral	3	3,45
Síndrome de Turner	3	3,45
Epilepsia	2	2,30
Hendidura palatina	2	2,30
Ptosis palpebral	2	2,30
Retardo global del desarrollo	2	2,30
Genitales ambiguos	2	2,30
Hidrocefalia	2	2,30
Ventriculomegalia	1	1,15
Hipoplasia cuerpo calloso	1	1,15
Síndrome de FreemanSheldon	1	1,15
Miocardopatía dilatada	1	1,15
Glaucoma	1	1,15
Dolicocefalia	1	1,15
Displasia esquelética	1	1,15
Pseudoacndroplasia	1	1,15
Micropene	1	1,15
Hipotonía axial	1	1,15
Hipotrofia cortical	1	1,15
Síndrome de klinefelter	1	1,15

Retinoblastoma bilateral	1	1,15
Trastorno del lenguaje	1	1,15
Cornelia de lange	1	1,15
Antecedente de amniocentesis XXY	1	1,15
Disfunción motora	1	1,15
Déficit pondoestatural	1	1,15
Clinodactilia	1	1,15
Micrognatia	1	1,15
Fallo de medro	1	1,15
Hiperinsulinismo	1	1,15
Obesidad truncal	1	1,15
Polidactilia	1	1,15
Antecedente de higroma quístico en el embarazo	1	1,15

---



---

Los motivos de referencia más frecuentes por los cuales los pacientes fueron remitidos para el estudio cromosómico, son: Síndrome de Down con una frecuencia de 19 (21,8%) y talla baja con 18 (20,69%), seguido de polimalformado, retardo psicomotor y retardo mental con una frecuencia de 6 (6,90%) cada uno. Es importante aclarar que algunos pacientes de los 87 evaluados tenían 2 o más motivos de referencia.

**Tabla 7:** Relación entre el motivo de referencia (Síndrome de Down) y resultado del cariotipo.

	Diagnóstico de referencia	Cariotipo	Condición del cariotipo	Edad	Sexo	Edad materna de concepción (años)	Edad materna de riesgo
1	SD	47,XX + 21	Alterado	1 mes	Femenino	38	Sí
2	SD	47,XX + 21	Alterado	3 meses	Femenino	36	Sí
3	SD	47,XX + 21	Alterado	1 mes	Femenino	36	Sí
4	SD	47,XX + 21	Alterado	12 meses	Femenino	35	Sí
5	SD	47,XX + 21	Alterado	6 meses	Femenino	32	No
6	SD	47,XX + 21	Alterado	9 meses	Femenino	29	No
7	SD	47,XX + 21	Alterado	11 días	Femenino	28	No
8	SD	47,XX + 21	Alterado	18 días	Femenino	27	No
9	SD	47,XX + 21	Alterado	1 mes	Femenino	26	No
10	SD	47, XY + 21	Alterado	8 días	Masculino	43	Sí
11	SD	47, XY + 21	Alterado	1 mes	Masculino	38	Sí
12	SD	47, XY + 21	Alterado	8 meses	Masculino	37	Sí
13	SD	46,XY, t (21; 21) + 21	Alterado	7 meses	Masculino	35	Sí
14	SD	47, XY + 21	Alterado	8 meses	Masculino	33	No
15	SD	47,XX + 21	Alterado	3 meses	Masculino	29	No
16	SD	47, XY + 21	Alterado	5 meses	Masculino	43	Si
17	SD	47, XY + 21	Alterado	3 meses	Masculino	22	No
18	SD+ cardiopatía	47,XX + 21	Alterado	18 meses	Femenino	38	Sí
19	SD	46,XX	Normal	7 años	Femenino	31	No

### SD: Síndrome de Down

Del total de pacientes estudiados, 19/87 (21,8%) tenían diagnóstico clínico de Síndrome de Down. En 17 (19,5%) de ellos se diagnosticó una trisomía 21 libre, en 1 caso (1,14%) había una trisomía 21 por translocación (21;21) y sólo en 1 caso se descartó el síndrome de Down, por presentar un cariotipo normal.

**Tabla 8:** Relación entre el motivo de referencia (Talla baja) y resultado del cariotipo.

Diagnóstico de referencia	Cariotipo	Condición del cariotipo	Edad	Sexo	Edad materna de concepción (años)	Edad materna de riesgo
Talla baja (Fallo de medro, Micrognatia, Clinodactilia, Microcefalia, Cardiopatía)						
1	46XXdel(21)(qter)	Alterado	18 meses	Femenino	23	No
2	Talla baja 45,XX,t(14.15)	Alterado	24 meses	Femenino	38	Sí
3	Talla baja (Microcefalia, RM) 46,XX, dup (14) (q 12)	Alterado	11 años	Femenino	33	No
4	Talla baja 46,XXdel(21)(pter)	Alterado	11 años	Femenino	24	No
5	Talla baja 46,XX	Normal	5 años	Femenino	36	Si
6	Talla baja 46, XY	Normal	9 años	Masculino	19	No
7	Talla baja 46,XX	Normal	10 años	Femenino	27	No
8	Talla baja 46,XX	Normal	11 años	Femenino	30	No
9	Talla baja 46, XY	Normal	24 meses	Masculino	27	No
10	Talla baja 45,X0	Alterado	6 años	Femenino	22	No
11	Talla baja (Microcefalia) 46, XY	Normal	14 meses	Masculino	21	No
12	Talla baja (cardiopatía) 46, XY	Normal	11 meses	Femenino	21	No
13	Talla baja (RM, TEA) 46, XY	Normal	9 meses	Masculino	22	No
14	Talla baja 46,XX	Normal	11 años	Femenino	27	No
15	Talla baja 46, XY	Normal	11 años	Masculino	25	No
16	Talla baja 46, XY	Normal	6 años	Masculino	28	No

(Criptorquidia)

17	Talla baja	46,XY	Normal	4 años	Masculino	31	No
18	Talla baja	46,XX	Normal	9 años	Femenino	25	No

---



---

De los 87 pacientes estudiados, 18/87 (20,69%) fueron referidos por talla baja. De esos pacientes, 5 (5,74%) presentaron una alteración cromosómica, entre ellas 2 (2,30%) deleciones, 1 (1,15%) duplicación, 1 (1,15%) translocación. Solo un paciente (1,15%) presentó anomalía cromosómica de tipo numérico (Síndrome de Turner).

**Tabla 9:** Relación entre el motivo de referencia (Polimalformado) y resultado del cariotipo.

	Diagnóstico de referencia	Cariotipo	Condición del cariotipo	Edad	Sexo	Edad materna de concepción (años)	Edad materna de riesgo
1	Polimalformado	46XX, t (6; 12)	Alterado	11 años + 11 meses	Femenino	38	Sí
2	Polimalformado	47,XX + 21 (17)/ 46,XX (13)	Alterado	25 días	Femenino	29	No
3	Polimalformado	46XX t (1; 3 )	Alterado	36 meses	Femenino	27	No
4	Polimalformado	46XX, 3 del 26.3 p25.3	Alterado	8 meses	Femenino	36	Sí
5	Polimalformado	46,XX	Normal	8 días	Femenino	30	No
6	Polimalformado	46,XX	Normal	9 días	Femenino	30	No

El motivo de referencia (Polimalformado) se presentó en 6 (6,9%) de los 87 pacientes analizados; 3 (3,45%) de ellos con anomalías cromosómicas de tipo estructural, de los cuales 2 (2,3%) reportó translocación, 1 (1,15%) deleción y 1 (1,15%) de los pacientes presentó una anomalía cromosómica de tipo numérico (trisomía 21 en mosaico). En 2 (2,3%) de los pacientes estudiados se descartó alguna anomalía cromosómica por reportar un cariotipo normal.

**Tabla 10:** Relación entre otros diagnósticos de referencia y resultado del cariotipo.

	Diagnóstico de referencia	Cariotipo	Condición del cariotipo	Edad	Sexo	Edad materna de concepción (años)	Edad materna de riesgo
1	Déficit ponderoestatural	mos 45,X0 (23)/46, XX, r(X)(07)	Alterado	5 meses	Femenino	34	No
2	Ventriculomegalia + Hipoplasia de cuerpo calloso + epilepsia	46,XX,del(18)(qter)	Alterado	11 años	Femenino	41	Si
3	Retardo psicomotor + Retinoblastoma bilateral	46,XY,del(13)(qter)	Alterado	19 meses	Masculino	32	No
4	Retardo psicomotor	46,XY,dup(15)	Alterado	4 años	Masculino	26	No

En esta tabla se muestran casos de pacientes con alteración cromosómica de tipo estructural referidos con otros motivos ya mencionados, donde se evidencia un caso de paciente derivado por déficit ponderoestatural sin otro hallazgo clínico en donde se evidencio la presencia de un síndrome de Turner por mosaico con un cromosoma en anillo. Se muestra además 2 casos de deleciones de los cuales uno de los pacientes tenia diagnóstico de retinoblastoma bilateral y retardo psicomotor y un caso de duplicación en un paciente derivado solo con el hallazgo clínico de retardo psicomotor.

## DISCUSIÓN

En este estudio se realizó estudio cromosómico a 87 pacientes en edad pediátrica referidos a la consulta de Genética Médica del departamento de pediatría del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti y de CEOGEN en el periodo comprendido entre agosto de 2012 a junio de 2013 de los cuales 36 de ellos (41%) presentaron una alteración cromosómica. Así también, se determinó la frecuencia de acuerdo al tipo de alteración cromosómica encontrada y se obtuvo que las de tipo numérico fueron las más frecuentes presentándose en un 66,6 % de los casos y un 33,4% correspondieron a las de tipo estructural. Dichas frecuencias fueron similares a las reportadas en otros estudios. Aguinaga M., et al<sup>12</sup> en 2005 publicaron un trabajo realizado en el Instituto Nacional de Perinatología de México donde estudiaron 189 pacientes de los cuales un 14.2% mostraron un cariotipo anormal: 77.7% presentaron alteraciones cromosómicas numéricas y en 22.2% se encontró una alteración cromosómica estructural. Resultados similares a los hallados en los estudios publicados en otras regiones de Latinoamérica.<sup>20,21,31,32</sup>

De los 36 cariotipos alterados, 24 (66,6%) reporto alteración numérica, el cariotipo 47, XX+21 representó el 30,6 % de los casos, seguido por 47,XY+21 con 16,7 % y 45,XO con 11,11%. Del 33,4% de las anomalías estructurales observadas un 20% fueron deleciones y en menor proporción, translocaciones y duplicaciones, lo cual coincide con la literatura reportada en varios países. Aboussair, N., et al<sup>35</sup> en 2012 analizaron el cariotipo de 5572 pacientes en Marruecos, de los cuales 27% cursaron algún tipo de anormalidad cromosómica y la trisomía 21 se presentó en 19,65%. En nuestro país Araque D., et al<sup>33</sup> publicaron un trabajo de los hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes en Mérida en 2012 donde realizaron un total de 716 estudios citogenéticos, siendo normal en 532 pacientes, de los cuales 113 (15,78%) pacientes

presentaron algún tipo de alteración en los cromosomas autosómicos y 71 (9,92%) cursaron algún tipo de anormalidad en los cromosomas sexuales. La trisomía 21 fue la alteración cromosómica más frecuente con 95/716 (13,27%) y 95/113 (84,07%) de las alteraciones de los cromosomas autosómicos; siendo la trisomía 21 libre la más frecuente, lo cual coincide con los hallazgos de este estudio.

La segunda alteración cromosómica en este trabajo correspondió a la monosomía del cromosoma X, con una frecuencia de 4 (11,11%), lo cual coincide con el trabajo de Balwan W., et al<sup>24</sup> en 2012, donde estudiaron 150 pacientes con sospecha de anomalías cromosómicas de los cuales la monosomía X, fue la segunda anomalía más frecuente con un porcentaje de 11,68%. Este trastorno presenta una incidencia de 1 en 1200 - 2500 recién nacidas femeninas.<sup>36 37</sup>

Es importante señalar que hubo un caso de mosaicismo con una línea celular con monosomía para el X. Estos datos también son comparables con otros estudios como el realizado en 2007 por Estay A., et al<sup>13</sup> donde hicieron 534 análisis cromosómicos en los que cerca del 50% de las monosomías X, presentan el cariotipo característico 45, X y el resto comprende variantes estructurales y en mosaico, hallazgos similares a los reportados por Castillo T., et al en 1994<sup>20</sup>.

En cuanto a la relación de la edad materna de concepción con la frecuencia de cariotipo alterado, 17 (19,5%) de las madres estaban en edad de riesgo ( $\geq 35$  años) al momento de la concepción. Al asociarlos se encontró que dichas madres, tienen un riesgo mayor a tener un hijo con cariotipo alterado con respecto a las madres con edades menores a 35 años en una relación de 10 a 1. En el estudio de Aguinaga M., et al<sup>12</sup> en 2005, el promedio de la edad materna de los pacientes con alteración numérica fue de 34.3 años con un intervalo de 18 a 46 años y se encontró que 52% de las madres tenían una edad mayor o igual a 35 años.

Según el estudio realizado por Cifuentes L., et al<sup>34</sup> en el año 2008 en Chile, las tasas de síndrome de Down han ido aumentando a lo largo del tiempo llegando a una frecuencia de 2,6 x 1.000 nacidos vivos en el último trienio (superior a las tasas reportadas en el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones congénitas para el resto de Latinoamérica). Este aumento puede ser explicado, por el incremento en la edad materna promedio ya las madres mayores de 35 años, hoy en día representa más del 16% para dicho país.<sup>34</sup>

El aumento de la frecuencia de alteraciones cromosómicas en el momento del nacimiento en relación con el aumento de la edad materna se ha documentado ampliamente. La asociación entre edad materna avanzada y aneuploidia fue reconocida hace más de 60 años y han sido propuestos diferentes modelos para explicar esta asociación: como la falta de un número y localización adecuada de los quiasmas y/o la disminución en el proceso de recombinación de los ovocitos. El asesoramiento genético está basado en la historia familiar, cariotipo del afectado y la edad materna.<sup>12</sup>

En relación al sexo del paciente, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los cariotipos alterados y el género del niño lo que coincide con lo hallado en la publicación de Balkan M., et al<sup>28</sup> en 2010 donde analizaron un total de 4216 pacientes referidos por sospecha de alteraciones cromosómicas en Turquía donde un 48,3% correspondió al sexo femenino y 51,1% al sexo masculino.

El mayor porcentaje de derivación para la realización de cariotipo, correspondió a Síndrome de Down con una frecuencia de 19 (21,8%) y talla baja con un 20,69%. Es importante aclarar que algunos pacientes de los 87 evaluados tenían 2 o más motivos de referencia.

De acuerdo a lo esperado, entre los casos referidos con clínica de síndrome de Down, se detectó mayoritariamente trisomía 21 libre con un porcentaje de 19,5%, siendo la traslocación un porcentaje inferior con un 1,14% y sólo en 1 caso se descartó el síndrome de Down, por presentar un cariotipo normal. La alteración por translocación, apoya la importancia de estudiar todo paciente con fenotipo de síndrome de Down, ya que además de confirmar la alteración cromosómica, permite detectar translocaciones que pueden ser heredadas. Alliende M., et al<sup>29</sup> en 2011 estudiaron 180 pacientes de los cuales 27 (15%) tenían diagnóstico clínico de síndrome de Down. En 24 (88%) de ellos se diagnosticó una trisomía 21 libre, en un caso había una trisomía 21 por translocación (21;21) *de novo*, en otro caso la trisomía 21 estaba en mosaico y en 1 caso descartaron el síndrome de Down, por presentar un cariotipo normal, hallazgos similares a los mostrados en este estudio.

Aunque la trisomía 21 sea fácilmente reconocible por el médico tratante, es muy importante hacer estudio cromosómico a todos los pacientes que presentan el fenotipo sospechoso de este síndrome, principalmente porque esto permite confirmar la presencia de la alteración cromosómica y detecta aquellos casos potencialmente heredables, situación en la que se hace necesario estudiar a los progenitores.

En los estudios citogenéticos realizados con motivo de referencia de talla baja, polimalformado, entre otros, se observaron también otros rearrreglos cromosómicos como translocación, duplicación y delección, concordante con lo observado por Aiassa D., et al<sup>30</sup> en su estudio realizado en la Ciudad de Rio Cuarto, Argentina en el periodo comprendido entre 1995 y 2009.

En cuanto a los pacientes referidos con diagnóstico de genitales ambiguos, ambos mostraron un cariotipo normal, sin embargo es importante señalar que uno de ellos fenotípicamente impresionaba sexo femenino y el cariotipo reporto 46,XY y el otro mostraba características fenotípicas similares al sexo masculino reportando un cariotipo 46, XX.

## CONCLUSIÓN

Los datos de este trabajo aportan información necesaria para conocer la forma de presentación de las alteraciones cromosómicas de pacientes evaluados en nuestra institución (Hospital Universitario Luis Razetti de Barcelona) y otras regiones del oriente del país resultando ser el pionero en nuestra institución, lo que permitirá sugerir que se haga extensivo su estudio en nuestro estado.

Esta información será útil para especialistas en el campo, tomando en cuenta que el estudio cromosómico es fundamental al momento de aclarar el origen del fenotipo alterado del paciente y para la evaluación del impacto que tendrá en la futura descendencia o en los integrantes de la familia.

Una de las dificultades que puede tener el análisis de los datos de este estudio es que no se recibieron muestras de todos los casos que cumplían el criterio para ser objeto de estudio citogenético, en vista que, en los recién nacidos con malformaciones y/o defectos congénitos graves que nacen muertos o mueren al nacer es más difícil recoger muestras para estudio cromosómico. No obstante, y teniendo presentes estas limitaciones, los resultados que se muestran en este trabajo representan una aproximación al análisis de la frecuencia con la que se observan alteraciones en cada uno de los cromosomas, en niños con defectos congénitos.

La mayoría de las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales se presentan con múltiples defectos al nacimiento, lo que puede ocasionar la muerte fetal, muerte neonatal o durante la infancia por lo que es importante que se realicen los estudios necesarios a la familia para poder brindar un adecuado asesoramiento genético. La prevalencia de anomalías cromosómicas encontrada en los diferentes grupos etarios enfatiza la necesidad de obtener el cariotipo y ponen de manifiesto la importancia de la citogenética en pediatría.

## RECOMENDACIONES

1. Incluir el análisis de los cromosomas en sangre periférica en todos los pacientes con malformaciones congénitas.
2. Se recomienda el manejo de estos pacientes con un equipo multidisciplinario para lograr su evaluación completa y así garantizar un mejor tratamiento y manejo de su patología.
3. Los pacientes con trisomía 21 tienen una sobrevida de 60 años en países desarrollados, por lo que es importante que la estimulación temprana se realice a partir de los 40 días de vida. La sospecha de este tipo de alteraciones cromosómicas se debe realizar en pacientes con múltiples defectos mayores y es importante que se realicen los estudios necesarios a la familia para poder brindar un adecuado asesoramiento genético.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cummings M. Herencia Humana. Principios y Conceptos. 3 ed. España: Mc Graw Hill; 1995.
2. Nussbaum R, McInnes R, Williard H. Genética en Medicina. 5 ed. Barcelona: MASSON; 2005.
3. Arroyo C. Clasificación de las alteraciones genéticas. *Pediatr Integral* 2006; X(8):543-554.
4. Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR. Emery and Rimoin's principles and practice of Medical Genetics. 5th ed. Edinburgh: Churchill-Livingstone; 2002. p. 67-74.
5. Mitelman F. An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger; 1995.
6. Griffiths A., Gelbart W.M., Miller J., Lewontin R. Genética Moderna. Editorial McGraw-Hill. 1999. Interamericana. Madrid.
7. Silva C., et al. Utilidad de la citogenética en la medicina actual. Visión histórica y aplicación. *Acta Med Colomb.* 2008; 33 (4): 309-316.
8. Drets M. Una saga citogenética: El descubrimiento de los métodos de bandedo cromosómico. Significado y proyección bio-médica. *Rev Med Uruguay.* 2002; 18: 107-121.
9. Descartes M, Carrol Andrew. Citogenética. En: Behrman RE. Nelson Tratado de Pediatría. 18 ed. Madrid: Elsevier; 2009. p. 502 – 517.
10. Galan E. Indicaciones del estudio genético. *Protoc diagn ter pediatr.* 2010; 1: 18-23.
11. Mitelman F. ISCN 1995. An international system for human cytogenetic nomenclature (1995). Basel: Karger; 1995.
12. Aguinaga M., Llano I., Báez R., Hernández C., et al. Análisis y resultados clinicocitogenéticos de fetos y recién nacidos con alteraciones cromosómicas

- durante un año en el Instituto Nacional de Perinatología. *Perinatol Reprod Hum.* 2005; 19: 94-105.
13. Estay A., Parra R., Benitez H. Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. *Rev Chil Pediatr.* 2007; 78 (4): 363-368.
  14. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. *Genética Médica.* 3ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2005. p. 32-49.
  15. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim>
  16. Solari, A.J. *Genética Humana. Fundamentos y Aplicaciones en Medicina.* 2 ed. Buenos Aires: Médica panamericana; 1999.
  17. Meneghello J: Editor. *Diálogos en Pediatría VIII.* Ed Mediterráneo; 1994. p. 91-176.
  18. Klung W. S., Cummings M. R. *Conceptos de genética.* 5 ed. Madrid: Editorial Prentice Hall. 1999.
  19. Barch, M.J., Knutsen, T., Spurbeck, J. *The AGT Cytogenetics. Laboratory Manual.* Lippincott-Raven publishers. Philadelphia. New York. 1997.
  20. Castillo T., Tobella L., Salazar S., et al. Alteraciones cromosómicas en niños referidos para estudio citogenético. *Rev Chil Pediatr.* 1994; 65: 4-210.
  21. Nacer J., Antolini M., Juarez M., et al. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile: período 1990-2001. *Rev Méd Chile.* 2003; 131: 8-651.
  22. Jacobs P., Browne C., Gregson N., Joyc, C., White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet.* 1992; 29: 103-108.
  23. Ortiz A., Flores F., Cardiel M., Lunas R. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Rev Mex Ped.* 2003; 70: 128-131.

24. Balwan W., Gupta S. Karyotypic Detection of Chromosomal Abnormalities in Referred Cases with Suspected Genetic Disorders. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci.* 2012; 2 (1): 16- 19.
25. Martínez M., MacDonald A., Aceña I., Bermejo E., Martínez M. Análisis de alteraciones cromosómicas estructurales y su distribución por cromosomas en la serie de recién nacidos con defectos congénitos del ECEMC. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol VI.* 2011; 1: 66-82.
26. Balkan M., et al. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. *Genet. Mol. Res.* 2010; 9 (2): 1094-1103.
27. Yashwanth R., Chandra N., Gopinath P. Chromosomal Abnormalities among Children with Congenital Malformations. *Int J Hum Genet.* 2010; 10 (1-3): 57-63.
28. Rojo N., Sáinz E., Correa A., Hernández M., et al. Correlación Fenotipo-Cariotipo de Pacientes Pediátricos con Malformaciones Congénitas Atendidos en el Hospital General de Culiacán. *Arch Salud Sin.* 2011; 5 (2): 37-41.
29. Alliende M., et al. Caracterización citogenético-molecular de enfermedades genéticas en el Hospital Base de Puerto Montt. *Rev Med Chile.* 2011; 139: 298-305.
30. Aiassa D., Gorla N. Prevalencia de anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la Ciudad de Río Cuarto. *Experiencia Médica.* 2010; 28 (1): 5-16.
31. Guitart M., Brunet A., Villatoro S., Baena N., Gabau E. Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *REV NEUROL.* 2006; 42 (1): 21-26.
32. Centeno F., Beltrán A., Ruiz C., Centeno T., Macías J., Martín M. Cromosomopatías en recién nacidos malformados. *An Esp Pediatr.* 2001; 54: 582-587.

33. Araque D., Cammarata F., Lacruz M., Lopez F. Hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes en Mérida, Venezuela. *Avan Biomed.* 2013; 2(3).
34. Cifuentes L., Nazer J. Epidemiología de malformaciones congénitas en Chile. *Acta biol. Colomb.* 2008; 13(3).
35. Aboussair N, Jaouad IC, Dequaqui SC, Sbiti A, Elkerch F, Yahya B, Natiq A, Sefiani A. Cytogenetic analysis of 5572 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Morocco. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012; 16: 73-569.
36. Pinsker JE. Clinical review: Turner syndrome: updating the paradigm of clinical care. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 994-1003
37. Lacka K. Turner`s syndrome correlation between karyotype and phenotype. *Endokrynol Pol.* 2005; 56: 93-986.



**ANEXO 1**

**SÍMBOLOS Y ABREVIACIONES MÁS COMUNES USADOS EN  
EL SISTEMA INTERNACIONAL DE NOMENCLATURA PARA  
CITOGENÉTICA HUMANA**

<b>ABREVIACIONES</b>	
ace	Fragmento acéntrico
del	Delección
der	Cromosoma derivativo
dic	Dicéntrico
dup	Duplicación
fra	Sitio Frágil
i	Isocromosoma
ins	Inserción
inv	Inversión o Invertido
mar	Cromosoma marcador
p	Brazo corto
q	Brazo largo
qr	Cuadriradial
r	Cromosoma en anillo
trc	Tricéntrico
t	Translocación
tr	Triradial
<b>SÍMBOLOS</b>	
;	Separa cromosomas alterados y puntos de rompimiento en rearrreglos estructurales involucrando más de un cromosoma

( )	Rodea cromosomas alterados estructuralmente y rompimientos
+	Ganancia
-	Pérdida de material
::	Se rompió y se reunió
/	Separa líneas celulares en la descripción del mosaico
→	Desde hasta

**Fuente:** Mitelman F. ISCN 1995. An international system for human cytogenetic nomenclature(1995). Basel: Karger; 1995.

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y  
ASCENSO:**

<b>TÍTULO</b>	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS REFERIDOS A CONSULTA DE GENÉTICA MÉDICA
<b>SUBTÍTULO</b>	

**AUTOR (ES):**

APELLIDOS Y NOMBRES	CÓDIGO CULAC / E MAIL
Yanes L., Jesmar C.	CVLAC: 16.067.175 EMAIL: jesmaryanesliendo@gmail.com

**PALABRAS O FRASES CLAVES:**

Cromosomas, cromosomopatías, cariotipo, enfermedades, hospital, genética

## **METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

<b>ÁREA</b>	<b>SUBÁREA</b>
Ciencias de la Salud	Medicina
	Pediatría

### **RESUMEN (ABSTRACT):**

El conocimiento de las anomalías cromosómicas es básico en genética médica y otras áreas de medicina, sobre todo pediatría, para la evaluación de las enfermedades de causa cromosómica. Con la finalidad de evaluar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos referidos a consulta de Genética Médica del departamento de pediatría del Hospital Universitario Dr. Luis Razetti y del Centro Oriental de Genética, se realizó un estudio longitudinal, prospectivo, entre agosto de 2012 a junio de 2013. La muestra quedó conformada por 87 pacientes y solo se incluyeron los que cumplieron criterios para la realización de cariotipo. De la muestra, 51 (59%) resultaron normales y en 36 (41%) se diagnosticó una alteración cromosómica. De los 36 cariotipos alterados el 66,6 % se refieren a alteraciones numéricas y el 33,4% a anomalías estructurales. Al asociar los cariotipos alterados con la edad materna de concepción, se encontró que las madres con edades superiores a 35 años tienen un riesgo mayor a tener un hijo con cariotipo alterado. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los cariotipos alterados y el género del niño. Los diagnósticos de referencia más frecuentes por los cuales los pacientes fueron remitidos, son: Síndrome de Down con una frecuencia de 19 (21,8%) y talla baja con 18 (20,69%). La prevalencia de cromosomopatías encontrada en los diferentes grupos etarios enfatiza la necesidad de obtener el cariotipo y poner de manifiesto la importancia de la citogenética en pediatría.

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y  
ASCENSO:**

**CONTRIBUIDORES:**

<b>APELLIDOS Y NOMBRES</b>	<b>ROL / CÓDIGO CVLAC / E_MAIL</b>				
Fleitas, Herminia	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS x</b>	<b>TU</b>	<b>JU</b>
	<b>CVLAC:</b>	14.910.249			
	<b>E_MAIL</b>	herminiafleitas@hotmail.com			
	<b>E_MAIL</b>				
Grisanti, Carmen	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU x</b>
	<b>CVLAC:</b>	10.836.167			
	<b>E_MAIL</b>	cmedico71@gmail.com			
	<b>E_MAIL</b>				
Moreno, Barbara	<b>ROL</b>	<b>CA</b>	<b>AS</b>	<b>TU</b>	<b>JU x</b>
	<b>CVLAC:</b>	10.299.899			
	<b>E_MAIL</b>	pediatra-plc@hotmail.com			
	<b>E_MAIL</b>				

**FECHA DE DISCUSIÓN Y APROBACIÓN:**

2013	11	08
<b>AÑO</b>	<b>MES</b>	<b>DÍA</b>

LENGUAJE. SPA

**METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y  
ASCENSO:**

ARCHIVO (S):

<b>NOMBRE DE ARCHIVO</b>	<b>TIPO MIME</b>
TESIS. Alteraciones cromosómicas en pacientes pediátricos.doc	Application/msword

**CARACTERES EN LOS NOMBRES DE LOS ARCHIVOS:** A B C D E F  
G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z. a b c d e f g h i j k l m n o p q r s t u v  
w x y z. 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9.

**ALCANCE**

**ESPACIAL:** \_\_\_\_\_ (OPCIONAL)

**TEMPORAL:** \_\_\_\_\_ (OPCIONAL)

**TÍTULO O GRADO ASOCIADO CON EL TRABAJO:**

ESPECIALISTA EN PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

**NIVEL ASOCIADO CON EL TRABAJO:**

POSTGRADO

**ÁREA DE ESTUDIO:**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**INSTITUCIÓN:**

UNIVERSIDAD DE ORIENTE / NÚCLEO DE ANZOÁTEGUI

# METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
CONSEJO UNIVERSITARIO  
RECTORADO

CU N° 0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano  
**Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ**  
Vicerrector Académico  
Universidad de Oriente  
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda "SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009".

Leído el oficio SIBI - 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
SISTEMA DE BIBLIOTECA  
RECIBIDO POR *[Firma]*  
FECHA 5/8/09 HORA 5:30

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

Cordialmente,

*[Firma]*  
JUAN A. BOLANOS CUNVELO  
Secretario



C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Telesinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

## **METADATOS PARA TRABAJOS DE GRADO, TESIS Y ASCENSO:**

### **DERECHOS**

De acuerdo al artículo 41 del Reglamento de Trabajos de Grado: “Los Trabajos de Grado son de exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo; el cual lo participará al Consejo Universitario”.

---

#### **AUTOR**

Yanes L., Jesmar C.

---

#### **ASESOR ACADÉMICO**

Fleitas, Herminia

---

#### **JURADO**

Grisanti, Carmen

---

#### **JURADO**

Moreno, Barbara

---

POR LA SUBCOMISIÓN DE TESIS