



**Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas,  
Químicas y Naturales. Secretaría de Investigación y Postgrado. Maestría  
en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles**

Maestranda  
***Lic. Ivana Noelia Reinko***

**Prevalencia de alteraciones cromosómicas en  
pacientes neonatos y pediátricos afiliados  
al IPS remitidos al Laboratorio de Citogenética  
y Genética Humana.**

**Convenio Facultad de Ciencias Exactas,  
Químicas y Naturales – Instituto de Previsión  
Social Misiones (LACyGH-FCEQyN-IPS) entre  
1993 y 2018**

**Tesis de Maestría presentada para obtener el título de “Magíster  
en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles”**

“Este documento es resultado del financiamiento otorgado por el Estado Nacional, por lo tanto  
queda sujeto al cumplimiento de la Ley N° 26.899”.

Director  
***Dr. Alberto Sergio Fenocchio***

**Posadas, Misiones 2021**



Esta obra está licenciado bajo Licencia Creative Commons (CC) Atribución-NoComercial-  
CompartirIgual 4.0 Internacional. <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



UNIVERSIDAD NACIONAL DE MISIONES  
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, QUÍMICAS Y NATURALES

TESIS DE MAESTRIA EN SALUD PÚBLICA Y ENFERMEDADES TRANSMISIBLES

**Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes  
neonatos y pediátricos afiliados al IPS remitidos al  
Laboratorio de Citogenética y Genética Humana.  
Convenio Facultad de  
Ciencias Exactas, Químicas y Naturales – Instituto de  
Previsión Social Misiones (LACyGH-FCEQyN-IPS) entre  
1993 y 2018.**

**Autor: Lic. Reinko, Ivana Noelia**

**Director: Dr. Fenocchio, Alberto Sergio**

Laboratorio de Citogenética y Genética Humana  
Convenio Universidad Nacional de Misiones – Instituto de Previsión Social de la Provincia de  
Misiones  
Posadas, Misiones 2021

# **TRIBUNAL EVALUADOR**

## **Titulares**

Externo: Dra. Gabriela N. A. Furnus

Internos: Dra. Ana I. Honfi

Dr. Julio R. Daviña

**Suplente:** Mgter. Ricardo Díaz Alarcón

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo a una personita muy especial, una gran amiga, una hermana de corazón,  
siempre estaré agradecida por tanto **Lucila Orguilia**.

## AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Nacional de Misiones por permitirme ser parte de su comunidad educativa.

A la Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales por haberme formado.

A todo el plantel de la Maestría en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles que abrió sus puertas para nuestro aprendizaje.

Al Instituto de Previsión Social (IPS) DE SU PRESIDENTE DR. Leandro Benmaor y al Laboratorio de Análisis Clínicos en la persona Dr. Eduardo Pegels y Dra. Rossana Stefañuk.

A mi Director el **Doctor Alberto S. Fenocchio**, por aceptar que forme parte de LACyGH, por sus consejos, enseñanzas de la disciplina y ayudarme en la realización de este trabajo.

A **Anita Melnichuck** y **Amada Rolón**, por su dedicación, conocimientos brindados y sobre todo por sus consejos y cariño.

A **Jacqueline Caffetti** por sus enseñanzas de todos los días.

A **Lucila Garcete** por todo el apoyo, por brindarme sus conocimientos, y sobre todo por su amistad y compañerismo.

A mis compañeros de la Maestría, en especial a **Anto** y **Ale**, por compartir además de la cursada, risas, charlas, momentos juntos.

A mi grupo de amigos “Los no puedo” **Sabri, Nahuel, Nico, Pablo, Guille, Belén, Gastón, Cami, Fer, Franco, Javi, Seba, Claudita** y **Facu** por su amistad.

A mis amigas/o que me regalo la facu: **Pau, Jessica, Itati, Ale, Caro, Sabri, Andrea, Lucila, Ro, Walter, Anto y Ale** por estar siempre.

A mi amiga de toda la vida **Nadia** por su amistad y estar siempre por más lejos que estemos.

A **Lucila** una persona de corazón enorme y a toda su familia por el apoyo y cariño.

A **mi familia**: hermanos (**Roberto** y **Maricel**), sobrinos (**Pris, Guada, Agus, Amanda**), y **Andrea** por ser mi motivación de cada día.

A **mis Padres** quienes con su enorme esfuerzo, amor y comprensión me han dado su apoyo para crecer profesionalmente.

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	4
1.2 TERMINOLOGÍA CROMOSÓMICA.....	6
1.3 TÉCNICAS DE IDENTIFICACION DE CROMOSOMAS.....	9
1.3.1 BANDEO G.....	10
1.3.2 BANDEO C.....	11
1.3.3 BANDAS AG-NOR.....	11
1.3.4 TECNICA DE ALTA RESOLUCIÓN.....	11
1.4 ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS.....	12
1.4.1 ALTERACIONES NUMÉRICAS.....	12
1.4.2 ALTERACIONES ESTRUCTURALES.....	13
1.4.2.1 DESBALANCEADAS.....	14
1.4.2.2 BALANCEADAS.....	15
1.4.3 MOSAICOS (MOS).....	16
1.5 VARIANTES POLIMORFICAS.....	16
1.6 PRINCIPALES ALTERACIONES CROMOSÓMICAS: CITOGÉNÉTICA CLÍNICA	17
1.6.1 ALTERACIONES NUMÉRICAS AUTOSÓMICAS.....	17
1.6.1.1 TRISOMÍA 21 (SÍNDROME DE DOWN).....	17
1.6.1.2 TRISOMÍA 18 (SÍNDROME DE EDWARDS).....	19
1.6.1.3 TRISOMÍA 13 (SÍNDROME DE PATAU).....	19
1.6.2 ALTERACIONES NUMÉRICAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES.....	20
1.6.2.1 SÍNDROME DE TURNER.....	20
1.6.2.2 SÍNDROME DE KLINEFELTER.....	21
1.6.2.3 VARONES XYY.....	22
1.6.2.4 TRISOMÍA DEL CROMOSOMA X (47,XXX) Y POLISOMÍAS DEL X.....	22
1.6.2.5 ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL.....	22
1.6.3 ALTERACIONES ESTRUCTURALES.....	23
1.6.3.1 SÍNDROME <i>CRI DU CHAT</i> (5P).....	23
1.6.3.2 SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN.....	24
1.6.3.3 SÍNDROME DE X FRÁGIL.....	24
1.7 CRITERIO PARA LA SOLICITUD DEL CARIOTIPO.....	25

1.8	ANTECEDENTES .....	26
2	OBJETIVOS .....	33
2.1	OBJETIVO GENERAL .....	33
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	33
3	MATERIALES Y MÉTODOS .....	34
3.1	POBLACION Y TIPO DE ESTUDIO .....	34
3.2	VARIABLES .....	34
3.3	PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DEL PERIODO 2017-2018 .....	35
3.3.1	TÉCNICAS DE CULTIVOS Y PREPARACIONES CROMOSÓMICAS .....	35
3.3.2	PROTOCOLO PARA BANDEO G (SEABRIGHT, 1971) .....	37
3.4	ANÁLISIS CITOGENÉTICO .....	37
3.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	38
4	RESULTADOS .....	39
4.1	RESULTADOS GENERALES .....	39
4.2	RESULTADOS EN PACIENTES NEONATOS .....	40
4.2.1	DESCRIPCION DE TIPOS DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN PACIENTES NEONATOS .....	41
4.2.2	VARIANTES POLIMÓRFICAS .....	44
4.3	RESULTADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS .....	45
4.3.1	DESCRIPCIÓN DE LOS TIPOS DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS .....	46
4.3.2	VARIABLES POLIMÓRFICAS .....	49
4.4	PREVALENCIA EN PACIENTES NEONATOS Y PEDIATRICOS EN LOS PERIODOS 1993-2018. ....	50
4.4.1	PACIENTES NEONATOS .....	50
4.4.2	PACIENTES PEDIATRICOS .....	54
4.4.3	PREVALENCIA DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN AMBOS PACIENTES: NEONATOS Y PEDIATRICOS. PERIODO 2009-2018. ....	57
5	DISCUSIÓN .....	60
6	CONCLUSIONES .....	70
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	72

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Nomenclatura para citogenética humana. ISCN, 2016 .....	9
Tabla 2: Estudios cromosómicos según Pacientes Neonatos y Pediátricos en LACyGH..	39
Tabla 3: Pacientes Neonatos y Pediátricos según tipo de cariotipo. Años 1993-2018.....	39
Tabla 4: Pacientes Neonatos y Pediátricos con cariotipos patológicos según sexo. Años 1993-2018.....	40
Tabla 5: Pacientes Neonatos según tipo de cariotipo. Años 1993-2018. ....	40
Tabla 6: Pacientes Neonatos según tipos de alteraciones cromosómicas. Años 1993-2018.....	40
Tabla 7: Pacientes Neonatos por alteración cromosómica. ....	42
Tabla 8: Pacientes Pediátricos según tipo de cariotipo. Años 1993-2018.....	45
Tabla 9: Pacientes Pediátricos según tipos de alteraciones cromosómicas. Años 1993-2018.....	45
Tabla 10: Pacientes Pediátricos por alteración cromosómica.....	47
Tabla 11: Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Neonatos por año. Años 1993-2018.....	52
Tabla 12: Prevalencia según alteraciones cromosómicas en Pacientes Neonatos.....	53
Tabla 13: Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Pediátricos por año. Años 1993-2018.....	56
Tabla 14: Prevalencia según alteraciones cromosómicas en Pacientes Pediátricos.....	57
Tabla 15: Prevalencia de cariotipo patológico y tipo de alteraciones cromosómicas en Pacientes Neonatos y Pediátricos. Años 2009-2018. ....	58



## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Tipo de Alteraciones Cromosómicas Numéricas en Pacientes Neonatos. ....	43
<b>Figura 2:</b> Tipo de Alteraciones Cromosómicas Estructurales en Pacientes Neonatos.....	43
<b>Figura 3:</b> Tipos de Trisomía 21 en Pacientes Neonatos. ....	44
<b>Figura 4:</b> Tipos de Alteraciones Cromosómicas Numéricas en Pacientes Pediátricos. ....	48
<b>Figura 5:</b> Tipos de Alteraciones Cromosómicas Estructurales en Pacientes Pediátricos. ....	48
<b>Figura 6:</b> Tipos de Trisomía 21 en Pacientes Pediátricos. ....	49
<b>Figura 7:</b> Pacientes Neonatos por Año. ....	50
<b>Figura 8:</b> Pacientes Neonatos según tipo de cariotipo por año. ....	51
<b>Figura 9:</b> Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Neonatos por año. Años 1993-2018.....	53
.....	53
<b>Figura 11:</b> Pacientes Pediátricos según tipo de cariotipo por año.....	55
<b>Figura 12:</b> Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Pediátricos por año. Años 1993-2018.....	57

## RESUMEN

La Citogenética Humana tiene como objeto de estudio el análisis de las características de los cromosomas, tanto en número como en estructura, su estudio permite la asociación de ciertas enfermedades con alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales, que al estar asociadas a cuadros clínicos específicos se denominan cromosomopatías. El conocimiento de las anomalías cromosómicas es básico en genética médica y otras aéreas de la medicina, sobre todo pediatría, para la evaluación de las enfermedades de causa cromosómica. Con la finalidad de evaluar la prevalencia de alteraciones cromosómicas y describir los tipos de alteraciones cromosómicas en pacientes afiliados al Instituto de Previsión Social (IPS) en período neonatal y pediátrico analizados en el Laboratorio de Citogenética y Genética Humana de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales de la UNaM entre 1993 y 2018, se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Se estudiaron 1643 muestras de pacientes neonatos y pediátricos, 60,80% (999/1643) presentaron cariotipo normal, 27,39% (450/1643) mostraron alguna alteración cromosómica y 11,81% (194/1643) presentaron algún inconveniente en el crecimiento celular. Las preparaciones cromosómicas se obtuvieron mediante el cultivo de linfocitos en sangre periférica y se empleó Bando GTG para el análisis de todo el complemento cromosómico. Los bandeos C y NORs sirvieron para confirmar y/o descartar variantes polimórficas. En lo referido a los cariotipos patológicos hallados en neonatos, 34,73% (282/812) cariotipos fueron portadores de alteraciones cromosómicas, 90,43% (255/812) correspondieron a alteraciones numéricas, en tanto 9,57% (27/812) pacientes mostraron alteraciones cromosómicas de tipo estructural. En los pacientes pediátricos se observaron 168 cariotipos patológicos, de éstos 79,76% (134/831) corresponden a alteraciones numéricas y 20,24% (34/831) pacientes portan alteraciones cromosómicas de tipo estructural. La prevalencia de anomalías cromosómicas encontrada enfatiza la necesidad de determinar el cariotipo para su abordaje clínico y asesoramiento familiar, también para la evaluación del servicio de citogenética en el transcurso del tiempo.

## **ABSTRACT**

Human Cytogenetics has as its object of study the analysis of the characteristics of chromosomes, both in number and in structure, It's study allows the association of certain diseases with numerical or structural chromosomal alterations, which, since they are associated with specific clinical conditions, are called chromosomopathies. Knowledge of chromosomal abnormalities is basic in medical genetics and other areas of medicine, especially pediatrics, for the evaluation of diseases of chromosomal cause. In order to assess the prevalence of chromosomal alterations and describe the types of chromosomal alterations in patients affiliated with the Social Security Institute (IPS) in the neonatal and pediatric period analyzed in the Laboratory of Cytogenetics and Human Genetics of the Faculty of Exact, Chemical and Natural Sciences of the UNaM between 1993 and 2018, an observational, descriptive, cross-sectional study was carried out. 1643 samples from neonatal and pediatric patients were studied, 60,80% (999/1643) had a normal karyotype, 27,39% (450/1643) showed some chromosomal alteration and 11,81% (194/1643) presented some inconvenience in cell growth. Chromosomal preparations were obtained by culturing lymphocytes in peripheral blood and the GTG Banding was used to analyze the entire chromosomal complement. Bands C and NORs served to confirm and / or rule out polymorphic variants. Regarding the pathological karyotypes found in neonates, 34.73% (282/812) karyotypes were carriers of chromosomal alterations, 90.43% (255/812) corresponded to numerical alterations, while 9.57% (27/812) patients showed structural chromosomal alterations. In pediatric patients, 168 pathological karyotypes were observed, of these 79.76% (134/831) correspond to numerical alterations and 20.24% (34/831) patients carry structural chromosomal alterations. The prevalence of chromosomal abnormalities found emphasizes the need to determine the karyotype for its clinical approach and family counseling, also for the evaluation of the cytogenetics service over time.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La Citogenética Humana tiene como objeto de estudio el análisis de las características de los cromosomas, tanto en número como en estructura. Su estudio es la base de la Citogenética Humana y su evaluación cuidadosa permite la asociación de ciertas enfermedades con alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales las que al estar asociadas a cuadros clínicos específicos se pueden denominar cromosomopatías. Esta disciplina puede considerarse más reciente que la Genética como práctica y como ciencia ya que solamente en 1956, Tjio y Levan descubrieron que la dotación cromosómica humana consiste en realidad de 46 cromosomas<sup>1,2,3</sup>. Este hallazgo, fue ratificado por Ford y Hamerton en el mencionado año<sup>4</sup>.

El rápido progreso de la citogenética humana se inició con el establecimiento del número correcto de cromosomas, del sistema de determinación del sexo, donde el sexo femenino se denominó homogamético (XX) y el masculino heterogamético (XY)<sup>2</sup>.

En 1959 se describió el primer cariotipo asociado a una patología cromosómica humana, la trisomía del cromosoma 21, asociada a individuos diagnosticados con el síndrome de Down. Lejeune y cols. (1959), estudiaron citogenéticamente a un grupo de niños portadores de una serie de signos y síntomas clínicos y que, además, compartían el fenotipo de la entonces denominada "*idiocia mongoloide*" (fenotipo originalmente descrito por John Langdon Down en 1866). Se consideró así que la presencia de tres cromosomas, en lugar de un par de cromosomas 21 (Grupo G), era la causa de dicha deficiencia lo que contribuyó para constatar que determinados malformaciones, signos y cuadros clínicos podían tener una base cromosómica<sup>5,6</sup>.

Dentro de otras alteraciones cromosómicas numéricas estudiadas en esa época, Jacobs y Strong en 1959, estudiaron a un grupo de varones con un fenotipo similar al descrito por Klinefelter varios años antes, encontraron en el análisis citogenético de todos ellos la existencia de un cromosoma extra de gran tamaño al que identificaron como un cromosoma X (Grupo C). A partir de este momento, se confirmó que el

Síndrome de Klinefelter (47,XXY), se produce por la presencia de un cromosoma X extra en individuos de sexo masculino<sup>7</sup>.

También en el mismo año, Ford y cols. (1959) estudiando citogenéticamente a un grupo de individuos de sexo femenino que presentaban el fenotipo del Síndrome de Turner (45,X), (descrita por Henry Turner en 1939), determinaron que los cariotipos de esos individuos se caracterizaron por poseer 45 cromosomas, concluyendo que se debía a la ausencia de un cromosoma X en el par de cromosomas sexuales, representando entonces una “monosomía del X”<sup>8</sup>.

En 1960, Patau y Edwards, descubren la trisomía 13 (Síndrome de Patau) y la trisomía 18 (Síndrome de Edwards), siendo estas las más frecuentes, después de la trisomía 21<sup>9</sup>.

A partir de entonces los estudios citogenéticos se constituyeron en un campo propio de estudio dentro de la Genética Médica, y desde entonces la Citogenética Humana se ha integrado a distintas especialidades biomédicas, constituyendo hoy en día un soporte imprescindible para muchas de ellas, tales como la Genética Clínica, Pediatría, Obstetricia, Oncología, Reproducción Humana, Hematología, etc<sup>1,2</sup>.

Ante los muchos avances y descubrimientos por parte de los citogenetistas, fue necesario llegar a un tipo de consenso con respecto a la nomenclatura cromosómica. En el congreso de Citogenética Humana en Denver en 1960, se llegó al primer consenso sobre el modo de clasificar a los cromosomas, haciéndolo en función de su longitud numerando los pares del 1 al 23<sup>2,10</sup>. Ese mismo año, Patau se opuso a esta clasificación extremadamente simple y con escasa precisión, demostrando que algunos cromosomas no se podían clasificar inequívocamente sólo por su longitud y posición del centrómero. Posteriormente, se aprobó clasificar los pares de cromosomas en grupos denominados con letras mayúsculas de A a G, incluyendo en cada uno aquellos pares similares morfológicamente y ordenados por tamaño de mayor a menor<sup>1,2,6</sup>.

A partir de esas primeras Conferencias se sucedieron periódicamente otras que permitieron establecer un Sistema Internacional de Nomenclatura para Citogenética Humana (SINCH= ISCN en inglés), por medio del cual la descripción de los cariotipos

normal y patológico se han estandarizado permitiendo que los resultados de los diagnósticos citogenéticos se expresen de la misma forma en todos los países del mundo<sup>11</sup>.

En 1963, Lejeune y cols., gracias al mejoramiento de los instrumentos ópticos (microscopios) y otras técnicas, realizaron la primera descripción de una anomalía cromosómica estructural. La misma consiste en la pérdida de la porción terminal del brazo corto del cromosoma 5, fue denominada "Síndrome de *Cri du Chat*"<sup>12</sup>.

Durante esos últimos años de la década de 1960, se puede destacar por su importancia la introducción de las técnicas de bandeo cromosómico por Caspersson y colaboradores, este avance metodológico permitió una adecuada identificación de los pares cromosómicos, la distinción entre aquellos normales y los que presentan alteraciones o rearrreglos cromosómicos. De esta manera, la introducción del bandeo cromosómico condujo a un rápido aumento en volumen y calidad de los conocimientos<sup>13</sup>.

## **1.2 TERMINOLOGÍA CROMOSÓMICA**

Cada especie, sea animal o vegetal, presenta un complemento o conjunto cromosómico característico (cariotipo), propio y exclusivo. Esto se refiere a que cada cromosoma normal tiene una morfología y un tamaño constantes que permite clasificarlos en grupos y subgrupos, y el conjunto de cromosomas ordenados por su forma y tamaño se denomina cariotipo. Los genes se ubican físicamente en los cromosomas y se alinean a lo largo de los mismos, ocupando cada uno un lugar preciso denominado *locus*<sup>1</sup>.

El genoma contenido en el núcleo de las células somáticas humanas está constituido por 46 cromosomas, dispuestos en 23 pares, de estos 22 son semejantes en hombres y mujeres y se denominan autosomas, su numeración va desde el mayor al más pequeño<sup>1</sup>. El par de cromosomas restante está constituido por los "cromosomas sexuales" (gonosomas): dos cromosomas X en las mujeres (par homomórfico, sexo homogamético) y la combinación de un cromosoma X y un

cromosoma Y en los hombres (par heteromórfico, sexo heterogamético). Como se desprende de lo expresado antes, cada cromosoma sexual, X e Y, contiene un conjunto diferente de genes que están involucrados en la determinación del sexo, los mismos, como en el caso de los autosomas, están dispuestos linealmente a lo largo de los cromosomas<sup>1,14</sup>.

El genoma contenido en los cromosomas posee un alto grado de organización, el material genético se asocia a otras moléculas formando la “cromatina”, en ella el DNA genómico constituye complejos con varias familias de proteínas (histonas y no-histonas) e inclusive con algunas formas de ARN<sup>1</sup>.

Durante la interfase la cromatina se relaja o descondensa y se distribuye en todo el núcleo mostrando un aspecto relativamente homogéneo a la observación al microscopio óptico. Sin embargo, cuando la célula se divide, la cromatina se condensa y forma estructuras discretas microscópicamente visibles, denominados **cromosomas**<sup>1</sup>.

Cada cromosoma tiene un centrómero (CEN), región que contiene el cinetócoro, centro organizador de microtúbulos (MTOC), responsable de la unión de los cromosomas al huso mitótico<sup>1</sup>.

El CEN divide al cromosoma en dos brazos: el brazo corto (brazo **p**) y el brazo largo (brazo **q**). Por convenio, el brazo **p** se orienta siempre arriba en las presentaciones, sean ellas cariotipos o idiogramas (representación gráfica o esquemática del cariotipo)<sup>1</sup>.

Según la posición del centrómero y el tamaño de los cromosomas se clasifican de la siguiente manera: si el centrómero se encuentra en posición medial, el cromosoma es **metacéntrico**; cuando está muy próximo del extremo del brazo **p**, **acrocéntrico**; en los casos en los que el centrómero se encuentra aproximadamente en la región medial de los cromosomas se denominan **submetacéntricos**<sup>1, 6,14</sup>.

La clasificación básica de los cromosomas humanos comprende siete grupos:

**Grupo A:** cromosoma 1-3. Son grandes y metacéntricos (1 y 3) o submetacéntricos (2).

**Grupo B:** cromosomas 4 y 5. Son submetacéntricos menores que el 2 y parecidos en tamaño.

**Grupo C:** cromosomas 6-12 y X. Son submetacéntricos de tamaño mediano. El X es uno de los mayores del grupo.

**Grupo D:** cromosomas 13-15. Son acrocéntricos de tamaño mediano, con constricciones secundarias y satélites en el brazo p.

**Grupo E:** cromosomas 16-18. Son pequeños; el 16 es metacéntrico y el 17 y 18 son submetacéntricos.

**Grupo F:** cromosomas 19-20. Son pequeños y metacéntricos.

**Grupo G:** cromosomas 21-22 e Y. Son acrocéntricos con constricciones secundarias y satélites en el brazo p. El cromosoma Y se diferencia ya que no presenta constricción ni satélites.

Para describir un cariotipo normal y patológico se utiliza la nomenclatura estandarizada internacionalmente, ISCN (International System for Human Cytogenetics Nomenclature), como se ha expresado antes, el mismo fue creado a partir de la necesidad de categorizar los casos normales y patológicos, alcanzando un “**idioma**” que permite la comunicación fluida entre investigadores, médicos, citogenetistas y demás profesionales relacionados con el área<sup>11,15</sup>.

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: las trisomías se preceden con el signo +, y las monosomías con el signo -<sup>1,15</sup>. Para los cambios estructurales existen abreviaciones, de las cuales las más usadas son:



**Tabla 1: Nomenclatura para citogenética humana. ISCN, 2016.**

add	Material adicional de origen desconocido
del	Delección
der	Cromosoma derivado
dup	Duplicación
fra	Sitio frágil
h	Heterocromatina constitutiva
i	Isocromosoma
ins	Inserción
inv	Inversión
mar	Cromosoma marcador
mos	Mosaico
p	Brazo corto
q	Brazo largo
r	Cromosoma en anillo
t	Translocación

De tal manera, el cariotipo normal de un varón será 46,XY, y de una mujer 46,XX; de un varón con síndrome de Down por trisomía libre se formula: 47,XY,+21, una translocación robertsoniana del cromosomas 21 en un varón con Síndrome de Down se informa como: 46,XY+21,rob(21;21)(q10;q10)<sup>1,15</sup>.

### **1.3 TÉCNICAS DE IDENTIFICACION DE CROMOSOMAS**

La introducción de las técnicas de bandeos permitió obtener patrones de coloración diferencial, característicos de los cromosomas que permiten un adecuado análisis de cada uno de los pares, individualizándolos y permitiendo su análisis e identificación fácil y rápida. Estas técnicas de coloración diferencial muestran a la observación microscópica “bandas”, estas formas de tinción en las que cada brazo cromosómico presenta una secuencia de bandas oscuras y claras de diversa intensidad. Este patrón de bandas es específico para cada cromosoma, como si fuese un “**código de barras**”, permitiendo la identificación inequívoca, una suerte de “**mapa longitudinal**” para localizar la posición de diferentes regiones, en algunos casos la

localización de algunos genes altamente repetidos, así como caracterizar alteraciones estructurales<sup>1,14</sup>.

Hay distintos tipos de bandeo, en función del tratamiento al que se someten los cromosomas antes de teñirlos: bandeo G, bandeo R, bandeo Q, bandeo C y bandeo NOR. El bandeo G es el más empleado.

Aún con la llegada de la Biología Molecular y de la Citogenética Molecular, la Citogenética Convencional sigue siendo una herramienta de gran importancia, ya que permite realizar el diagnóstico de una enfermedad genética en pacientes con sospecha clínica de ser portadores de anomalías cromosómicas, y por tanto asesorar a las familias respecto de dicha enfermedad, proveer un pronóstico, riesgo de recurrencia y en casos que se requiera, un tratamiento<sup>2</sup>.

### **1.3.1 BANDEO G**

Bandas G, denominadas bandas GTG, se producen como consecuencia de someter las preparaciones cromosómicas a la acción de una enzima proteolítica denominada tripsina, la misma fue descrita por Seabright (1971) y consiste en someter a los cromosomas a una digestión enzimática seguida de una tinción con un colorante básico, usualmente Giemsa<sup>1,16</sup>.

Tiñen oscuro regiones ricas en Adenina y Timina, zonas transcripcionalmente inactivas, pobres en genes y en secuencias *Alu*, pero ricas en secuencias *Line*, de replicación tardía. Esto hace que en los cromosomas se distinga una serie de bandas claras y oscuras. El patrón y número de bandas depende del grado de condensación de los cromosomas (nivel de resolución de bandas de 400 a 550)<sup>14,16</sup>.

En cuanto a la interpretación, las bandas positivas (oscuras) corresponden a regiones ricas en proteínas con puentes disulfuro (-S-S-), ADN cromomérico rico en AT, con genes inactivos o tejido específico, de replicación tardía, y las bandas negativas (claras) a regiones ricas en proteínas con grupos sulfidrilos (-SH), ADN intercromomérico rico en GC, con genes activos (housekeeping genes), de replicación temprana<sup>16</sup>.

### **1.3.2 BANDEO C**

Para poder detectar las regiones de Heterocromatina Constitutiva se aplica la técnica de Bando C (Sumner, 1972), dichas regiones en general corresponden a DNA altamente repetido. Este marcador permite caracterizar el número de bandas, localización y cantidad de Heterocromatina Constitutiva. Las regiones de bandas C son altamente polimórficas en la población humana, este bando es indicado para la búsqueda de polimorfismos de heterocromatina<sup>1,17</sup>.

El estudio de los patrones de Bando C se realiza en pro-metafase mitótico, debido al menor grado de condensación cromosómica que existe en esta fase, permitiendo visualizar más detalles estructurales. También se pueden observar en metafase I y II de la meiosis. Se utiliza hidróxido de sodio e incubando los cromosomas en una solución salina para hacer la tinción posterior con giemsa. Debido a que los centrómeros son ricos en heterocromatina, esta tinción tiñe principalmente las regiones centroméricas, pericentroméricas y gran parte del cromosoma Y. Además de facilitar la observación de Bloques Heterocromáticos en los pares de cromosomas 1, 9, 16 y brazo largo del cromosoma Y, y con ello, descartar posibles anomalías citogenéticas estructurales<sup>1,14,17</sup>.

### **1.3.3 BANDAS AG-NOR**

Los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21, 22) poseen constricciones secundarias asociados a regiones especiales llamadas regiones organizadoras nucleares (NORs). La visualización de estas regiones puede darse cuando los cromosomas se someten a un tratamiento con Nitrato de Plata a través de la técnica de AG-NORs. Si estas regiones estaban activas en la interfase anterior, se detectan fácilmente con una tinción oscura, bajo el microscopio óptico<sup>18,19</sup>.

### **1.3.4 TECNICA DE ALTA RESOLUCIÓN**

Las técnicas de Alta Resolución permiten obtener cromosomas mitóticos en la etapa de Profase Tardía o Pro-Metafase, donde los cromosomas están menos condensados y son largos (nivel de resolución de bandas de 850). El objetivo es

obtener cromosomas que, sometidos al Bando G, presenten un número elevado de bandas, mostrando sub-bandas que no se observan en los preparados convencionales<sup>14</sup>.

Particularmente, se utiliza en aquellos síndromes que están frecuentemente asociados a Microdeleciones o Rearreglos de Cromosomas Específicos como Retinoblastoma (13q-), Tumor de Wilms (11p-), Síndrome de Prader-Willi (15q-), no siempre estos síndromes son causados por pérdida del material genético, sino que a veces son debidos a disomia uniparental o a mutaciones de metilación o incluso, a mutaciones en genes aislados<sup>14</sup>.

#### **1.4 ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS**

En los procesos de división celular tanto somática como para la formación de los gametos, pueden ocurrir errores espontáneas o inducidas que producen anomalías cromosómicas. La porción de material genético implicado en estas anomalías cromosómicas puede ser muy variable y puede suponer tanto la ganancia como la pérdida de una pequeña región cromosómica, de uno o varios cromosomas completos, o la ganancia de dotaciones cromosómicas completas como es el caso de las poliploidías. Las patologías producidas por la alteración de los cromosomas, tanto en su número como en su estructura interna o en la disposición de sus partes, se denominan cromosomopatías<sup>1,14,20</sup>.

Las cromosomopatías se clasifican en dos grandes grupos: **alteraciones numéricas** y **alteraciones estructurales** y pueden involucrar tanto a los autosomas, como a los cromosomas sexuales.

##### **1.4.1 ALTERACIONES NUMÉRICAS**

Las alteraciones numéricas pueden ser del conjunto completo o de algunos cromosomas en particular. Se considera que la célula normal es euploide, es decir, tiene el número diploide correcto de 46 cromosomas (conjunto cromosómico básico, presente en un gameto humano, se llama conjunto haploide, de 23 cromosomas)<sup>1</sup>.

Cuando ésta modificación supone la pérdida o ganancia de alguno de los cromosomas, hablamos de aneuploidías y cuando afecta a una dotación cromosómica completa, hablamos de poliploidías (multiplicación del conjunto cromosómico). Las poliploidías humanas son letales tempranas, aunque algunos casos raros sobreviven hasta la época perinatal<sup>1,6,14,20</sup>.

La aneuploidía es la alteración más común y el de mayor importancia clínica, y tiene lugar en al menos el 5% de todas las gestaciones reconocidas. La mayoría presenta una trisomía (tres copias de un cromosoma en lugar del par normal) o, con menos frecuencia una monosomía (una sola copia en lugar del par normal). Ambas pueden ocasionar consecuencias fenotípicas graves. La única monosomía viable en la especie humana es la del cromosoma X (síndrome de Turner)<sup>1,14,20</sup>.

La trisomía más frecuente en nacidos vivos es, la trisomía 21 (cariotipo 47,XX o 47,XY,+21). Otras trisomías en nacidos vivos son la trisomía 18 y trisomía 13<sup>1,14</sup>.

Aunque no se conocen bien las causas de la aneuploidía, sabemos que el mecanismo implicado con mayor frecuencia es la no disyunción, un fallo en la separación de un par de cromosomas durante una de las dos divisiones meióticas, en general durante la meiosis I<sup>1,14</sup>.

#### 1.4.2 ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Las alteraciones estructurales son las anomalías que afectan a la morfología de los cromosomas, las mismas se deben a que ocurren una o varias quiebras o fracturas en uno o más cromosomas que pueden ir seguidas de una “reconstrucción morfológica” anómala. Estos procesos pueden originar estructuras que pueden ser balanceadas (cuando ha existido reordenamiento, pero está presente todo el material cromosómico) o desbalanceadas (cuando existe un reordenamiento que supone la pérdida o la ganancia del material cromosómico)<sup>1,14,20</sup>.

Las anomalías estructurales **balanceadas** son: las inversiones y las translocaciones. Por otro lado, las denominadas **desbalanceadas** son: las deleciones, duplicaciones, inserciones, isocromosomas, cromosomas dicéntricos, cromosomas acéntricos y anillos<sup>1,14</sup>.

Los reordenamientos estructurales pueden estar presentes en todas las células de un individuo o producirse en forma de mosaico, afectando determinados tejidos o tipos celulares <sup>1,14</sup>.

#### 1.4.2.1 DESBALANCEADAS

- Las deleciones (del) se produce por la pérdida de una porción de un cromosoma que puede ser terminal, producto de una sola ruptura, o bien intersticial, producto de dos roturas. La parte delecionada, que no tiene centrómero (fragmento acéntrico), va a perderse en la siguiente división celular. El cromosoma estructuralmente anormal va a perder la información que existía en ese fragmento que se ha perdido<sup>1,14,20</sup>.
- Las duplicaciones (dup) consisten en la presencia de un segmento extra duplicado de un cromosoma<sup>1,14,20</sup>.

Un tipo especial de deleción y duplicación concurrente es un isocromosoma. Se trata de un cromosoma anormal compuesto por dos brazos idénticos (es un brazo duplicado) con la pérdida del otro brazo. Se produce una ruptura a nivel del centrómero, con la pérdida de uno de los brazos; luego las dos cromátidas del brazo restante quedan organizadas como dos brazos idénticos unidos por la porción remanente del centrómero. El isocromosoma más frecuente es el isocromosoma Xq (iXq) <sup>1,14,20</sup>.

- Cromosomas marcadores (mar) pueden verse como cromosomas muy pequeños no identificados, en general, constituyen un elemento extra en un complemento cromosómico por otra parte normal, por lo que se denominan cromosomas supernumerarios o cromosomas extra estructuralmente anómalo<sup>1, 20</sup>.
- Cromosomas en anillo (r) se forman cuando un cromosoma sufre dos roturas y los extremos rotos se unen en una estructura anular<sup>1, 20</sup>.
- Cromosomas dicéntricos (dic) tipo infrecuente de cromosoma anómalo en el que dos segmentos cromosómicos (de cromosomas diferentes o de dos cromátidas de un solo cromosoma), cada uno con un centrómero, se fusionan extremo con extremo y se pierden sus fragmentos acéntricos. A pesar de contener dos centrómeros mitóticamente pueden ser estables si uno de los centrómeros se inactiva o si los dos

centrómeros coordinan sus movimientos hacia uno de los polos durante la anafase<sup>1,14,20</sup>.

- Inserciones (ins) es un tipo de translocación no recíproca que ocurre cuando un segmento desprendido de un cromosoma se inserta en otro cromosoma en su orientación usual o invertido<sup>1,14,20</sup>.

#### **1.4.2.2 BALANCEADAS**

- Las inversiones (inv) consisten en la rotura de un cromosoma por dos puntos, seguido de una reconstrucción con inversión de la sección del cromosoma entre los puntos de rotura. Pueden ser pericéntricas (las más frecuentes e incluyen al centrómero) cuando existe una rotura en cada brazo, o pueden ser paracéntricas (no incluyen al centrómero), la rotura se produce en el mismo brazo<sup>1,14,20</sup>. En general, una inversión no causa un fenotipo anormal en portadores debido a que se trata de un reordenamiento equilibrado. Su importancia médica está en relación con la descendencia, el portador de una inversión producirá gametos desbalanceados<sup>14</sup>.
- Las translocaciones (t) son las que intervienen dos o más cromosomas diferentes (generalmente, no homólogos), en las cuales estos cromosomas se intercambian segmentos<sup>1,14,20</sup>.

Las translocaciones robertsonianas involucran dos cromosomas acrocéntricos diferentes, por ejemplo, el 13 y el 21, y las dos fracturas de los cromosomas se producen a nivel de los dos centrómeros y originan dos productos: uno, viable, compuesto por los dos brazos largos unidos por las regiones centroméricas, y el otro, que se pierde, formados por los dos brazos cortos<sup>1</sup>.

Las translocaciones recíprocas constituyen el intercambio de segmentos entre dos cromosomas y dan como resultados dos cromosomas derivados, que generalmente tienen una forma diferente de los dos cromosomas originales. Al ser una anomalía balanceada, el portador de este tipo de translocaciones no presenta ninguna manifestación fenotípica, pero es susceptible de generar gametos anómalos desbalanceados. Dado que las translocaciones son relativamente frecuentes en la

población (1 cada 1000 nacidos vivos), representan una fuente significativa de alteraciones estructurales en su progenia<sup>1,14</sup>.

Las consecuencias fenotípicas de una alteración cromosómica dependen de su naturaleza específica, del desequilibrio resultante de las partes implicadas del genoma, de los genes específicos contenidos o afectados por la alteración y de la probabilidad de su transmisión a la generación siguiente<sup>14</sup>.

#### **1.4.3 MOSAICOS (MOS)**

Los mosaicismos son relativamente frecuentes e implican el origen postcigótico de al menos dos líneas celulares. Se presenta con mayor frecuencia, mosaicos con líneas aneuploides con respecto a aquellos mosaicos con líneas con alteraciones estructurales<sup>1,14</sup>.

La verdadera incidencia de las alteraciones cromosómicas en mosaico es difícil de establecer, ya que la detección de un mosaico depende del tipo de alteración, del número de células analizadas y de la distribución de los porcentajes de células con la alteración en los distintos tejidos<sup>14</sup>.

#### **1.5 VARIANTES POLIMORFICAS**

Las variantes polimórficas son variaciones en la morfología de los cromosomas que no tienen un efecto adverso en el fenotipo del paciente, son conocidas como "heteromorfismos", donde el tamaño, la morfología y las propiedades en la coloración pueden diferir entre cromosomas homólogos<sup>21,22</sup>.

Las más frecuentes son las variaciones de tamaño de la heterocromatina (h) centromérica de los cromosomas 1, 9 y 16, que habitualmente presentan bloques de heterocromatina de mayor tamaño que el resto de los cromosomas. En ocasiones, la heterocromatina se encuentra parcial o completamente invertida hacia el brazo corto, es un heteromorfismo frecuente en el cromosoma 9 y menos habitual en el cromosoma 1. Ocasionalmente grandes bloques de heterocromatina aparecen en el centrómero de otros cromosomas distintos del 1, 9 y 16. La región distal del



brazo largo del cromosoma Y: formada por una zona de heterocromatina cuyo tamaño varía mucho de unos individuos a otros. En el caso de los satélites (s) y los tallos (stk) de los cromosomas acrocéntricos, la presencia de material genético en los brazos cortos debe ser investigada realizando un estudio citogenético a ambos padres, ya que, aunque a veces suele ser heterocromatina asociada a la región pericentromérica, también podría tratarse de material proveniente de un cromosoma no homólogo<sup>21,22</sup>.

Es importante tener presente que los heteromorfismos citogenéticos son considerados como clínicamente insignificantes, pero determinar si un hallazgo cromosómico es verdaderamente un heteromorfismo o no, puede dificultarse<sup>21,22</sup>.

## **1.6 PRINCIPALES ALTERACIONES CROMOSÓMICAS: CITOGÉNÉTICA CLÍNICA**

### **1.6.1 ALTERACIONES NUMÉRICAS AUTOSÓMICAS**

Las principales alteraciones cromosómicas con importancia clínica, aunque se han descrito numerosas alteraciones poco frecuentes, hay únicamente tres que son compatibles con la supervivencia posnatal y que consisten en una trisomía de un autosoma completo: la trisomía 21, trisomía 18 y la trisomía 13.

#### **1.6.1.1 TRISOMÍA 21 (SÍNDROME DE DOWN)**

El síndrome de Down es, la alteración cromosómica más frecuente conocida en la población. Alrededor de 1 de cada 700 niños nace con síndrome de Down<sup>1, 14, 23</sup>.

Su fenotipo se caracteriza por presentar rasgos dismórficos característico de esta patología como: la hipotonía muscular marcada, rasgos faciales característicos, con pliegues epicánticos y abertura parpebral sesgada hacia arriba y afuera, hipoplasia maxilar y del paladar que determinan la protrusión de la lengua, anomalías internas, dedos cortos con hipoplasia de la falange media del quinto dedo, dermatoglifos característicos y otros. A pesar de que estos pacientes presentan

retraso mental y cardiopatía congénita como un agravante, existe una gran variabilidad del fenotipo<sup>1, 14, 23</sup>.

Solo un 20 a 25 % de los embriones con trisomía 21 sobreviven hasta el nacimiento, ya que la mayoría de las pérdidas fetales se dan entre las semanas 11 y 16 de gestación e incluso en edades gestacionales más tardías<sup>1, 14, 23</sup>.

El error meiótico responsable de la trisomía suele ocurrir durante la meiosis materna (alrededor del 90% de los casos), predominantemente en la meiosis I, pero también puede ocurrir en la meiosis paterna (alrededor del 10% de los casos), generalmente en la meiosis II. En cambio, si se manifiesta el síndrome por translocación, uno de los padres probablemente es portador de una translocación balanceada, y el riesgo de recurrencia es mucho mayor que el proporcional a su edad<sup>1, 14, 23, 24</sup>.

El 95% de los pacientes con síndrome de Down tiene una trisomía libre del cromosoma 21, y el 5% restante presenta 46 cromosomas, uno de los cuales es una translocación robertsoniana entre el cromosoma 21q y el brazo largo de uno de los otros cromosomas acrocéntricos (en general el cromosoma 14 o el 22). El cromosoma translocado sustituye uno de los acrocéntricos normales, y el cariotipo del paciente con síndrome de Down con una translocación robertsoniana entre los cromosomas 14 y 21 es 46,XX,+21 o XY+21,rob(14;21)(q10;q10). Estos pacientes son trisómicos para los genes existentes en 21q<sup>1, 14, 23</sup>.

Una translocación 21q21q es un cromosoma con dos brazos largos del cromosoma 21; se observa en una pequeña proporción de pacientes con síndrome de Down. Se cree que se origina como un isocromosoma más que como una translocación robertsoniana<sup>1, 14, 23</sup>.

Aproximadamente, el 2% de los pacientes con síndrome de Down son mosaicos de diverso grado. También puede ocurrir una Trisomía 21 parcial, en estos pacientes solo una parte del brazo largo del cromosoma 21 se encuentra por triplicado, aunque son muy raros<sup>1, 23</sup>.

Por otro lado, el riesgo de recurrencia está relacionado con la edad materna. El mismo comienza a aumentar cuando la madre tiene alrededor de los 30 años. Aunque

las madres más jóvenes presentan un riesgo muy inferior, la tasa de nacimientos en este grupo es tan elevada que la mitad de las madres cuyos hijos sufren síndrome de Down tiene menos de 35 años, lo que indica la importancia de una correcta evaluación estadística. En otro sentido, es muy importante remarcar que el riesgo de síndrome de Down debido a translocación o a trisomía parcial no está relacionado con la edad materna y que la edad paterna no parece influir en el riesgo<sup>1, 23, 24</sup>.

#### **1.6.1.2 TRISOMÍA 18 (SÍNDROME DE EDWARDS)**

Esta trisomía es menos frecuente que el Síndrome Down, ya que se presenta en 1 cada 7500 nacimientos. Este valor es más alto si se considera la muerte fetal y la interrupción voluntaria del embarazo después del diagnóstico prenatal, ascendiendo hasta 1 en 2500 - 2600<sup>1, 14, 25, 26</sup>.

Su fenotipo se caracteriza por presentar al nacer problemas de crecimiento, de desarrollo neurológico, a menudo, también malformaciones cardíacas graves, hipertonia muscular, la cabeza tiene un occipital prominente, la mandíbula esta retraída, las orejas son de implantación baja y malformadas, el esternón es corto, los puños cerrados de una forma característica, con el segundo dedo superpuesto al tercero y el quinto al cuarto, los pies tienen una configuración en mecedora con calcáneos prominentes, entre otras<sup>1, 14, 25, 26</sup>.

El 95-96% de casos corresponden a trisomía completa producto de no disyunción. Siendo el resto de los casos por translocación de todo o mayor parte del cromosoma 18, que puede ser de novo o heredada de un progenitor portador. Puede también estar presente en mosaico, con expresión variable, pero algo más leve<sup>1, 25, 26</sup>. Alrededor del 95% de los embarazos con trisomía 18 es abortado de manera espontánea o la supervivencia posnatal es escasa, viven unas pocas semanas o meses. La edad materna elevada es un factor de riesgo<sup>1, 14, 25, 26</sup>.

#### **1.6.1.3 TRISOMÍA 13 (SÍNDROME DE PATAU)**

La trisomía 13 se presenta en aproximadamente 1 en cada 10000 recién nacidos<sup>1, 14, 26</sup>.

Su fenotipo se caracteriza por presentar retraso del crecimiento, del desarrollo neurológico, acompañados de malformaciones importantes del sistema nervioso central. La frente es inclinada, se observa microcefalia, las suturas están abiertas y puede haber microftalmia, incluso ausencia de los ojos. Las orejas están malformadas. Pueden presentar labio leporino y paladar hendido. Las manos y pies pueden mostrar polidactilia postaxial y las manos se cierran con el segundo dedo sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto. Los pies tienen configuración en mecedora. En los órganos internos se observan malformaciones cardíacas específicas y malformaciones urogenitales<sup>1, 14, 26</sup>.

Clínicamente es muy grave y pueden fallecer durante el 1 mes de vida. Se asocia con la edad avanzada de la madre, y el cromosoma extra suele provenir de una no disyunción en la meiosis I materna, como en las otras trisomias<sup>1, 14, 26</sup>.

## **1.6.2 ALTERACIONES NUMÉRICAS DE LOS CROMOSOMAS SEXUALES**

### **1.6.2.1 SÍNDROME DE TURNER**

La prevalencia de este síndrome es de 1 en 2000 mujeres. Afecta a 3% de todos los fetos femeninos. La incidencia es de 1 en 2500 mujeres nacidas vivas. El cariotipo 45,X se presenta de 1 a 2% de todas las concepciones, 10% de los abortos y 1% de los óbitos femeninos. La viabilidad está muy disminuida en la vida intrauterina, el 99% de los fetos o embriones se pierden de forma espontánea entre el primer y segundo trimestre de la gestación, por lo cual puede ser considerado como letal relativo<sup>1, 14, 27, 28</sup>.

Su fenotipo se caracteriza por presentar disgenesia ovárica la cual determina la amenorrea primaria, el infantilismo sexual y la esterilidad. Baja estatura, cuello membranoso o en esfinge y cubito valgo, infertilidad, hipogonadismo hipergonadotrófico, diabetes mellitus tipo 2, autoinmunidad, problemas neurocognitivos, malformaciones cardíacas congénitas, letalidad intrauterina<sup>1, 14, 27</sup>.

En los pacientes con isocromosomas Xp y de los que tienen delección del brazo largo del X no presentan los rasgos del síndrome de Turner, sino solamente

disgenesia ovárica. Por otra parte, en los casos que hay mosaicismo con una línea celular normal se caracterizan por un cuadro más atenuado, tanto de la disgenesia ovárica como de los signos somáticos. En algunos casos, el paciente no presenta ningún signo claro de este síndrome hasta que alcanza la edad en que debería atravesar la pubertad.<sup>1, 14, 27.</sup>

Hay un 7% de casos de Turner en los cuales hay mosaicismo patente de una línea celular con el cromosoma Y o que presentan un fragmento del cromosoma Y. Estos casos deben ser especialmente considerados, porque corren el riesgo de desarrollar un gonadoblastoma en sus gónadas vestigiales, y es necesario una cuidadosa vigilancia por la posible aparición de signos de virilización<sup>1, 14, 27.</sup>

El único X presente en fetos y en pacientes con Turner 45,X, es materno el 80% de los casos, y solo es de origen paterno en el 20% de ellos. Esto significa que el error que dio origen es principalmente una meiosis anormal paterna<sup>1, 14, 27.</sup>

### **1.6.2.2 SÍNDROME DE KLINEFELTER**

La prevalencia es de aproximadamente 1 cada 600 varones nacidos vivos. El cariotipo 47,XXY representa 0.20% de abortos y nacidos muertos, así como 0.05% de los nacidos vivos y 0.08% de todas las gestaciones. Una cuarta parte de los adultos han sido diagnosticados y la mayor parte nunca conoce su condición, a menos que concurren a una clínica de fertilidad<sup>1, 14, 28.</sup>

Se caracteriza por presentar testículos pequeños, esterilidad con azoospermia, gonadotrofinas (FSH y LH) séricas elevadas, ginecomastia, talla alta, problemas de aprendizaje e infertilidad, entre otras. El 80% de los casos presentan cariotipo 47,XXY, mientras que el 20% restante tiene mosaicismos o polisomías mayores del X<sup>1, 14.</sup>

El origen de esta trisomía sexual es mixto, porque el 50% de los casos se origina en la meiosis paterna y el restante 50% en la meiosis materna. El 50% originado en una no disyunción paterna ocurre en la metafase de la primera división meiótica y no guarda relación con la edad paterna. Se estima que el 67,1% de los casos se deben a la falta de un quiasma entre el cromosoma X y el Y. En cambio, el 50% originado en

una meiosis de la madre tiene, en su mayoría, relación con la edad materna. Los pacientes con polisomias más numerosas son más raros<sup>1, 14, 28</sup>.

### **1.6.2.3 VARONES XYY**

La trisomía sexual con 47,XYY se encuentra en alrededor de 1 cada 1000 nacimientos<sup>1, 14</sup>.

No se manifiesta con alteraciones mayores de fenotipo. Elevada estatura, el tamaño dentario también puede estar aumentado. Hay cierto grado de trastornos de aprendizaje, en especial dificultades con el lenguaje, y hasta un leve descenso del coeficiente intelectual y de las habilidades psicofísicas<sup>1, 14</sup>.

Los dos cromosomas Y son heredados del padre, por el cual el origen de esta condición puede buscarse en una no disyunción paterna, principalmente en la segunda división meiótica; no existe relación con la edad de los progenitores<sup>1, 14</sup>.

### **1.6.2.4 TRISOMÍA DEL CROMOSOMA X (47,XXX) Y POLISOMÍAS DEL X**

La trisomía del X se encuentra 1 en 1000 nacimientos<sup>1,14</sup>.

El fenotipo se caracteriza principalmente por desarrollo neurológico y psíquico; hay reducción del coeficiente intelectual, y leves signos de malformación. Presenta un desarrollo sexual normal<sup>1, 14</sup>.

Está en relación marcada con la edad materna. La edad promedio de las madres de las afectadas es 33 años<sup>1, 14</sup>.

### **1.6.2.5 ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL**

Los casos de genitales ambiguos son relativamente raros, se estima que su prevalencia es de aproximadamente 1 entre 4500-5500 en todo el mundo<sup>29-32</sup>.

Los trastornos congénitos que dan lugar a una discrepancia entre genitales ambiguos externos, gónadas y sexo cromosómico son clasificados como anomalías o trastornos de la diferenciación sexual (ADS). Las diferencias del desarrollo sexual son un grupo heterogéneo de condiciones que afectan la determinación y diferenciación del sexo. Asociadas con el desarrollo anormal de las estructuras genitales internas y/o

externas. El diagnóstico puede ser prenatal o postnatal, y aun en edades más avanzadas con ambigüedad de los genitales externos<sup>30-32</sup>.

Es probable que estén condicionados por factores genéticos, hormonales y ambientales durante el desarrollo prenatal y posnatal. El desarrollo gonadal específico del sexo comienza con la formación de la gónada bipotencial, que luego se diferencia en tejido testicular u ovárico. Este proceso depende de la activación de la vía específica del testículo o del ovario, con represión paralela de la vía opuesta<sup>30-32</sup>.

Para que se produzca la activación de estas vías de diferenciación sexual, deben expresarse los factores de transcripción que regulan la expresión de genes específicos de tejido y moléculas de señalización. Las alteraciones en los procesos moleculares de estas vías de señalización conducen al desarrollo de diferencias del desarrollo sexual<sup>30-32</sup>.

Estos pueden clasificarse en ADS 46,XX (sexo genético femenino), ADS 46,XY (sexo genético masculino) y ADS de cromosomas sexuales (incluyen Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, mosaicismo y raramente quimera). El diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes requieren atención médica urgente<sup>30-32</sup>.

### **1.6.3 ALTERACIONES ESTRUCTURALES**

#### **1.6.3.1 SÍNDROME *CRI DU CHAT* (5P)**

Se estima que 1 de cada 15000–50000 recién nacidos padecen este síndrome<sup>1, 14, 33</sup>.

Los recién nacidos afectados clínicamente se los distingue por emitir un sonido de llanto débil, monótono y agudo, similar al maullido suave de un gato. Este grito se origina en las alteraciones de la laringe, epiglotis disminuida de tamaño, laringe cuadrangular y estrecha, con un espacio aéreo anormalmente disminuido. Este llanto desaparece si él bebe sobrevive después del primer año de vida. Además, se observan malformaciones como: microcefalia, cara redonda, puente nasal largo, bajo peso, psicomotores, entre otras<sup>1, 14, 33</sup>.

La deleción es de tamaño muy variable, produciendo una deleción parcial (5p15) o total del material genético en el brazo corto del cromosoma 5. El cromosoma 5 delecionado es de origen paterno en el 80% de los casos<sup>1, 14, 33</sup>.

### **1.6.3.2 SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN**

La prevalencia es 1 en cada 50000 nacimientos. Su fenotipo se caracteriza por presentar retraso de crecimiento, los rasgos faciales como nariz en casco griego, distancia interocular aumentada, implantación baja de las orejas, retraso mental y convulsiones<sup>1, 34</sup>.

Se debe principalmente a deleciones terminales del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3), aunque en algunos casos se debe a translocaciones o reordenamientos complejos que involucran esta zona<sup>1, 34</sup>.

### **1.6.3.3 SÍNDROME DE X FRÁGIL**

La prevalencia del alelo de mutación completa es de 1 en 2500–3600, pero la penetración de la discapacidad intelectual (ID) es menor en 1 por 3600–4000 hombres y 1 por 8000 mujeres debido al mosaicismo en hombres y X inactivación en mujeres<sup>35</sup>.

El síndrome de X frágil (FXS) es la causa hereditaria más común de discapacidad intelectual y trastornos del espectro autista (TEA). Fenotípicamente se caracteriza por presentar ligero incremento del peso al nacer y de la talla en la infancia, cara alargada, orejas prominentes y grandes, paladar alto, mentón grande a expensas de su sínfisis, hipotonía, hiperextensibilidad de las articulaciones, fundamentalmente de los dedos, alteraciones en los dermatoglifos, entre otras. La mutación que origina el síndrome afecta a una región del cromosoma X en la que se sitúa el gen FMR-1, el cual expresa el trinucleótido CGG (Citosina-Guanina-Guanina). Cuando el número de repeticiones supera el valor umbral de 230 repeticiones se produce la metilación del gen y, por tanto, éste pierde su función, dando lugar al síndrome<sup>1, 14, 35</sup>.

Este sitio frágil es una región o banda cromosómica que, en ciertas condiciones del medio de cultivo celular, aparece como una interrupción no coloreada, cerca de la porción distal del brazo largo del cromosoma X. En la metafase, las dos cromátidas



parecen adelgazarse hasta convertirse en un hilo; dicho adelgazamiento de la cromatina se denomina sitio frágil, este se encuentra en el brazo largo del cromosoma X, específicamente en Xq27.3<sup>1, 14, 35</sup>.

Este síndrome presenta un fenómeno de anticipación: aumenta la penetrancia y la expresividad del trastorno a medida que transcurren las generaciones. Esto es debido al aumento del número de repeticiones del trinucleótidos CGG en el gen FMR-1<sup>35</sup>.

El autismo es un trastorno neuroconductual caracterizado por retraso del lenguaje; discapacidad social y de comunicación; y comportamiento repetitivo y estereotípico. La ansiedad y los déficits sociales son características clínicas centrales del síndrome de X frágil y también están asociados con el autismo tanto en hombres como en mujeres. Causa del 2 al 6% de los casos de autismo. Por lo tanto, todas las personas con TEA deben hacerse la prueba de la mutación FMR1<sup>1, 35</sup>.

El autismo se diagnostica en el 30% de los niños con FXS y otro 30% se diagnostica con un trastorno generalizado del desarrollo no especificado. Las personas con FXS y autismo tienen capacidades cognitivas, adaptativas, motoras y del lenguaje más bajas en comparación con las personas con FXS sin autismo<sup>1, 35</sup>.

El síndrome de X frágil es la segunda razón más común de discapacidad intelectual, después de la trisomía 21<sup>1, 14, 35</sup>.

## **1.7 CRITERIO PARA LA SOLICITUD DEL CARIOTIPO**

Existen criterios precisos para la solicitud del cariotipo que es de gran utilidad para confirmar o descartar enfermedades, un gran número de síndromes cromosómicos y anomalías físicas.

El estudio genético consiste en una historia clínica dirigida, una exploración clínica general (valoración del aspecto general, color, nutrición, etc., posteriormente descripción de la cabeza, cara, cuello, tórax, abdomen, genitales externos, extremidades y terminando con la exploración neurológica básica y de la piel) y otra específica (destinada a la valoración de rasgos dismórficos) y una serie de exámenes

complementarios destinadas al diagnóstico y estudio de las enfermedades genéticas<sup>53</sup>.

Las alteraciones cromosómicas pueden ser las responsables de rasgos dismórficos y diversas malformaciones. Por este motivo se debe realizar un cariotipo si estas alteraciones están presentes, sobre todo si se acompañan de retraso mental. De igual forma, si la clínica lo indica (en pacientes con rasgos dismórficos, defectos congénitos, retraso de crecimiento y retraso mental), habría que realizar estudios de citogenética molecular (FISH, CGH) y moleculares para descartar microdeleciones cromosómicas<sup>53</sup>.

Indicaciones para realizar un cariotipo:

- Periodo neonatal: Malformaciones mayores múltiples o aisladas. Presencia de 3 o más defectos congénitos menores. Recién nacido con rasgos dismórficos. Recién nacido con genitales ambiguos. Parto con producto muerto 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.
- Periodo 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.

La Genética Médica se ocupa de la prevención y tratamiento de las enfermedades genéticas y defectos congénitos en general<sup>36</sup>.

## **1.8 ANTECEDENTES**

En efecto, la mayoría de las alteraciones numéricas de los cromosomas son letales, de efectos tempranos y se expresan como abortos, incluso muchas alteraciones estructurales, que comprenden solo una parte de un cromosoma, tienen también efectos letales. En términos generales, cuanto mayor es el cromosoma

alterado o la masa de cromatina involucrada, más graves son los efectos en el fenotipo<sup>1</sup>.

La mayoría de las alteraciones autosómicas pueden diagnosticarse en el momento del nacimiento, pero las patologías asociadas a los cromosomas sexuales (excepto el síndrome de Turner), no se reconocen clínicamente hasta la pubertad<sup>1, 14</sup>.

Los reordenamientos balanceados no se diagnostican clínicamente a no ser que un portador tenga un hijo con un complemento cromosómico desequilibrado y se estudie a la familia. Los reordenamientos desbalanceados si suelen llamar la atención desde el punto de vista clínico debido a que habitualmente cursan con rasgos dismórficos, retraso mental y físico en los individuos con anomalías cromosómicas<sup>14</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) un defecto congénito incluye a toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer, aunque pueda manifestarse más tarde, externa o interna, familiar o esporádica, heredada o no, única o múltiple. Las anomalías congénitas pueden tener un origen genético<sup>36</sup>.

Los defectos congénitos forman un grupo heterogéneo de trastornos de origen prenatal que pueden obedecer a la presencia de un solo gen defectuoso, a alteraciones cromosómicas, a una combinación de factores hereditarios, a teratógenos presentes en el medio ambiente o a carencias de micronutrientes, infeccioso o ambiental, aunque en la mayoría de los casos resulta difícil identificar su causa<sup>36</sup>. La prevalencia de enfermedades genéticas: Cromosómicas 1,8/1000; Monogénicas 3,6/1000; multifactoriales 46,5/1000 y etiología incierta 1,2/1000<sup>54</sup>.

En general, son de una severidad tal que suelen ser detectados al momento del nacimiento o durante los días inmediatamente posteriores, incluso, en muchas ocasiones prenatalmente<sup>36</sup>.

Debido a su gravedad y frecuencia tienen un alto impacto en la salud pública materno-infantil y, para algunas de ellas, existe un potencial importante para la prevención primaria. Si bien las anomalías congénitas son individualmente eventos poco frecuentes, del orden de 1 en 1000 o 1 en 10000 nacidos vivos, en conjunto

tienen un gran impacto en la salud pública. Afectan aproximadamente a 3 de cada 100 recién nacidos<sup>36</sup>.

Según Aiassia y Gorlat (2010) la prevalencia de alteraciones cromosómicas encontradas en los diferentes grupos de edad enfatiza la necesidad de realizar un cariotipo y resalta la importancia de la citogenética, especialmente en neonatología, pediatría, endocrinología, obstetricia y ginecología<sup>37</sup>.

La incidencia de defectos congénitos en los recién nacidos vivos en los países desarrollados es de aproximadamente el 2-3%, y en los nacidos muertos de hasta el 10%. Más del 50% de los embarazos con malformaciones fetales graves producen muerte fetal o aborto espontáneo temprano. Debido a mejoras en la atención pre y perinatal, se observó que el número de infecciones o lesiones graves y el impacto negativo de los factores ambientales en el feto y el recién nacido, han ido decreciendo. Durante varias décadas, las malformaciones congénitas y los síndromes dismórficos se han convertido en una razón cada vez más frecuente de hospitalización de niños en salas neonatales o pediátricas, así como las visitas ambulatorias<sup>38, 39</sup>.

En los Estados Unidos Chai H., *et al*, (2019) analizaron datos retrospectivos de estudios de 10 años, se registró alteraciones cromosómicas numéricas en el 88% y alteraciones estructurales en el 12% en los casos prenatales, y el 64% y el 36% de los pacientes pediátricos, respectivamente. En los casos prenatales, las alteraciones cromosómicas numéricas observadas con mayor frecuencia fueron trisomía 21 (42,51%), trisomía 18 (15,36%), 45,X (8,8%) y trisomía 13 (4,12%). En los casos pediátricos, las alteraciones cromosómicas numéricas observadas con mayor frecuencia fueron trisomía 21 (42,37%), 47,XXY (7,63%), 45,X (6,78%) y trisomía 18 (2,82%)<sup>40, 41</sup>.

En Chile, Estay A., *et al*, (2007) 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 alteraciones cromosómicas numéricas<sup>42</sup>.

En Brasil, Vargas J.E., *et al*, (2019) realizaron un estudio donde identificaron las anomalías cromosómicas más relevantes en el Norte de Rio Grande do Sul, veintiséis años de análisis citogenético, observaron cariotipos normales en 562 de los casos, 167 individuos evidenciaron alteraciones cromosómicas. Entre ellos, 110 presentaron alteraciones numéricas (65,86%), 41 demostraron modificaciones estructurales (24,55%) y 16 mostraron cambios cromosómicos tanto numéricos como estructurales (9,58%). Este estudio describe, por primera vez, los trastornos citogenéticos de la zona. Se observaron altas frecuencias de Síndromes de Down, Turner y Edwards<sup>43</sup>.

Según el Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), publicadas en el 2019 con registros del año 2018, reportaron 153 establecimientos de las 24 jurisdicciones del país: 130 son hospitales del subsector público y 23 son maternidades del subsector privado/obra social. En 2018 el RENAC cubrió 265.305 nacimientos, sobre un total de 687.712 nacimientos del país, lo cual representa una cobertura de aproximadamente 38,58%. Del total de 265.305 nacimientos examinados, 4.448 casos presentaron anomalías congénitas estructurales mayores. Las cromosopatías más frecuente asociadas a anomalías congénita en Argentina, fueron la trisomía 21 (Síndrome de Down) con una prevalencia 18,05 por 10.000, en segundo lugar, se encuentra la trisomía 18 (Síndrome de Edwards) con una prevalencia 1,62 por 10.000 y finalmente la trisomía 13 (Síndrome de Patau) con una prevalencia 0,72 por 10.000<sup>51</sup>.

En Córdoba, Aiassa y Gorlat (2010) estudiaron 103 cariotipos con alteraciones cromosómicas, el 63,10% correspondió a alteraciones numéricas y el 24,27% a alteraciones estructurales. Dentro de las alteraciones cromosómicas estructurales observadas, 44% fueron deleciones, y con menor frecuencia inversiones, translocaciones y marcadores. En el 12,62% restante observaron fragilidad del cromosoma X, y reversión del sexo<sup>37</sup>.

El RENAC a partir del 2009, comenzó a monitorizar periódicamente las tasas de prevalencia para un conjunto de anomalías específicas seleccionadas. En Misiones, las coberturas anuales fueron:

- 2009-2011 examinaron 10.852 nacimientos (con un Hospital (Htal.) incorporado: Hospital Ramón Madariaga), de los cuales 30 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 2,8 por 1.000 nacidos<sup>44</sup>.
- 2012 examinaron 6.552 nacimientos (con tres Hospitales incorporados: Htal. El Dorado, El Dorado, Htal. Ramón Madariaga, Posadas y Htal. Oberá, Oberá), de los cuales 18 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 2,8 por 1.000 nacimientos. A partir de 2012 comenzaron a publicar la prevalencia de las anomalías específicas más frecuentes, entre ellas se encontró trisomía 21 con 17 casos, y una prevalencia de 26,0 por 10.000 nacidos<sup>45</sup>.
- 2013 examinaron 10.948 nacimientos (con tres Hospitales incorporados: Htal. El Dorado, El Dorado, Htal. Ramón Madariaga, Posadas y Htal. Oberá, Oberá), de los cuales 20 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 18,3 por 10.000 nacimientos. Y 19 de ellos presento trisomía 21, con una prevalencia de 17,35 por 10.000 nacidos<sup>46</sup>.
- 2014 examinaron 12.857 nacimientos (con tres Hospitales incorporados: Htal. El Dorado, El Dorado, Htal. Ramón Madariaga, Posadas y Htal. Oberá, Oberá), de los cuales 37 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 28,8 por 10.000 nacimientos. Y 30 de ellos presento trisomía 21, con una prevalencia de 23,3 por 10.000 nacidos<sup>47</sup>.
- 2015 examinaron 13.695 nacimientos (con cinco Hospitales y un Sanatorio privado incorporados: Htal. De L. N. Alem, Alem; Htal. Allassia, Apóstoles; Htal. El Dorado, El Dorado; Htal. Ramón Madariaga, Posadas; Htal. Oberá, Oberá y Sanatorio Posadas - Posadas), de los cuales 24 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 17,52 por 10.000 nacimientos. Y 19 de ellos presento trisomía 21, con una prevalencia 13,87 por 10.000 nacidos<sup>48</sup>.

- 2016 examinaron 13.472 nacimientos (con cinco Hospitales y un Sanatorio privado incorporados: Htal. De L. N. Alem, Alem; Htal. Allassia, Apóstoles; Htal. El Dorado, El Dorado; Htal. Ramón Madariaga, Posadas; Htal. Oberá, Oberá y Sanatorio Posadas - Posadas), de los cuales 21 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 15,59 por 10.000 nacimientos. Y 16 de ellos presento trisomía 21, con una prevalencia de 11,88 por 10.000 nacidos<sup>49</sup>.
- 2017 examinaron 13.447 nacimientos (con cinco Hospitales incorporados: Htal. De L. N. Alem, Alem; Htal. Allassia, Apóstoles; Htal. El Dorado, El Dorado; Htal. Ramón Madariaga, Posadas; Htal. Oberá, Oberá), de los cuales 18 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 13,39 por 10.000 nacimientos, y los 18 casos presentaron trisomía 21 con una misma prevalencia<sup>50</sup>.
- 2018 examinaron 13.563 nacimientos (con cinco Hospitales incorporados: Htal. De L. N. Alem, Alem; Htal. Allassia, Apóstoles; Htal. El Dorado, El Dorado; Htal. Ramón Madariaga, Posadas; Htal. Oberá, Oberá), de los cuales 33 casos presentaron anomalías cromosómicas, lo que representa una prevalencia de 24,33 por 10.000 nacimientos. Y 30 de ellos presentaron trisomía 21, con una prevalencia de 22,12 por 10.000 nacidos<sup>51</sup>.

En los datos correspondientes a la trisomía 21 no se especifica si esta corresponde a una trisomía libre, a una translocación o a la presencia de mosaicos, lo que significaría una información relevante para evaluar el factor riesgo.

A pesar de los grandes avances en el conocimiento citogenético, existen todavía muchas incógnitas por resolver acerca del origen y causas de las diferentes alteraciones cromosómicas humanas, así como del comportamiento cromosómico en general.

Como base fundamental de éste trabajo serán focalizadas las alteraciones cromosómicas que conllevan un exceso o perdida de material genético y se pretende de este modo resolver la siguiente pregunta de investigación: ¿qué tipo de alteraciones cromosómicas se encuentran con mayor frecuencia en los pacientes

neonatos y pediátricos afiliados al IPS ingresados al Laboratorio de Citogenética y Genética Humana en el periodo 1993-2018?

Es de suma importancia la identificación de las alteraciones cromosómicas, el establecimiento del cariotipo por medio del análisis citogenético y conocer la prevalencia de todas las alteraciones cromosómicas que se encontraron en el período de los últimos 25 años, para poder identificar los factores de riesgos conocidos y desconocidos para garantizar un adecuado asesoramiento genético y registrar anomalías cromosómicas no reportadas en la bibliografía consultadas, eventualmente estos datos podrían ser tomados por autoridades sanitarias para utilizarlos como insumo práctico para diseñar políticas de salud pública de largo alcance, realizar estudios estadísticos, que permiten llevar a cabo un análisis crítico de los resultados en pos de mejorar el Servicio, así como estudios epidemiológicos propios de la región, que serán de suma importancia en el ámbito de la Salud Pública Provincial.



## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes afiliados al IPS en período neonatal y pediátrico analizados en el Laboratorio de Citogenética y Genética Humana de la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales de la UNaM entre 1993 y 2018.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los tipos de alteraciones cromosómicas en pacientes neonatos y pediátricos afiliados al IPS ingresados al Laboratorio de Citogenética y Genética Humana en el periodo 1993-2018.
- Evaluar retrospectivamente la prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes neonatos y pediátricos analizados en 25 años de trabajo en el Laboratorio.

### **3 MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1 POBLACION Y TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal. Se incluyeron en este trabajo 1643 muestras en total, correspondientes a pacientes neonatos (recién nacidos hasta 29 días) y pacientes pediátricos (lactantes: 1 a 12 meses; pre-escolares: 1 a 5 años; escolares: 5 a 10 años; adolescencia temprana: 10 a 14 años), afiliados al Instituto de Previsión Social (IPS) remitidos al Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH) de la Universidad Nacional de Misiones (UNaM) de la ciudad de Posadas, Provincia de Misiones, en el periodo entre enero de 1993 a diciembre de 2018.

Los datos fueron obtenidos de la base de datos de los años 1993 a 2016 del laboratorio, respetando la confidencialidad de los pacientes y codificando para resguardar la identidad, más los datos de los años 2017 y 2018 donde se participó de los procedimientos de laboratorio.

#### **3.2 VARIABLES**

La información se obtuvo mediante una entrevista directa a los padres. La recaudación de la información incluyó datos sobre las anomalías detectados en la exploración del paciente, información demográfica, datos ocupacionales de los padres, historia familiar, historial reproductivo, y antecedentes obstétricos (enfermedades maternas crónicas o agudas, y exposiciones a factores físicos o químicos durante el presente embarazo, incluyendo tanto fármacos como alcohol, tabaco y drogas).

Las variables tenidas en cuenta fueron:

Variables cuantitativas: edad cronológica y año del estudio.

Variables cualitativas: resultados cariotípicos, alteraciones cromosómicas numéricas, alteraciones cromosómicas estructurales, sexo al nacer y motivo de consulta.

### **3.3 PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS DEL PERIODO 2017-2018**

#### **3.3.1 TÉCNICAS DE CULTIVOS Y PREPARACIONES CROMOSÓMICAS**

El estudio citogenético se realizó en todos los casos mediante tinción convencional con Giemsa y Bando G (Seabright, 1971).

En ciertos casos que requirieron profundizar el análisis fueron utilizadas otras técnicas de coloración, que permiten evidenciar ciertas regiones cromosómicas específicas o precisar alguna determinada variante citogenética. Entre ellas se pueden mencionar el bando C (Sumner 1972) y la tinción argéntica (Ag-NOR) (Matsui y Sasaki, 1973; Howell y Black, 1980).

El procedimiento para la obtención de las muestras fue el siguiente:

#### **Toma de la muestra**

El material biológico que se utilizó en este estudio, correspondió a sangre periférica (SP) que se obtuvo mediante una punción venosa utilizando heparina sódica 5000 U como anticoagulante.

#### **Medio de cultivo**

Se compone de:

- 500 ml de Medio de Cultivo (RPMI 1640) Marca Gibco.
- 75ml de Suero Fetal Bovino, Marca Gibco
- 10ml de Fitohemaglutinina, Marca Gibco
- 3 ml Antibiótico/Antimicótico (Estreptomicina/Penicilina).

La solución de Medio cultivo, fue preparada bajo condiciones de esterilidad y posteriormente fue fraccionada en tubos de centrifuga de 15 ml, esterilizados y con tapa a rosca. Se colocaron de 6 a 8 ml de medio de cultivo listo para usar, que luego fueron almacenados a -4C.

#### **Siembra**

Se agregaron 40 gotas de la muestra en tubos estériles de 15 ml, con 6 ml de Medio de cultivo.

Los tubos, se incubaron en estufa a 37 °C, durante 72 horas. Todos los tubos fueron rotulados con una etiqueta indicando la Fecha de siembra, y Código de entrada del Paciente.

### **Cosecha**

1. A cada tubo de cultivo se agregó 2 gotas de Colchicina (0,05%). Mezclando por inversión y se incubo durante 30 minutos a 37° C.
2. Se centrifugo 10 minutos a 1500 rpm.
3. Se descartó el sobrenadante con pipeta Pasteur evitando tocar el pellet o botón celular.
4. Se resuspendió el pellet con Solución Hipotónica hasta 9 ml. Se incubo a 37° C durante 40 minutos.
5. Se agregó 1 ml de Fijador Farmer (3 alcohol metílico:1 ácido acético glacial) (Prefijación) y luego se centrifugó durante 10 minutos a 1500 rpm.
6. Se descartó el sobrenadante, y agrego Fijador Farmer 7-12 ml. Luego coloco en congelador 30 minutos (Fijación).
7. Lavado: se procedió a realizar dos o tres lavados con fijador en centrífuga a 1500 rpm durante 10 minutos, hasta obtener un pellet limpio y translúcido.

### **Preparación de Extendidos**

1. Se centrifugo los tubos y descarto el sobrenadante.
2. Resuspendió de forma homogénea el pellet con un volumen pequeño de la solución fijadora (1-2 ml) dependiendo del tamaño del botón celular.
3. Se colocó 2-3 gotas sobre un portaobjetos perfectamente limpio y desengrasado; secando por agitación suavemente sobre la llama de un mechero para permitir la evaporación del fijador.
4. Se realizó una Tinción Convencional con colorante Giemsa al 2% (Biopack) durante cinco minutos, luego se enjuagó con agua de canilla y por último se verificó la presencia de metafases, su distribución y calidad.

Si el número y calidad de las mismas fueron satisfactorios, se realizaron entre 8 a 10 extendidos de la muestra sobre los preparados que se etiquetaron con el código de cada paciente.

5. Los extendidos se conservaron durante 15 días a temperatura ambiente. Alternativamente, se aceleró el proceso de envejecimiento una hora en estufa a 80°C y/o en plancha a 60 °C.

### **3.3.2 PROTOCOLO PARA BANDEO G (SEABRIGHT, 1971)**

Procedimiento:

1. De acuerdo al tiempo de envejecimiento de las preparaciones cromosómicas, se los sumergió durante tiempos variables, desde algunos segundos hasta algunos minutos (2" o 3") en la solución de tripsina (0,1%).

2. Inmediatamente se los lavo en Solución Fisiológica para neutralizar la acción de la tripsina.

3. Posteriormente se colorearon esas preparaciones durante 3 a 15 minutos en Solución Colorante Giemsa.

4. Los extendidos se lavaron cuidadosamente con agua corriente y se los dejo secar (*air drying*) para su posterior observación al microscopio óptico.

### **3.4 ANÁLISIS CITOGENÉTICO**

El análisis citogenético fue realizado por medio de microscopio óptico Olympus CX31 utilizando oculares de 10X y objetivos de 40X (400 aumentos) y 100X (mil aumentos).

El patrón de resolución fue de 300 a 450 bandas aproximadamente para Bando GTG, en casos que se analizaron con alta resolución el patrón de resolución fue de 450 a 850 bandas. Se realizó el análisis de un mínimo de 20 metafases por caso (n=20), para cada paciente (cariotipo, clasificándolo como Normal o Patológico) según normas del *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (ISCN, 2016).

Un número escaso de células en metafase mitótica (n=10), fueron designados como "Resultados No Concluyentes".

### 3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos del periodo de estudio 1993-2018 fue organizada en una planilla en Microsoft Office Excel en la que no constan datos filiatorios a fin de salvaguardar la información personal, especialmente aquella relacionada con características genéticas, de los individuos incluidos en el presente estudio.

Se analizó, mediante el uso de la estadística descriptiva, las distintas variables en pacientes Neonatos y Pediátricos afiliados al IPS, entre ellas: número de pacientes que se realizaron estudios cromosómicos, número de Pacientes por sexo, cariotipos, tipos de alteraciones cromosómicas, tipos de Trisomía 21, variantes polimórficas, frecuencia de Pacientes por Año y frecuencia de Cariotipos Patológicos y Normales por año.

Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS, versión 22.0 y STATGRAPHICS Centurion XVI. Los resultados se expresaron en **tablas** con valores absolutos y porcentajes. Se confeccionaron gráficos de barras, tablas de distribución de frecuencias y tabulaciones cruzadas.

La medición de la Prevalencia se hizo a través de proporciones que expresan la frecuencia con la que se presenta una enfermedad o evento de interés en relación con la población total en la cual este puede ocurrir. Reflejan la magnitud del problema en una población<sup>52</sup>. Este cálculo es una proporción donde el numerador es el número de pacientes neonatos y pediátricos afiliados al IPS con alteraciones cromosómicas y el denominador consiste en el número total de pacientes neonatos y pediátricos afiliados al IPS. Debido a que los fenómenos en estudio son poco frecuentes, se decidió expresar las prevalencias con un factor de multiplicación de 1000, según la fórmula:

**Prevalencia puntual:**  $P = C_t / N_t$

Dónde:  $C_t$  total de casos existentes en el tiempo  $t$

$N_t$  total de la población en el mismo tiempo  $t$

## 4 RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS GENERALES

Durante el periodo de estudio, enero 1993 a diciembre 2018, fueron remitidas al Laboratorio de Citogenética y Genética Humana 1643 muestras para ser analizadas citogenéticamente, de los cuales un 49,42% (812/1643) correspondieron a pacientes neonatos y 50,58% (831/1643) a pacientes pediátricos (Tabla 2).

**Tabla 2:** Estudios cromosómicos según Pacientes Neonatos y Pediátricos en LACyGH.

<b>Pacientes</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Neonato	812	49,42
Pediátrico	831	50,58
<b>Total</b>	<b>1643</b>	<b>100</b>

En los 1643 pacientes neonatos y pediátricos totales estudiados, 60,80% (999/1643) presentaron cariotipo normal, 27,39% (450/1643) mostraron alguna alteración cromosómica y 11,81% (194/1643) no fueron analizables debido a inconvenientes en el crecimiento celular (Tabla 3).

**Tabla 3:** Pacientes Neonatos y Pediátricos según tipo de cariotipo. Años 1993-2018.

<b>Cariotipo</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Normal	999	60,80
Patológico	450	27,39
Sin resultados	194	11,81
<b>Total</b>	<b>1643</b>	<b>100</b>

De los 450 pacientes que presentaron cariotipos patológicos, 48% (216/450) fueron de sexo femenino, mientras que 52% (234/450) de sexo masculino (Tabla 4).

**Tabla 4:** Pacientes Neonatos y Pediátricos con cariotipos patológicos según sexo. Años 1993-2018.

<b>Variable</b>	<b>Condición</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Género</b>	<b>Femenino</b>	214	47,56
	<b>Masculino</b>	236	52,44
<b>Total</b>		<b>450</b>	100

#### 4.2 RESULTADOS EN PACIENTES NEONATOS

Los resultados de los 812 pacientes neonatos estudiados, permitieron observar que 53,57% de ellos (435/812) presentaron cariotipos sin alteraciones. Por otro lado, 34,73% (282/812), se determinaron cariotipos patológicos con diversas alteraciones cromosómicas y en un 11,70% (95/812) no pudieron determinarse (Tabla 5).

**Tabla 5:** Pacientes Neonatos según tipo de cariotipo. Años 1993-2018.

<b>Cariotipo</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Normal	435	53,57
Patológico	282	34,73
Sin resultados	95	11,70
<b>Total</b>	<b>812</b>	<b>100</b>

En lo referido a los cariotipos patológicos hallados, fue posible observar que de los 282 cariotipos fueron portadores de alteraciones cromosómicas, 255 (90,43%) correspondieron a alteraciones numéricas en tanto 27 pacientes (9,57%) mostraron alteraciones cromosómicas de tipo estructural (Tabla 6).

**Tabla 6:** Pacientes Neonatos según tipos de alteraciones cromosómicas. Años 1993-2018.

<b>Cariotipo Patológico</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Alteración Numérica	255	90,43
Alteración Estructural	27	9,57
<b>Total</b>	<b>282</b>	<b>100</b>



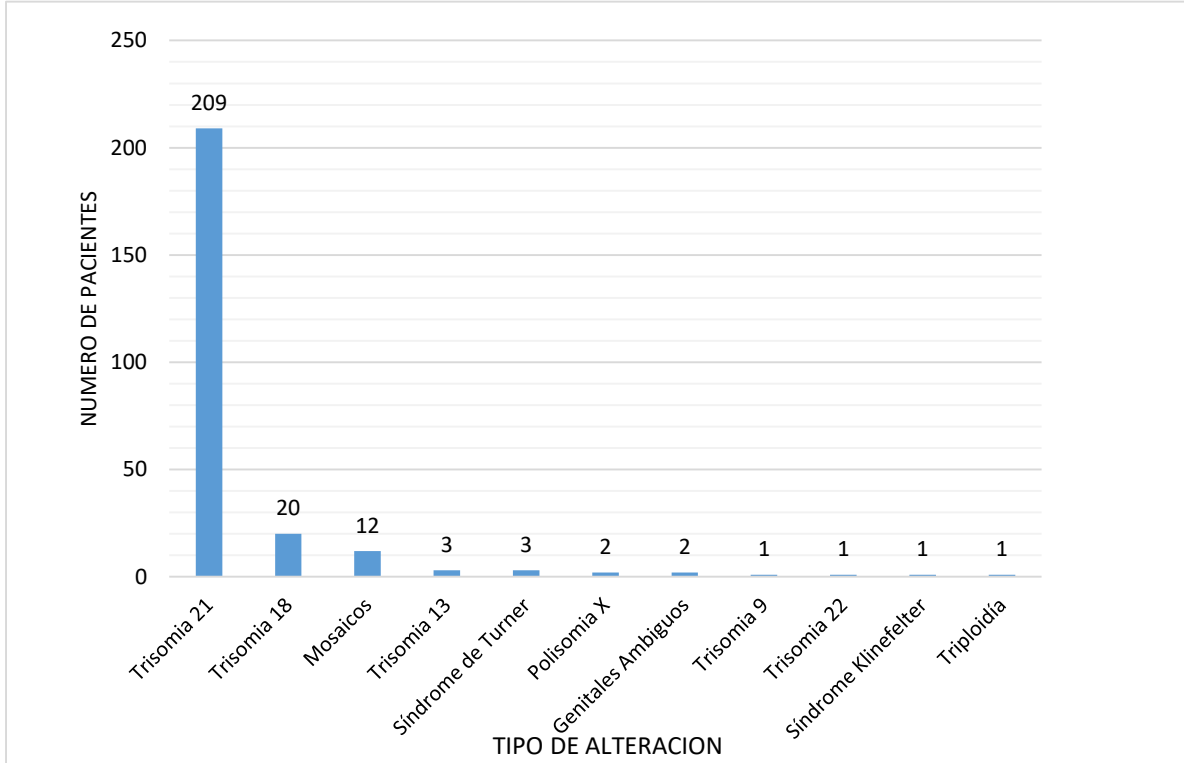
#### **4.2.1 DESCRIPCION DE TIPOS DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN PACIENTES NEONATOS.**

Entre las alteraciones numéricas detectadas, la trisomía 21 presentó la mayor frecuencia (74,11%) en comparación con la trisomía 18 (7,09%), síndrome de Turner en mosaico (2,48%). A continuación, aparecen con frecuencias menores la trisomía 13 y el síndrome de Turner con 1,07%, la trisomía 21 en mosaico, genitales ambiguos y polisomías de cromosomas sexuales con 0,72%. Entretanto, las alteraciones que se observaron con mínima frecuencia fueron cariotipos con trisomía 9, trisomía 9 en mosaico, trisomía 22, síndrome de Klinefelter, síndrome de Klinefelter en mosaico, poliploidía y trisomía 13 en mosaico (0,35%) (Tabla 7 - Figura 1).

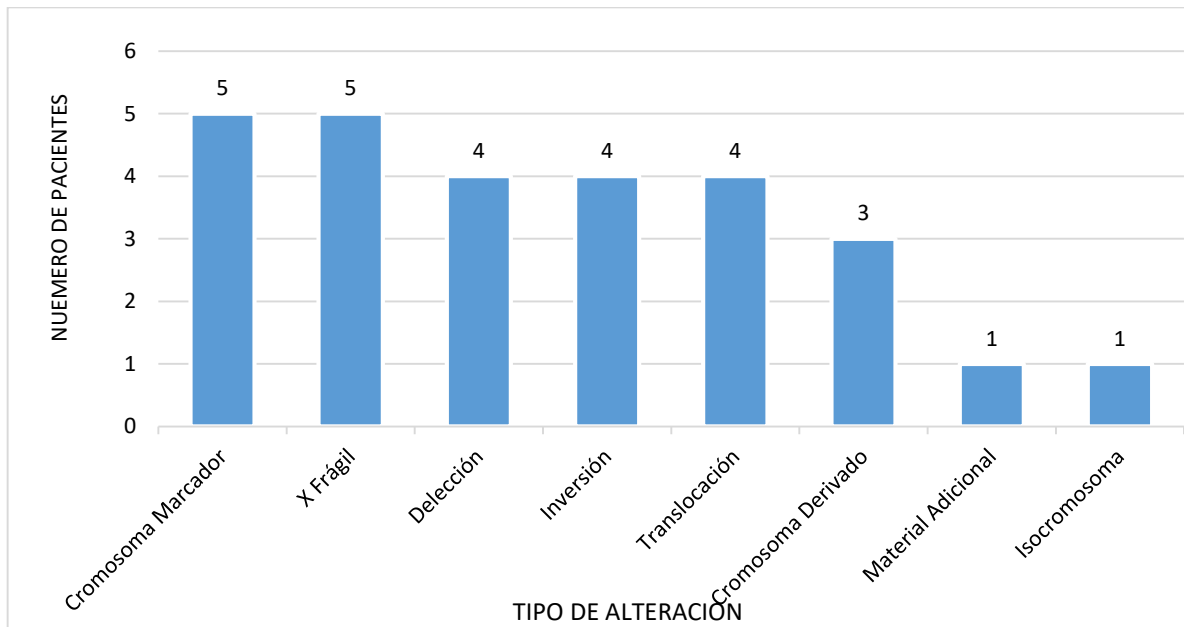
Respecto de las alteraciones cromosómicas estructurales, son las más frecuentes los cromosomas marcadores y sitios frágiles (1,77%), mientras que las deleciones, inversiones y translocaciones alcanzaron solamente el 1,42%. La menor frecuencia, en porcentaje, se evidenció en cromosomas derivados (1,07%) y material cromosómico o cromatínico adicional e isocromosomas (0,35%) (Tabla 7 - Figura 2).

**Tabla 7: Pacientes Neonatos por alteración cromosómica.**

	<b>Tipo de Alteración Cromosómica</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	
<b>Alteraciones Numéricas</b>	47,XX,+21 47,XY,+21	209	74,11	
	mos 47,XX,+21/46,XX mos 47,XY,+21/46,XY	2	0,72	
	47,XX,+18	20	7,09	
	47,XX,+13	3	1,07	
	47,XX,+9	1	0,35	
	47,XX,+22	1	0,35	
	45,X	3	1,07	
	47,XXY	1	0,35	
	mos 47,XX,+13/46,XX	1	0,35	
	mos 45,X/46,X,i(Xq) mos 45,X/46,XY mos 45,X/46,X,+mar mos 45,X/47,XY,+mar/46,XY mos 45,X/47,XXX/46,XX mos 45,X/47,XXX mos 45,X/47,XXY	7	2,48	
	mos 47,XXY/46,XY	1	0,35	
	mos 47,XX,+9/46,XX	1	0,35	
	48,XXYY	2	0,72	
	49,XXXXY	1	0,35	
	69,XXY	1	0,35	
	46,XY (SEXO GENETICO)	2	0,72	
	<b>Alteraciones Estructurales</b>	46,XY,add(9q)	1	0,35
		47,XX,+mar mos 46,X,+mar/46,XY mos 47,XX,+mar/46,XX mos 47,XY,+mar/46,XY	5	1,77
		46,XY,del(4p) 46,XX,del(18q-) 47,XY,del(22)(q13) 46,XY,del17(p)	4	1,42
		46,XX,der(5),t(5;7)(p;q) 46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21 46,XY,der(14)t(14;?)(q32;?)(p?;q32)	3	1,07
46,X, fra(X)(q27.3) 46,Yqh+, fra(X)(q27.3) 46,Y, fra(X)(q27.3)		5	1,77	
46,XY,inv(21) 46,XX,inv(9)		4	1,42	
46,X,i(X)(q10)		1	0,35	
46,XY,t(5;7) 46,XY,t(21;21) 46,XY,t(11q;13q) 46,XY,t(4;8)(q35;q22)		4	1,42	
<b>Total</b>		<b>282</b>	<b>100</b>	

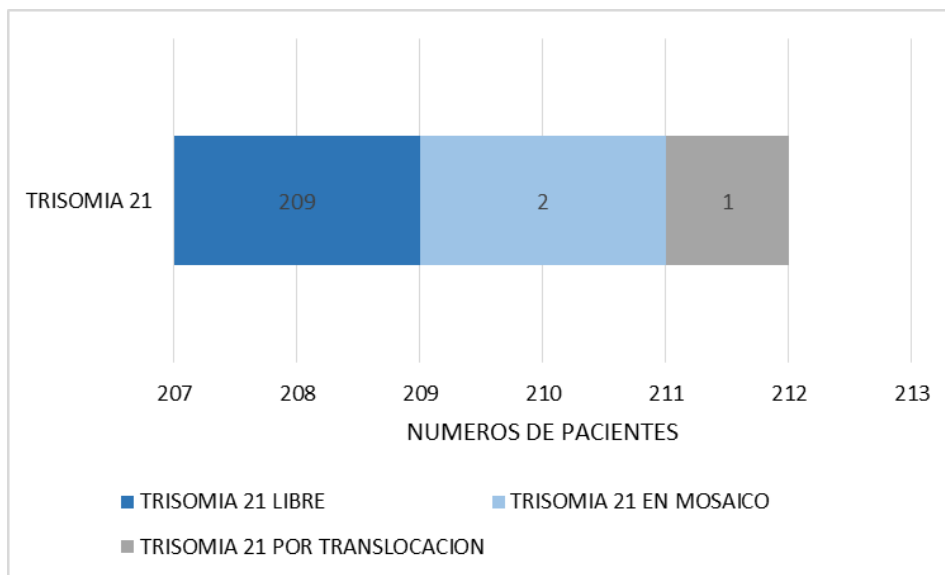


**Figura 1:** Tipos de Alteraciones Cromosómicas Numéricas en Pacientes Neonatos.



**Figura 2:** Tipos de Alteraciones Cromosómicas Estructurales en Pacientes Neonatos.

De los 212 pacientes neonatos con Síndrome de Down, 209 de ellos presentaron Trisomía 21 libre, 2 pacientes Trisomía 21 en mosaico y 1 paciente mostró Trisomía 21 por translocación (46,XY,t(21;21)) (Figura 3).



**Figura 3:** Tipos de Trisomía 21 en Pacientes Neonatos.

#### 4.2.2 VARIANTES POLIMÓRFICAS

Diferentes variantes polimórficas, fueron detectadas entre los cariotipos a través de las técnicas diferenciales empleadas (Técnica de Bando C y NORs). Entre los 15 pacientes con alteraciones fenotípicas y cariotipo normal encontramos variantes polimórficas, las más frecuentes fueron las que comprenden variaciones en la longitud de la heterocromatina, con aumento de la heterocromatina del brazo largo del cromosoma 9 (9qh+) en 6 casos, y aumento de la heterocromatina del brazo largo del cromosoma sexual Y (Yqh+) encontradas en 4 casos y aumento del brazo largo del cromosoma 16 (16qh+) en 2 pacientes.

Las variantes polimórficas menos frecuentes, detectadas en un solo caso para cada una fueron, disminución de la heterocromatina del cromosoma 9 (9qh-) y disminución de la heterocromatina del brazo largo del cromosoma 16 (16qh-).

#### 4.3 RESULTADOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

De los 1643 pacientes analizados, 831 fueron pacientes pediátricos. De estos últimos, 67,87% (564/831) presentaron cariotipo normal, 20,22% (168/831) cariotipo patológico y 11,91% (99/831) no fueron pasibles de análisis por la calidad de las preparaciones obtenidas (Tabla 8).

**Tabla 8:** Pacientes Pediátricos según tipo de cariotipo. Años 1993-2018.

<b>Cariotipo</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Normal	564	67,87
Patológico	168	20,22
Sin resultados	99	11,91
<b>Total</b>	<b>831</b>	<b>100</b>

En lo referido a los cariotipos patológicos hallados, fue posible observar que de los 168 cariotipos fueron portadores de alteraciones cromosómicas, 134 (79,76%) correspondieron a alteraciones numéricas en tanto 34 pacientes (20,24%) mostraron anomalías cromosómicas de tipo estructural (Tabla 9).

**Tabla 9:** Pacientes Pediátricos según tipos de alteraciones cromosómicas. Años 1993-2018.

<b>Cariotipo Patológico</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
Alteración Numérica	134	79,76
Alteración Estructural	34	20,24
<b>Total</b>	<b>168</b>	<b>100</b>

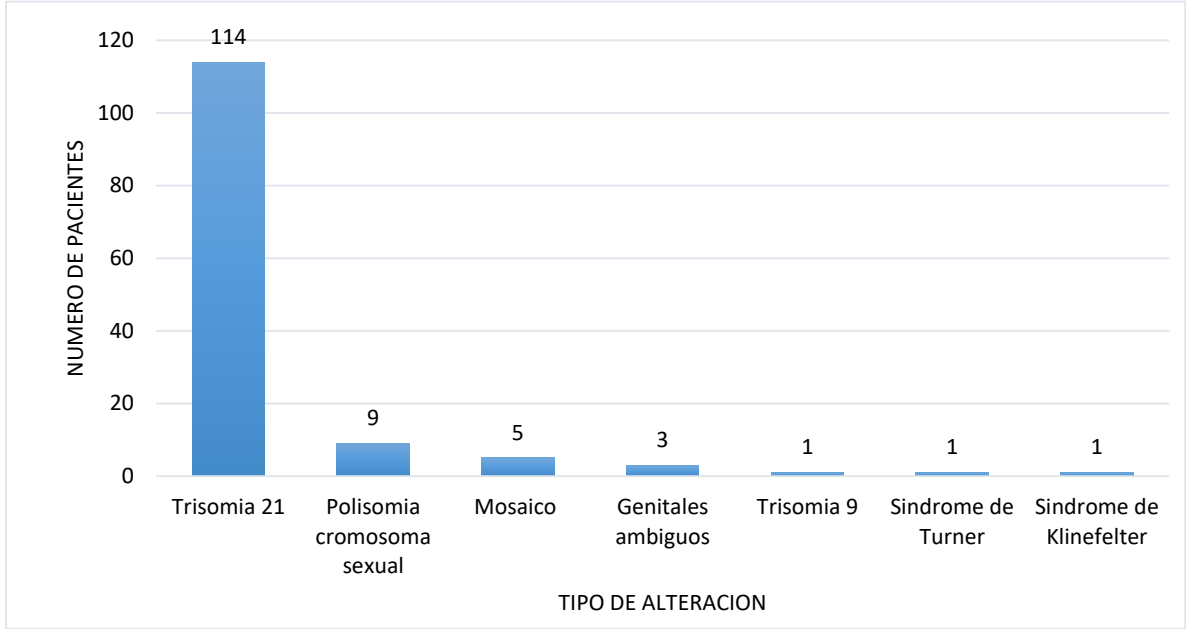
#### **4.3.1 DESCRIPCIÓN DE LOS TIPOS DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

Entre las alteraciones numéricas detectadas, la trisomía 21 presentó la mayor frecuencia (67,86%) en comparación con polisomías de cromosomas sexuales (5,36%), síndrome de Turner en mosaico y genitales ambiguos (1,78%), trisomía 21 en mosaico (1,19%). Entretanto, las alteraciones que se observaron con mínima frecuencia fueron cariotipos con trisomía 9, Síndrome de Turner y Síndrome de Klinefelter (0,60%) (Tabla 10 - Figura 4).

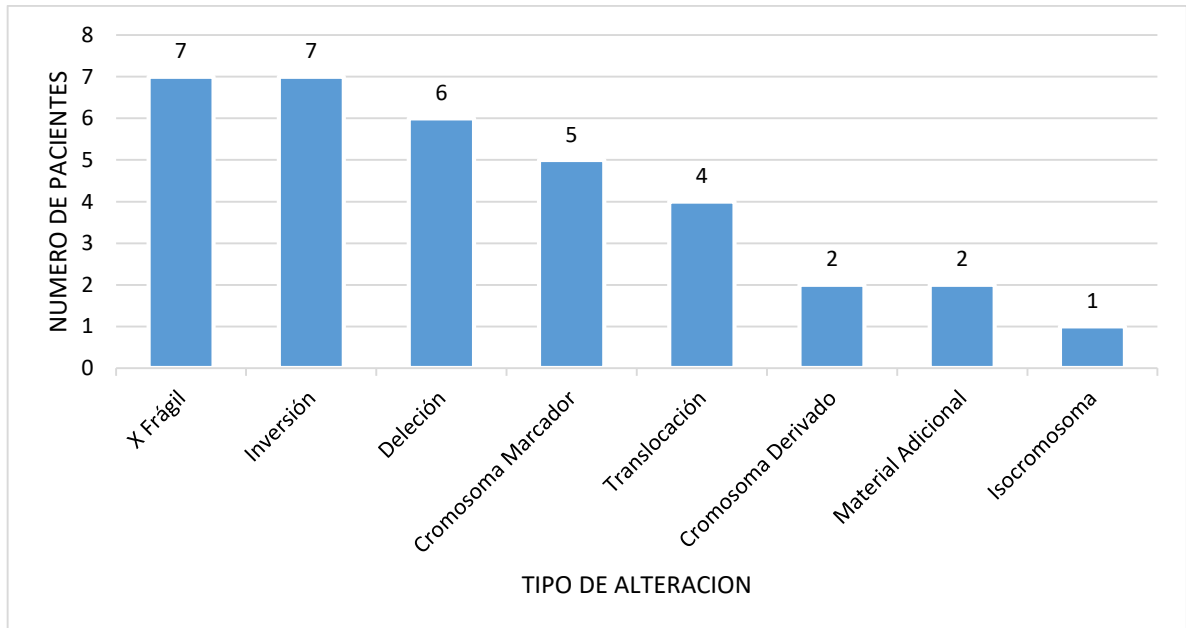
Respecto a las alteraciones cromosómicas estructurales, las inversiones y sitios frágiles son las de mayor frecuencia (4,16%), las mismas son seguidas por las deleciones (3,57%). Los cromosomas marcadores (2,98%) y las translocaciones (2,38%) se encontraron en un porcentaje medianamente equivalente. El menor porcentaje se evidenció en cromosomas derivados y material cromatínico adicional de origen desconocido (1,19%) e isocromosomas (0,60%) (Tabla 10 - Figura 5).

**Tabla 10:** Pacientes Pediátricos por alteración cromosómica.

	<b>Tipo de Alteración Cromosómica</b>	<b>N</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	
<b>Alteraciones Numéricas</b>	47,XX,+21 47,XY,+21	114	67,86	
	mos 47,XX,+21/46,XX mos 47,XY,+21/46,XY	2	1,19	
	47,XX,+9	1	0,60	
	45,X	1	0,60	
	47,XXY	1	0,60	
	mos 45,X/46,XY mos 45,X/46,X,+mar	3	1,78	
	47,YYY 49,XXXXY 48,XXYY 47,XXX 48,XXXY	9	5,36	
	46,XX (SEXO GENETICO) 46,XY	3	1,78	
	<b>Alteraciones Estructurales</b>	47,XY,+mar mos 47,XY,+mar/46,XY mos 47,XX,+mar/46,XX	5	2,98
		46,X, fra(X)(q27.3) 46,Y, fra(X)(q27.3)	7	4,16
46,X,i(X)(q)		1	0,60	
46,XY, inv(6)(p25q14) 46,XY, inv(9) 46,XX, inv(9)(q21) 46,XX, inv(10)(q11.2;q24)		7	4,16	
46,XY, t(13;18) 46,XY, t(6;13) 46,XY, t(1;2)(p21;q31) 46,XX, t(13;21)		4	2,38	
46,XY, der mat(3;18)(p25;q11.3) 46,XY, der(14)t(6;14)(p21.1;q32),-14		2	1,19	
46,XY, del(13)(q?) 46,XY, del(11)(q2?) 46,XX, del(6)(q23) 46,XX, del(5)(p1.4) 46,XX, del(8)(p21.2) 46,XX, del(14)(q24.2)		6	3,57	
46,XY, add(6)(p26?) 46,XX, add(8)(p23)		2	1,19	
<b>Total</b>			<b>168</b>	<b>100</b>



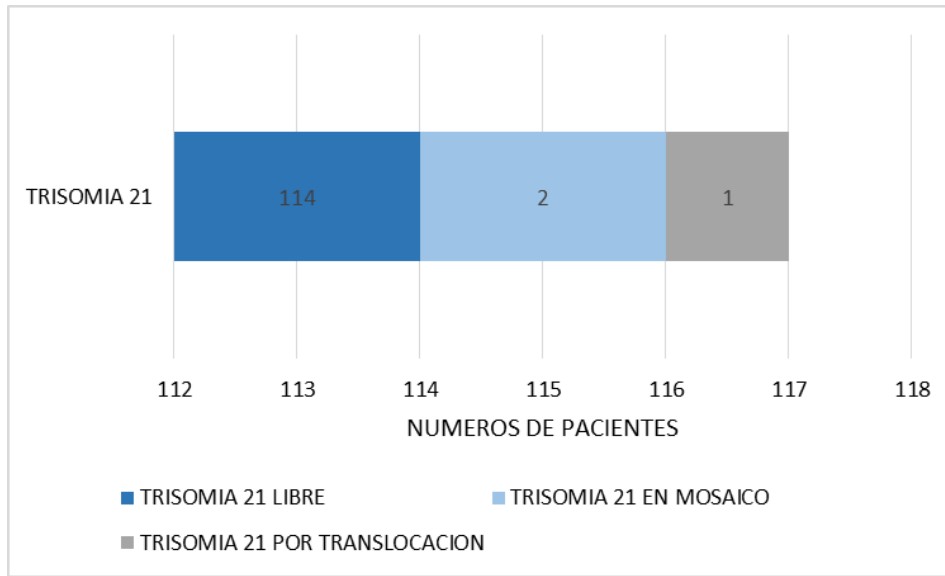
**Figura 4:** Tipos de Alteraciones Cromosómicas Numéricas en Pacientes Pediátricos.



**Figura 5:** Tipos de Alteraciones Cromosómicas Estructurales en Pacientes Pediátricos.



De los 117 pacientes pediátricos con Síndrome de Down, 114 pacientes corresponden a Trisomía 21 libre, 2 pacientes a Trisomía 21 en mosaico y 1 paciente a Trisomía 21 por translocación (46,XY,t(13;21)) (Figura 6).



**Figura 6:** Tipos de Trisomía 21 en Pacientes Pediátricos.

#### 4.3.2 VARIABLES POLIMÓRFICAS

Entre los 4 pacientes con alteraciones fenotípicas y cariotipo normal encontramos variantes polimórficas, las que comprenden variaciones en la longitud de la heterocromatina. Encontramos aumento de la heterocromatina del brazo largo del cromosoma 9 (9qh+), 16 (16qh+), disminución de la heterocromatina del brazo largo del cromosoma 16 (16qh-) y aumento de la heterocromatina del brazo largo del cromosoma sexual Y (Yqh+).

#### 4.4 PREVALENCIA EN PACIENTES NEONATOS Y PEDIATRICOS EN LOS PERIODOS 1993-2018.

##### 4.4.1 PACIENTES NEONATOS

Se pudo constatar que los períodos 1994-1999 y 2014 se observó una mayor cantidad de pacientes Neonatos remitidos al laboratorio con respecto a los otros años (Figura 7). También en los periodos en los que se detectó el mayor número de Alteraciones Cromosómicas fue, por un lado, el comprendido entre los años 1994 y 1999 y por otro en los años 2013, 2014 y 2018 (Figura 8).

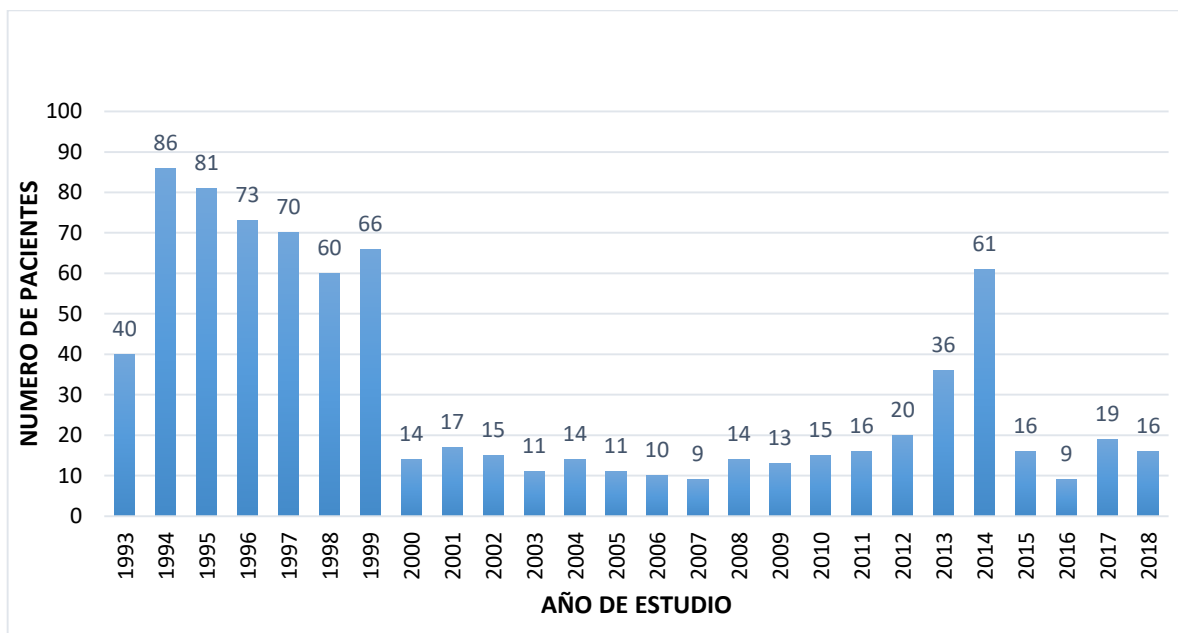
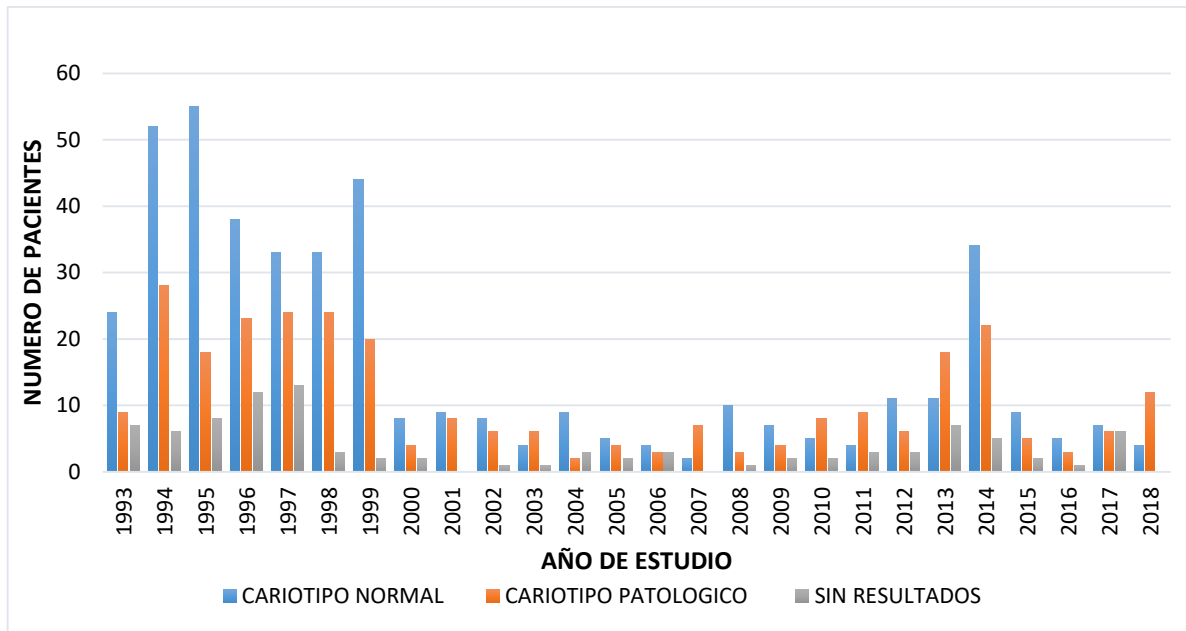


Figura 7: Pacientes Neonatos por Año.

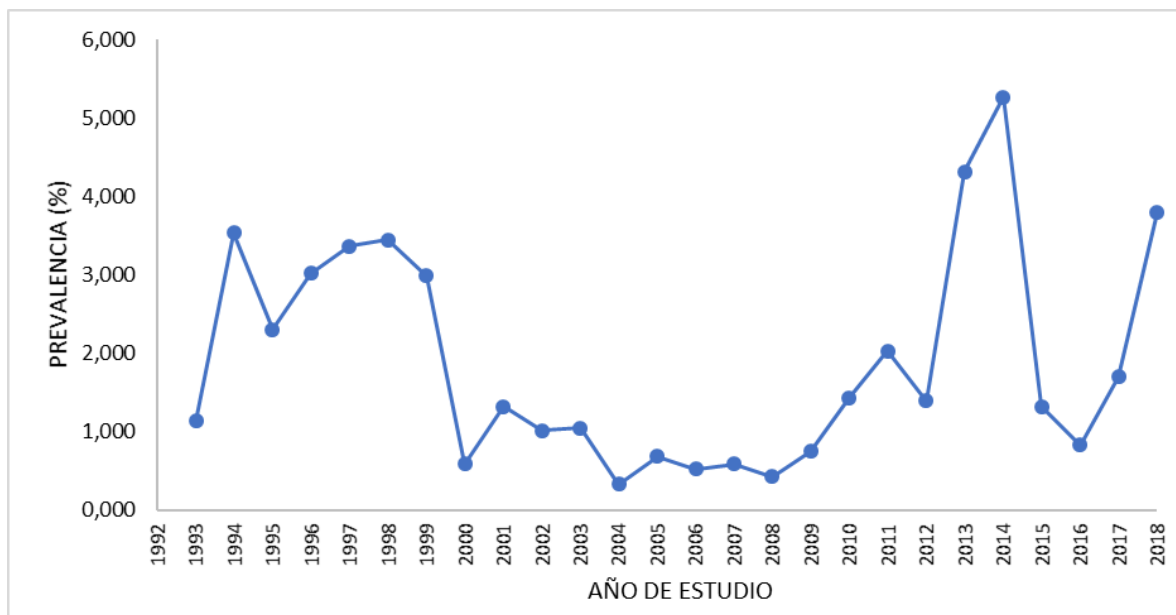


**Figura 8:** Pacientes Neonatos según tipo de cariotipo por año.

En la población en estudio la evaluación de la prevalencia de alteraciones cromosómicas en el periodo estudiado (1993-2018) evidencio que entre los años 1994-1999, 2013, 2014 y 2018 una alta prevalencia, en comparación del resto de los años. En el total de 154825 pacientes neonatos afiliados al IPS, se encontró que 282 presentaron alguna alteración cromosómica, lo que corresponde a una prevalencia de 1,821 por 1000 pacientes afiliados al IPS (Tabla 11 - Figura 9). En la Tabla 12 se observa la prevalencia por alteración cromosómica de los cinco más frecuentes, el Síndrome de Down con una prevalencia de 1,35 por 1000 pacientes neonatos afiliados al IPS.

**Tabla 11:** Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Neonatos por año. Años 1993-2018.

<b>Año</b>	<b>Pacientes Neonatos afiliados al IPS</b>	<b>Pacientes con cariotipo patológico</b>	<b>Prevalencia por 1000 afiliados</b>
<b>1993</b>	7928	9	1,135
<b>1994</b>	7918	28	3,536
<b>1995</b>	7802	18	2,307
<b>1996</b>	7605	23	3,024
<b>1997</b>	7126	24	3,368
<b>1998</b>	6967	24	3,445
<b>1999</b>	6688	20	2,990
<b>2000</b>	6763	4	0,591
<b>2001</b>	6051	8	1,322
<b>2002</b>	5903	6	1,016
<b>2003</b>	5727	6	1,048
<b>2004</b>	5974	2	0,335
<b>2005</b>	5825	4	0,687
<b>2006</b>	5681	3	0,528
<b>2007</b>	11801	7	0,593
<b>2008</b>	7031	3	0,427
<b>2009</b>	5337	4	0,749
<b>2010</b>	5559	8	1,439
<b>2011</b>	4440	9	2,027
<b>2012</b>	4296	6	1,397
<b>2013</b>	4174	18	4,312
<b>2014</b>	4179	22	5,264
<b>2015</b>	3774	5	1,325
<b>2016</b>	3591	3	0,835
<b>2017</b>	3528	6	1,701
<b>2018</b>	3157	12	3,801
<b>Total</b>	<b>154825</b>	<b>282</b>	<b>1,821</b>



**Figura 9:** Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Neonatos por año. Años 1993-2018.

**Tabla 12:** Prevalencia según alteraciones cromosómicas en Pacientes Neonatos.

Tipo de Alteración Cromosómica	N	Prevalencia por 1000 pacientes afiliados al IPS
Trisomía 21	209	1,35
Trisomía 18	20	0,13
Mosaicos	12	0,08
Cromosoma Marcador	5	0,03
X Frágil	5	0,03
Otros*	31	0,2

Nota: categoría Otros\* contempla las alteraciones cromosómicas Trisomía 13, Síndrome de Turner, Polisomía X, Genitales Ambiguos, Trisomía 9, Síndrome Klinefelter, Triploidía, Deleción, Inversión, Translocación, Cromosoma Derivado, Material adicional e Isocromosoma.

#### 4.4.2 PACIENTES PEDIÁTRICOS

Se pudo constatar que hubo una mayor cantidad número de pacientes pediátricos remitidos al laboratorio de Citogenética y Genética Humana en el año 1998, entre los años 2004-2008, 2010-2015 y 2018 (Figura 10). En cuanto a los períodos en los que se detectó el mayor número de Alteraciones Cromosómicas fueron, por un lado, el año 1998, 2004 y luego en el periodo comprendido entre los años 2012 y 2014 (Figura 11).

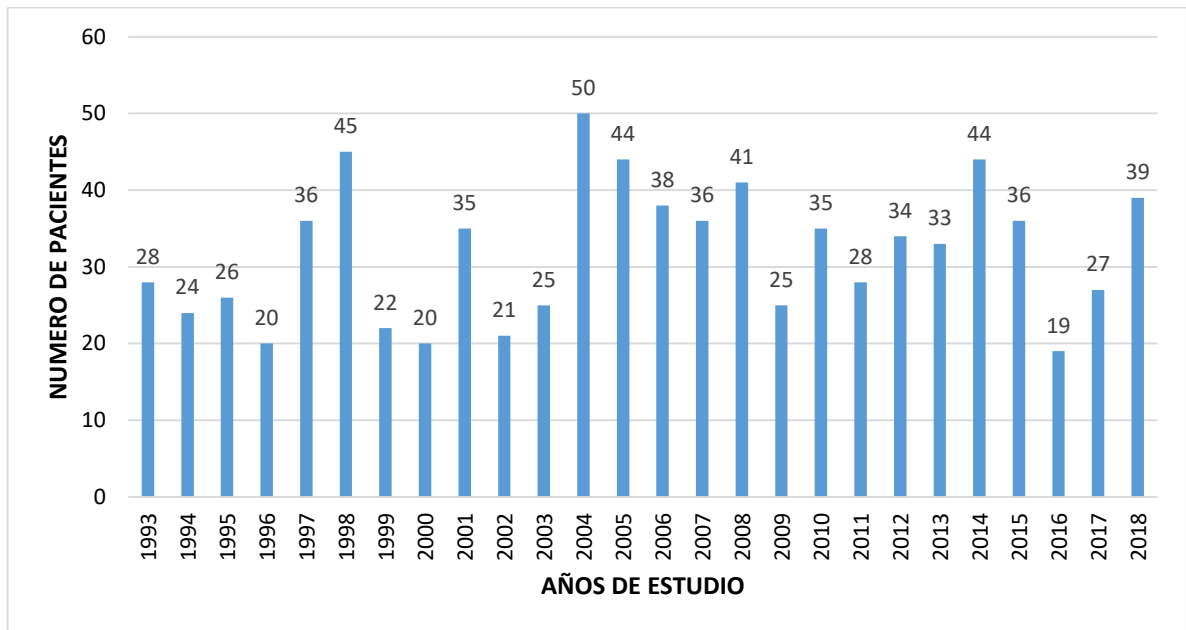
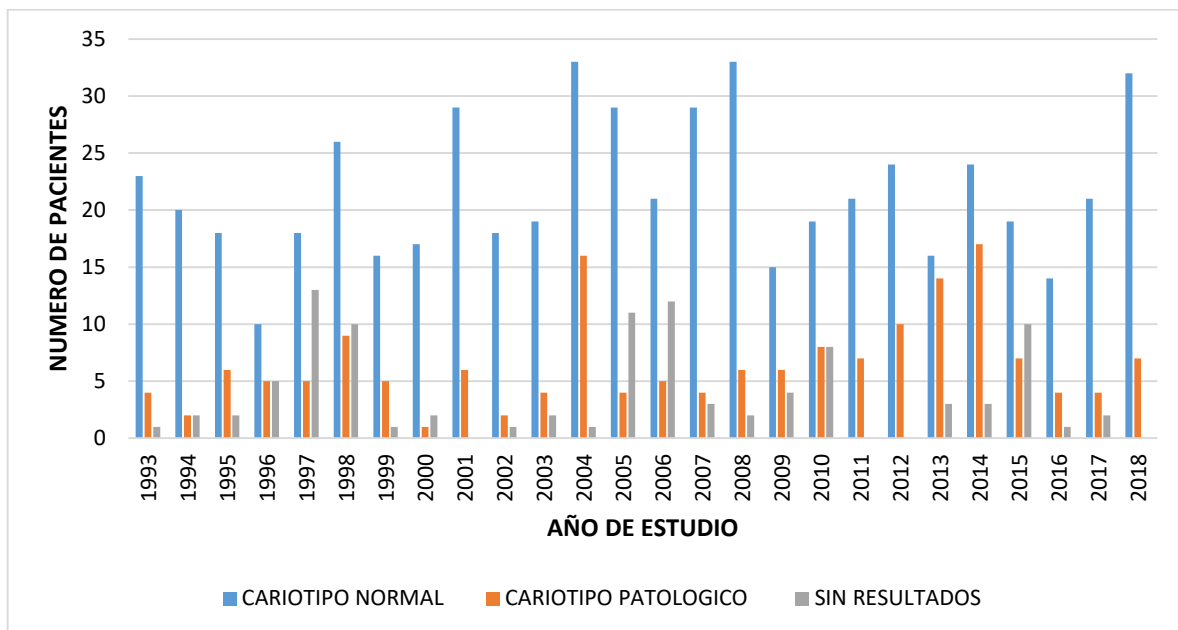


Figura 10: Pacientes Pediátricos por Año.



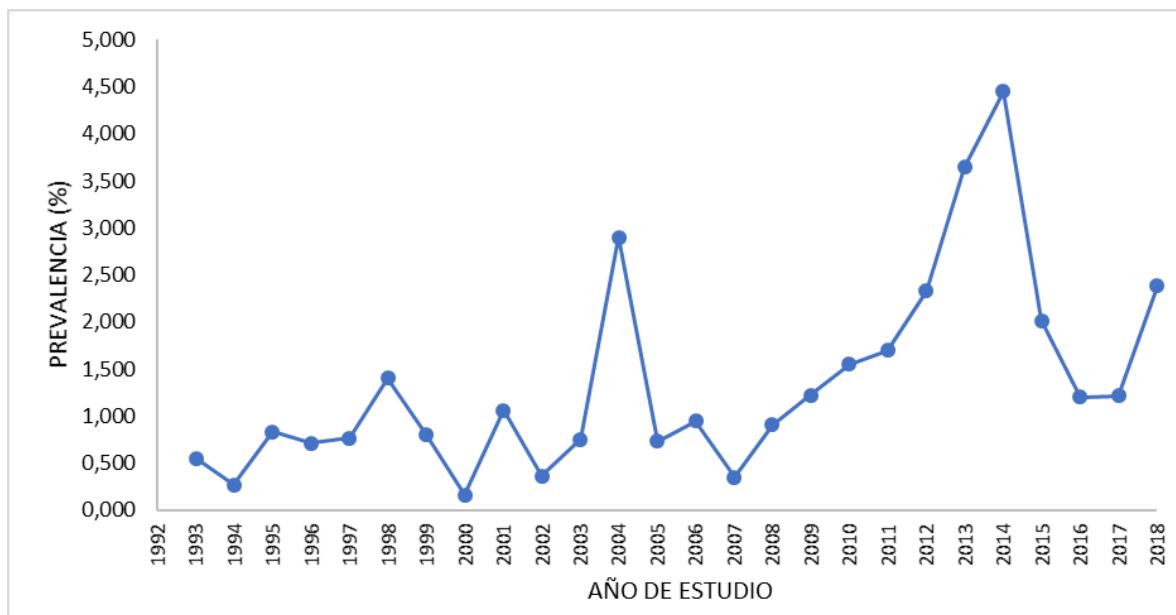
**Figura 11:** Pacientes Pediátricos según tipo de cariotipo por año.

En la población en estudio la evaluación de la prevalencia de anomalías cromosómicas en el periodo estudiado (1993-2018) evidencio que los años 2004, 2013 y 2014 presento una alta prevalencia con respecto a los demás años de estudio. En el total de 144082 pacientes pediátricos afiliados al IPS, se encontró que 168 presentaron alguna alteración cromosómica, lo que corresponde a una prevalencia de 1,166 por 1000 pacientes afiliados al IPS (Tabla 13 - Figura 12). En la Tabla 14 se observa la prevalencia por alteración cromosómica de los cinco más frecuentes, el Síndrome de Down con una prevalencia de 0,79 por 1000 pacientes pediátricos afiliados al IPS.

**Tabla 13:** Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Pediátricos por año. Años 1993-2018.

<b>Año</b>	<b>Pacientes Pediátricos afiliados al IPS</b>	<b>Pacientes con cariotipo patológico</b>	<b>Prevalencia por 1000 afiliados</b>
<b>1993</b>	7274	4	0,550
<b>1994</b>	7306	2	0,274
<b>1995</b>	7176	6	0,836
<b>1996</b>	7040	5	0,710
<b>1997</b>	6532	5	0,765
<b>1998</b>	6404	9	1,405
<b>1999</b>	6225	5	0,803
<b>2000</b>	6235	1	0,160
<b>2001</b>	5637	6	1,064
<b>2002</b>	5475	2	0,365
<b>2003</b>	5333	4	0,750
<b>2004</b>	5516	16	2,901
<b>2005</b>	5436	4	0,736
<b>2006</b>	5257	5	0,951
<b>2007</b>	11438	4	0,350
<b>2008</b>	6631	6	0,905
<b>2009</b>	4897	6	1,225
<b>2010</b>	5160	8	1,550
<b>2011</b>	4117	7	1,700
<b>2012</b>	4296	10	2,328
<b>2013</b>	3839	14	3,647
<b>2014</b>	3822	17	4,448
<b>2015</b>	3480	7	2,011
<b>2016</b>	3334	4	1,200
<b>2017</b>	3287	4	1,217
<b>2018</b>	2935	7	2,385
<b>Total</b>	<b>144082</b>	<b>168</b>	<b>1,166</b>





**Figura 12:** Prevalencia de Cariotipos Patológicos en Pacientes Pediátricos por año. Años 1993-2018.

**Tabla 14:** Prevalencia según alteraciones cromosómicas en Pacientes Pediátricos.

Tipo de Alteración Cromosómica	N	Prevalencia por 1000 pacientes afiliados al IPS
Trisomía 21	114	0,79
Polisomía Cromosoma Sexual	9	0,06
X Frágil	7	0,05
Inversión	7	0,05
Deleción	6	0,04
Otros*	25	0,17

Nota: la categoría Otros\* contemple las alteraciones cromosómicas Mosaico, Genitales Ambiguos, Trisomía 9, Síndrome de Turner, Síndrome Klinefelter, Cromosoma marcador, Translocación, Cromosoma derivado, Material adicional e Isocromosoma.

#### 4.4.3 PREVALENCIA DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN AMBOS PACIENTES: NEONATOS Y PEDIATRICOS. PERIODO 2009-2018

En la Tabla 15 se observa la prevalencia de cariotipos patológicos y por alteración cromosómica, incluyendo ambos grupos en estudio, pacientes Neonatos y Pediátricos en los años 2009-2018, teniendo una alta prevalencia el Síndrome de Down en todos los años. Y una prevalencia elevada en los años 2013, 2014 y 2018 de cariotipo patológicos, con respectos a los otros años.

**Tabla 15:** Prevalencia de cariotipo patológico y tipo de alteraciones cromosómicas en Pacientes Neonatos y Pediátricos. Años 2009-2018.

Año	Pacientes Neonatos y Pediátricos afiliados al IPS	Pacientes con cariotipo patológico	Prevalencia por 1000 afiliados	Tipo de alteración cromosómica	N	Prevalencia por 1000 afiliados
2009	10234	10	0,977	Trisomía 21	5	0,488
				Trisomía 18	2	0,195
				Polisomía cromosoma sexual	1	0,098
				Deleción	2	0,195
2010	10719	16	1,493	Trisomía 21	14	1,306
				Polisomía cromosoma sexual	2	0,187
2011	8557	16	1,87	Trisomía 21	14	1,636
				Mosaico	2	0,234
2012	8592	16	1,862	Trisomía 21	12	1,397
				Trisomía 18	1	0,116
				Polisomía cromosoma sexual	1	0,116
				XFrágil	1	0,116
				Material adicional	1	0,116

<b>Año</b>	<b>Pacientes Neonatos y Pediátricos afiliados al IPS</b>	<b>Pacientes con cariotipo patológico</b>	<b>Prevalencia por 1000 afiliados</b>	<b>Tipo de alteración cromosómica</b>	<b>N</b>	<b>Prevalencia por 1000 afiliados</b>
<b>2013</b>	8013	32	3,994	Trisomía 21	24	2,995
				Mosaico	3	0,374
				Deleción	1	0,125
				XFrágil	1	0,125
				Inversión	1	0,125
				Isocromosoma	1	0,125
				Síndrome de Turner	1	0,125
<b>2014</b>	8001	39	4,874	Trisomía 21	28	3,5
				Trisomía 18	5	0,625
				Trisomía 13	1	0,125
				Deleción	2	0,25
				Mosaico	1	0,125
				Genitales ambiguos	1	0,125
				Material adicional	1	0,125
<b>2015</b>	7254	12	1,654	Trisomía 21	8	1,103
				Trisomía 18	1	0,138
				Deleción	1	0,138
				XFrágil	1	0,138
				Material adicional	1	0,138
<b>2016</b>	6925	7	1,011	Trisomía 21	7	1,011
<b>2017</b>	6815	10	1,467	Trisomía 21	8	1,174
				XFrágil	1	0,147
				Translocación	1	0,147
<b>2018</b>	6092	19	3,119	Trisomía 21	10	1,641
				Trisomía 18	1	0,164
				Polisomía cromosoma sexual	1	0,164
				Cromosoma derivado	3	0,492
				Mosaico	2	0,328
				Inversión	1	0,164
				Deleción	1	0,164

## 5 DISCUSIÓN

De los 1643 pacientes analizados citogenéticamente, 60,80% presentaron cariotipo normal, 27,39% mostraron algún tipo de alteración cromosómica, entretanto 11,81% no fueron analizables por algún inconveniente en el crecimiento celular.

Estas fallas en el crecimiento pueden atribuirse a alguna causa intra-laboratorio, como puede ser calidad de los reactivos, fallas en las condiciones de trabajo, entre otras, no obstante, como algunas muestras son tomadas en otros centros de salud de la ciudad o de la región. También, en algunos casos, los insucesos pueden deberse a inconvenientes en la conservación del material a ser analizado (contaminación, exceso en el uso de anticoagulantes, muestras congeladas, demoras en el envío del material, etc.). Estos hechos afectan directamente la calidad de las muestras, impidiendo frecuentemente la proliferación celular y por lo tanto la obtención de células en división, la visualización de los cromosomas y la determinación del cariotipo.

Los pacientes **neonatos** afiliados al IPS analizados fueron 812, de los cuales 282 presentaron cariotipo patológico, se determinó la frecuencia de acuerdo al tipo de alteración cromosómica encontrada y se pudo comprobar que las alteraciones cromosómicas numéricas fueron las más frecuentes, presentándose en un 90,43% entretanto 9,57% correspondieron a las de tipo estructural.

Por otra parte, los pacientes **pediátricos** afiliados al IPS fueron 831, de éstos, 168 presentaron cariotipos patológicos, 79,76% correspondieron a alteraciones numéricas y 20,24% a alteraciones cromosómicas de tipo estructural.

Las frecuencias antes mencionadas se corresponden con las reportadas en otros estudios de características similares. En la Provincia de Córdoba (Argentina), Aiassa y Gorlat (2010), analizaron estadísticamente 103 cariotipos con anomalías cromosómicas, el 63,10% correspondió a alteraciones numéricas y el 24,27% a alteraciones estructurales<sup>37</sup>.

En Chile, Estay *et al*, (2007) evaluaron 534 análisis cromosómicos, la muestra incluyó a recién nacidos lactantes, preescolares y escolares, donde un 22,50% de

los exámenes mostraron alteraciones cromosómicas, de los cuales la mayoría correspondió a alteraciones cromosómicas numéricas<sup>42</sup>.

En Brasil, Vargas *et al*, (2019) realizaron un estudio donde identificaron las alteraciones cromosómicas en veintiséis años de análisis citogenético, hallándose cariotipos normales en 562 de los casos, 167 individuos evidenciaron alteraciones cromosómicas. Entre ellos, 110 presentaron alteraciones numéricas (65,86%), 41 demostraron modificaciones estructurales (24,55%) y 16 mostraron cambios cromosómicos tanto numéricos como estructurales (9,58%)<sup>43</sup>.

En los Estados Unidos Chai *et al*, (2019) analizaron datos retrospectivos de estudios de 10 años, donde registraron alteraciones cromosómicas numéricas en el 88% y alteraciones estructurales en el 12% en prenatales, y el 64% y el 36% de los pacientes pediátricos, respectivamente<sup>40</sup>.

La diferencia que se presenta en cantidad de pacientes con cariotipos normales y cariotipos patológicos, puede deberse al hecho de que los defectos congénitos forman un grupo heterogéneo de trastornos de origen prenatal que pueden ser debidos a la presencia de un solo gen defectuoso, a alteraciones cromosómicas, a una combinación de factores hereditarios, a teratógenos presentes en el medio ambiente o a carencias de micronutrientes.

Las alteraciones cromosómicas pueden ser las responsables de rasgos dismórficos y diversas malformaciones esqueléticas detectables fácilmente. Por este motivo se debe realizar un diagnóstico citogenético si estos rasgos están presentes, sobre todo si se acompañan de retraso mental<sup>53</sup>.

La eficacia de los servicios de atención y tratamiento de los defectos congénitos depende de la existencia de un conjunto de servicios clínicos y de diagnóstico especializados, en un sistema de atención primaria que esté en condiciones de utilizarlos, en definitiva, que se encuentre capacitado.

Es necesario un núcleo de especialistas en genética médica que, llegado el momento, se pueda ampliar para responder ante los requerimientos clínicos, se deberían complementar las prestaciones rutinarias de los laboratorios (hematología, microbiología y bioquímica) con servicios de diagnóstico citogenético y molecular.

Al analizar los datos obtenidos a partir de los estudios realizados a los pacientes neonatos incluidos en el presente estudios se desprende que 90,43% de los mismos presentaron alteraciones cromosómicas numéricas y desagregando ese porcentaje global se obtuvo la siguiente información:

- La trisomía 21 es la más frecuente con un porcentaje de 74,11%;
- La trisomía 18: 7,09%;
- El síndrome de Turner en mosaico: 2,48%;
- La trisomía 13 y el síndrome de Turner: 1,07% en cada una de ellas.

Por otro lado, la trisomía 21 en mosaico, genitales ambiguos y polisomías de cromosomas sexuales: 0,72% en cada una de ellas.

Las alteraciones cromosómicas que se observaron con menor frecuencia fueron trisomía 9, trisomía 9 en mosaico, trisomía 22, síndrome de Klinefelter, síndrome de Klinefelter en mosaico, poliploidía y trisomía 13 en mosaico: 0,34% en cada una de ellas.

Las frecuencias antes mencionadas, obtenidas en el Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH) se asemejan a las reportadas en otros estudios. En los Estados Unidos Chai *et al*, (2019) encontraron que las alteraciones cromosómicas numéricas observadas con mayor frecuencia fueron trisomía 21 (42,51%), trisomía 18 (15,36%), 45,X (8,8%) y trisomía 13 (4,12%)<sup>40</sup>.

En Brasil, Vargas *et al*, (2019) realizaron un estudio donde identificaron las alteraciones cromosómicas, observaron altas frecuencias de Síndromes de Turner y Síndrome de Edwards<sup>43</sup>.

En los pacientes pediátricos fueron detectados 168 cariotipos alterados entre los que el 79,76% correspondieron a alteraciones numéricas, las frecuencias observadas fueron las siguientes:

- La trisomía 21 presentó el mayor porcentaje: 67,86%;
- La polisomía de cromosomas sexuales: 5,36%;
- El síndrome de Turner en mosaico y genitales ambiguos: 1,78% en cada una de ellas;
- La trisomía 21 en mosaico: 1,19%.

Las alteraciones que se observaron con menor frecuencia fueron: trisomía 9, Síndrome de Turner y Síndrome de Klinefelter: 0,60% en cada una de ellas.

Según Chai *et al*, (2019) en los casos de pacientes pediátricos, las alteraciones cromosómicas numéricas observadas con mayor frecuencia fueron trisomía 21 (42,37%), 47,XXY (7,63%), 45,X (6,78%) y trisomía 18 (2,82%)<sup>40</sup>.

En la bibliografía consultada es posible constatar la coincidencia absoluta en relación al predominio de la trisomía 21, pero evidencia variaciones con respecto a las demás alteraciones, lo que puede atribuirse al hecho de que en el presente análisis se tomaron por separado las polisomías de cromosomas sexuales y los mosaicismos, con respecto a los cariotipos que mostraron constitución única.

En los pacientes neonatos con Trisomía 21, se reportaron en total 212 pacientes de los cuales 209 pacientes presentaron Trisomía 21 libre, 2 pacientes con Trisomía 21 en mosaico y 1 paciente con Trisomía 21 por translocación (46,XY,t(21;21)).

En los pacientes pediátricos con Trisomía 21, se reportaron en 117 pacientes de los cuales, 114 pacientes con Trisomía 21 libre, 2 pacientes con Trisomía 21 en mosaico y 1 pacientes con Trisomía 21 por translocación (47,XY,t(13;21)).

Estos datos son comparables a los reportados por otros estudios como Estay *et al*, (2007), en el cual 95% de trisomía 21 se debe a trisomía completa libre y el 5% restante se debe a mosaicismo o a algún reordenamiento estructural que conduce a una trisomía parcial<sup>40,41,43</sup>.

Aunque la trisomía 21 sea fácilmente reconocible, es imprescindible realizar el estudio cromosómico a todos los pacientes que al momento del nacimiento presentan el fenotipo característico 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.

La ocurrencia de síndrome de Down por translocación entre cromosomas de los grupos G-G o G-D, refuerza la importancia de estudiar todo paciente portador de signos clínicos compatibles con Síndrome de Down, ya que además de confirmar

la alteración cromosómica, permite detectar translocaciones que pueden ser heredadas.

Además, como debe actuar el equipo de salud, es fundamental informar y educar a los padres y familiares en la imprescindible aplicación de estimulación temprana.

Los pacientes con trisomía 21 tienen una sobrevida de alrededor de 60 años en países desarrollados, por lo que es importante que la estimulación temprana se inicie lo más pronto posible, comenzando a partir de los 40 días de vida aproximadamente.

Con respecto a las alteraciones que afectan a los cromosomas sexuales, como se mostró más arriba, se reportaron en los pacientes neonatos el síndrome de Turner en mosaico 2,48%, síndrome de Turner 1,07%, polisomías de cromosomas sexuales 0,72%, síndrome de Klinefelter y síndrome de Klinefelter en mosaico 0,35%.

En los pacientes pediátricos la polisomía de cromosoma sexual 5,36%, síndrome de Turner en mosaico 1,78%, mientras que ocurrieron en menor frecuencia Síndrome de Turner y Síndrome de Klinefelter 0,60%. Esto es semejante a lo reportado en la bibliografía ya que el síndrome de Turner se encuentra en mayor frecuencia.

En el estudio realizado por Estay *et al*, (2007) el 12,5% de las alteraciones afectan a los cromosomas sexuales. De ellos, en aquél estudio se mencionan once casos que presentaron diferentes formas de monosomía X (síndrome de Turner). Hubo tres casos relacionados con síndrome de Klinefelter (dos con cariotipo 47,XXY y uno con cariotipo 49,XXXXY) y un caso con cariotipo 47,XYY<sup>42</sup>.

De acuerdo a lo que comúnmente se considera hoy en el ámbito de la citogenética humana, ocurre alrededor de un 7% de casos de Síndrome de Turner en los cuales puede ocurrir mosaicismo con una línea celular portadora de cromosoma Y completo o que un fragmento del mismo. Estos casos deben ser especialmente considerados, porque corren el riesgo de desarrollar un



gonadoblastoma en sus gónadas vestigiales y es necesario realizar una cuidadosa vigilancia por la posible aparición de signos de virilización<sup>1</sup>.

En el presente estudio entre los 7 pacientes neonatos que presentaron monosomía X, hubo 4 casos con cariotipos 45,X/46,XY, 45,X/46,X,+mar, 45,X/47,XY,+mar/46,XY y 45,X/47,XXY.

Entre los pacientes pediátricos, de los 3 casos detectados, dos presentaron cariotipo 45,X/46,XY.

El 9,57% de los pacientes neonatos presentaron alteraciones cromosómicas estructurales, los cromosomas marcadores y sitios frágiles son los de mayor frecuencia: 1,77%; seguidos por las deleciones, inversiones y translocaciones que muestran un porcentaje parecido: 1,42%. En menor porcentaje se evidenciaron cromosomas derivados: 1,07% y material adicional e isocromosomas en solamente el 0,35% de los casos, también estos datos concuerdan en líneas generales con la literatura disponible.

Respecto a las alteraciones cromosómicas estructurales en pacientes pediátricos, fueron halladas en 20,24% y entre éstos, las inversiones y sitios frágiles son las que se encuentran en mayor frecuencia: 4,16%; seguida por las deleciones: 3,57% y los cromosomas marcadores: 2,98%. Entretanto, las translocaciones representan un 2,38% del total.

Tal como se mencionó anteriormente, el menor porcentaje se evidenció en cromosomas derivados y material adicional de origen desconocido: 1,19%; e isocromosomas: 0,60%.

Esto no concuerda con lo publicado por Vargas *et al*, (2019) quienes realizaron un estudio estadístico basado en veintiséis años de análisis citogenético e identificaron las anomalías cromosómicas más relevantes en el Norte de Rio Grande do Sul (Brasil). En el mencionado estudio, entre las alteraciones estructurales, se reportaron con mayor frecuencia las deleciones y translocaciones, las que representan el 13,17%, entretanto el 11,37% de los casos estuvieron representados por sitios frágiles, isocromosomas, inversiones y duplicaciones cromosómicas<sup>43</sup>.

En la Argentina, en la provincia de Córdoba, Aiassa y Gorlat (2010) estudiaron 103 pacientes con cariotipos alterados, entre las alteraciones cromosómicas estructurales observadas, 44% fueron deleciones, en tanto ocurrieron con menor frecuencia inversiones, translocaciones y cromosomas marcadores. En el 12,62% restante observaron fragilidad del cromosoma X y reversión del sexo<sup>37</sup>.

Las variantes polimórficas no se incluyeron dentro de los cariotipos patológicos, ya que varios estudios no consideran que tienen efecto en el fenotipo, aunque 19 pacientes del presente estudio presentaron fenotipos alterados y variaciones polimórficas relacionadas con bandas heterocromáticas. Estos resultados podrían sugerir que la presencia de heteromorfismos supone un riesgo de aparición de algunas alteraciones fenotípicas o de otro tipo, sin embargo, estos datos no pueden ser corroborados por otros estudios.

Los Síndromes de Wolf-Hirschhorn y Cri Du Chat no fueron detectados en este estudio, lo que podría atribuirse a su baja prevalencia (1 de cada 50000 recién nacidos padecen estos síndromes)<sup>1,33,34</sup>, que los coloca entre las enfermedades denominadas “raras”.

Al analizar el número de pacientes neonatos por año se pudo constatar que en los periodos 1994 al 1999 y 2014 fueron remitidos al laboratorio una mayor cantidad de pacientes con respecto a otros años. En cuanto, a las alteraciones cromosómicas detectadas en el LACyGH año a año, se observó que el período en que se detectó el mayor número de alteraciones cromosómicas fue el comprendido entre los años 1994-1999, también en los años 2013, 2014 y 2018.

En los pacientes pediátricos el período en los que hubo mayor número de pacientes fue en el año 1998, entre los años 2004-2008, 2010-2015 y 2018.

En cuanto al número de alteraciones cromosómicas diagnosticadas, en los años 1998, 2004, 2012 y 2014 se observó la mayor cantidad de casos patológicos.

En referencia a las diferencias en el número de pacientes que ingresaron al laboratorio, se pudo deber a que partir de 1991, año en que se hizo efectivo el Convenio entre la Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales y

el Instituto de Previsión Social, comenzó la prestación de servicios a los afiliados a la Obra Social Provincial y a pacientes hospitalarios de la Provincia de Misiones y de toda la región.

Progresivamente se fueron incorporando prestaciones, inclusive estudios moleculares, mejoras en infraestructura y equipamientos que hicieron que el Laboratorio de Citogenética y Genética Humana se constituya en pionero en toda la región, después en los años siguientes hubo alternativamente aumento y disminución del número de pacientes hecho que se puede atribuir a la creación de otros centros de citogenética públicos y privados. Además, los vaivenes económicos del país han sido y aún hoy son causa de la escasez o directamente falta de reactivos e insumos.

En la evaluación de la prevalencia de alteraciones cromosómicas año a año en los pacientes neonatos, se evidenció entre los años 1994-1999, 2013, 2014 y 2018 una alta prevalencia, en comparación del resto de los años.

Del total de 154825 pacientes neonatos afiliados al IPS, una fracción, descrita en los capítulos Materiales y Métodos y analizada en Resultados, respectivamente, se encontró que 282 presentaron alguna alteración cromosómica, lo que correspondió a una prevalencia de 1,821 por 1000 pacientes afiliados al IPS.

Mientras que en los pacientes pediátricos se evidenció que los años 2004, 2013 y 2014 ocurrió una alta prevalencia con respecto a los demás años de estudio.

Sobre el total de 144082 pacientes pediátricos afiliados al IPS, se encontró que 168 presentaron alguna alteración cromosómica, lo que correspondió a una prevalencia de 1,166 por 1000 pacientes afiliados al IPS.

La bibliografía consultada demuestra que la prevalencia de enfermedades genéticas (cromosómicas) es 1,8/1000<sup>54</sup>. Según el RENAC en los reportes del año 2019, la prevalencia de las cromosomopatías en Misiones es de 24,33 por 10.000 recién nacidos<sup>51</sup>.

En este trabajo se calculó la prevalencia de las cinco alteraciones cromosómicas más frecuentes, donde el síndrome de Down ocupa el primer lugar, determinándose una prevalencia de 1,35 por 1000 pacientes neonatos y 0,79 por 1000 en pacientes pediátricos afiliados al IPS.

En la bibliografía consultada alrededor de 1 de cada 700 niños nace con síndrome de Down<sup>1, 14, 23</sup>. Según el reporte anual del RENAC 2019, registrados en el año 2018 el Síndrome de Down presentó una prevalencia de 22,12 por 10000 nacidos en Misiones. Por otra parte, las cromosomopatías más frecuentemente asociadas a anomalías congénitas en Argentina, fueron la trisomía 21 con una prevalencia 18,05 por 10.000, la trisomía 18 con una prevalencia 1,62 por 10.000 y finalmente la trisomía 13, con una prevalencia 0,72 por 10.000<sup>51</sup>.

Además, se calculó la prevalencia para el total de las dos poblaciones de estudio (pacientes neonatos y pediátricos), en el periodo 2009-2018. Si bien las diferencias no fueron significativas, las prevalencias de cromosomopatías y trisomía 21 calculados en este trabajo presentaron valores menores que aquellos presentados por el RENAC. Esto puede deberse a la diferencia del número de pacientes analizados en ambos estudios, debido a que en los análisis presentados por el RENAC se tuvo en cuenta un mayor número de pacientes. Obteniéndose valores más elevados en el presente estudio solo en los años 2013 y 2014<sup>44-51</sup>.

El Laboratorio de Citogenética y Genética Humana cuenta con escasa información de la historia clínica de buena parte de los pacientes que llegan a la consulta o al estudio, esto se debe a que en ciertos casos llegan directamente las muestras, en otros casos la precariedad socio-educativa de los padres o del progenitor que acompaña a los niños o porta las muestras hace prácticamente imposible recabar correctamente los datos ya que no pueden dar precisiones, quedando la información incompleta o inclusive incorrecta. En muchos casos las muestras llegan sin detallar correctamente la información general del paciente por lo que hay casos en que los resultados ni siquiera se retiran del Laboratorio.

Existen situaciones en que los datos registrados son más detallados, sexo, edad, procedencia, motivo de consulta, diagnóstico clínico presuntivo, posible

conexión con enfermedad de origen genético o cromosómico, los mismos son valiosos al momento de pesquisar la alteración cromosómica asociada a una determinada patología y así poder brindar un mejor asesoramiento genético, así como para recabar datos fundamentales para realizar estudios epidemiológicos.

Las cromosomopatías son causa frecuente de las pérdidas embrionarias tempranas, así como de los nacimientos de niños con múltiples anomalías morfológicas, del desarrollo, psicósomáticas, entre otras, que requieren atención neonatológica-pediátrica rápida, con la participación de todo el equipo médico de primer contacto y especialistas del sistema de salud.

En caso de existir la sospecha alguna afección originada por una alteración cromosómica, tanto en número como en estructura, los protocolos indican que los pacientes deben ser enviados al médico especialista en Genética para la evaluación clínica, identificación de las herramientas diagnósticas más útiles, coordinación en el abordaje y seguimiento del paciente, así como para el asesoramiento genético integral en los padres brindando una mejor calidad de vida para el paciente y la familia.

Dicho esto, claramente se pone en evidencia que la aparente falta de coherencia entre las estadísticas generales publicadas en la bibliografía y las obtenidas directamente de la práctica, como en el presente estudio, se puede atribuir a la escasez de médicos especialistas en Genética, a subregistros tanto en nacimientos y defunciones de neonatos, lactantes y niños de edad temprana, sin actuación directa y continuada del equipo de salud.

No obstante, esta salvedad, el presente es el primer estudio que reporta datos cromosómicos en una subpoblación bien delimitada de la Provincia de Misiones y se constituye en el parámetro a partir del cual podrán realizarse análisis comparativos con datos recabados por otros centros de diagnóstico públicos y privados.

## 6 CONCLUSIONES

- ✓ Existe una prevalencia de 1,821 por 1000 pacientes neonatos afiliados al IPS y de 1,166 por 1000 pacientes pediátricos afiliados al IPS de alteraciones cromosómicas en los 25 años de estudio, lo que enfatiza la necesidad de realizar estudios citogenéticos (cariotípicos) en los recién nacidos en los que los neonatólogos detecten malformaciones congénitas u otro tipo de signos clínicos, por pequeños que ellos sean.
- ✓ De los 282 cariotipos patológicos en Neonatos, 255 pacientes (90,43%), presentaron alteraciones numéricas entretanto en 27 casos (9,57%) se detectaron alteraciones cromosómicas de tipo estructural. De los 168 cariotipos patológicos determinados en pacientes Pediátricos, 134 (79,76%), presentaron alteraciones numéricas y 34 pacientes (20,24%) fueron portadores de alteraciones cromosómicas de tipo estructural.
- ✓ Existe una alta frecuencia de síndrome de Down en los recién nacidos y en pacientes Pediátricos del Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH).
- ✓ De entre las muestras con alteraciones cromosómicas estructurales de neonatos, los cromosomas marcadores y sitios frágiles son las que se presentan con mayor frecuencia (1,77%). Ya en el caso de pacientes Pediátricos, las inversiones y sitios frágiles son las de mayor ocurrencia (4,16%).
- ✓ Es fundamental que mediante estudio cariotípico se pueda identificar qué tipo de alteración presentan los pacientes que llegan al Laboratorio, sean alteraciones en número o en estructura, de uno o más cromosomas del

complemento, ya que de esto depende el correcto diagnóstico y eventualmente pronóstico y evolución de la enfermedad cromosómica detectada. Para brindar un adecuado asesoramiento genético a los pacientes y a la familia.

## 7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Solari JA. Cariotipo humano y cromosomopatías. *Genética Humana: fundamentos y aplicaciones en Medicina*. 4a ed. Buenos Aires: Médica Panamerica 2011; Cap. 12 p. 289-91, 17 p. 423-46.
- 2- Torres, E. Ventajas y limitaciones de la citogenética en la medicina actual. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud* 2018; 16(2):93-8.
- 3- Tjio HJ, Levan A. The chromosome numbers of man. *J. Hered.* 1956; 42:1-6.
- 4- Ford CE, Hamerton JL. The chromosome of man. *Nature* 1956; 178:1020-3.
- 5- Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1959; 248(11):1721-2.
- 6- Down, JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. *Ment Retard.* 1866; 3-259-62.
- 7- Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 1959; 183:302-3.
- 8- Ford CE, Miller OJ, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A sex chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet.* 1959; 1:711-3.
- 9- Patau K, Smith DW, Therman E, Inliorn SL, Wagner HP. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet.* 1960; 1:790-3.
- 10-Denver Conference. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. *Lancet.* 1960; 1:1063-5.



- 11-Mitelman F. An international System for Human Cytogenetic Nomenclature. Report of standing committee on human cytogenetic nomenclature. S. Karger; Basel 1995;1-114.
- 12-Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Roeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de deletion partielle du bras court d'un chromosome 5. C R Hebd Seances Acad Sci. 1963; 257:3098-102.
- 13-Caspersson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonsson E, *et al.* Chemical differentiation along metaphase chromosomes. Exp Cell Res 1970; 49:219-22.
- 14-Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson. Genética en Medicina. 7a ed. España: Elsevier Masson 2008; Cap 5:59-88.
- 15-An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. MacGowan J, Simons A, Schmid M, (eds). Cytogenet Genome Res 2016;149:1-140.
- 16-Seabright M. A rapid technique for human chromosomes. Lancet. 1971; 971-2.
- 17-Sumner AT. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. Exp Cell Res. 1972; 75(1): 304-6.
- 18-Matsui SI, Sasaki M. Differential staining of nucleolus organizers in mammalian chromosomes. Nature 1973; 246:148-50.
- 19-Howell WM, Black DA. Controlled silver-staining of nucleolus organizer regions with a protective colloidal developer: a 1-step method. Experientia 1980;36(8):1014-5.

- 20- Arroyo C. Clasificación de las alteraciones genéticas. *Pediatr Integral* 2006; 10(8):543-54.
- 21-Soriano-Torres M, Morales Rodríguez E, Rojas Betancourt I, Méndez Rosado LA. Variantes de la heterocromatina y la eucromatina en el diagnóstico prenatal citogenético. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2014; 40(1):79-88.
- 22-Kowalczyk M, Srebniak M y Tomaszewska, A. Chromosome abnormalities without phenotypic consequences. *J Appl Genet.* 2007;48(2):157–66.
- 23-Mazurek D, Wyka J. Down Syndrome – Genetic and Nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3):189-94.
- 24-Coppede F. Risk factors for Down síndrome. *Arch Toxicol.* 2016; 90(12):2917-29.
- 25-Saldarriega W, Rengifo-Miranda H, Ramirez-Cheyne J. Síndrome de trisomía 18. Reporte de un caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(2):129-36.
- 26-Springett AL, Morris JK. Antenatal detection of Edwards (Trisomy 18) and Patau (Trisomy 13) syndrome: England and Wales 2005–2012. *J Med Screen.* 2014;21(3):113–9.
- 27-Garcia-Acero M, Moreno-Niño O, Suarez-Obando F, Molina M, Manotas MC, Prieto JC, *et al.* Disorders of sex development: Genetic characterization of a patient cohort. *Mol Med Rep.* 2019;21(1):97-106.
- 28-Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, Aráujo-Solís1 MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Rev Mex Pediatr.* 2017;84(1):30-9.

- 29-Andrade JGR, Fabbri-Scallet H, P. dos Santos AP, Cools M, Werner R, Hiort O, *et al.* Clinical Findings and Follow-Up of 46,XY and 45,X/46,XY Testicular Dysgenesis. *Sex Dev.* 2019;13(4):171-7.
- 30-Elkarhat Z, Belkady B, Charoute H, Zarouf L, Razoki L, Aboulfaraj J, *et al.* Cytogenetic profile of patients with clinical spectrum of ambiguous genitalia, amenorrhea, and Turner phenotype: A 21-year single-center experience. *Am J Med Genet A.* 2019;179(8):1516-24.
- 31-Stambough K, Magistrado L, Perez Milicua G. Evaluation of ambiguous genitalia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(5):303-8.
- 32-Gravholt CH, Viuff MH, Brun S, Stochholm K, Andersen NH. Turner syndrome: mechanisms and management. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):601-14.
- 33-Rodríguez-Caballero A, Torres-Lagares D, Rodríguez-Pérez A, Serrara-Figallo MA, Hernandez-Guisado JM, Machuca-Portillo G. Cri du chat síndrome: A critical review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2010;15(3):473-8.
- 34-Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-hirschhorn syndrome: A review and update. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(3):216-23.
- 35-Winarni TI, Utari A, Mundhofir FEP, Hagerman RJ and Faradz SMH. Fragile X syndrome: clinical, cytogenetic and molecular screening among autism spectrum disorder children in Indonesia. *Clin Genet.* 2013;84(6):577-80.
- 36-Organización Mundial de la Salud. Anomalías Congénitas. 2020. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies> .

- 37-Aiassa D, Gorlat N. Prevalencia de anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la Ciudad de Río Cuarto. *Rev Exp Méd.* 2010;28(1):5-16.
- 38-Szczaluba K, Smigiel R. Novel Cytogenetic and Molecular Techniques in the Diagnosis of Congenital Anomalies in Newborns. *Dev Period Med.* 2015;19(4):432–40.
- 39-Morales C, Margarit E, Soler A, Sánchez A, Carrió A, Queralt R, et al. Diagnóstico citogenético posnatal en España: Análisis, evolución y evaluación de resultados en una década. *Med Clin (Barc).* 2007;129(17):664–8.
- 40-Chai H, Diadamo A, Grommisch B, Xu F, Zhou Q, Wen J, *et al.* A Retrospective Analysis of 10-Year Data Assessed the Diagnostic Accuracy and Efficacy of Cytogenomic Abnormalities in Current Prenatal and Pediatric Settings. *Front Genet.* 2019;10:1162.
- 41-Aguinaga M, Llano I, Báez R, Hernández C, Castro J, Razo G, *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(2):94-105.
- 42-Estay A, Parra R, Benítez H. Alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica. *Rev Chil Pediatr* 2007;78(4):363-8.
- 43-Vargas JE, Vanini J, Forcellini S, Zoehler B, Tamayo-Uria I, Busin CS. The most relevant chromosomal abnormalities in the north of rio Grande do Sul, Brazil: twenty-six years of cytogenetic analysis. *Ann Hum Biol.* 2019;46(1):88-91.

- 44-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2012 con datos de los años 2009 a 2011. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2012.
- 45-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2013. Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas en recién nacidos, registradas durante 2012 en la República Argentina. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2013.
- 46-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2014. Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas en recién nacidos, registradas durante 2013 en la República Argentina. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2014.
- 47-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2015. Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas en recién nacidos, registradas durante 2014 en la República Argentina. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2015.
- 48-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2016. Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas en recién nacidos, registradas durante 2015 en la República Argentina. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2016.
- 49-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2017. Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas en recién nacidos, registradas durante 2016 en la República Argentina. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2017.

- 50-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2018. Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas en recién nacidos, registradas durante 2017 en la República Argentina. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2018.
- 51-Argentina. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. Secretaria de Gobierno de Salud. Reporte anual 2019. Análisis Epidemiológico sobre las Anomalías Congénitas en recién nacidos, registradas durante 2018 en la República Argentina. Argentina: Red Nacional de Anomalías Congénitas; 2019.
- 52-Villa Romero AR, Moreno Altamirano L, García de la Torre G. Epidemiología y Estadística en Salud Pública. Capítulo 3: Epidemiometría: medición de la frecuencia, la fuerza de asociación y el impacto potencial. Mc Graw-Hill; 2011.p.43-6.
- 53-Galán Gómez E. Indicaciones del Estudio Genético. Asociación Española de Pediatría 2010;1:18-23.
- 54-Arribere R, Coco R. Nacer bien: consideraciones científicas éticas y legales del inicio de la vida. Buenos Aires: Tiempo. 2005.