



Facultad de Medicina



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas encontradas por citogenética con técnica de bandas GTG realizados en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 29 años (1986-2015).

TESIS

Que para obtener el título de especialidad en Genética Médica

PRESENTA:

Eduardo Esparza García

TUTORES:

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Alan Cárdenas Conejo

Instituto Mexicano del Seguro Social



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **Contactos**

### **Alumno:**

Dr. Eduardo Esparza García

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP 06720.

México D.F. Teléfono: 56 27 69 00 Extensión: 22281.

Correo electrónico: [centrodelcosmos@gmail.com](mailto:centrodelcosmos@gmail.com)

### **Tutores:**

Dr. Alan Cárdenas Conejo

Especialista en Genética Médica. Departamento de genética médica. UMAE hospital de  
Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc., CP

06720. México D.F. Teléfono: 56 27 69 00 Extensión. 22281.

Correo electrónico: [alacardenasconejo@hotmail.com](mailto:alacardenasconejo@hotmail.com)

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel.

Especialista en Genética Médica. Departamento de genética médica. UMAE hospital de  
Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc., CP

06720. México D.F. Teléfono: 56 27 69 00 Extensión. 22281.

Correo electrónico: [juan.huicochea@imss.gob.mx](mailto:juan.huicochea@imss.gob.mx)

## ÍNDICE:

	Página
1.- Introducción	4
2.- Antecedentes	14
3. Justificación	20
4. Planteamiento del problema	21
5. Hipótesis	22
6. Objetivos	22
7. Metodología	23
8.- Resultados	28
9.- Discusión	35
10.- Conclusión	44
11. Apéndices	46
12. Bibliografía	51

# 1.- Introducción

El genoma eucarionte está conformado por complejos de proteína/DNA llamados cromosomas. Los cromosomas tienen dos funciones principales: asegurar que el DNA sea segregado de manera equitativa a cada núcleo hijo durante la división celular y la de asegurar que la integridad del genoma sea mantenida y es adecuadamente replicada durante cada ciclo celular. Los extremos de un cromosoma son cubiertos por los telómeros, la constricción primaria marca la posición del centrómero, esta estructura divide al cromosoma en brazo cortos o “p” y brazo largo “q”. [1] Las aberraciones cromosómicas se definen como anomalías en el número o estructura de los cromosomas. [2] Se ha establecido que las aberraciones cromosómicas contribuyen significativamente al origen de algunas enfermedades genéticas caracterizadas por múltiples anomalías morfológicas congénitas, también pueden ocasionar pérdidas gestacionales recurrentes, infertilidad, trastornos del desarrollo sexual, discapacidad intelectual e incluso son responsables de la modificación del curso clínico de procesos neoplásicos.

Las aberraciones cromosómicas entonces pueden ser clasificadas como numéricas o estructurales e involucrar más de un cromosoma.

## **Clasificación:**

### **Alteraciones numéricas**

El complemento cromosómico normal en el humano consiste en 46 cromosomas (diploide) que es el doble del set haploide o el complemento en el gameto de 23 cromosomas, 22 pares de autosomas y los cromosoma sexuales XX y XY. Las

anomalías numéricas son causadas por un aumento o disminución en el número esperado cromosomas del complemento diploide del ser humano.

Las alteraciones numéricas se dividen en:

Euploidia: Múltiplo exacto del número haploide ( $n$ ) de cromosomas. Ejemplo: Triploidía (69 cromosomas).

Aneuploidía: Se refiere a la ausencia o presencia de una o más copias de un cromosoma (polisomía). Estas pueden ser trisomías cuando existe un cromosoma extra, monosomías cuando hay un cromosoma faltante. Ejemplos: Síndrome de Down el cual cursa trisomía 21 ( $47,XY,+21$  o  $47,XX,+21$ ) o síndrome de Turner debido a la monosomía del X ( $45,X$ ). [3]

Existen casos llamados doble o triples aneuploidías o la existencia de dos o más aneuploidías en el mismo individuo. [4]

### **Alteraciones estructurales**

Las alteraciones estructurales son cambios que modifican la morfología de un cromosoma, esta misma se basa en la localización del centrómero el cual divide el cromosoma en brazo corto "p" y brazo largo "q". El centrómero es esencial para la correcta segregación de los cromosomas. La replicación de DNA antes de la división celular asegura que cada cromosoma esté compuesto de dos cromátidas hermanas las cuales se mantienen unidas por el centrómero, aunque pueden existir alteraciones en el número de centrómeros, ejemplo, un cromosoma dicéntrico (dos centrómeros) y un acéntrico (ninguno).

Los cromosomas son examinados mediante cariotipo en células en metafase, donde las cromátidas hermanas aparecen fusionadas como resultado de un método de tinción el cual produce un patrón de bandas esencial para la identificación de los cromosomas.

Cada banda y sub-banda tiene una designación que identifica el cromosoma, brazo, región y número específico según lo publicado en el *International Standardized Chromosomal Nomenclature* (ISCN).

Las alteraciones estructurales implican modificaciones de material hereditario a través del fenómeno ruptura-reunión, que puede suceder dentro de un cromosoma o entre dos o más cromosomas diferentes, resultando en complementos balanceados o no balanceados. Las alteraciones estructurales están balanceadas si no hay cambio en la cantidad de material cromosómico, o no balanceadas si hay una ganancia (trisomía parcial) o pérdida (monosomía parcial) del material cromosómico. [3]

Las alteraciones estructurales pueden ser transmitidas por un progenitor portador u ocurrir de *ново*.

Las alteraciones estructurales pueden dividirse en:

a) Deleciones

Anormalidad donde una región cromosómica se encuentra perdida o se han eliminado uno o más nucleótidos. Las deleciones pueden ocurrir por una ruptura simple, provocando una deleción terminal con pérdida subsecuente de la región distal de un brazo del cromosoma, ejemplo: Síndrome de deleción 5p (cri-du-chat). Cuando dos o más rupturas ocurren en el mismo brazo de un cromosoma son deleciones intersticiales las cuales se originan por la pérdida de cromatina entre las dos rupturas con una posterior unión de los segmentos restantes, ejemplo: Síndrome WAGR (deleción 11p13)

Cromosomas en anillo.-

Un cromosoma en anillo se origina por dos deleciones terminales. Hay una ruptura tanto en el brazo largo como en el brazo corto con la consecuente fusión de los brazos y pérdida de sus segmentos terminales. Los cromosomas en anillo representan una forma

de delección terminal con la característica de ser desde el punto de vista mitótico inestable debido a problemas mecánicos durante la replicación. Ejemplo: Síndrome de Turner con un anillo del cromosoma X: fórmula  $46,X,r(X)$ .

#### b) Duplicaciones

Las duplicaciones son reordenamientos que producen una trisomía parcial. Son el resultado de una recombinación homóloga no alélica (recombinación entre dos cromosomas de un mismo par la cual se realiza en regiones con alta homología que se encuentran en diferente locus) y que también puede causar una delección intersticial por el mismo mecanismo. Las duplicaciones segmentarias pueden ser orientadas de dos formas: directas o invertidas. Las duplicaciones directas mantienen el mismo orden de bandas cromosómicas y las invertidas exhiben un patrón de bandas con una rotación de  $180^\circ$ .

#### c) Translocaciones

Las translocaciones involucran rupturas en dos cromosomas diferentes con un intercambio de segmentos. Existen 2 tipos principales de translocaciones:

Translocación recíproca: Caracterizada por un intercambio de cromatina entre dos cromosomas diferentes. En cada cromosoma ocurre una ruptura simple y los segmentos son intercambiados sin pérdida visible de material. El portador de una translocación recíproca generalmente no tiene alteraciones en el fenotipo pero puede presentar alteraciones en la reproducción como infertilidad, pérdidas gestacionales o descendencia con alteraciones cromosómicas no balanceadas.

Translocación robertsoniana: Son un tipo particular de translocaciones que ocurren entre cromosomas acrocéntricos (cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22). Se originan por la fusión central de los brazos largos y pérdida de los brazos cortos. La formación de una

translocación robertsoniana de hecho puede ocurrir como resultado de rupturas en el brazo corto, brazo largo o dentro del centrómero que forman un producto de fusión. Dependiendo de la posición de las rupturas y del intercambio de los segmentos de cromatina, el resultado del cromosoma derivativo puede ser tanto monocéntrico como dicéntrico. Las translocaciones robertsonianas formadas por dos brazos largos pueden ser resultado del intercambio entre dos cromátidas hermanas o entre dos cromosomas homólogos. Una división transversal del centrómero puede originar un cromosoma de brazos idénticos (isocromosoma). Los pacientes portadores de una translocación robertsoniana pueden tener descendencia con alteraciones fenotípicas secundarias a una anomalía estructural.

Translocaciones autosoma-gonosoma: Hay consideraciones especiales cuando una translocación involucra al cromosoma X y un autosoma. Las portadoras de este arreglo cromosómico pueden ser fértiles o mostrar cierto grado de disgenesia gonadal o falla ovárica prematura y la presentación clínica depende del punto de ruptura.

#### d) Inversiones

Las inversiones se forman de la misma manera que las translocaciones excepto porque las rupturas ocurren dentro del mismo cromosoma y el segmento resultante gira 180° para unirse con los extremos de las rupturas pero en sentido inverso. Se han descrito dos tipos de inversiones.

Inversión pericéntrica: En estas inversiones ocurre una ruptura en cada brazo de un cromosoma y el centrómero es incluido dentro del segmento invertido. Esto provoca un cambio en el patrón de las bandas así como en la forma del cromosoma debido a la posición del centrómero.

Inversión paracéntrica: Es formada cuando ambas rupturas ocurren dentro del mismo brazo y por lo tanto el centrómero no se encuentra incluido dentro del segmento invertido. Esto altera el patrón de bandas pero no la forma del cromosoma.

Los portadores de inversiones generalmente no presentan manifestaciones fenotípicas hasta que, durante la etapa reproductiva por alteraciones en la recombinación, se presentan pérdidas gestacionales o productos con malformaciones múltiples. [5]

Algunas inversiones son consideradas polimorfismos los cuales son definidos como variaciones en regiones cromosómicas específicas sin impacto en el fenotipo.

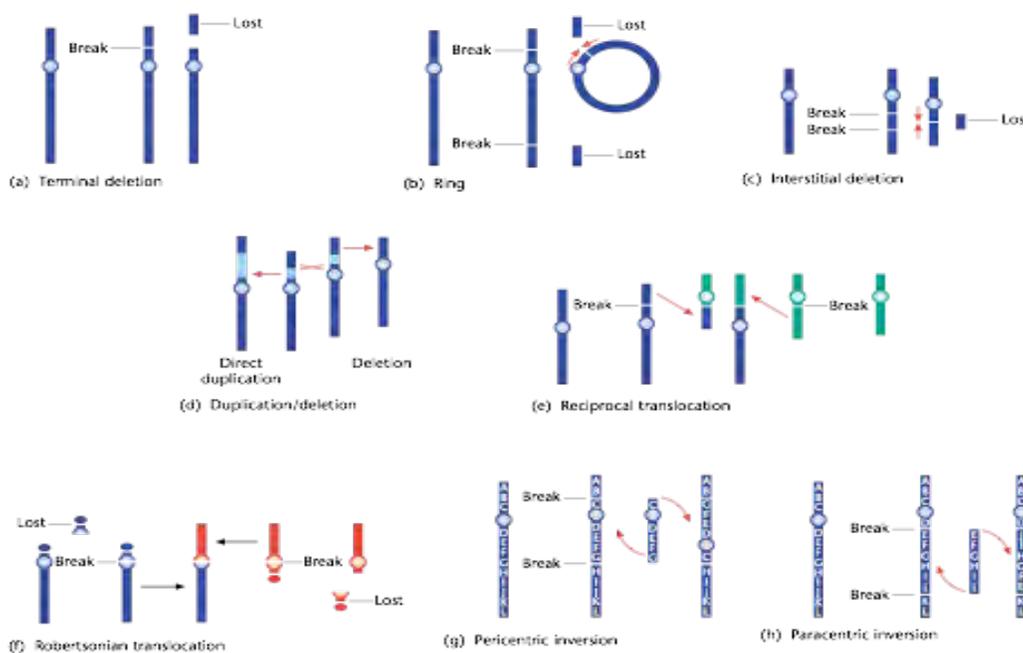


Figura 1.- Mecanismos de origen de los arreglos cromosómicos estructurales. [6]

Las aberraciones cromosómicas pueden encontrarse en mosaico. El mosaicismo cromosómico es definido como la presencia de dos o más complementos cromosómicos en un mismo individuo que se desarrollan de un mismo cigoto. Puede

haber tanto mosaicismo de alteraciones numéricas como estructurales, de cromosomas sexuales y/o de autosomas. Además existe el quimerismo que es la presencia de dos o más complementos cromosómicos por la fusión de dos cigotos diferentes. Se puede sospechar de quimerismo con las líneas 46,XX y 46,XY en un mismo individuo. [7]

Otra clasificación de las aberraciones cromosómicas son dependiendo del tipo de cromosoma afectado. Autosómicas cuando se afectan los autosomas y de cromosomas sexuales cuando afectan los cromosomas X o Y. Las aberraciones de cromosomas sexuales incluyen los Trastornos del desarrollo sexual (TDS) causados por alteraciones estructurales o monogénicas los cuales pueden resultar en TDS 46,XX un TDS 46,XY. [8]

Además las alteraciones cromosómicas pueden ser constitucionales y adquiridas. Las constitucionales las cuales se encuentran presentes en casi todos los tejidos y se encuentran presentes en etapas tempranas de la embriogénesis. Las adquiridas las cuales se desarrollan en células somáticas y no corresponden al complemento constitucional del individuo. [9]

Además las alteraciones que involucran un cromosoma extra pueden dividirse en contributivas y no contributivas. Las alteraciones no contributivas comprenden todas las trisomías regulares y sus mosaicos correspondientes, translocaciones robertsonianas, recíprocas, otras alteraciones estructurales y sus mosaicos correspondientes en las cuales el cromosoma extra no está involucrado. Las alteraciones contributivas corresponden a todos los casos de trisomía donde el cromosoma extra está involucrado en la translocación u otro rearrreglo y sus mosaicos correspondientes. [10]

## **Citogenética**

La citogenética es el estudio de la estructura y propiedades de los cromosomas, su comportamiento durante la mitosis y la meiosis así como su influencia en el fenotipo. En 1888 Waldeyer acuñó el término cromosoma después de que algunas técnicas de tinción hicieron más evidentes estas estructuras. Inicialmente fue difícil determinar el número correcto de cromosomas ya que solo son visibles durante la metafase. En la década de 1950 hubo muchas mejoras a la técnica como la adición de colchicina para el arresto celular en metafase y el uso de solución hipotónica para obtener mejores extendidos de cromosomas. En 1956 se estableció el número diploide de cromosomas y se adoptó el método de Morehead para cultivo de linfocitos en sangre periférica. Fue posible entonces describir el número normal de cromosomas humanos y las anomalías cromosómicas.

## **Métodos de bandeo**

A finales de la década de 1960 con el uso de soluciones que contenían enzimas proteolíticas en dilución así como de la adición de colorantes de cromatina, se creó un patrón de tinción alternante de zonas claras y oscuras denominadas bandas a lo largo de cada cromosoma. Gracias a las técnicas de bandeo fue posible la identificación inequívoca de los cromosomas individualmente así como de sus regiones cromosómicas. Casperson identificó la primera técnica de bandeo (bandas Q), la cual involucra la tinción con un fluorocromo como la mostaza de quinacrina o el clorhidrato de quinacrina y su análisis con el microscopio de fluorescencia. En el curso de la década de 1970 surgió la técnica de las bandas G, la cual utiliza una solución que contiene colorante de Giemsa. Posteriormente surgieron otras técnicas como las

bandas R, bandas C y las bandas NOR, las cuales tienen propiedades y aplicaciones específicas. [11]

Las técnicas de bandas G y R son las más usadas en la identificación de cromosomas (cariotipo) y anomalías cromosómicas numéricas y estructurales.

La nomenclatura de los cromosomas humanos está basada en el resultado de diversas conferencias internacionales que se encuentran resumidas en el ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature) cuya última edición del año 2013. Se anexa el apéndice 1 con las abreviaturas y significado de ellas. [12]

### **Número y tamaño de las bandas**

Se han publicado diagramas ideales (ideogramas) de los cromosomas con bandas G como puntos de referencia estándar para el análisis de los cromosomas. Con la técnica de bandas G la región de heterocromatina se observa en negro ( ver figura 1 del anexo 2). Por el contrario con la técnica de bandas R (*reverse*) los cromosomas se observan como sus negativos. Las bandas en los brazos p y q se enumeran consecutivamente a partir del centrómero. El número total de bandas o “resolución” del cariotipo humano depende del grado de condensación de los cromosomas y de la etapa de la mitosis en la que se encuentren. [13]

Un cariotipo con técnica habitual con bandas GTG alcanza una resolución en el rango 450-550 bandas. Con este grado de resolución se pueden observar pérdidas o ganancias mayores de 5Mb. Hay otras técnicas de citogenética molecular con mayor grado de resolución como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) la cual puede detectar alteraciones submicroscópicas menores de 5Mb las cuales no son posibles de observar mediante un análisis cromosómico habitual. [14]

## Indicaciones de Cariotipo

Paciente con:

- Amenorrea primaria o falla ovárica prematura.
- Anomalías espermáticas: azoospermia u oligospermia grave.
- Crecimiento anormal clinicamente significativo: Talla baja, sobrecrecimiento, microcefalia, macrocefalia.
- Genitales ambiguos.
- Fenotipo clinicamente anormal o dismórfico.
- Anormalidades morfológicas congénitas múltiples.
- Déficit intelectual o retardo en el desarrollo.
- Sospecha directa de síndrome de delección, microdelección o microduplicación con o sin historia familiar.
- Enfermedad monogénica con modelo de herencia recesiva ligada al cromosoma X en una mujer.
- Feto malformado o nacido muerto de etiología desconocida.
- Tres o más pérdidas gestacionales.

Historia familiar de:

- Alteración cromosómica estructural.
- Discapacidad intelectual de probable origen cromosómico en cuyo caso el individuo afectado no hubiera podido estudiarse.

Pareja con:

- Infertilidad o esterilidad de etiología no determinada.
- Producto de la concepción con una alteración cromosómica no balanceada. [15]

## 2.- Antecedentes

Existen distintos reportes bibliográficos que informan diferentes prevalencias y frecuencias de las anomalías cromosómicas alrededor del mundo. En 1985 Higurashi et al. incluyeron a 22,063 nacidos vivos en Tokio, Japón y reportaron una incidencia de 1.6 individuos con alguna alteración cromosómica por 1,000 recién nacidos vivos. Este estudio utilizó un método de cribado mediante exploración física en el que se seleccionó a pacientes con múltiples malformaciones congénitas asociadas o no a discapacidad intelectual y a pacientes con sospecha clínica de aneuploidías de cromosomas sexuales. A estos individuos se les realizó un análisis de cromatina del cromosoma X y del cromosoma Y, cariotipo por técnica convencional y únicamente en pacientes con sospecha de una alteración estructural se les realizó tinción con bandas G. Adicionalmente se les realizó un análisis de cromatina del X y del Y a 6,977 recién nacidos masculinos fenotípicamente normales y se encontraron 6 casos con la fórmula 47,XYY y dos pacientes con síndrome de Klinefelter. En 2,633 mujeres fenotípicamente normales se encontró un caso de síndrome de Turner y un síndrome de 47,XXX los cuales fueron incluidos en el análisis final del estudio. Los autores identificaron como principal debilidad del estudio la subestimación de la incidencia real debido a que no se realizó cariotipo con técnica de bandas GTG a todos los recién nacidos. [16]

Por su parte en 1991 Nielson et al. en un estudio realizado en Arthus, Dinamarca realizaron cariotipo mediante tinción con bromodesoxiuridina (BrdU) en 30 metafases o más a 34,910 recién nacidos vivos a lo largo de 13 años, se reportó una incidencia de 8.45 por 1,000 recién nacidos vivos. Este estudio representa una incidencia real de las

alteraciones cromosómicas visibles por citogenética convencional para esta población, sin embargo, resulta ser una técnica más costosa y laboriosa que la de bandas GTG.

Autosomal chromosome abnormalities	Live-born	Induced abortions	Total	Rate per 1000	Rate total
+13	2	1	3	0.09	1/11637
+18	7	3	10	0.29	1/3491
+21	51	8	59	1.69	1/592
+8	1	-	1	0.03	1/34910
+mar	24	-	23	0.66	1/1518
+ring	1	-	2	0.06	1/17455
Deletions	3	-	4	0.11	1/8728
Duplications	3	-	3	0.09	1/11637
der(9)	-	1	1	0.09	1/11367
der(20)	-	1	1		
der(18)	-	1	1		
13/14	34	-	34	0.97	1/1027
14/21	7	-	7	0.26	1/3879
15/21	1	-	1		
15/22	1	-	1		
Reciprocal translocation	50	-	49	1.40	1/712
inv(2)	8	-	8	0.34	1/2909
inv(6)	3	-	3		
inv(11)	1	-	1		
fra(X)	1	-	1	0.03	1/34910
<b>Total</b>	<b>198</b>	<b>15</b>	<b>213</b>	<b>6.10</b>	<b>1/164</b>

Sex chromosome abnormalities	Live-born	Induced abortions	Total	Rate per 1000	Rate total
<i>Klinefelter's syndrome</i>					
47,XXY	20	1	21	1.73	1/576
46,XY/47,XXY	7	-	7		
♂ 46,XX	2	-	2		
48,XXYY	1	-	1		
<i>XYY syndrome</i>					
47,XYY	18	1	19	1.18	1/851
46,XY/47,XYY	2	-	2		
<i>Triple-X syndrome</i>					
47,XXX	17	1	18	1.06	1/947
<i>Turner's syndrome</i>					
45,X	1	-	1	0.53	1/1893
45,X/46,XX	2	-	2		
45,X/47,XXX	1	-	1		
45,X/46,X,r(X)	1	-	1		
45,X/46,X,del(Xq) <sup>a</sup>	-	1	1		
45,X/46,X,inv(X) <sup>b</sup>	1	-	1		
45,X/46,X,i(Xq)/47,X,i(Xq),i,(Xq)	1	-	1		
45,X,inv(9)/46,XX,inv(9)	1	-	1		
<i>Others</i>					
♂ 45,X/46,XY	1	-	1	0.09	1/11637
♀ 46,XX/47,XX,del(Yq)	1	-	1		
♀ 46,XX/46,XY	1	-	1		
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>4</b>	<b>82</b>	<b>2.34</b>	<b>1/426</b>

Tablas 1.- Frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas en Arthus, Dinamarca. [17]

En Corea del Sur en 1999 Kim et al., encontraron en un total de 4,117 individuos una frecuencia de 17.5% de anomalías cromosómicas utilizando una tinción con técnica de bandas GTG. [18]

En 2005 Vaz y Shyama reportaron una frecuencia de anomalías cromosómicas de 24.1% en 166 pacientes con una prevalencia calculada de 2.46 por mil nacidos vivos en Goa, India. Los pacientes fueron seleccionados entre 8551 nacimientos al presentar una o más anomalías morfológicas; se les realizó cariotipo con bandas GTG. [19]

En 2010 Kamja-Raj et al. en un estudio realizado en Madras, India en 195 pacientes referidos con malformaciones congénitas reportaron una frecuencia de 17% mediante

cariotipo con bandas GTG, al tomar solo a 95 pacientes con malformaciones en múltiples sistemas la frecuencia fue 37.6% con la misma técnica de bandas. [20]

En el 2011 Mohammed et al. en un estudio realizado en Assiut, Egipto se analizaron 103 pacientes con malformaciones congénitas múltiples en donde se encontró una frecuencia de 27.18% con una prevalencia calculada de 2.18 por mil nacidos vivos. No se menciona la técnica empleada. [21]

En el 2013 se realizó un estudio en la universidad de Chile durante un periodo de 10 años, de un total de 15,160 nacimientos se encontraron 180 individuos con malformaciones congénitas y se reportó una frecuencia de alteraciones cromosómicas de 37.3%. [22]

En 2013 Araque et al. realizaron un estudio Venezuela, incluyeron 716 pacientes previamente seleccionados por el servicio de genética donde se encontró una frecuencia de 15.78% de alteraciones en autosomas y de 9.92% con cualquier anomalía en los cromosomas sexuales. La técnica realizada fue tinción con bandas GTG. [23]

### **Antecedentes en población mexicana**

En 1976 Armendares et al. realizaron un estudio en el departamento de citogenética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional que tuvo una duración de 10 años, analizaron a 2,243 casos índice y 603 familiares de los mismos. Se encontró una frecuencia de 33.1% de anomalías cromosómicas en los casos índice. En este estudio el 73% de los pacientes fueron referidos de un hospital de pediatría y 15.4% de un hospital de gineco-obstetricia. Cabe señalar que en esta época no se habían estandarizado las técnicas de bandeado cromosómico, la técnica más utilizada fue la tinción de Giemsa. En algunos casos especiales se empleó la técnica de

autorradiografía con timidina tritiada y a partir de 1973 las técnicas Q, G y C. Las siguientes tablas resumen los hallazgos de estos autores divididos por anomalías en autosomas y en cromosomas sexuales.

<b>ALTERACIONES EN AUTOSOMAS</b>		
<b>Tipo</b>	<b>n</b>	<b>Porcentaje(%)</b>
Trisomía 21	515	85.3
Trisomía 18	27	4.5
Deleciones simples y anillos	23	4.0
Extra no identificados	12	1.9
Trisomía 13	8	1.3
Otras translocaciones familiares	7	1.1
Otras translocaciones de <i>novo</i>	5	0.8
Trisomía 22	3	0.5
Otras	4	0.6
<b>Total</b>	<b>604</b>	<b>100</b>

<b>ALTERACIONES EN CROMOSOMAS SEXUALES</b>				
<b>Tipo</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>Ambiguo</b>	<b>n</b>
Aneuploidía:				
Sin cromosoma Y		64		64
Con cromosoma Y	25			25
Mixoploidía sin cromosoma Y		19		19

Mixoploidía con cromosoma Y	9	2	6	17
Estructural del X:				
Sin Mixoploidía		10		10
Estructural del Y		4		4
Otras		1		1
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>140</b>

Tablas 2.- Tipo de alteraciones y porcentaje separados por alteraciones de autosomas y cromosomas sexuales. [24]

En 2005 Aguinaga et al. realizaron un estudio en el Instituto Nacional de Perinatología en México en el que se incluyeron a 5790 sujetos de investigación durante un año, en 189 se indicó la realización de cariotipo con bandas GTG, el 14.2% (27/189) presentó una alteración cromosómica, en 21 (77.7%) fue una alteración numérica y en 6 (22.2%) una estructural. La frecuencia total de alteraciones cromosómicas se reportó en 0.46%. [25]

En 2009 Cerillo et al. realizaron un reporte en México de 3081 casos de cariotipos por amniocentesis en pacientes con embarazo de alto riesgo de tener un hijo afectado con una alteración cromosómica en el que se obtuvo una frecuencia de anomalías cromosómicas del 4.2%. De los 3,081 casos, 103 tenían una alteración balanceada y 25 una alteración no balanceada. De los 103 fetos con resultado de anomalía cromosómica balanceada, 91 tuvieron pérdida o ganancia de uno o más cromosomas y 12 ganancia o pérdida parcial de un cromosoma. Las aberraciones numéricas observadas fueron: 49

casos de trisomía 21 (uno por mosaico), 16 de trisomía 18, 7 con monosomía del cromosoma X, 5 con trisomía 13, 3 con la fórmula 47,XXY, 2 con resultado 47,XYY, 2 mosaicos de cromosomas sexuales, 4 trisomías por mosaico (cromosomas 7, 16 y 20) y 2 triploidías. Las 12 aberraciones estructurales no balanceadas fueron: siete translocaciones, dos cromosomas en anillo por mosaico, dos cromosomas marcadores extra y un isocromosoma de brazos cortos del cromosoma 12. En los 25 fetos con aberración estructural balanceada hubo siete translocaciones recíprocas, 10 translocaciones robertsonianas y ocho inversiones pericéntricas. [26]

En el año 2010 Grether-González et al. realizaron un estudio en amniocitos en el departamento de genética de Instituto Nacional de Perinatología en México. Se realizaron un total de 1,500 cariotipos donde se detectó una frecuencia de 4.5% de anomalías cromosómicas. [27]

En el 2012 se publicó un estudio realizado en el Hospital para el Niño Poblano encabezado por el departamento de genética durante un período de 19 años. Se incluyeron un total de 4617 pacientes. En todos los pacientes se realizó la técnica de bandas GTG, se reportó una frecuencia de alteraciones cromosómicas del 34.6%, de estos casos el 97.3% correspondieron a todas las trisomías, 94.6% exclusivamente a trisomía 21 y el 6.4% a otras alteraciones cromosómicas. [2]

Las diferencias observadas entre los resultados de un estudio y otro pudieran estar en relación a las posibles variaciones en los métodos de selección de los casos, técnica de tinción utilizada, el número de metafases analizadas y la experiencia de los citogenetistas participantes. [21]

### **3.- Justificación.**

Debido a que múltiples padecimientos pueden afectar la estructura y función de diferentes órganos y sistemas, incluso comprometer la capacidad intelectual, la fertilidad o la vida del individuo, el diagnóstico citogenético es indispensable para un adecuado asesoramiento genético y una atención interdisciplinaria oportuna que requieren estos casos; por lo tanto, es necesario conocer su frecuencia y tipo en nuestra población y en algunos síndromes la proporción de sus distintas variantes citogenéticas y compararlos con otros reportes.

Este estudio servirá para:

Determinar cuáles son los tipos de alteraciones cromosómicas más frecuentes atendidas en nuestro hospital.

Orientar a los médicos de primer contacto y diversos especialistas de México para determinar la prioridad de solicitar un estudio citogenético en casos individuales.

Establecer en qué casos en nuestra población es más pertinente usar otras técnicas de diagnóstico más recientes.

Conocer si la frecuencia encontrada en este estudio es similar o no a lo encontrado en otros estudios y analizarlo para tomar las medidas pertinentes.

#### **4.- Planteamiento del Problema.**

Las alteraciones cromosómicas presentan patrones dismorfológicos algunas veces característicos, en otras ocasiones inespecíficos los cuales son frecuentemente motivo de consulta en la especialidad de Genética Médica y de Pediatría. En México únicamente se tienen como antecedentes bibliográficos en recién nacidos vivos los estudios de Armendares en 1976 y Aparicio-Rodríguez et al en 2012, el primero de ellos abarcó un período de 10 años y tuvo como limitación una estandarización incompleta de las técnicas de bandeo de los cromosomas, el segundo de ellos abarcó un período de 19 años y una selección muy estricta de sujetos de investigación lo que resultó en un porcentaje muy alto de individuos con trisomía 21 con respecto al resto de alteraciones cromosómicas.

En nuestra propuesta de investigación analizaremos un periodo total de 29 años y los resultados de los estudios cromosómicos derivan de pacientes de los diferentes estados de la república mexicana que acuden a este Hospital de Pediatría (tercer nivel de atención médica) que contaron con diferentes criterios clínicos para la realización del cariotipo con técnica de bandas GTG, además de que las técnicas de bandeo ya se encontraban estandarizadas y el personal de Laboratorio de Citogenética ya contaba con 12 años de experiencia en el desempeño de dicho procedimiento técnico. De acuerdo a lo anterior nos surge la siguiente pregunta de investigación:

En sujetos estudiados por el Servicio de Genética Médica en quienes se realizó cariotipo con técnica de bandas GTG en la Unidad de Investigación Médica en Genética

Humana del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI durante un período de 29 años (1986-2015).

¿Cuál es la frecuencia y los tipos de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales?

## **5.- Hipótesis**

En sujetos estudiados por el Servicio de Genética Médica en quienes se realizó cariotipo con técnica de bandas GTG en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI durante un período de 29 años (1986-2015):

La frecuencia de alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales será de al menos 33.1% según lo reportado por Armendares et al. en 1975 y el tipo de anomalía cromosómica más frecuente serán las numéricas seguidas de las estructurales.

## **6.- Objetivos.**

En sujetos estudiados por el Servicio de Genética Médica en quienes se realizó cariotipo con técnica de bandas GTG en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI durante un período de 29 años (1986-2015):

Objetivo principal:

Calcular la frecuencia de las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales encontradas en el Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Investigación Médica en Genética Médica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Siglo XXI de 1986 al 2015.

Objetivos secundarios:

Determinar cuál es la proporción de las distintas variantes citogenéticas de los Síndromes cromosómicos que se encuentren en la recolección de información de las bases de datos de citogenética con técnica de bandas GTG.

## **7.- Metodología**

**Diseño de estudio:** Observacional, transversal, retrolectivo.

**Lugar de estudio:** El estudio se realizó en la UMAE Hospital de Pediatría del complejo hospitalario Centro Médico Nacional Siglo XXI, el cual corresponde al tercer nivel de atención médica. Se revisaron las bases de datos físicas y electrónicas de los resultados de cariotipo del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana.

**Universo de estudio:** Pacientes de uno u otro sexo, los cuales presenten un anomalía cromosómica. La población derechohabiente que se atiende es predominantemente de la zona sur del Distrito Federal, los estados de Querétaro, Morelos, Guerrero, Chiapas, Oaxaca, Puebla. Aunque algunos pacientes son referidos de otras partes del territorio mexicano.

**Criterios de selección**

Criterios de Inclusión:

Resultado de pacientes de uno u otro sexo y cualquier edad

Resultado de cariotipo concluyente durante el período de 1986-2015.

### Tipo de muestreo

No probabilístico de casos consecutivos por conveniencia.

### Variables

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona. Fuente: RAE	Se tomará la edad anotada en las bases de datos de Cariotipos.	Años	Ordinal, discreta
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina. Fuente: RAE	Se obtendrá el sexo que se encuentra registrado en la base de datos de Cariotipo.	Femenino o Masculino	Nominal
Motivo de realización de estudio	Es la razón por la que se solicita realización de cariotipo.	Se obtendrá el sexo que se encuentra registrado en la base de datos de Cariotipo. Se tomará en cuenta la característica clínica o sospecha diagnóstica	Presente o ausente	Nominal

		<p>particular por la que se solicita el estudio, puede ser una o más de las siguientes:</p> <p>Retraso Mental</p> <p>Talla baja</p> <p>Malformaciones múltiples</p> <p>Infertilidad</p> <p>Pérdidas gestacionales recurrentes</p> <p>Síndrome de Down</p> <p>Síndrome de Turner</p> <p>Síndrome de Edwards</p> <p>Síndrome de Patau</p> <p>Síndrome de Klinefelter</p> <p>Deleción 4p</p> <p>Deleción 5p</p> <p>Otras deleciones</p> <p>Otros síndromes cromosómicos.</p> <p>Etc.</p>		
--	--	---	--	--

## **Procedimientos.**

Se transcribió la información contenida en las libretas de resultados de cariotipos del Laboratorio de Citogenética de la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI abarcando el periodo comprendido de 1986 a 2015. Con dicha información se elaboró una base de datos general con todos los pacientes que tuvieron resultado de cariotipo con alguna alteración cromosómica estructural o numérica. Posteriormente se realizó una base de datos en Excel con la siguiente información de cada paciente: edad, sexo, motivo de realización del estudio y resultado de cariotipo.

En los casos en el que el resultado de cariotipo fue no concluyente y no se haya realizado nuevamente el estudio el paciente fue excluido.

Los datos obtenidos se analizaron mediante Excel.

## **Plan de análisis estadístico**

Los datos se analizaron mediante estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se reportaron utilizando medidas de tendencia central como la media para el promedio de edad. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencia y porcentajes.

## **Aspectos éticos.**

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación vigente, según el artículo 17 fracción I del Capítulo I título segundo este estudio se considera sin riesgo.

Por tratarse de un estudio retrospectivo no se requiere consentimiento informado, el artículo 23 del mismo reglamento considera dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

**Recursos.**

Se cuenta con todos los recursos necesarios para la realización de este estudio

**Financiamiento.**

Este estudio no requiere financiamiento.

**Factibilidad.**

Este estudio es factible dado que se cuenta con el personal capacitado en la interpretación de los resultados de cariotipo, así como los registros de estos en el periodo establecido para la realización del estudio; no se requiere financiamiento ni equipos especiales para la realización del mismo, y se cuenta con una población derechohabiente comentada previamente.

## 8.- Resultados

En el periodo de 1986-2015 se realizaron un total de 13,427 cariotipos de los cuales por distintas causas (fallo en el cultivo, muestra contaminada, otras no especificadas) solo se cuenta con el resultado de 10,329. Lo cual representa un 76.92% de éxito de crecimiento del cultivo.

De estos 10,328 cariotipos con resultado por escrito, 6952 (67.30%) tenían un complemento cromosómico normal, un total de 3,017 (29.20%) tuvieron una aberración cromosómica, 26 (0.25%) tenían un resultado ambiguo, 335 resultados (3.24%) fueron repeticiones en el mismo individuos. En los pacientes con registros múltiples, si en éstos existían resultados diferentes se tomó en cuenta el descrito con mayor número de metafases analizadas. Después de eliminar los resultados repetidos y ambiguos, obtuvimos un total de 9969 registros, con base a este número de cariotipos la frecuencia relativa de aberraciones cromosómicas fue de 0.3026. Del total de los resultados de cariotipo 5208 (50.42%) fueron mujeres, 4862 (47.07%) hombres y en 259 casos(2.5%) fue registrado como ambiguo o no se especificó. La edad promedio fue de 12.35, el resto de las características demográficas y resultados generales en la tabla 3.

<b>Características demográficas y resultados generales</b>		
Sexo:	n	Promedio edad
Femenino	5208 (50.42%)	12.76 años
Masculino	4862 (47.07%)	12.35 años
No especificado	259 (2.5%)	1.45 años
<b>Total de resultados de cariotipo</b>	<b>10329 (100%)</b>	<b>12.35 años</b>
Tipo de resultado:	n	Subtotal
Normal	6952 (67.30%)	6952 (69.7%)
Alterado	3017 (29.20%)	3017 (30.26%)
Ambiguo	25 (0.25%)	
Repetidos	335 (3.24%)	
<b>Total</b>	<b>10329 (100%)</b>	<b>9969 (100%)</b>

Tabla 3.- Características demográficas y resultados generales de los cariotipos

Del total de 3017 alteraciones reportadas, las más frecuentes fueron las numéricas con un total de 2438 casos (80.78%), seguidas de las estructurales en 373 (12.36%), los trastornos del desarrollo sexual y quimeras involucraron 207 resultados (6.86%).

Si se dividen por alteraciones en autosomas y de cromosomas sexuales, las más frecuentes fueron en autosomas con un 78.26% de los casos de aberraciones cromosómicas mientras que los cromosomas sexuales participaron en el 21.74% del total de estos casos. En las tablas 4 y 5 se presentan los resultados de las alteraciones divididas por alteraciones en autosomas y cromosomas sexuales.

ALTERACIONES DE AUTOSOMAS					
Tipo de alteración	n		Porcentaje	Porcentaje del total	Frecuencia
<b>Numéricas</b>					
Trisomía 21:	<b>1775</b>		<b>75.18%</b>	<b>58.83%</b>	<b>0.17</b>
Trisomía Regular	1579	88.96%			
Mosaico Trisomía	104	5.86%			
Otros arreglos no contributivos	7	0.39%			
t(14;21),+21	44	2.48%			
rea(21;21),+21	29	1.69%			
Otras translocaciones robertsonianas	5	0.28%			
Otros arreglos contributivos	7	0.39%			
Trisomía 18:	<b>81</b>		<b>3.43%</b>	<b>2.68%</b>	<b>0.081</b>
Trisomia Regular	65	80.25%			
Mosaico Trisomía	11	13.58%			
Otras	5	6.17%			
Trisomía 13	<b>30</b>		<b>1.27%</b>	<b>0.99%</b>	<b>0.003</b>
Trisomia Regular	26	86.67%			
Translocaciones robertsonianas	4	13.33%			
Cromosomas marcadores extra	<b>52</b>		<b>2.20%</b>	<b>1.72%</b>	<b>0.005</b>
Otras trisomías	<b>7</b>		<b>0.29%</b>	<b>0.23%</b>	<b>0.0007</b>
Otras numéricas	<b>7</b>		<b>0.29%</b>	<b>0.23%</b>	<b>0.0007</b>
Numéricas adquiridas	<b>52</b>		<b>2.20%</b>	<b>1.72%</b>	<b>0.005</b>
<b>Total numéricas</b>	<b>2004</b>		<b>84.87%</b>	<b>66.42%</b>	<b>0.201</b>
<b>Estructurales</b>					

Translocaciones	<b>138</b>		<b>5.84%</b>	<b>4.57%</b>	<b>0.013</b>
Recíprocas	71	51.4%			
Robertsonianas	59	42.7%			
Adquiridas	8	5.79%			
Deleciones/Duplicaciones	<b>103</b>		<b>4.36%</b>	<b>3.41%</b>	<b>0.01</b>
del(5)(p)	15	14.5%			
del(11)(q)	11	10.6%			
del(4)(p)	8	7.76%			
Duplicaciones	6	5.82%			
Otras deleciones	38	36.8%			
Adquiridas	25	24.27%			
Inversiones	<b>51</b>		<b>2.16%</b>	<b>1.69%</b>	<b>0.005</b>
Inversión pericéntrica del 9 (polimorfismo)	39	76.47%			
Patogénicas	12	23.52%			
Adicionales	<b>20</b>		<b>0.84%</b>	<b>0.66%</b>	<b>0.002</b>
Derivativos	<b>11</b>		<b>0.46%</b>	<b>0.36%</b>	<b>0.001</b>
Anillos	<b>10</b>		<b>0.42%</b>	<b>0.33%</b>	<b>0.001</b>
Otras estructurales	<b>13</b>		<b>0.55%</b>	<b>0.43%</b>	<b>0.001</b>
Estructurales adquiridas	<b>11</b>		<b>0.46%</b>	<b>0.36</b>	<b>0.001</b>
<b>Total estrucurales</b>	<b>357</b>		<b>15.12%</b>	<b>11.83%</b>	<b>0.35</b>
<b>TOTAL</b>	<b>2361</b>		<b>100%</b>	<b>78.26%</b>	<b>0.2368</b>

Tabla 3.- Alteraciones cromosómicas encontradas en autosomas. Se presenta el número de casos y el porcentaje correspondiente a las alteraciones en autosomas y al total de aberraciones, así como la frecuencia en base 9969 cariotipos.

Se reportaron un total de 2361 alteraciones en autosomas, de estas la más frecuente fue la trisomía 21 con 1775(75.14%).

<b>ALTERACIONES DE CROMOSOMAS SEXUALES</b>					
<b>Tipo de alteración</b>	<b>n</b>		<b>Porcentaje</b>	<b>Porcentaje del total</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>Numéricas</b>					
Síndrome de Turner:	<b>319</b>		<b>48.62%</b>	<b>10.57%</b>	<b>0.031</b>
45,X	168	52.66%			
mos 45,X/46,XX	83	26.02%			
mos 45,X/47,XXX o 45,X/47,XXX/46,XX	4	1.25%			
mos 45,X/46XY	8	2.51%			
46,X,i(Xq) con o sin mos 45,X	31	9.71%			
45,X/46,X,r(X)	11	3.45%			
46,X,del(X)	4	1.25			
45,X/46,X,+mar	10	3.13%			
Polisomías del X masculinos	<b>85</b>		<b>12.95%</b>	<b>2.82%</b>	<b>0.008</b>
Klinefelter	70	82.35%			
47,XYY	7	8.23%			
Otras	8	9.41%			
TDS 46,XY	<b>110</b>		<b>16.76%</b>	<b>3.65%</b>	<b>0.011</b>
TDS 46,XX	<b>97</b>		<b>14.78%</b>	<b>3.22%</b>	<b>0.009</b>
Polisomías del X en individuos femeninos	<b>13</b>		<b>1.98%</b>	<b>0.43%</b>	<b>0.001</b>
47,XXX	11	84.71%			
Otras	2	18.18			

mos 45,X/46,XY no Turner	13		1.98%	0.43%	0.001
Quimeras mos 46,XX/46,XY	3		0.45%	0.09%	0.0003
<b>Total numéricas</b>	<b>640</b>		<b>97.56%</b>	<b>21.21%</b>	<b>0.064</b>
Estructurales	16		2.43%	0.53%	0.001
t (X;autosoma)	4	25%			
Otras estructurales del X	6	37.5%			
Alteraciones del Y	6	37.5%			
<b>TOTAL</b>	<b>656</b>		<b>100%</b>	<b>21.74%</b>	<b>0.0658</b>

Tabla 4.- Alteraciones encontradas en cromosomas sexuales. Se presenta el número de casos y el porcentaje correspondiente a las alteraciones en autosomas y al total de aberraciones, así como la frecuencia en base 9969 cariotipos.

Se encontraron 659 alteraciones en cromosomas sexuales y la más frecuente fue el síndrome de Turner con 319 (48.4%).

Además se analizó el porcentaje en que se encontró una alteración cromosómica dependiendo de la indicación, los resultados generales se ilustran en la tabla 5.

<b>Porcentaje de alteraciones cromosómicas por indicación</b>			
<b>Indicación</b>	<b>N</b>	<b>Alterados</b>	<b>Porcentaje</b>
Síndrome de Down	1936	1736	89.67%
Cromosomopatía no especificada	1209	113	9.35%
Infertilidad	662	23	3.47%
Retraso psicomotor/Déficit Intelectual	528	37	7.01%
Pérdidas gestacionales recurrentes	513	14	2.73%
Síndrome de Turner	485	258	53.20%
Producto con anomalías morfológicas	373	14	3.75%
No especificada	366	45	12.30%
Progenitores con producto con alteración estructural	363	59	16.25%

Malformación aislada	326	19	5.83%
Trastorno hemato-oncológico	312	103	33.01%
Genitales ambiguos/Trastorno del desarrollo sexual	300	157	52.33%
Síndromes monogénicos	254	19	7.48%
Malformaciones genitales aisladas	238	26	10.92%
Hijo con probable cromosomopatía no estudiado	222	4	1.80%
Malformaciones múltiples	217	19	8.76%
Síndrome de microdelección	190	8	4.21%
Familiar	162	55	33.95%
Otros síndromes cromosómicos específicos	149	34	22.82%
Talla baja	143	19	13.29%
Síndrome de Klinefelter	127	33	25.98%
Esterilidad	121	14	11.57%
Síndrome de Edwards	114	67	58.77%
Amenorrea	103	22	21.36%
Otras	87	3	3.45%
Síndrome de Patau	59	25	42.37%
Hipogonadismo	56	14	25.00%
Controles	54	1	1.85%
Síndromes o alteraciones del desarrollo de etiología desconocida	51	5	9.80%
Inestabilidad cromosómica	48	9	18.75%
Hiperplasia suprarrenal congénita	43	15	34.88%
Azoospermia	36	10	27.78%
Retinoblastoma	32	0	0.00%
Hijo con probable enfermedad monogénica	23	0	0.00%
Falla ovárica prematura	13	3	23.08%
Antecedente de tumor embrionario	10	3	30.00%

Tabla 5.- Indicación de cariotipo y porcentaje en que se encontró una alteración cromosómica.

La indicación más frecuente fue por Síndrome de Down con 1936 de las cuales se encontraron 1736 (89.67%) cariotipos con una aberración cromosómica.

## 9.- Discusión

La frecuencia de alteraciones cromosómicas calculada fue de 30.26% lo cual se encuentra dentro de los rangos reportados en la literatura nacional e internacional que va de 17 a 37.3% [9-17] aunque fue menor a la reportada previamente en este mismo hospital por Armendares et al de 33.1%. La disminución en la frecuencia puede deberse a que la complejidad y la heterogeneidad de pacientes observados en los años posteriores aumentó ya que en ese estudio el porcentaje de casos de trisomía 21 fue de 69.22% del total de aberraciones en comparación con el 58.8% en este estudio. [17] Las alteraciones numéricas fueron las más frecuentes de todas las aberraciones representando el 78.26% según lo esperado con base a lo informado en otros estudios. [9-17]

En cuanto a las variantes citogenéticas encontradas en los diversos síndromes descritos, hubieron variaciones con lo reportado en la literatura. Se analizaron 1775 resultados de trisomía 21, la más frecuente fueron las no contributivas con 95.21% de los cuales (trisomía regular 88.96%, mosaico de trisomía 21 5.86% y otras no contributivas 0.39%) y de las no contributivas el 4.79% (translocaciones robertsonianas y  $rea(21;21)$  4.40% y otras contributivas el 0.39%). En un estudio realizado en Inglaterra y Gales donde se evaluaron 29,256 cariotipos de pacientes con síndrome de Down donde el 96.83% tenía un arreglo no contributivo (Regular 95.51%, mosaico de trisomía 1.1% y 0.22% otro arreglo no contributivo) y el 2.87% presentó un arreglo contributivo (translocaciones robertsonianas y  $rea(21;21)$  2.66%, otros contributivos 0.21%),

además en este estudio se encontraron dobles y triples aneuploidías que contribuyeron al 0.28%. [10] En lo reportado en la literatura mexicana existen dos antecedentes. El primero en el Hospital General de México con 510 pacientes donde el 95.7% fueron no contributivos (trisomía regular 87.3%, mosaico de trisomía 21 8.4%) y 4.3% no contributivos (translocaciones robertsonianas y rea(21;21) 4.3%). [28] El segundo y más reciente publicado en 2015 en el Hospital Infantil de México donde se incluyeron 1921 pacientes y los arreglos no contributivos representaron el 94.84% (trisomía regular 93.02%, mosaico de trisomía 21 1.61% y otras no contributivas 0.21%) y los contributivos (translocaciones robertsonianas y rea(21;21) 4.79%, otros contributivos 0.26%), en este estudio las dobles aneuploidías representaron el 0.10%. [29] Hubo una variación evidente en el porcentaje de mosaicos con respecto a la literatura internacional y al estudio del Hospital Infantil, llama la atención que el porcentaje de mosaico encontrado en el Hospital General también fue superior a lo reportado internacionalmente, en los tres estudios mexicanos está ligeramente aumentado el porcentaje de la translocación robertsoniana o rea(21;21). Las variaciones encontradas en el mosaicismo podrían deberse al número de metafases analizadas en cada laboratorio, aunque también podría ser que algún factor no estudiado en la población mestiza mexicana que predisponga a la trisomía 21 por mosaicismo y también a translocaciones robertsonianas o rea(21;21) que no se explicarían por el número de metafases analizadas.

En la trisomía 18 se tuvieron 81 pacientes, las alteraciones no contributivas correspondieron al 95.06% (trisomía regular 80.25%, mosaico de trisomía 21 13.58%) de los casos y otras variantes contribuyeron al 4.94%. En un estudio realizado en

Inglaterra y Gales del 2004 al 2009 se encontraron 2451 casos de trisomía 18 de los cuales los no contribuyentes representaron el 98.9% (trisomía regular 97.6%, mosaico de trisomía 21 1.1% y otros no contributivos el 0.2%) y los contributivos el 0.4%, las dobles aneuploidías el 0.8%. [30] En México no se encontró algún estudio que reporte el porcentaje de las variantes citogenéticas de la trisomía 18. La variación puede deberse a que el otro estudio fue multicéntrico, u otros factores no estudiados en la población como pudiera ser el hecho de que la gravedad de los pacientes no permitiera que alcanzaran a ser evaluados en esta unidad, que de encontrarse más casos habría sido una oportunidad importante para brindar a los familiares un mejor asesoramiento genético.

Se encontraron 30 casos de trisomía 13 el 86.67% fueron arreglos no contributivos todos trisomía regular y el 13.3% contributivos todas translocaciones robertsonianas o  $rea(13;13)$ . En lo reportado en la literatura en el mismo estudio de Gales e Inglaterra se analizaron a 985 pacientes (el 91.8%) fueron no contributivas (trisomía regular 90.6%, mosaico de trisomía 21 1.1% y otros no contribuyentes (el 0.1%) los contributivos representaron el 8.2%. [30] En México no se encontró algún estudio que reporte el porcentaje de las variantes citogenéticas de la trisomía 13. Las variaciones y el poco número de pacientes se podría deber a las mismas propuestas que en trisomía 18. Es necesario poner atención a estos síndrome en segundo nivel y mejorar las estrategias de captación de pacientes además de crear consciencia entre el personal de la salud que atiende estos casos de la importancia del estudio y asesoramiento genético en estas familias a pesar del pobre pronóstico. En la literatura un buen porcentaje de

pacientes con trisomía 13 presenta arreglos contributivos los cuales si el progenitor lo presenta puede afectar el futuro reproductivo de la pareja o el progenitor afectado.

Se encontraron 319 pacientes femeninos con un cuadro clínico sugerente de síndrome de Turner y una variante citogénética compatible con el diagnóstico. La variante más frecuente fue la monosomía del X regular con 52.66%, el mosaico 45,X/46,XX con 26.02%, los isocromosomas de Xq con o sin mosaico en 9.71%, anillos del X en mosaico (3.45%), el mosaico de monosomía del X con un una línea con un cromosoma marcador se encontró 3.13%, mosaico 45,X/46,XY 2.51%, mosaico 45,X/47,XXX o 45,X/47,XXX/46,XX 1.56%, las deleciones del X fueron 1.25%. En este estudio no se analizó por otras técnicas si los cromosomas marcadores correspondían a restos del Y. La frecuencia reportada en la literatura de casos 45,X es 45%, la de casos con isocromosomas Xq con o sin mosaico 45,X en un 15-18%, el mosaico 45,X/46,X,mar ó 46,X,r(X) en un 7-16%, el mosaico 45,X/46,XX o 45X/47,XXX en un 7-16%, las deleciones del X con o sin mosaico 45,X en un 2-5%, el 46,XY o 46,X,del(Y) o 46,X,r(Y) con mosaico 45/X en un 6-11%. Otros arreglos en un 2-8%. [31] Hasta donde es de nuestro conocimiento no existe algún estudio que reporte la prevalencia ni la incidencia de Síndrome de Turner en México. En este estudio se encontró una frecuencia alta de mosaicos de síndrome de Turner, lo que pudiera estar ocasionado por que en los casos con alta sospecha de síndrome de Turner se aumenta el número de metafases analizadas asimismo se debe recordar que existen reporte sobre la inestabilidad de las células monosómicas o la teoría prevalente de que en realidad todos los productos que llegan a término con una monosomía de cromosomas sexuales, presentan en grado mínimo una línea diploide normal [32] lo cual podría modificar el porcentaje de las otras

variantes aunque esto no explica que el porcentaje de monosomías regulares esté conservado. Podría entonces decirse que existe un porcentaje bajo de alteraciones en síndrome de Turner diferentes a la monosomía del X con o sin mosaico en nuestra población., lo cual tendría también cambios en las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner ya que en algunas variantes citogenéticas ya se tiene establecida una relación genotipo-fenotipo. [33] Esto no ha sido estudiado en México.

En las polisomías de cromosomas sexuales en individuos masculinos se encontraron en 85 pacientes, la línea 47,XXY representó la línea el 82.35%, la línea 47,XYY con o sin mosaico 8.24% y otras variantes 8.24%. En un registro nacional en pacientes casos postnatales se encontró la siguiente frecuencia: 47,XXY en 89.7%, 47,XXY/46,XY en 6.0%, la línea 48,XXXXY en el 1.4%, la línea 48,XXYY en el 2.0%, y las dobles aneuploidías con polisomía del X en 0.6%. [34] Este estudio no incluyó en su análisis los cariotipos 49,XXXXY, la línea 47,XYY ni otras variantes. El síndrome XYY es la segunda polisomía de cromosomas sexuales más frecuente en hombres con una prevalencia de 1 en 1,000 [35] y solo se encontraron 7 casos en este estudio y esto pudo haber sido condicionado al hecho de que la mayoría de los individuos afectados puede cursar de manera asintomática. Por lo cual se espera que no sean enviados a un tercer nivel de atención de la salud.

En las polisomías de cromosomas sexuales en pacientes femeninos se encontraron 13 pacientes. El síndrome 47,XXX representó en conjunto el 84.61%. Fueron pocos casos los encontrados en este estudio a pesar de que la incidencia del síndrome es de 1 en 1,000 es posible que esto sea debido a la gran variedad del espectro clínico en estos

individuos por lo que podrían pasar desapercibidas y por lo tanto no sean estudiadas.

[36]

En cuanto a los trastornos del desarrollo sexual sin incluir al síndrome de Turner y síndrome de Klinefelter se encontró 97 TDS 46,XX y 110 con TDS 46,XY los cuales representan el 3.22% y 3.65% de la frecuencia total de alteraciones cromosómicas en el estudio, además de 13 casos con cariotipo 45,X/46,XY y 3 quimeras 46,XX/46,XY. En un artículo de Romao et al. se reportaron 93 TDS 46,XY, 70 TDS 46,XX, 18 individuos con mosaicismo 45,X/46,XY y otros 2 TDS distintos con hiperplasia suprarrenal congénita. [37] En el mismo estudio se concluyó un diagnóstico definitivo de cada caso con TDS, lo cual no puede ser posible con este estudio ya que el cariotipo no es la única herramienta para llegar al diagnóstico definitivo de los trastornos del desarrollo sexual y el cual no fue un objetivo de este estudio pero podría ser estudiado posteriormente. [38] Pero sigue siendo aún un estudio necesario para el abordaje multidisciplinario y la toma de decisiones conjuntas que convengan mejor a cada paciente. [39]

Se encontraron 39 sujetos con inversiones pericéntricas del cromosoma 9, un hallazgo citogenético considerado un polimorfismo dado que no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en su incidencia en pacientes con anomalías congénitas ni con problemas reproductivos comparados con población no portadora. [40,41] En nuestro estudio se detectaron 10 progenitores portadores de una inversión pericéntrica del cromosoma 9 sin que se pudiera asociar con un efecto deletéreo debido al diseño de estudio y por la cantidad de pacientes con la alteración.

La sospecha de algún síndrome cromosómico reconocible y el resultado correspondiente fue de 22.82%-89.67% quedando incluidos casos de síndrome de Down, síndrome de Edwards, síndrome de Turner, síndrome de Patau. síndrome de Klinefelter entre otros.

La segunda indicación más frecuente fue sospecha de una cromosomopatía no especificada la cual tuvo un porcentaje de aberraciones de 9.35%. Esto puede verse influido por los criterios clínicos que motivaron la solicitud del estudio.

Los trastornos del desarrollo sexual son un grupo de entidades en el que el cariotipo es fundamental y cabe resaltar que en el 52.33% de los casos se encontró una alteración. Además en pacientes con Hiperplasia suprarrenal congénita el cariotipo sirvió para la asignación sexual en el 42.37% de los pacientes.

Los porcentajes de alteración de 33.95% en estudios de familiares y de progenitores de casos con una alteración estructural nos muestra la importancia del estudio familiar en el servicio. A pesar de ser un hospital pediátrico se deben estudiar a los padres y los demás familiares para dar un asesoramiento genético sobre el futuro reproductivo de estos de una manera adecuada. Desafortunadamente en ocasiones no se cuentan con los insumos y por las políticas administrativas no se realiza a todos los familiares.

En cuanto a condiciones que afecten la fertilidad como azoospermia, falla ovárica prematura, amenorrea e hipogonadismo, el cariotipo sigue siendo informativo. En falla ovárica prematura se ha reportado una frecuencia de 12% de alteraciones en el cromosoma X la principal síndrome de Turner, en este estudio aunque en el porcentaje fue de 23.08%. [42] En cuanto azoospermia u oligospermia la tasa de detección de

alteraciones numéricas y estructurales va de 4-23%, en este estudio fue de 27.78%. [43] En las pacientes con amenorrea se encontró un porcentaje de 21.36% de alteraciones cromosómicas y lo reportado en la literatura varia de 15.9% a 63.3 en amenorrea primaria y de 3.8-44.4% en amenorrea secundaria. [44] Lo cual nos refleja la variabilidad en estos casos.

En los pacientes con problemas de esterilidad el porcentaje de alteraciones fue de 11.57% y de infertilidad del 3.47%. La frecuencia de alteraciones en parejas con infertilidad es de 1.3-15%. [45]

En pacientes con malformaciones múltiples se encontró un porcentaje de alteraciones cromosómicas de 9.35% y en el caso de las malformaciones aisladas como indicación se encontró del 5.83%. Lo reportado en la literatura de manera internacional va del 11.9% a 27.6% en pacientes con malformaciones múltiples, pero la mayoría de estos estudios, algunos de ellos tienen datos incompletos sobre los pacientes. [12] Hay un porcentaje relativamente bajo de detección en pacientes con malformación única en nuestro estudio no obstante que se ha reportado en otros estudios un porcentaje de 17%. [21] Se podría diferir el cariotipo en estos pacientes hasta definir de mejor forma un probable origen de la malformación.

En los pacientes con retardo en el desarrollo o déficit intelectual se encontró una frecuencia de alteraciones cromosómicas de 7.48% la media reportada en la literatura es de 9.5% dependiendo de la población estudiada. Se ha reportado 5.4% en poblaciones escolares y 13.3% en población institucional, 4.1% en déficit limítrofe a leve y 13.3% de moderado a profundo. [46] Esta variación con otros estudios

institucionales puede deberse a que se recomienda en análisis en pacientes con déficit intelectual con 550 bandas GTG mínimo y en esta institución únicamente es de 450 bandas GTG, por limitaciones de material. [15] otras metodología como los microarreglos han demostrado aumentar el porcentaje para detectar alteraciones cromosómicas en pacientes con déficit intelectual. La mayoría con una resolución de 250Kb detectan alteraciones en el 10-15% de los pacientes y otras tecnologías aún más nuevas de 50-100Kb de resolución de 13 hasta el 31%. Aunque estos resultado en ocasiones son difíciles de interpretar sería útil el tratar de implementar nuevas plataformas diagnósticas en la institución para el abordaje de pacientes con déficit intelectual, además que esto serviría para ver variantes patogénicas y benignas en nuestra población. [47]

En pacientes con antecedente de producto malformado el porcentaje de alteración fue de 3.75% y de pérdidas gestacionales recurrentes de 3.47%. La prevalencia en la población general de alteraciones estructurales en la población general es de 0.7%, de 2.2% con antecedente de una pérdida gestacional, 4.8% con dos perdidas y 5.2% con tres o más. [48] No se encontraron estudios que evaluarán a pacientes con productos malformados. En estudios donde se evalúa al producto por cariotipo se ha reportado del 49% de las cuales el 86% eran numéricas y 6% estructurales. [49] En la literatura se refiere que resulta más funcional analizar primero al producto y en caso de encontrar una alteración estructural se indicaría el cariotipo a los padres, ya que analizar a la pareja requiere un doble de recursos. [50] El bajo porcentaje de aberraciones encontrados en padres con estos antecedentes apoya que estos casos sean analizados bajo esta metodología.

## 10.- Conclusión

La frecuencia de alteraciones cromosómicas encontradas por citogenética con técnica de bandas GTG realizados en la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freund” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en un periodo de 29 años (1986-2015) fue 0.3026. Las alteraciones más frecuentes fueron las numéricas seguidas de las estructurales. Hubo variación en lo reportado previamente en cuanto a la distribución de diferentes variantes citogenéticas de algunos síndromes cromosómicos. Esto refleja que la distribución global de las entidades cromosómicas es muy similar en distintas poblaciones y que las ligeras variaciones de la frecuencia podrían ser explicadas por factores genéticos propios de cada grupo poblacional, así como también se debe considerar que las variaciones en los criterios de inclusión, así como la experiencia del personal encargado de la interpretación de los resultados como factores que influyen en la proporción de los resultados.

Estos resultados nos permite proponer que este estudio sirva como base en un futuro para el desarrollo de nuevas líneas de investigación de algunas entidades cromosómicas en particular.

El estudio demuestra que el cariotipo sigue siendo un estudio funcional a pesar de nuevas tecnologías, aunque tiene algunas limitaciones las para ciertas abordajes deben ser reemplazadas por otros estudios. Nuestro estudio nos permitió conocer la información sobre el panorama epidemiológico de las alteraciones cromosómicas en la

población derechohabiente de un centro de referencia de tercer nivel, lo que lo vuelve uno de los registros globales a nivel citogenético más extensos en el país, lo cual nos permitiría proponer que fuera utilizado como referencia nacional para realizar a su vez otro tipo de estudios que permitieran obtener conclusiones más específicas sobre la etiología de cada una de las indicaciones que motivan la realización de este tipo de estudio así como del origen de la variabilidad al compararlo con otros estudios.

## 11. - Apéndices

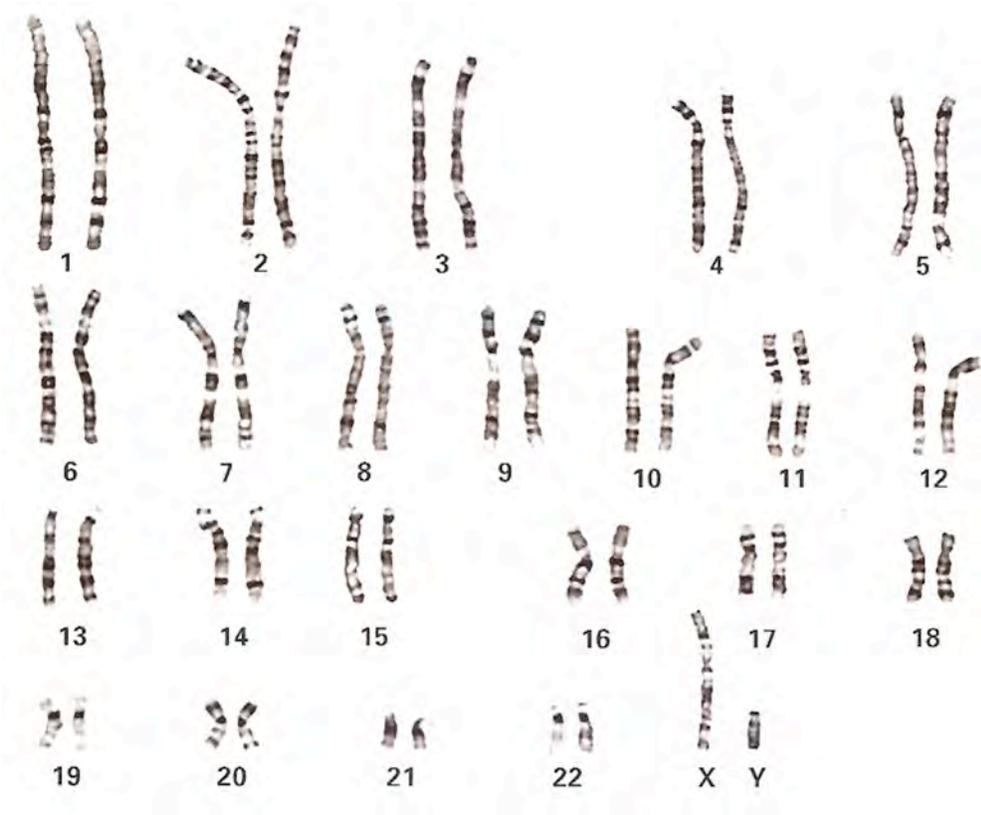
**Apéndice 1.- Abreviaturas del ISNC 2013. Las especificaciones de cada una de ellas vienen ampliadas en el libro, se señala el capítulo donde puede ser consultado.**

AI	First meiotic anaphase (12.1)
AII	Second meiotic anaphase (12.1)
acc	Acentric fragment (9.2.12, 10.2.1)
add	Additional material of unknown origin (9.2.1)
amp	Denotes an amplified signal (13.3.2)
approximate sign (–)	Denotes intervals and boundaries of a chromosome segment or number of chromosomes, fragments, or markers (5.2); denotes a range of number of copies of a chromosomal region when the exact number cannot be determined (14.2)
arr	Microarray (14.2)
arrow (→ or ->)	From – to, in detailed system (4.3.2.1)
b	Break (10.1.1, 10.2.1)
brackets, angle (< >)	Surround the ploidy level (8.1)
brackets, square ([ ])	Surround number of cells or genome build (4.1, 11.1.2, 14)
c	Constitutional anomaly (4.1, 8.3, 11.3)
cen	Centromere (2.3.2, 4.3.2.1)
cgh	Comparative genomic hybridization (13.6)
chi	Chimera (4.1)
chr	Chromosome (10.2)
cht	Chromatid (10.1)
colon, single (:)	Break, in detailed system (4.3.2.1)
colon, double (::)	Break and reunion, in detailed system (4.3.2.1)
comma (,)	Separates chromosome numbers, sex chromosomes, and chromosome abnormalities (4.1, 14.2); separates locus designations (13.2, 13.3.1)
con	Connected signals (13.3.2)
cp	Composite karyotype (11.1.5)
cth	Chromothripsis (14.2.2)
cx	Complex rearrangements (14.2.2)
decimal point (.)	Denotes sub-bands (2.3.2)
del	Deletion (9.2.2)
der	Derivative chromosome (4.4, 9.2.3, 9.2.17.2, 9.2.17.3)
dia	Diakinesis (12.1)
dic	Dicentric (9.2.4)
dim	Diminished (13.2.1, 13.5)

dip	Diplotene (12.1)
dir	Direct (9.2.13)
dis	Distal (12.1)
dit	Dictyotene (12.1)
dmin	Double minute (9.2.12, 10.2.1)
dn	Designates a chromosome abnormality that has not been inherited (de novo) (4.1)
dup	Duplication (9.2.5)
e	Exchange (10.1.1, 10.2.1)
end	Endoreduplication (4.1)
enh	Enhanced (13.2.1, 13.5)
equal sign (=)	Number of chiasmata (12.1)
fem	Female (12.1)
fib	Extended chromatin/DNA fiber (13.4)
fis	Fission, at the centromere (9.2.6)
fra	Fragile site (7.2, 9.2.7)
g	Gap (10.1.1, 10.2.1)
h	Heterochromatin, constitutive (7.1.1)
hg	Human genome build or assembly (14)
hmz	Homozygous, homozygosity; used when one or two copies of a genome are detected, but previous, known heterozygosity has been reduced to homozygosity through a variety of mechanisms, e.g. loss of heterozygosity (LOH) (14.2.1)
hsr	Homogeneously staining region (9.2.8)
htz	Heterozygous, heterozygosity (14.2.1)
i	Isochromosome (9.2.11)
idem	Denotes the stemline karyotype in a subclone (11.1.4)
ider	Isoderivative chromosome (9.2.3)
idic	Isodicentric chromosome (9.2.4, 9.2.11)
inc	Incomplete karyotype (5.4)
ins	Insertion (9.2.9)
inv	Inversion or inverted (9.2.10, 9.2.13, 9.2.19)
ish	In situ hybridization; when used without a prefix applies to metaphase or prometaphase chromosomes of dividing cells (13.2)
lep	Leptotene (12.1)
MI	First meiotic metaphase (12.1)
MII	Second meiotic metaphase (12.1)
mal	Male (12.1)
mar	Marker chromosome (9.2.12)
mat	Maternal origin (4.1)
med	Medial (12.1)
min	Minute acentric fragment (10.2.1)
minus sign (-)	Loss (4.1, 8.1); decrease in length (7.1.1); locus absent from a specific chromosome (13.2)
mos	Mosaic (4.1)
multiplication sign (x)	Multiple copies of rearranged chromosomes (9.3); designates aberrant polyploidy clones in neoplasias (11.1.4); with number to indicate number of signals seen (13.2, 13.3.1); multiple copies of a chromosome or chromosomal region (14.2)
neg	No presence of the rearrangement for which testing was conducted (15.3)
neo	Neocentromere (9.2.13)
nuc	Nuclear or interphase (13.3)
oom	Oogonial metaphase (12.1)
or	Alternative interpretation (5.3)
p	Short arm of chromosome (2.3.2)
PI	First meiotic prophase (12.1)
pac	Pachytene (12.1)
parentheses ( )	Surround structurally altered chromosomes and breakpoints (4.1); surround chromosome numbers, X, and Y in normal and abnormal results; surround coordinates (or nucleotide positions) in abnormal result (14.2)

pat	Paternal origin (4.1)
pcc	Premature chromosome condensation (10.2.1)
ped	Premature centromere division (10.2.1)
pep	Partial chromosome paint (13.8)
period (.)	Separates various techniques (13.2, 14.2)
Ph	Philadelphia chromosome (9.2.3)
plus sign, single (+)	Additional normal or abnormal chromosomes (4.1, 8.1); increase in length (7.1.1); locus present on a specific chromosome (13.2)
plus sign, double (++)	Two hybridization signals or hybridization regions on a specific chromosome (13.2)
pos	Detection of a rearrangement for which testing was conducted (15.3)
prx	Proximal (12.1)
ps	Satellited short arm of chromosome (7.1.1, 7.1.2)
psu	Pseudo- (9.2.4)
pter	Terminal end of the short arm
pvz	Pulverization (10.2.1)
q	Long arm of chromosome (2.3.2)
qdp	Quadruplication (9.2.14)
qr	Quadriradial (10.1.1)
qs	Satellited long arm of chromosome (7.1.1, 7.1.2)
qter	Terminal end of the long arm
question mark (?)	Questionable identification of a chromosome or chromosome structure (5.1)
r	Ring chromosome (9.2.15)
rcp	Reciprocal
rea	Rearrangement
rec	Recombinant chromosome (4.5, 9.2.3)
rev	Reverse, including comparative genomic (13.5)
rob	Robertsonian translocation (9.2.17.3)
Roman numerals I–IV	Indicate univalent, bivalent, trivalent, and quadrivalent structures (12.1)
rsa	Region-Specific Assay (15)
s	Satellite (7.1.1, 7.1.2)
sce	Sister chromatid exchange (10.1.1)
sct	Secondary constriction
sdl	Sideline (11.1.4)
semicolon (;)	Separates altered chromosomes and breakpoints in structural rearrangements involving more than one chromosome (4.1, 4.3.1, 12.1); separates probes on different derivative chromosomes (13.2)
sep	Separated signals (13.3.2)
sl	Stemline (11.1.4)
slant line, single (/)	Separates clones (4.1, 11.1.1, 11.1.6, 11.3), or contiguous probes (13.2, 13.3)
slant line, double (//)	Separates chimeric clones (4.1, 13.3.1)
spm	Spermatogonial metaphase (12.1)
stk	Satellite stalk (7.1.1, 7.1.2)
subtel	Subtelomeric region (13.2.2)
t	Translocation (9.2.17)
tas	Telomeric association (9.2.16)
ter	Terminal (end of chromosome) or telomere (4.3.2.1)
tr	Triradial (10.1.1)
trc	Tricentric chromosome (9.2.18)
trp	Triplication (9.2.19)
underlining (single)	Used to distinguish homologous chromosomes (4.1, 9.2.3, 9.2.17.1)
upd	Uniparental disomy (8.4, 14.2.1)
var	Variant or variable region (2.4, 7.1)
wcp	Whole chromosome paint (13.2)
xma	Chiasma(ta) (12.1)
zyg	Zygotene (12.1)

**Apéndice 2.- Cariograma con técnica de bandas GTG tomado del ISCN (International System of Human Cytogenetics Nomenclature) 2013.**



**Apéndice 3.- Cronograma: gráfica de Ghant.**

	Abril 2014	Mayo 2014 a Julio 2015	Agosto 2015 a Septiembre 2015	Septiembre 2015 a Enero 2016	Febrero 2016	Marzo a mayo 2016
Elección de tema						
Revisión bibliográfica						
Elaboración de protocolo						
Solicitud para la evaluación y registro de protocolo de investigación en salud y su autorización						
Recolección de la información a partir de los expedientes						
Análisis de resultados						
Redacción de la tesis						

## 12.- Bibliografía

- 1.- Bickmore WA. Eukaryotic chromosomes. eLS. 2001. DOI: 10.1038/npg.els.0001153
- 2.- Aparicio-Rodríguez JM, Hurtado-Hernández MDL, Marroquín-García I.2, Rojas-Rivera G, Barrientos-Pérez M., Gil-Orduña N, Flores-Núñez A, Ruiz-González R, Gómez-Tello H, Rodríguez-Peralta S, Zamudio-Meneses R, Cuellar-López F, Cubillo-León MA, Sierra-Pineda F, Palma-Guzmán M, Chavez-Ozeki H, Chatelain-Mercado S. Main chromosome aberrations among 4617 chromosomal studies at a third level pediatric Mexican hospital in 19 years period of time. *Int J Genet Mol Biol.* 2011; 3 (11): 161-184.
- 3.- Luthardt FW, Keitges E. Chromosomal Syndromes and Genetic Disease. eLS. 2001. DOI: 10.1038/npg.els.0001446
- 4.- Aydin C, Eris S, Yakup Y, Selim HS. Case Report An Interesting Prenatal Diagnosis: Double Aneuploidy. *Case Report in Obstetrics and Gynecology [Internet].* 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/790286>
- 5.- Moore CM, Best RG. Chromosomal Genetic Disease: Structural Aberrations. eLS. 2001. DOI: 10.1038/npg.els.0001452
- 6.- Mierla D, Stoian V. Chromosomal Polymorphisms Involved in Reproductive Failure in the Romanian Population. *Balkan J Med Genet.* 2013; 15 (2):23-28.

- 7.- Conlin LK, Thiel BD, Bonnemann CG, Medne L, Ernst LM, Zackal EH, Deardorff MA, Krantz ID, Hakonarson H, Spinner NB. Mechanisms of mosaicism, chimerism and uniparental disomy identified by single nucleotide polymorphism array analysis. *Hum Mol Genet.* 2010; 19 (7): 1263-1275.
- 8.- Miegion CJ, Pappas KB. Sex Chromosome Abnormalities. eLS. 2007. DOI: 10.1002/9780470015902.a0005943
- 9.- Gollin SM. Acquired chromosome abnormalities: the cytogenetics of cancer. En: *Encyclopedia of Genetics, Genomics, Proteomics and Bioinformatics [Internet].* 2005. DOI: 10.1002/047001153X.g102204
- 10.- Morris JK, Alberman E, Mutton D, Jacobs P. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome: England and Wales 1989–2009. *Am J Med Genet Part A.* 2012; 158A (5): 1151–1157.
- 11.- Kannan TP, Zilfalil BA. Cytogenetics: Past, present and future. *Malays J Med Sci.* 2009; 16 (2): 4-9.
- 12.- Shaffer L, McGowan-Jordan J, Schmid M, editors. *ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.* Switzerland: S. Karger AG. 2013
- 13.- Bickmore WA. Karyotype Analysis and Chromosome Banding. eLS. 2001. DOI: 10.1038/npg.els.0001160
- 14.- Shaffer LG, American College of Medical Genetics Professional Practice and Guidelines Committee. American College of Medical Genetics guideline on the

cytogenetic evaluation of the individual with developmental delay or mental retardation.

Genetics in Medicine. 2005; 7 (9): 650-654.

15.- Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. E.C.A. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. 2012; 29: 1-25.

16.- Higurashi M, Iijima S, Takeshita T, Oda M, Takadaya K, Watanabe N. Incidence of malformation syndromes and chromosomal abnormalities in 22,063 newborn infants in Tokyo. J Hum Genet. 1985; 30 (1): 1-8.

17.- Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. Hum Genet. 1991; 87 (1): 81-83.

18.- Kim SS, Jung SC, Kim HJ, Moon HR, Lee JS. Chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: a report of 4117 cases. J Korean Med Sci. 1999; 14 (4); 373-376.

19.- Vaz N, Shyama SK. Numerical chromosomal abnormalities in the malformed Newborns of Goa. Int J Hum Genet. 2005; 5 (4): 237-240.

20.- Yashwanth R. Chromosomal Abnormalities among Children with Congenital Malformations. Int J Hum Genet. 2010; 10 (1): 57-63.

- 21.- Mohammed YA, Shawky RM, Soliman AAS, Ahmed MM. Chromosomal study in newborn infants with congenital anomalies in Assiut University hospital: Cross-sectional study. *The Egyptian Journal of Medical Genetics*. 2011; 12(1): 79-90.
- 22.- Pardo RV, Nazer J, Ramírez C, Faundes V, Cifuentes L. Características epidemiológicas de los neonatos con cromosomopatías nacidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Período 2001-2010. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2013; 24: 181-187.
- 23.- Araque D, Cammarata-Scalisi F, Lacruz-Rangel MA, López F. Cytogenetic findings in the patients of the Unit of Medical Genetics University de los Andes, in Mérida, Venezuela. *Avances en Biomedicina*. 2013; 2 (3): 121-126.
- 24.- Armendares S, Salamanca F, Buentello L, Sánchez J, Nava S, Cantú JM. Experiencia de diez años de trabajo en un laboratorio de citogenética médica. *Rev Invest Clin*. 1976; 28: 113-122.
- 25.- Aguinaga M, Llano I, Baez R, Hernández C, Castro J, Razo G, Aparicio A, Uría C, Saucedo JL, Ibañez JC, Meléndez R, Zavaleta MJ, Mayén-Molina DG, García-Cavazos R. 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): 84-105.
- 26.- Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez Nájjar A. Genetic amniocentesis in high-risk populations. Experience in 3081cases. *Ginecol Obstet Mex*. 2009; 77 (4): 173-82.

- 27.- Grether-González P, Cámara-Polanco V, Ulloa-Avilés V, Salas-Labadia C, Almanza-Márquez R, Kogan-Frenk S, Kuttothara A. Prenatal diagnosis by amniocentesis. Clinical and cytogenetic experience in 1,500 cases. *Ginecol Obstet Mex.* 2010; 78 (9): 493-503.
- 28.- Garduño-Zarazúa LM, Lucila-Giammatteo A, Kofman-Epstein S, Cervantes -Peredo AB. Prevalencia de mosaicismo para la trisomía 21 y análisis de las variantes citogenéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome de Down. Revisión de 24 años (1986-2010) del servicio de genética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2013; 70 (1): 31-37.
- 29.- Flores-Ramírez F, Palacios-Guerrero C, García Delgado C, Morales Jimenez AB, Arias Villegas CM, Cervantes A, Morán-Barroso VF. Cytogenetic Profile in 1,921 Cases of Trisomy 21 Syndrome. *Arch Med Res.* 2015; 46 (6): 484-489.
- 30.- Alberman E, Mutton D, Morris JK. Cytological and epidemiological findings in trisomies 13, 18, and 21: England and Wales 2004–2009. *Am J Med Genet Part A.* 2012; 158A (5): 1145–1150.
- 31.- Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM, Working Group of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 2010; 12(1): 52–55.
- 32.- Hook E, Warburton D. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet.* 2014; 133:417-424.

- 33.- Sybert VP, McCauley E. Turner syndrome. *N Engl J Med.* 2004; 351:1227-1238.
- 34.- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88 (2): 622–626.
35. - Bardsley MZ, Kowal K, Levy C, Gosek A, Ayari N, Tartaglia N, Lahlou N, Winder B, Grimes S, Ross JL. 47,XYY syndrome: clinical phenotype and timing of ascertainment. *J Pediatr.* 2013; 163 (4): 1085-1094.
- 36.- Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX) *Orphanet J Rare Dis.* 2010; 5 (8). doi: 10.1186/1750-1172-5-8.
- 37.- Romao R, Salle JL, Wherrett DK. Update on the Management of Disorders of Sex Development. *Pediatr Clin N Am.* 2012; 59 (4): 853–869.
- 38.- Hiort O, Nirnbaum W, Marshall L, Wünsch L, Werner R, Schöder T, Döhnert U, Holterhus PM. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10 (9): 520–529.
- 39.- Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, Edwards ZL, Elford S, Hughes IA, Izatt L, Krone N, Miles HL, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Wallace AM, Watt A, Willis D. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol.* 2011; 75 (1): 12–26.
- 40.- Jeong SY, Kim BY, Yu JE. De Novo Pericentric Inversion of Chromosome 9 in Congenital Anomaly. *Yonsei Med J.* 2010; 51 (5): 775-78.

- 41.- Sipek A Jr, Panczak A, Mihalová R, Hrcková L, Suttrová, Sobotka V, Lonsky P, Kaspříková N, Gregor O. Pericentric Inversion of Human Chromosome 9 Epidemiology Study in Czech Males and Females. *Folia Biol.* 2015; 61 (4): 140-146.
- 42.- Chapman C, Cree L, Schelling AN. The genetics of premature ovarian failure: current perspective. *Int J Womens Health.* 2015; 23 (7): 799–810.
- 43.- Pylyp LY, Spinenko LO, Verhglyad NV, Zukin VD. Chromosomal abnormalities in patients with oligozoospermia and non-obstructive azoospermia. *J Assist Reprod Genet.* 2013; 30 (5): 729–732.
- 44.- Dutta UR, Ponnala R, Pidugu V, Dalal AB. Chromosomal Abnormalities in Amenorrhea: A Retrospective Study and Review of 637 Patients in South India. *Archives of Iranian Medicine, Volume 16, Number 5, May 2013.*
- 45.- Mierla D, Malageanu M, Tulin R, Albu D. Prevalence of chromosomal abnormalities in infertile couples in romania. *Balkan J Med Genet.* 2015; 18 (1): 23-30.
- 46.- van Karnebeek CD, Jansweijer MC, Leenders AG, Ofringa M, Hennekam RC. Diagnostic investigations in individuals with mental retardation: a systematic literature review of their usefulness. *Eur J Hum genet.* 2005; 13(1): 6–25.
47. - Palmer E, Speirs H, Taylor PJ, Mullan G, Turner G, Einfeld S, Tonge B, Mowat D. Changing interpretation of chromosomal microarray over time in a community cohort with intellectual disability. *Am J Med Genet Part A.* 2014; 164A (2): 377–385.
- 48.- De Krom G, Arens YH, Coonen E, Van Ravenswaaij-Arts CM, Meijer- Hoogeveen M, Evers JL, Van Golde RJ, De Die-Smulders CE. Recurrent miscarriage in

translocation carriers: no differences in clinical characteristics between couples who accept and couples who decline PGD. *Hum Reprod.* 2015; 30 (2): 484–489.

49.- van den Berg MM, van Maarle MC, van Wely M, Goddijin M. Genetics of early miscarriage. *Biochim Biophys Acta.* 2012; 1822 (12): 1951–1959.

50. -Brezina PR, Kutteh WH. Classic and Cutting-Edge Strategies for the Management of Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014; 41 (1): 1-18.