

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**Facultad de Medicina**



**“Alteraciones cromosómicas encontradas en el laboratorio de Citogenética del  
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”**

Tesis para obtener el título de especialista en:  
Genética Médica.

Presenta:  
Mónica Saraí López Martínez.

Asesores de Tesis:

Yuritzi Santillán Hernández  
Servicio de Genética Médica, C.M.N. “20 de Noviembre”

María de la Concepción Adriana Yerena de Vega  
Laboratorio de Citogenética, C.M.N. “20 de Noviembre”

CD.MX., 22 de Agosto del 2017



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.

Autorización de tesis

---

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís  
*Subdirectora de Enseñanza e Investigación*  
*Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE*

---

Dra. Yuritzí Santillán Hernández  
*Profesor y asesor titular*  
*Servicio de Genética Médica*  
*Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE*

---

Biol. María de la Concepción Adriana Yerena de Vega  
*Asesor de Tesis*  
*Laboratorio de Citogenética*  
*Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"*

Tesista:

---

Dra. Mónica Saraí López Martínez  
*Servicio de Genética Médica*  
*Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE*

Dedicado a:

Dios... Que ha escuchado mis peticiones y siempre me coloca en el mejor lugar donde yo debo estar.

Mis padres: Gloria y Marino... Quienes me han apoyado en toda mi trayectoria estudiantil.

Mis hermanos: Sandra y Marino... Con ustedes en mi vida, nunca me siento sola.

Mis maestros: Dra. Yuritzi Santillán, Dra. Carmen Chima, Dra. Liliana García, Biol. Concepción Yerena, por sus valiosas enseñanzas.

Mis compañeros: En especial a Raúl Piña... Por tu paciencia, tus enseñanzas.

Joel Davis: Thanks for your help with the english version of the abstract.

E.B.R: Haces magia.

MI, Mónica Sarai López Martínez... Estoy orgullosa del médico que eres. Eres quien siempre quisiste ser.

## RESUMEN:

**Palabras clave:** *Citogenética, cariotipo, síndrome de Down, translocaciones.*

**Introducción.** A principios del siglo pasado se inició el estudio de la citogenética, la cual ha evolucionado desde la observación de “cuerpos coloreados” en el interior del núcleo celular, hasta las técnicas avanzadas como CGH (Comparative Genomic Hybridization). En México la técnica más difundida es la citogenética convencional con tinción de giemsa y pretratamiento con tripsina. En México existen reportes de resultados de cariotipos del INP (Instituto Nacional de Pediatría) y el INPer (Instituto Nacional de Perinatología), no así del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, centro de referencia del ISSSTE.

**Materiales y métodos.** Estudio retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron resultados de cariotipos efectuados en sangre periférica del 1° de Enero del 2009 al 31 de diciembre del 2011 en pacientes derivados por el servicio de Genética Médica, con el fin de presentar la estadística y la correlación clínica-citogenética.

**Resultados.** Se incluyeron 1048 resultados; 51% masculinos y 49% femeninos. Edad promedio de  $15.8 \pm 15.6$  años. Cariotipos con resultado normal 778 (72.92%). Con alteración 270 (25.30%). Motivo de envío más frecuente con resultado normal: infertilidad de la pareja 120 (15.42%). El porcentaje más alto con alteraciones se encontró en el grupo de edad <1 año (28.4%). 162 (60%) casos con alteraciones fueron numéricas, siendo la más frecuente el síndrome de Down 148 (14.1%). Las alteraciones estructurales más comunes fueron las translocaciones 34 (3.2%). El índice de concordancia Kappa más alto fue para síndrome de Down (0.620, 91.9%).

**Discusión.** Se encontraron alteraciones en 1 de cada 4 casos (25.7%), tasa superior a lo reportado por el INP y el INPer. Las alteraciones numéricas fueron las más frecuentes con 7 de cada 10 casos, las estructurales solo en 3 de cada 10 casos. El síndrome de Down y las translocaciones fueron las alteraciones más comunes, todo lo anterior coincidiendo con otros reportes. Por motivo de envío, la correlación clínica-citogenética más alta fue para el síndrome de Down (0.62, 91.9%). El resto de los resultados alterados tiene un índice Kappa menor; por ende, es importante la correcta evaluación y derivación de los pacientes por parte del Médico Genetista a estudio citogenético.

## ABSTRACT

**Key words.** *Cytogenetics, karyotype, Down syndrome, translocations.*

**Introduction.** At the beginning of the last century, the study of cytogenetics which has evolved from the observation of "colored bodies" inside the cell nucleus, to advanced techniques like CGH (Comparative Genomic Hybridization). In Mexico the most widespread technique is conventional cytogenetics using giemsa staining and trypsin pretreatment. In Mexico, there are reports of karyotype results from INP (National Institute of Pediatrics) and INPer (National Institute of Perinatology), but not from the "20 de Noviembre" institute, which is the ISSSTE's reference center.

**Materials and methods.** Retrospective and descriptive study. Results of karyotypes performed in peripheral blood were analysed from January 1, 2009 to December 31, 2011. Only patients referred by the Medical Genetics service were included in order to present the statistic and the clinical-cytogenetic correlation.

**Results.** 1048 results were included; 51% male and 49% female. Average age was  $15.8 \pm 15.6$  years. Karyotypes with normal result: 778 (72.92%). With alteration: 270 (25.30%). The most common reason for referral with normal result was infertile couple 120 (15.42%). The highest percentage with alterations was found in the age group <1 year (28.4%). There were 162 (60%) cases with numerical alterations, the most frequent was Down syndrome 148 (14.1%). The most common structural alterations were translocations 34 (3.2%). The highest Kappa concordance index was for Down syndrome (0.620, 91.9%).

**Discussion.** Alterations were found in 1 of 4 cases (25.7%), a higher rate than reported by INP and INPer. The numerical alterations were the most frequent with 7 of 10 cases, whilst structural alterations were only present in 3 of 10 cases. Down syndrome and translocations were the most frequent alterations; all of the above concur with other published reports. In respect of referral reasons, the highest clinical-cytogenetic correlation was for Down syndrome (0.62, 91.9%). The rest of the altered results have a lower Kappa index; hence, the correct evaluation and referral of the patients by the Geneticist to a cytogenetic study is important.

## **PRÓLOGO**

Como padre de la Dra. Mónica Saraí López Martínez y como Ingeniero Químico de profesión, obviamente, no sé nada de Genética, sin embargo, como docente que fui durante 12 años, periodo en el cual, dirigí 5 trabajos de tesis, le brindé mi apoyo para darle estructura y forma a su trabajo, mismo que al irlo yo leyendo y adentrando en el fascinante mundo de la Genética Médica, me iba yo apasionando más y más del tema. De tal manera que, cuando mi hija me solicitó que le elaborara el prólogo, pues no me quedó otra que leer más y documentarme más sobre el tema y obtener información de dónde Dios me dio a entender. A continuación, lo más importante que rescaté y lo que puedo decir.

La Genética Médica (GM); se define como la especialidad médica que aplica los conocimientos de la genética en el contexto y práctica de la medicina, ocupándose de las enfermedades de origen genético, incluyendo (en su mayoría) patologías hereditarias y malformativas de la especie humana. El campo de acción de la GM son los individuos afectados por enfermedades genéticas y sus familias, incluyendo los aspectos de diagnóstico (clínico y de laboratorio), pronóstico, tratamiento y prevención de las distintas patologías, así como los aspectos éticos, legales y sociales de la genética. Las acciones abarcan no sólo desde la etapa preconcepcional y hasta el fallecimiento del individuo, sino también el seguimiento intergeneracional.

La GM proporciona los conceptos fundamentales de la genética a los procesos vitales básicos, cohesiona la práctica médica y está reconocida como especialidad en la mayoría de los países desarrollados. España junto con Grecia son los dos únicos países de Europa donde no se reconoce.

El campo de aplicación de la GM es amplio y variado. Incluye diferentes áreas individuales tales como la genética clínica, la genética molecular, la citogenética, y el consejo o asesoramiento genético.

La genética animal estudia las bases de la variabilidad y herencia biológicas, mientras que para el estudio de la genética humana éste no es un fin primario. Por tanto, excede el ámbito de la genética médica, ya que el objetivo de esta última, se centra en sus aplicaciones médicas, buscando siempre las posibles aplicaciones que permitan mejorar la salud de las personas.

A pesar de que la genética tiene sus raíces desde el siglo XIX con el trabajo de Gregor Mendel, fue extensamente estudiada en relación a un número importante de desórdenes tales como el albinismo, braquidactilia y hemofilia. Durante su período de desarrollo, se elaboraron varios enfoques matemáticos y se relacionaron con la genética humana, a partir de estos descubrimientos surgió la genética de poblaciones.

La genética médica, se considera como un desarrollo tardío, emergió fundamentalmente después de la Segunda Guerra Mundial (1945) cuando los movimientos eugenésicos perdieron crédito. El mal uso nazi del concepto de eugenesia fue la gota que derramó el vaso. Sin tomar en cuenta la eugenesia, se pueden considerar y aplicar diferentes enfoques que permiten mejorar la calidad de vida y la salud de los seres humanos. La genética médica alcanzó un alto nivel de importancia en la segunda mitad del siglo XX y continúa con mayor impulso en el siglo XXI.

Las enfermedades genéticas constituyen un problema de salud de primer orden en general y, en particular, en nefrología, al representar una causa importante de morbimortalidad. Las anomalías congénitas renales y del tracto urinario constituyen el 20-30% de todas las anomalías identificadas en el neonato, ocurren en 1-3 de cada 500 recién nacidos y son la causa de hasta el 50% de los casos de fallo renal en la infancia. Las enfermedades genéticas se consideran en su mayoría enfermedades raras (ER) por su baja prevalencia individual. Las ER suelen ser difíciles de diagnosticar, lo cual debería ser una prioridad en investigación.

El Proyecto Genoma Humano, finalizado a comienzos de este siglo, está permitiendo una mejor aproximación a las enfermedades de tipo genético, a través del desarrollo progresivo de herramientas diagnósticas, de medidas preventivas y más lentamente de estrategias terapéuticas. Actualmente existe una apreciación creciente del papel de la epigenética en la regulación de la expresión génica y el origen de las enfermedades que ha dado lugar al Proyecto Epigenoma Humano. Los avances en genética, se suceden a un ritmo muy rápido y los genetistas clínicos lo deben tener en cuenta para aplicarlo a la práctica médica adecuadamente. Es necesaria la colaboración estrecha con los laboratorios de citogenética, genética molecular y bioquímica, así como la conexión con otras especialidades médicas, ya que las enfermedades genéticas son multisistémicas y pueden aparecer a cualquier edad.



En los últimos 10-15 años se han desarrollado; además, distintas bases de datos como herramientas de apoyo al diagnóstico, tales como: London Dysmorphology Database; Possum y la que se proporciona de forma pública Orphanet, entre otros.

El avance en la capacidad diagnóstica no ha ido paralelo al desarrollo terapéutico en las enfermedades genéticas. El tratamiento ha sido, en gran parte, sustituido por su adecuado manejo y seguimiento, aspecto fundamental para mejorar la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad asociada. En los últimos años, se están produciendo avances muy importantes en el tratamiento de algunas enfermedades genéticas, principalmente metabólicas, como la enfermedad de Fabry.

La evolución de la genética desde la década de 1960 hasta nuestros días, se refleja en el Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), catálogo público, actualizado periódicamente y disponible en Internet, sobre los genes humanos y las enfermedades genéticas asociadas, que resulta de extraordinaria utilidad para el médico genetista.

Otro aspecto muy importante en la práctica médica de la genética es el asesoramiento genético (AG). El AG es un proceso de comunicación, no directivo, en el que se informa del riesgo de producción de un defecto congénito o enfermedad genética en un individuo, pareja o su familia, de la forma en que este riesgo puede evitarse o minimizarse y, en caso de producirse, cómo mejorar su pronóstico. Este proceso es de una importancia creciente en la medicina moderna y debe ser un acto sanitario de categoría superior que siempre debe proporcionarse por personal especializado en este campo. Para ofrecer un asesoramiento genético correcto, se debe partir de un diagnóstico exacto que conlleva una anamnesis cuidadosa, una evaluación clínica y complementaria adecuada y una historia familiar exhaustiva de al menos tres generaciones (árbol genealógico) y exige tomar el tiempo adecuado para cumplir con cada uno de los componentes implícitos de este proceso. Además, es necesario conocer las peculiaridades inherentes a cada situación específica, como la etapa prenatal o la posnatal, y en esta última el diagnóstico en un niño o adulto, el diagnóstico de portadores, el diagnóstico presintomático o de predisposición. Tener en cuenta todos estos factores precisa una alta especialización, además de habilidades de comunicación y respeto por las normas éticas vigentes y las diferentes culturas. El respeto a la autonomía en las opciones reproductivas es la piedra angular en la ética del asesoramiento genético.

De cara al futuro, la genética está experimentando un desarrollo extraordinario desde su visión fenotípica a la genotípica o molecular, promoviendo la importancia del pronóstico y la predicción (transición de la genética médica a la medicina genética o genómica). Estos avances se irán transfiriendo a la atención sanitaria médica, y la salud pública tendrá que integrarlos en sus medidas preventivas. La posibilidad de analizar el genoma de los individuos, se acompaña del riesgo del mal uso y abuso de la información. El genetista clínico, tiene el privilegio de vivir de cerca todos estos avances científicos señalados, pero también la responsabilidad de proteger los datos y velar por mantener el derecho individual de la no discriminación por causa genética.

Sobre la base de lo anteriormente expresado, y como neófito en La materia y, una vez analizado todo el estudio llevado a cabo por la Dra. Mónica Saraí López Martínez, me atrevo a asegurar que, la Genética Médica no es la manipulación del genoma humano ni de la información genética del individuo para crear humanos bajo pedido con ojos azules, verdes, cafés o negros, atletas, músicos o físico-matemáticos, y totalmente libres de enfermedades, sino la aplicación estricta de la ciencia y del conocimiento en beneficio de la salud de las personas, desde su etapa preconcepcional y hasta el fallecimiento del individuo, incluyendo el seguimiento intergeneracional, lo cual requiere de un altísimo grado ético-profesional del Médico Genetista.

Bendiciones a todos los genetistas y éxito en su profesión.

Marino López Morgado  
Padre de la Tesista

# ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

PRÓLOGO

## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Historias de la Citogenética

1.2 Citogenética Convencional

1.3 Cariotipo

1.4 El Cromosoma Metafásico

## CAPÍTULO 2: REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

2.1 Obtención de un Cariotipo

2.2 Técnica de Bandas

## CAPÍTULO 3: PANORAMA ACTUAL

3.1 Uso de la Citogenética

3.2 Panorama Internacional

3.3 Panorama en México

## CAPÍTULO 4: OBJETIVO

## CAPÍTULO 5: JUSTIFICACIÓN

5.1 Alteraciones Cromosómicas

## CAPÍTULO 6: METODOLOGÍA

6.1 Sitio del Estudio

6.2 Materiales y Métodos

6.3 Criterios de Inclusión

6.4 Criterios de Exclusión

6.5 Criterios de Eliminación

## CAPÍTULO 7: RESULTADOS

7.1 Universo de Estudio

7.2 Resultados Normales

7.3 Resultados con Alteración

7.4 Clasificación de las Alteraciones Cromosómicas

7.4.1 Alteraciones Numéricas

7.4.2 Alteraciones Estructurales

7.5 Concordancia Diagnóstica Clínico-Citogenética

7.6 Eliminados

CAPÍTULO 8: DISCUSIÓN

CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

NOTAS

ANEXOS

## CAPÍTULO 1

### INTRODUCCIÓN

#### 1.1 Historia de la citogenética

El término cromosoma fue acuñado por el anatomista alemán Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz y lo utilizó para denominar a cuerpos coloreados observados en el interior de la célula durante la mitosis (Figura 1.1.1) (Gilgenkrantz, S. 2003). Para 1902, de manera independiente Walter Stanborough Sutton (genetista americano) y Theodor Heinrich Boveri (biólogo alemán) postularon la “Teoría cromosómica de la herencia” y postula que las características (o alelos) se heredan por medio de unas estructuras contenidas en el interior de las células, denominados cromosomas.

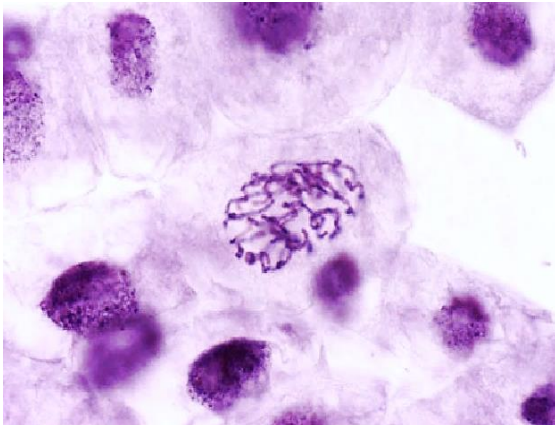


Figura 1.1.1 Célula central en mitosis. Durante la metafase se observan en su interior “cuerpos coloreados”.

A pesar de que en tiempos de Theodor Boveri, se aceptaba que una célula procede de la división binaria de una célula madre, no estaba claro cómo la cromatina (que August Weismann denominaba el “plasma germinal”) presente en el núcleo, se transmite a las células hijas de manera que ambas son idénticas a la célula original, tras la “metamorfosis nuclear” observada por Walther Flemming, en la cual la masa nuclear se transforma en hebras definidas (los cromosomas) que se mueven en el interior celular y luego vuelven a su estado original.

Aún en el entendido de que dichas hebras transportaban el material hereditario, el mecanismo permanecía desconocido, hasta que Boveri demostró que los cromosomas son orgánulos permanentes que se condensan durante la mitosis y permanecen difusos durante la interfase (Boveri, T. 1888).

Además de establecer la individualidad y la permanencia de los cromosomas, Boveri dio una descripción moderna del aparato mitótico, pues fue el primero en identificar los centrosomas y definir el papel del huso mitótico en la distribución de los cromosomas en los polos opuestos de la célula madre, que darán lugar a las células hijas. Los trabajos de Boveri en *Áscaris* y en embriones de erizos de mar, le permitieron observar divisiones celulares defectuosas, como mitosis multipolares, mitosis monopolares o medios husos, que después fue capaz de inducir experimentalmente. Esto le permitió definir tres reglas (Boveri, T. 1904).

- Los cromosomas durante la mitosis son dobles (presentan dos cromátidas), y cada parte presenta un lateral que se enfrenta hacia un polo del huso; esta regla implica la idea de que un cromosoma sólo puede dividirse entre dos células hijas, y la presencia de los cinetocoros, aun no descubiertos, enfrentados en las dos cromátidas para el anclaje de los microtúbulos. Boveri distinguió incluso dos tipos de cromosomas, los que tienen un centrómero localizado (en el erizo de mar) y los que lo tienen difuso (*Áscaris*).
- Los cromosomas están conectados a ambos polos del huso a través de microtúbulos.
- Cada cromátida está unida a uno de los dos polos y sólo a uno.

Para 1905, Boveri también identificó que las cromátidas, se duplican durante la interfase y dedujo una correlación muy precisa entre el número cromosómico (la cantidad de cromatina) y el tamaño del núcleo. De esta forma, para el ciclo cromosómico, Boveri estableció tres sucesos clave: duplicación de la cromatina durante el periodo de reposo (interfase); la individualización de las cromátidas durante la condensación cromosómica y la distribución de las cromátidas en anafase, una descripción que encaja perfectamente con la visión actual de los eventos cromosómicos durante el ciclo celular (Boveri, T. 1905).

A través de la observación de la dinámica de los cromosomas, llegó a la conclusión de que un huso mitótico bipolar típico consiste en realidad de dos medios husos, cada uno generado por un centrosoma, que se mantienen unidos por el conjunto de los cromosomas dobles unidos en el extremo de cada áster, de tal manera que cada cromosoma está unido a ambos polos, y sólo a uno por cromátida. Por tanto, dedujo que, en el ciclo celular, durante la formación de la placa metafásica, existen fuerzas cromosómicas que parecen contrarrestar la repulsión existente entre los áster (Figura 1.1.2).

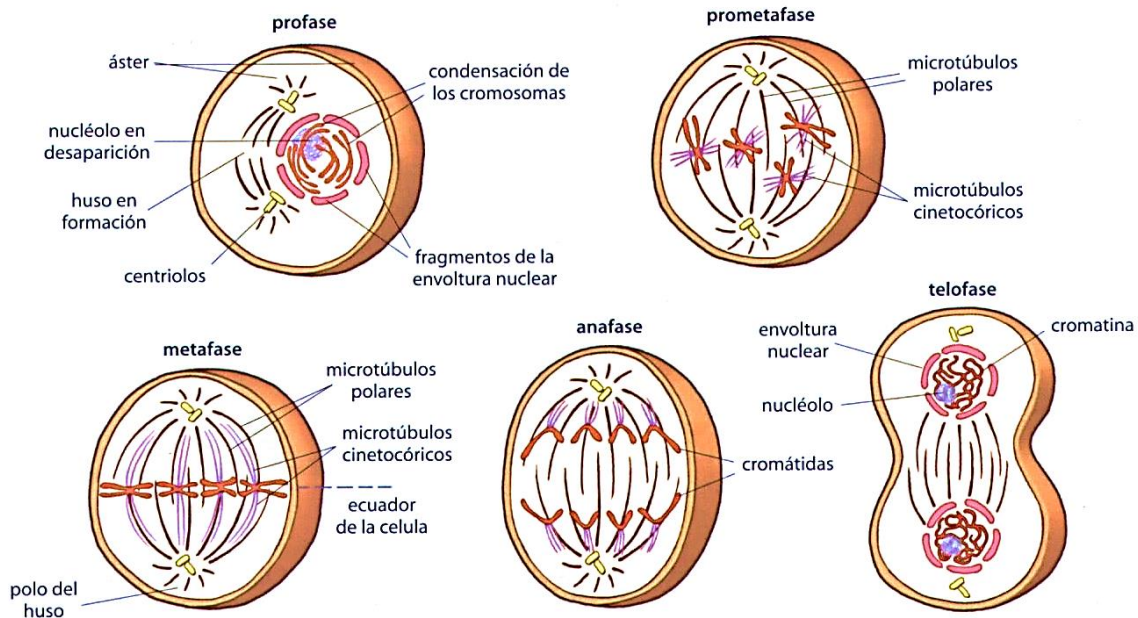


Figura 1.1.2 Fases del ciclo celular.

A partir de los datos de todos sus estudios citogenéticos, Boveri llegó a la conclusión que, en el caso de la meiosis, no se distinguen los cromosomas homólogos en función de su origen paterno o materno. Por tanto, esta división puede generar combinaciones múltiples de cromosomas para crear nuevos juegos haploides en los gametos. Además de la existencia de recombinación intercromosómica, Boveri propuso también la recombinación intracromosómica durante la fase de sinapsis en la meiosis.

Por su parte, Walter Sutton estudió biología, primero en la Universidad de Kansas y, cuya tesis de Maestría, fue realizada en el laboratorio del Dr. C. McClung en donde estudió la espermatogénesis de *Brachystola magna*, un gran saltamontes originario de las tierras donde Sutton creció (Figura 1.1.3). Después, se trasladó a la Universidad de Columbia, donde continuó sus estudios de zoología en el laboratorio del Dr. Edmund B. Wilson. Fue allí donde Sutton escribió sus dos trabajos significativos en genética: “*Sobre la morfología del grupo cromosómico de Brachystola magna*” y “*Los cromosomas en la herencia*” (Sutton, W. 1900).



Figura 1.1.3 *Brachystola Magna*.

En el estudio de *Brachystola magna*, Sutton estableció que durante la maduración de las espermatogonias, los cromosomas mantienen una individualidad, razonamiento que iba en contra de la idea predominante de la época, que suponía que todos los cromosomas eran equivalentes.

Sutton observó que un cromosoma (denominado el "cromosoma accesorio" por McClung en 1901), se comportaba de manera diferente al resto de los cromosomas. Para 1901, McClung identificó dicho cromosoma como el determinante del sexo, demostrando que un fenotipo (en este caso la determinación sexual), está asociado con un cromosoma concreto (Allen, G. 1978).

Posteriormente en el laboratorio de Edmund B. Wilson, en donde realizó un trabajo, fundamentalmente dedicado a extender las observaciones previas, se desprendieron de tales estudios, dos publicaciones en el Biological Bulletin. El primero está dedicado a demostrar que los cromosomas mantienen su individualidad a través de la vida del organismo, siguiendo las relaciones de tamaño entre los cromosomas a través de diferentes generaciones celulares. El "cromosoma accesorio" podía identificarse en la mitad de los espermatozoides, proporcionando evidencia adicional a la tesis de la individualidad de los cromosomas.

Con la participación de McClung en la identificación del "cromosoma accesorio" otorgándole la tarea de conferir la identidad sexual de la descendencia, Sutton amplió su tesis inicial, sugiriendo que los cromosomas no son diferentes únicamente en su tamaño, sino también en sus características fisiológicas. Al final de esta publicación, Sutton presentaba su hipótesis: "Finalmente llamo la atención sobre la probabilidad de que la asociación de



cromosomas paternos y maternos en parejas y su separación subsiguiente durante la división reduccional como se indica anteriormente, puede constituir la base física de la ley Mendeliana de la herencia".

Por su parte, hacia 1907 Thomas Hunt Morgan inició sus estudios en ratas y ratones; pero por su lento proceso reproductivo, no resultaron convenientes para hacer estudios sobre herencia. Buscando un organismo más apropiado, se decidió por *Drosophila melanogaster* (Figura 1.1.4); la mosca de la fruta, debido a sus características: es un organismo pequeño (3 mm), fácil de mantener en el laboratorio (se pueden recoger un millar en una botella de 250 ml), es fértil todo el año y muy prolífica (produce una generación cada 12 días, o 30 generaciones al año). Además, los machos y las hembras se distinguen con facilidad y el desarrollo embrionario ocurre en el exterior, lo que facilita el estudio de las mutaciones en el desarrollo. Por último, *Drosophila* tiene sólo 4 pares de cromosomas, todo lo cual le convierte en un organismo muy apropiado para los estudios sobre herencia. Inicialmente, su intención era mantener varias generaciones, esperando que apareciera un mutante ocasional, algo que Hugo de Vries acababa de observar en plantas. Sin embargo, después de dos años manteniendo las moscas, sus esfuerzos permanecían vanos (Sturtevant. A. 1913).



Figura 1.1.4 *Drosophila melanogaster*

Morgan continuó los estudios y en abril de 1910, en una de sus botellas encontró un macho con los ojos blancos, en lugar del color normal que es rojo (R). Posteriormente, Morgan cruzó el macho mutante de ojos blancos al que denominó 'white' (r), con una hembra normal, con ojos rojos. En la primera generación (Filial 1 o F1) obtuvo una descendencia de machos y hembras con ojos rojos, lo que sugería que los ojos rojos eran dominantes y los blancos recesivos. Para probarlo, cruzó los machos y hembras de la F1 y obtuvo una segunda generación (Filial 2 o F2) con las proporciones esperadas para un carácter

recesivo según las leyes de Mendel: tres moscas de ojos rojos por cada una de ojos blancos. Sin embargo, aunque Morgan esperaba la misma proporción de machos y hembras con los ojos blancos, observó que todas las hembras tenían los ojos rojos y entre los machos, los había con ojos rojos y con ojos blancos (Figura 1.1.5). Esta observación hacía suponer que el color de los ojos estaba de alguna forma ligado al sexo. Posteriormente, aparecieron otras dos mutaciones espontáneas (alas rudimentarias y color del cuerpo amarillo), que también estaban ligadas al sexo. Todo ello sugería que esos tres genes podrían estar en el mismo cromosoma, el cromosoma sexual.

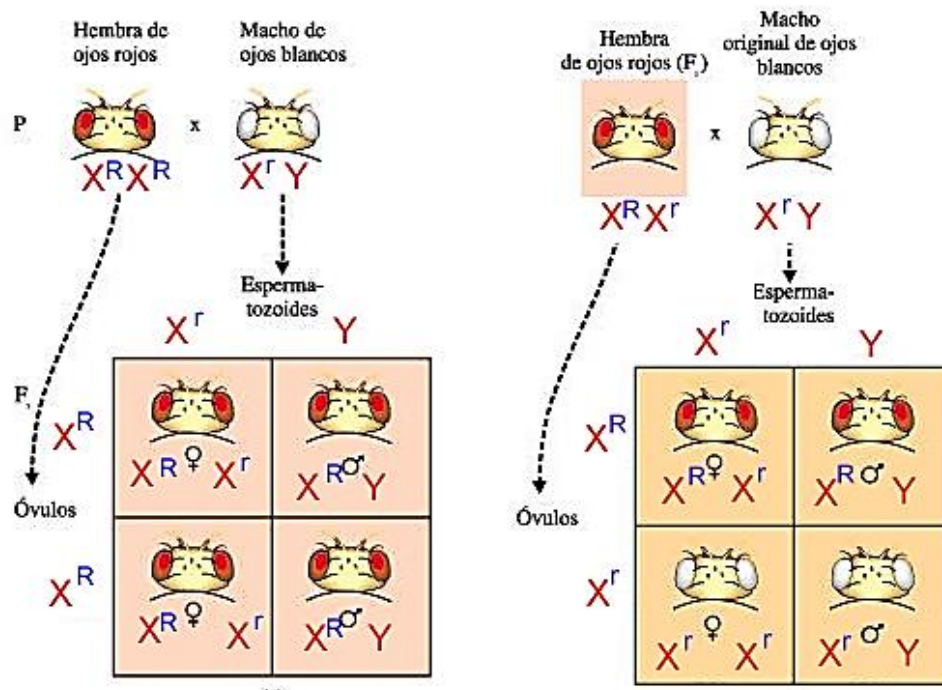


Figura 1.1.5 Estudios de Morgan con *Drosophila melanogaster*.

Estudiando los cromosomas de *Drosophila* al microscopio, Morgan observó que los 4 pares no eran idénticos, y que las hembras tenían dos cromosomas X idénticos, mientras que en los machos el X estaba apareado con un cromosoma Y con un aspecto diferente y que nunca aparece en las hembras. Por ello, un macho debe recibir su cromosoma X de su madre y el Y de su padre, lo cual explicaba la segregación observada en el color de ojos: si la madre es homocigota (tiene los dos alelos para ese gen iguales) con los ojos rojos, sus hijos machos sólo pueden tener los ojos rojos, aunque su padre tuviera los ojos blancos. Para que aparezcan machos con los ojos blancos, la madre tiene que ser portadora de al menos una copia del gen de ojos blancos en uno de sus cromosomas X y sólo tendrán los

ojos blancos los hijos que reciban el X con el gen mutado. Por su parte, para que aparezcan hembras con ojos blancos, ambos progenitores tienen que aportar un cromosoma X con el gen de los ojos blancos, lo que es por tanto un evento menos frecuente. Es decir, a partir de estas observaciones, Morgan dedujo que el gen que codifica para el color de los ojos debe residir en el cromosoma X, lo que proporcionaba la primera correlación entre un carácter específico y un cromosoma concreto (Morgan T. 1911). Estos estudios se publicaron en la revista *Science* en julio de 1910 y resumía sus tres conclusiones fundamentales:

- Que los genes deben residir en los cromosomas.
- Que cada gen debe residir en un cromosoma concreto.
- Y que el carácter "color de ojos" debe residir en el cromosoma X y estar ausente en el cromosoma Y, siendo el rojo el color dominante.

Posteriormente, Morgan razonó que los cromosomas están formados por un ensamblaje de genes, puesto que caracteres que se encuentran en un cromosoma determinado, tienden a segregarse juntos. Sin embargo, Morgan observó que esos caracteres "ligados" en ocasiones, se separan. A partir de aquí, Morgan dedujo el concepto de recombinación de cromosomas: postuló que dos cromosomas apareados pueden intercambiar información entre sí, incluso propuso que la frecuencia de recombinación depende de la distancia entre ambos caracteres (Figura 1.1.6).

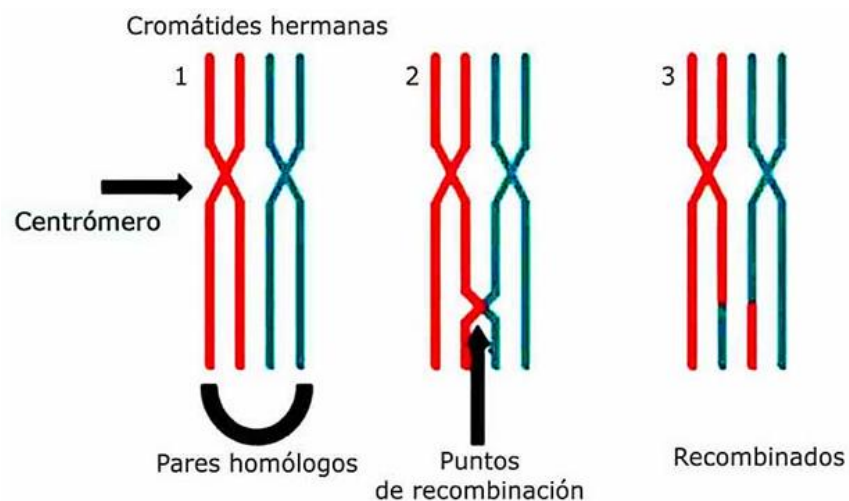


Figura 1.1.6 Esquema de recombinación cromosómica

Cuanto más cerca estén dos genes en un cromosoma, mayor será la probabilidad de que se hereden juntos, y cuanto mayor sea la distancia entre ellos, mayor será la probabilidad de que se separen debido al proceso de entrecruzamiento (Douglas L. 1977). Hoy en día, el 'centimorgan' (abreviado cM) es la unidad de medida de las distancias a lo largo de los cromosomas en células eucariotas diploides. Se trata de una unidad indivisible: el prefijo *centi-*, en este caso, no significa centésima parte de Morgan. Equivale a un 1% de frecuencia de recombinación. Thomas Hunt Morgan fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 1933 por la demostración de que los cromosomas son portadores de los genes.

## 1.2 Citogenética Convencional

La citogenética es el campo de la genética que comprende el estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas. Fue hasta 1956 cuando el citogenetista chino Joe Hin Tjio y el botánico sueco Albert Levan, establecieron que el número de cromosomas en células humanas era 46 (Tjio, J. 1956) dicho trabajo se realizó en cultivo de células embrionarias humanas.

El 22 de mayo de 1958 el genetista francés Jérôme Lejeune halló por primera vez 47 cromosomas en el cariotipo de un paciente con síndrome de Down (Figura 1.2.1).

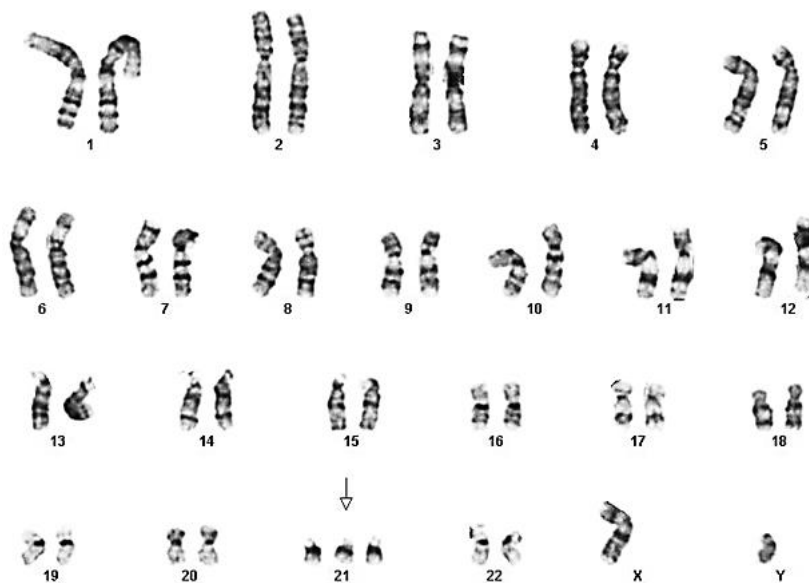


Figura 1.2.1 Cariotipo de un paciente con síndrome de Down.

Meses después logró identificar otro caso similar que remitió, junto a la primera fotografía, al Congreso Internacional de Genética de Montreal donde, no obstante, no despertó excesivo interés. El 26 de enero de 1959 la Academia Francesa de Ciencias aprobó y publicó el artículo “les chromosomes humains en culture de tissus”, de Lejeune, Gautier y Turpin, con tres casos de pacientes con síndrome de Down y cariotipo con 47 cromosomas.

El 16 de marzo un segundo estudio de la Academia, este con 9 pacientes, confirmó las conclusiones. Un mes después, un equipo independiente, el de los ingleses Brown y Jacobs, reprodujo los resultados, confirmando el hallazgo científico (Lejeune, J. 1959).

A finales de los 60's, Caspersson desarrolló técnicas de tinción que bandeaban a los cromosomas. Esto permite diferenciar a los cromosomas de otros elementos de tamaño similar, así como dilucidar las interrupciones y los cromosomas que intervengan en translocaciones cromosómicas (esto es, intercambio de material entre 2 o más cromosomas). Las deleciones (pérdida de material) en un cromosoma, ahora también podrían ser nombradas de un modo específico y ser entendidas mejor (Lacadena, J. 1996). En 1960 Nowell descubrió el denominado ‘cromosoma Filadelfia’, causante de la leucemia mieloide crónica. 13 años después, Janet Rowley probó que dicho cromosoma se trataba de un cromosoma derivativo de la translocación entre los cromosomas 9 y 22 (Klug, W. 2008). Para esas fechas, también se hizo evidente la necesidad de establecer un sistema de nomenclatura, por lo que, se convocó a una reunión en Denver, Colorado y el reporte de dicha reunión se tituló “Una propuesta de sistema estandarizado de nomenclatura de los cromosomas mitóticos humanos”. Posteriormente en la conferencia de Londres, se estableció la clasificación de los cromosomas en 7 grupos usando letras de la A a la G.

En 1966 se celebró el Tercer Congreso Internacional de Genética Humana en Chicago y, en el reporte de dicho congreso, se propuso un sistema de nomenclatura corto para cromosomas con tinción homogénea. Dos años después en 1968 Caspersson y su grupo de colaboradores, publicaron la primera fotografía de cromosomas de plantas “bandeados” utilizando mostaza de quinacrina y para 1970 el mismo grupo publicó la primera fotografía de un cariotipo humano usando técnica de bandas, logrando de este modo la identificación precisa de cada cromosoma de acuerdo al patrón de bandas que ofrecía. Inicialmente con la técnica convencional de tinción los cromosomas se tiñen intensamente y en forma homogénea y se les puede contar y agrupar por su aspecto general. La identificación de cada cromosoma vino posteriormente con las técnicas de bandeo, con las cuales se

obtienen bandas transversales que permiten identificar a cada cromosoma y estudiar su estructura. El bandeo G es el más utilizado en citogenética clínica.

En 1971 en la conferencia de Paris, se logró un reporte para la designación de cromosomas, regiones y bandas; proveyendo así un método para designar rearrreglos estructurales y variantes de los cromosomas. En el Quinto Congreso Internacional de Genética Humana realizado en la ciudad de México, se formó el Comité Internacional Permanente en Nomenclatura Citogenética Humana, quienes para 1978 generan un documento titulado “Un Sistema Internacional para Nomenclatura Citogenética Humana” (ISCN por sus siglas en inglés). Reuniones posteriores (1980) derivaron en la incorporación de nomenclatura propia para cromosomas en profase y/o prometáfase. La nomenclatura de las bandas es aceptada internacionalmente y se determina escogiendo puntos o regiones del cromosoma características, tales como: centrómero, telómeros, bandas muy marcadas, etc., que actúan como puntos divisorios estableciendo regiones en cada brazo del cromosoma y en ellas en banda claras y oscuras, mismas que pueden dividirse en sub-bandas.

El patrón de bandas a lo largo de un cromosoma constituye el ideograma del cariotipo (Figura 1.2.2) y su nomenclatura y disposición gráfica (tanto en condiciones normales como patológicas) son objeto de revisiones periódicas por comisiones internacionales (ISCN – International System of Chromosome Nomenclature). Las bandas cromosómicas permiten identificar a cada cromosoma, localizar puntos de ruptura en cromosomopatías estructurales, obtención de mapas citogenéticos y la ubicación de los loci génicos.

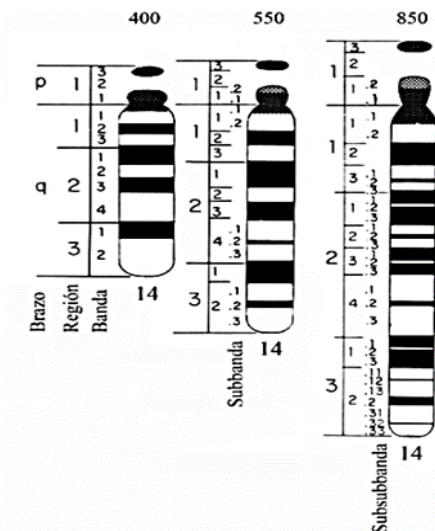


Figura 1.2.2 Ejemplo de ideograma para un cromosoma en diferentes resoluciones (400, 550 y 850 bandas).

En 1985 en el Séptimo Congreso de Genética Humana, realizado en Berlín, se hizo evidente la necesidad de crear una nomenclatura especial para las aberraciones cromosómicas adquiridas asociadas a neoplasias. Dichas reuniones llevaron a que en 1995 se incluyera además la nomenclatura para técnicas de Hibridación In Situ (FISH).

Hacia 2004 en una reunión del Comité, realizada en Vancouver, se realizaron algunas correcciones a los idiogramas de 300 y 700 bandas y se incorporó la nomenclatura básica para la hibridación genómica comparativa o CGH (por sus siglas en inglés Comparative Genomic Hybridization).

La última adición a la nomenclatura fue en 2008 en una reunión en Vancouver, donde se realizaron cambios a la nomenclatura en cáncer, para FISH, CGH y como adición la nomenclatura para MLPA <sup>(Shaffer, L. 2009)</sup>. La última edición se dio en el año 2016 y es la nomenclatura vigente actualmente.

### 1.3 Cariotipo

El cariotipo es el patrón cromosómico de un individuo, expresado a través de un código establecido por convenio, en el cual, se muestran y describen las características de tales cromosomas. Debido a que; en el ámbito de la clínica suelen ir ligados, el concepto de cariotipo, se usa con frecuencia para referirse a un cariograma, el cual es un esquema, foto o dibujo de los cromosomas de una célula metafásica ordenados de acuerdo a su morfología y tamaño. En sus orígenes, dicho trabajo era hecho de forma manual (recortando y pegando de manera ordenada los cromosomas), actualmente es elaborado de forma virtual en un computador para posteriormente imprimirse.

El cariotipo es característico de cada especie, al igual que el número de cromosomas; el ser humano tiene 46 cromosomas en 23 pares porque tenemos células diploides ( $2n$ ) en el núcleo de cada célula, organizados en 22 pares autosómicos y 1 par sexual; en el caso de los hombres los cromosomas XY y en las mujeres XX. La constricción primaria del cromosoma, se denomina centrómero y por arriba y abajo del mismo, se localizan los brazos p y q respectivamente. Cada brazo ha sido dividido en regiones y cada región, a su vez, en bandas y éstas en sub-bandas. No obstante, puede darse el caso de que existan otros patrones (anormales) de los cromosomas en los cariotipos, a dichas alteraciones se les conoce como aberraciones cromosómicas (Figura 1.3.1).

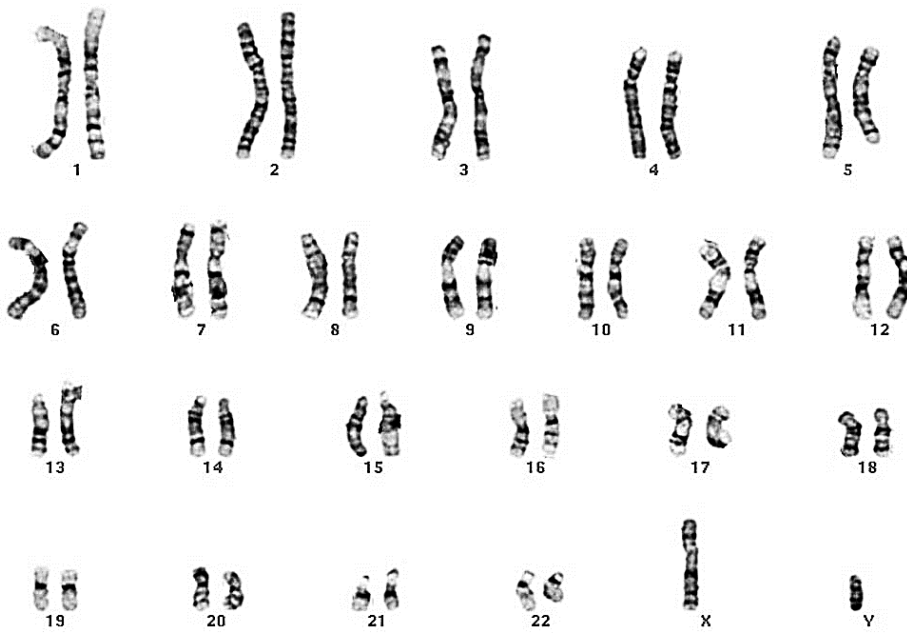
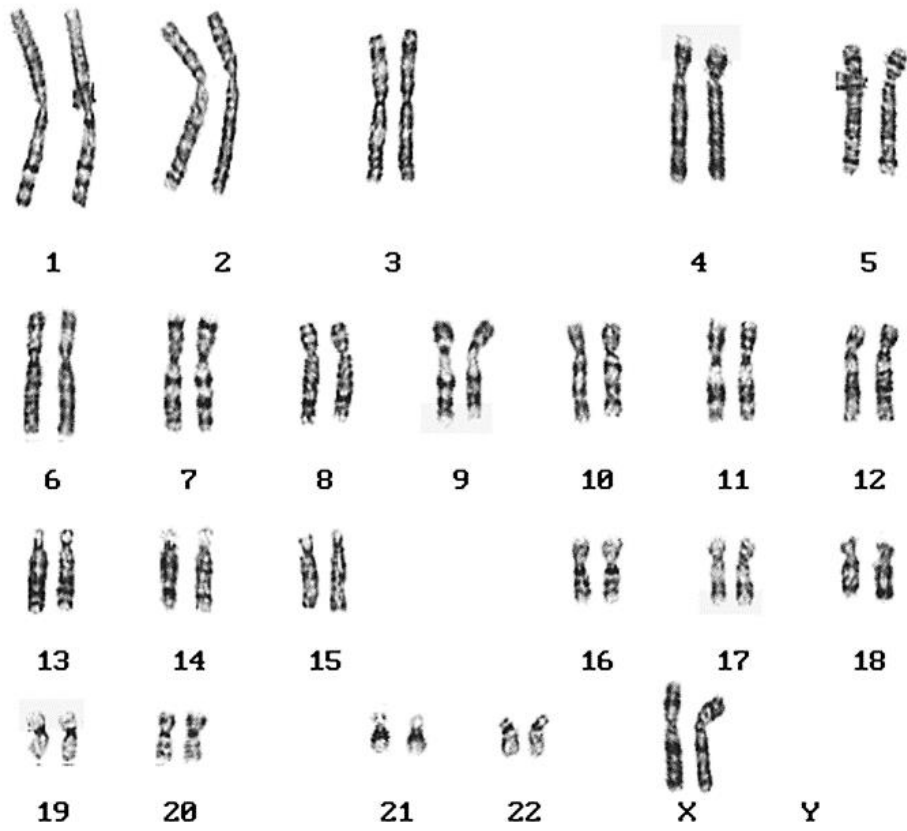


Figura 1.3.1 Cariotipos normales femenino y masculino respectivamente.



## 1.4 El Cromosoma Metafásico

Todos los cromosomas alcanzan en la metafase su máximo grado de organización, ordenamiento y compactación. Cada cromosoma metafásico está constituido por dos cromátides unidas por el centrómero. Este centrómero o constricción primaria divide al cromosoma en dos brazos que se designan: p (petit) para el brazo corto y q para el brazo largo. De esa manera; por ejemplo, 7p hace referencia al brazo corto del cromosoma 7 y 4q al brazo largo del cromosoma 4. La posición del centrómero permite clasificar a los cromosomas en tres tipos principales:

- Metacéntricos: Cuando el centrómero es más o menos central y los brazos con un largo similar.
- Submetacéntricos: Cuando el centrómero está alejado del centro y los brazos son desiguales.
- Acrocéntricos: Cuando el centrómero está cerca de uno de los extremos y uno de los brazos es muy corto (Figura 1.4.1).

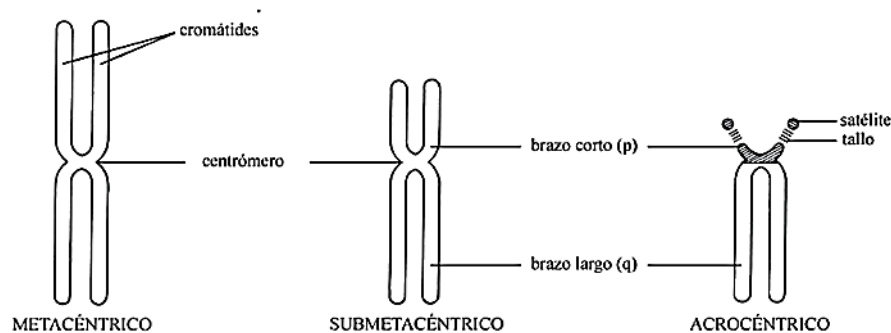

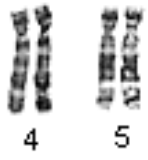







Figura 1.4.1 Morfología de los cromosomas humanos.

Los cromosomas acrocéntricos humanos tienen estructuras llamadas satélites, unidos por un tallo, excepto el cromosoma Y. Esto incluye a los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22; dichos satélites están constituidos por heterocromatina. Para fines de su estudio, los cromosomas se clasifican en 7 grupos, de la A a la G, atendiendo a su longitud relativa y a la posición del centrómero (morfología). De esta manera; en el cariotipo humano, los cromosomas se agrupan de la siguiente manera (Tabla 1.4.1):

Tabla 1.4.1 Grupos Cromosómicos

<p><b>Grupo A:</b> Se encuentran los pares cromosómicos 1, 2 y 3. Se caracterizan por ser cromosomas muy grandes, casi metacéntricos. En concreto, 1 y 3 metacéntricos; 2 submetacéntrico.</p>	
<p><b>Grupo B:</b> Se encuentran los pares cromosómicos 4 y 5. Se trata de cromosomas grandes y submetacéntricos (con dos brazos muy diferentes en tamaño).</p>	
<p><b>Grupo C:</b> Se encuentran los pares cromosómicos 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y el cromosoma X. Son cromosomas medianos submetacéntricos.</p>	
<p><b>Grupo D:</b> Se encuentran los pares cromosómicos 13, 14 y 15. Se caracterizan por ser cromosomas medianos acrocéntricos con satélites.</p>	
<p><b>Grupo E:</b> Se encuentran los pares cromosómicos 16, 17 y 18. Son cromosomas pequeños, metacéntrico el 16 y submetacéntricos 17 y 18.</p>	
<p><b>Grupo F:</b> Se encuentran los pares cromosómicos 19 y 20. Se trata de cromosomas pequeños y metacéntricos.</p>	
<p><b>Grupo G:</b> Se encuentran los pares cromosómicos 21, 22 y el cromosoma Y. Se caracterizan por ser cromosomas pequeños y acrocéntricos (21 y 22 con satélites).</p>	

## CAPÍTULO 2

### REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

#### 2.1 Obtención de un Cariotipo

De manera global, para obtener y analizar un cariotipo los pasos básicos son:

1. Toma de sangre periférica y separación de los glóbulos blancos (linfocitos T).
2. Incubación en presencia de productos que inducen a la mitosis (mitógenos), como la fitohemaglutinina.
3. Detención de la mitosis en la metafase utilizando colchicina, que interfiere en la polimerización de los microtúbulos del huso mitótico.
4. Paso por un medio hipotónico que hace que las células se hinchen.
5. Fijar con Carnoy (metanol y ácido acético glacial 3:1). Esto lisa los eritrocitos y endurece los núcleos de los glóbulos blancos que quedan.
6. Depositar una gota de la preparación en un portaobjetos.
7. Teñir de acuerdo a la técnica de bandas que se desea obtener (dependiendo de lo que queremos analizar).
8. Analizar los cromosomas (30, 50 o 100 metafases, dependiendo el caso) acomodándolos (cariotipo) y posteriormente escribir el resultado (fórmula cromosómica) (Figura 2.1.1) (Lacadena, J. 1996).

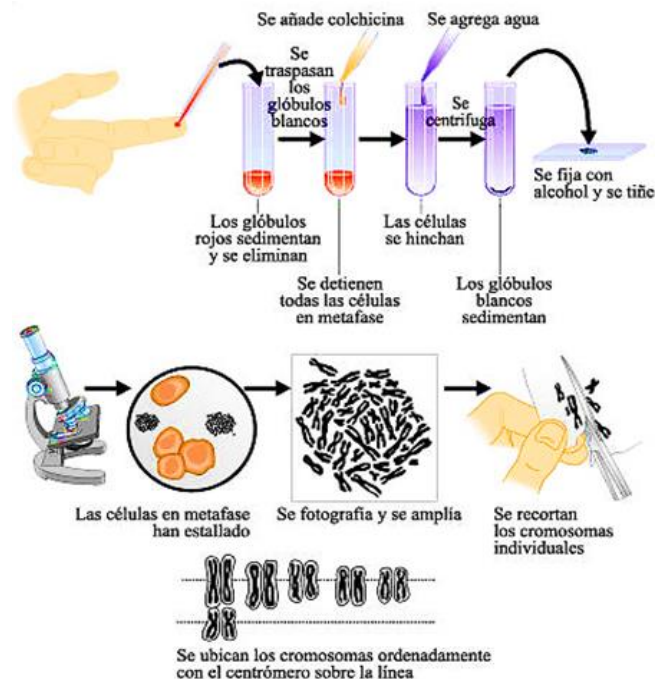








Figura 2.1.1 Proceso para la elaboración del cariotipo.

## 2.2 Técnica de Bandas

Las técnicas de tinción y obtención de bandas esencialmente incluyen (Tabla 2.2.1):

Tabla 2.2.1 Obtención de Bandas

Bandas	Método	Características	Cromosomas
<b>Q</b>	Tinción con quinacrina.	Bandas fluorescentes brillantes.	
<b>G</b>	Pretratamiento con tripsina y tinción con Giemsa.	Bandas G oscuras corresponden a Q brillantes.	
<b>R</b>	Naranja de acridina, Giemsa modificado.	Patrón inverso a Q y G.	
<b>T</b>	Diversas técnicas.	Resaltar telómeros.	
<b>C</b>	Extracción de DNA y proteínas, tinción con Giemsa.	Resaltar regiones centroméricas.	
<b>NOR</b>	Utilización de nitrato de plata.	Resaltar regiones organizadoras nucleolares.	

Gracias a tales técnicas, se pueden establecer el tipo de alteraciones observadas en los cromosomas, dichas alteraciones pueden ser:

- Numéricas: Incluye las aneuploidías y las poliploidías (Figuras 2.2.1 y 2.2.2). Las aneuploidías se refieren a uno o más cromosomas extras o ausentes. Las poliploidías son alteraciones en el número de sets cromosómicos.

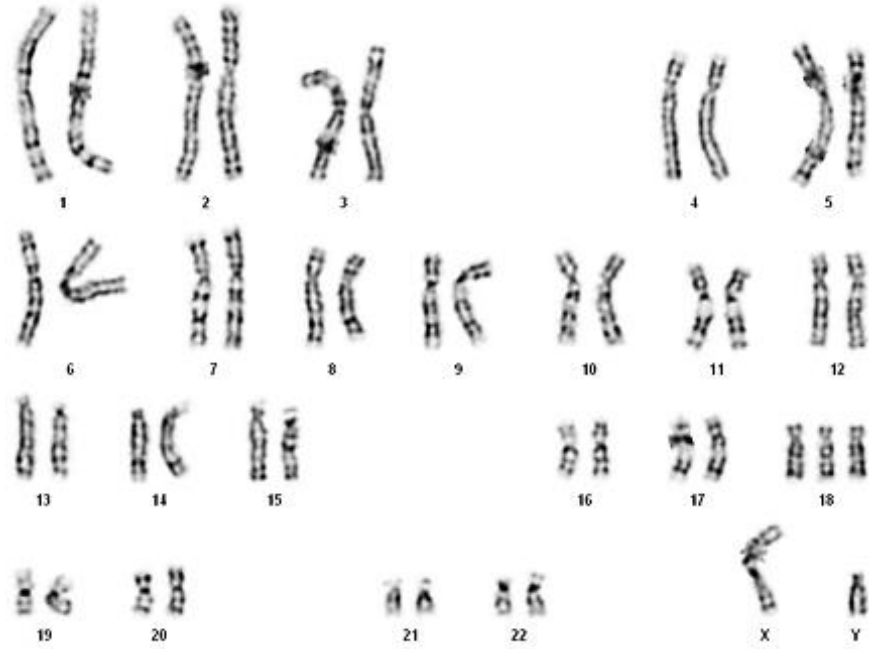


Figura 2.2.1 Ejemplo de cariotipo con aneuploidía (Trisomía del cromosoma 18).

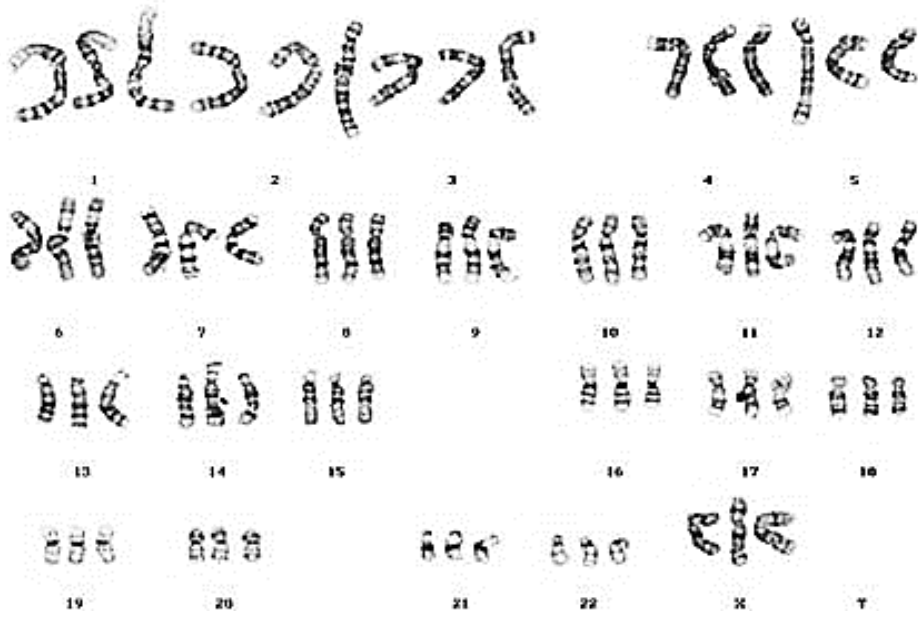


Figura 2.2.2 Ejemplo de cariotipo con poliploidía (Triploidía).

b) Estructurales: Incluye deleciones, inserciones, duplicaciones, inversiones, anillos, translocaciones e isocromosomas (Figuras 2.2.3 – 2.2.9) (Nussbaum, R. 2008)

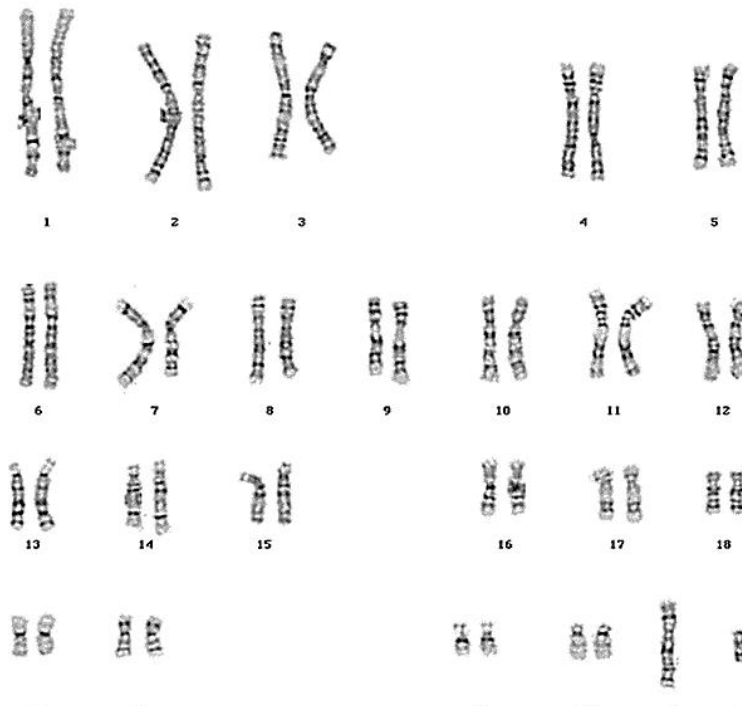


Figura 2.2.3 Cariotipo que muestra una deleción en el brazo q del cromosoma 7.

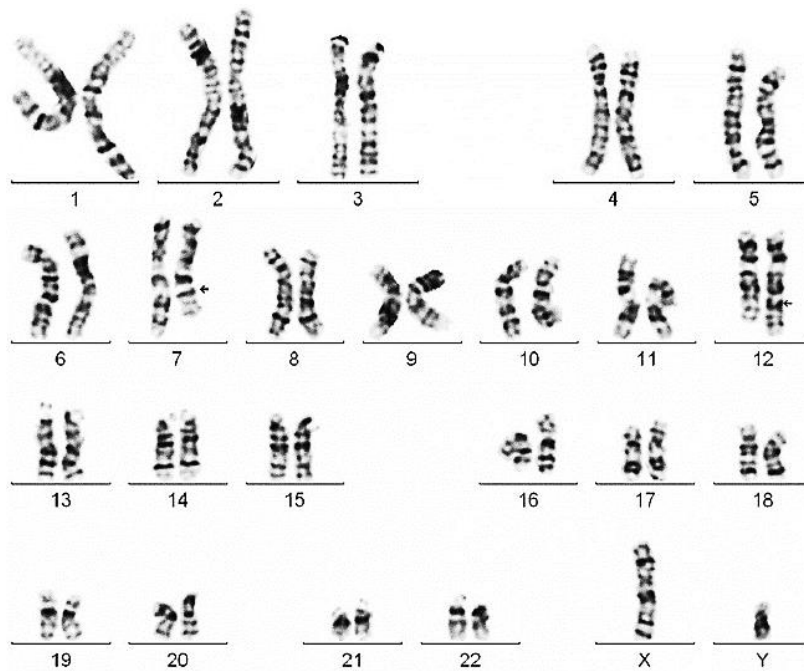


Figura 2.2.4 Cariotipo que muestra una inserción en el brazo q del cromosoma 12.

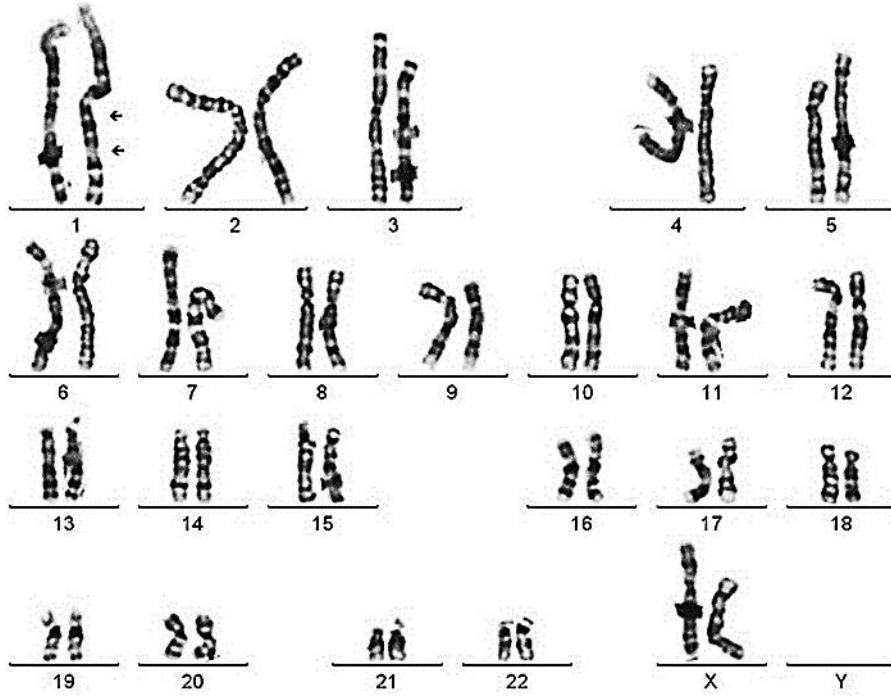


Figura 2.2.5 Cariotipo que muestra una duplicación en el brazo q del cromosoma 1.

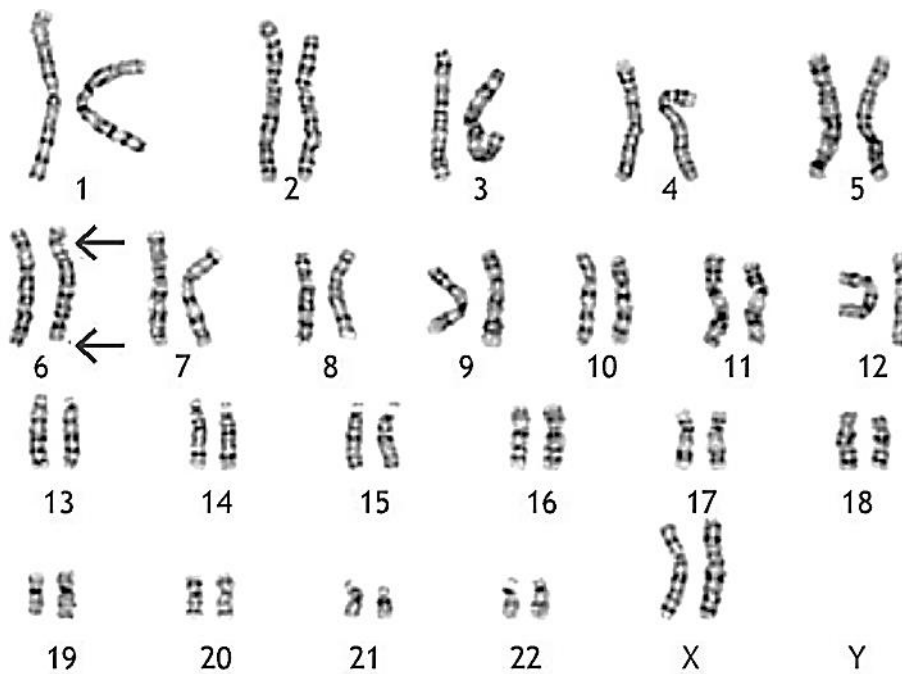


Figura 2.2.6 Cariotipo que muestra una inversión pericéntrica del cromosoma 6.

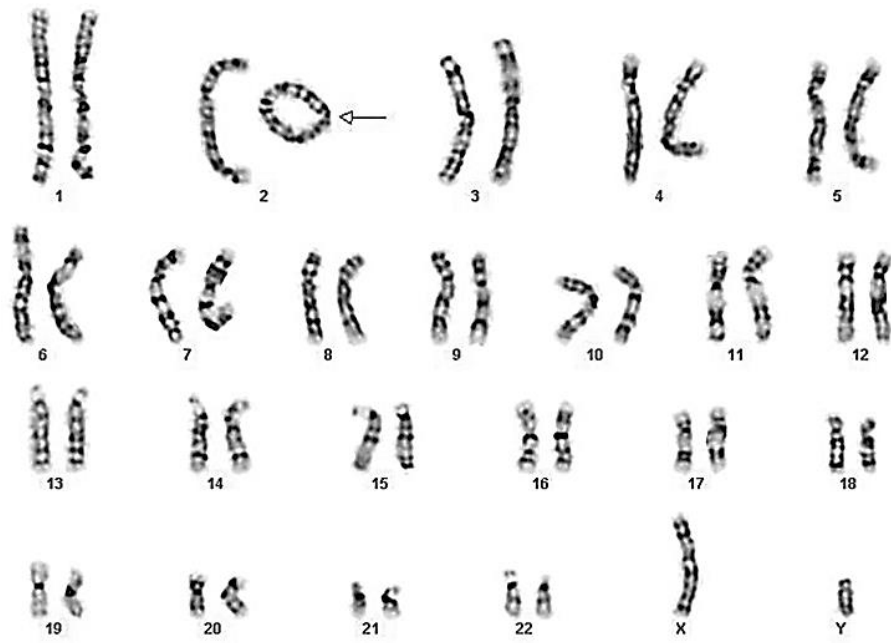


Figura 2.2.7 Cariotipo que muestra un anillo del cromosoma 2.

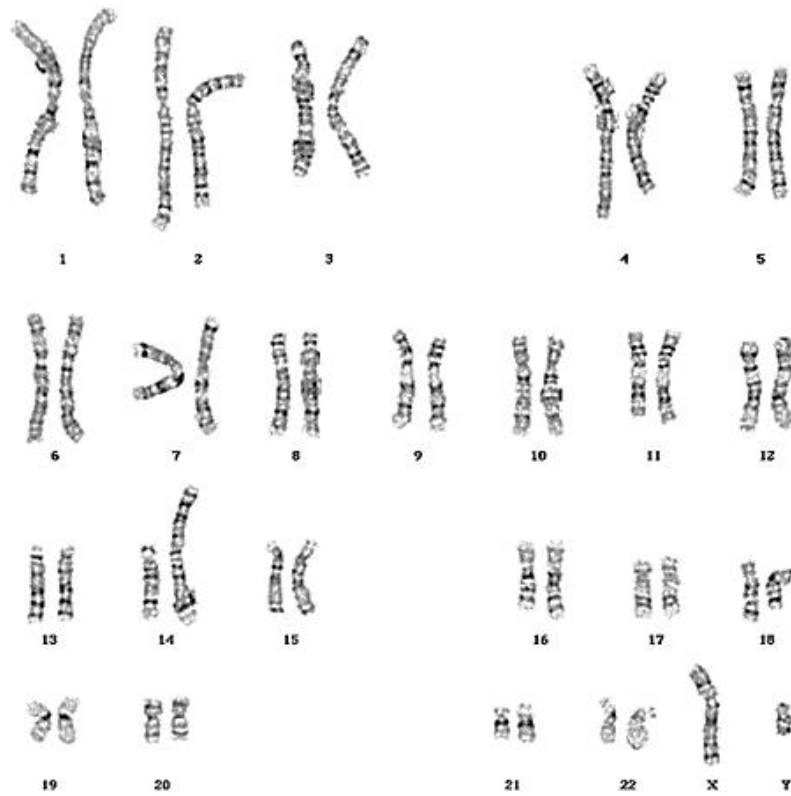


Figura 2.2.8 Cariotipo que muestra una translocación Robertsoniana del cromosoma 14.



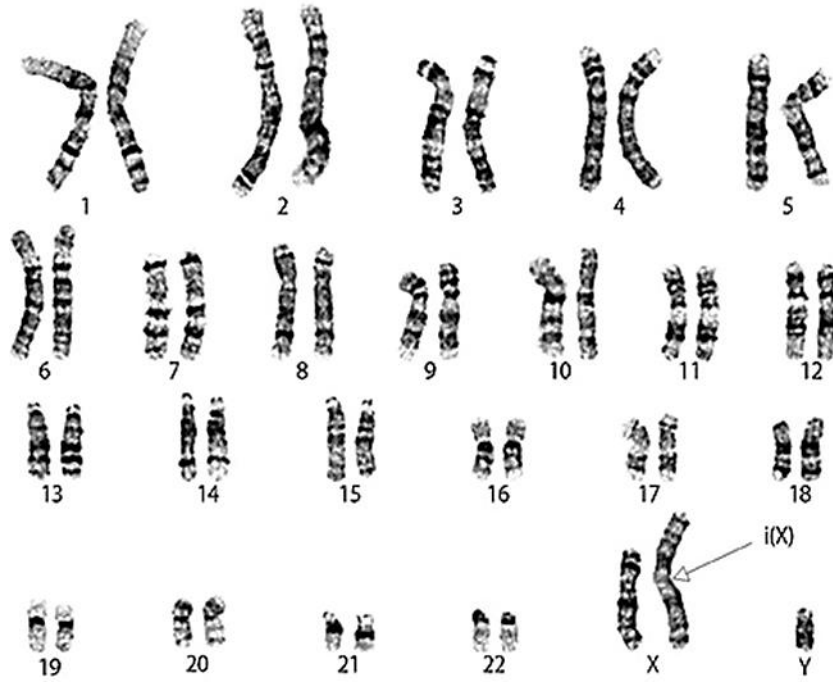


Figura 2.2.9 Cariotipo que muestra un isocromosoma del X.

## CAPÍTULO 3

### PANORAMA ACTUAL

#### 3.1 Uso de la Citogenética

En los países de primer mundo, actualmente el uso de la citogenética convencional se ha ido desestimando debido a la aparición de técnicas más rápidas y precisas que permiten mejorar la eficacia y eficiencia de las pruebas que pretenden detectar alteraciones cromosómicas y/o genómicas. Por ejemplo, en el caso de mosaicos, solo se detectan por arroba el 7%.

Mayor relevancia han cobrado estudios de citogenética molecular como lo son: La Hibridación In Situ por Fluorescencia (FISH), Hibridación Genómica Comparativa (CGH); entre otras, ya que permiten determinar alteraciones cromosómicas en un menor tiempo comparado con la citogenética convencional, además que, con dichas técnicas se evitan los errores observador-dependientes, ya que se valen de programas diseñados para computadora.

Los fundamentos clásicos para solicitar análisis cromosómico son: La comprobación de anomalía citogenética (cuando se sospecha alguna alteración cromosómica) y; de acuerdo a las manifestaciones clínicas, la búsqueda de la causa de malformaciones congénitas múltiples, alteraciones en la diferenciación sexual, talla baja, retardo psicomotor o mental y trastornos en el desarrollo del lenguaje (de Grouchy J, 1984).

#### 3.2 Panorama Internacional

Existen pocos reportes en donde se analicen estadísticamente las alteraciones cromosómicas reportadas en un periodo de tiempo en algún servicio y/o laboratorio de citogenética, la mayoría de dichos reportes son de finales de los 80's y principios de los 90's, ya que la citogenética convencional fue la primera técnica utilizada para analizar el material genético de un individuo y así poder establecer las causas de ciertas malformaciones o discapacidades de dicho individuo.

Un reporte de 1994 publicado en la *Revista Chilena de Pediatría*, expone los resultados de cariotipos realizados en el laboratorio de citogenética de la Universidad de Chile. Sus diagnósticos de referencia fueron: Síndrome de Down en 453 casos (30.8%), malformaciones múltiples en 282 casos (19.1%), retraso psicomotor en 155 casos (10.5%),

síndrome de Turner en 137 casos (9.3%), alteraciones del desarrollo sexual en 112 casos (7.6%), talla baja en 104 casos (7.1%), trastorno del desarrollo del lenguaje en 30 casos (2%) y síndromes diversos en 219 casos (14.9%). De manera global de los 1473 estudios analizados, en 623 se encontró alguna alteración (42.3%) (Castillo, S. 1994).

En Turquía en 2010, se publicó en el *Genetics and Molecular Research*, las causas y resultados más frecuentes de análisis citogenético convencional realizados en Dicle University Medical Faculty Hospital, analizando 4216 casos con sospecha de síndrome de Down, de Klinefelter, de Turner, infertilidad masculina, ambigüedad de genitales, discapacidad intelectual, dismorfias y abortos de repetición. Se encontraron alteraciones cromosómicas en el 16.1% de los casos, de las cuales 80% fueron alteraciones numéricas y 20% estructurales (Balkan, M. 2010).

Existen estudios enfocados a ciertos grupos de pacientes y que incluyen a las pacientes de monosomía del X o pacientes con afectación hemato-oncológica, sin embargo, son de interés para este trabajo, los estudios en donde existe el nexo entre el Departamento de Genética Clínica (que derivan a los pacientes) y el Laboratorio de Citogenética que realiza dichos estudios de cariotipo.

### 3.3 Panorama en México

En México, de las primeras publicaciones sobre alteraciones cromosómicas, se encuentra un reporte realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en donde se evaluó mediante cariotipo a un grupo de pacientes con atresia esofágica e incluye 368 casos, de los cuales, en 17, se encontró alguna alteración cromosómica y puntualmente trisomía 21 en 12 de los pacientes, así como trisomía 18 en los 5 restantes, sin reportar alteraciones cromosómicas estructurales asociadas a atresia esofágica (González-Zamora, J. 2005).

En el año 2005, existe un reporte del Instituto Nacional de Perinatología donde presentan las alteraciones cromosómicas encontradas en fetos y recién nacidos analizados en el 2003, lo cual, incluyó a 189 neonatos con defectos al nacimiento y de los cuales 27 (14.2%) presentaron alguna alteración cromosómica; encontrando en 21 (77.7%) alguna aberración numérica y en 6 casos (22.2%) alteración estructural (Aguinaga, M. 2005).

Este último estudio, representa mejor el día a día de la labor del clínico en un departamento de Genética y el nexo entre el área clínica y la correcta derivación de los pacientes que requieren estudio citogenético convencional; ya que, como vemos en el reporte previo, el

encontrar una malformación aislada, disminuye mucho las posibilidades de encontrar asociación con alguna alteración cromosómica, sin embargo, cuando se realiza una valoración clínica correcta por parte del médico genetista, las posibilidades de alteración cromosómica aumentan, siendo ésta justamente la labor del genetista clínico: Tratar de establecer un diagnóstico de sospecha y aclarar si éste forma parte de un síndrome génico o si pudiera ser parte de un síndrome cromosómico, lo cual justificaría cabalmente el análisis citogenético convencional.

## **CAPÍTULO 4**

### **OBJETIVO**

El propósito global del presente estudio; es conocer la frecuencia de las alteraciones cromosómicas encontradas en los estudios realizados en el laboratorio de Citogenética del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" y de esta manera, sentar bases para realizar estudios subsiguientes y establecer la correlación clínica-citogenética de padecimientos que ya cuenten con diagnóstico citogenético.

De tal manera que, los objetivos particulares derivados del anterior son:

- Obtener las frecuencias de las alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales detectadas en el laboratorio de citogenética. Con dicha información, también, se puede verificar concordancia del diagnóstico clínico (motivo de envío) con el resultado citogenético obtenido y de este modo sentar bases para estudios que correlacionen los resultados citogenéticos con los diagnósticos llevados en el consultorio de Genética Médica.
- Proponer un esquema para la correcta canalización de los pacientes al laboratorio de citogenética y posteriormente realizar la publicación de los resultados obtenidos.

## CAPÍTULO 5

### JUSTIFICACION

#### 5.1 Alteraciones Cromosómicas

Las alteraciones cromosómicas son causa de problemas de salud y fertilidad en el ser humano, presentándose en el 2 y hasta el 3% de los recién nacidos vivos. Dichas alteraciones; cuando permiten la sobrevivencia, suelen cursar con retraso mental y/o del desarrollo. El ejemplo más claro y común de alteración cromosómica compatible con la vida y que cursa con retraso mental, es el síndrome de Down o Trisomía del cromosoma 21 (Figura 5.1.1).

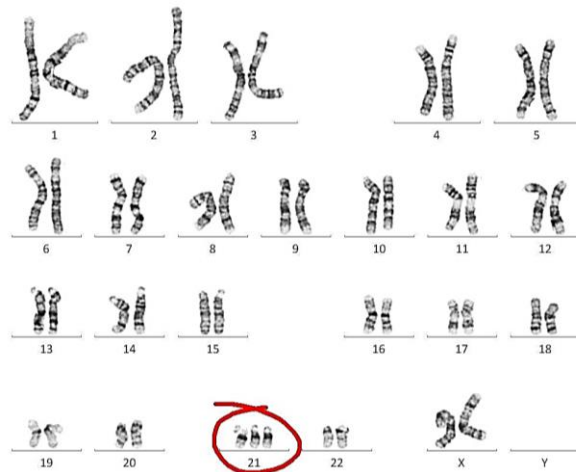


Figura 5.1.1 Síndrome de Down

Otras alteraciones cromosómicas comunes y que conllevan problemas del desarrollo (no así retraso mental), son las alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales, teniendo como principales representantes al síndrome de Turner (pacientes femeninas cuyo cariotipo presenta monosomía del cromosoma X – Figura 5.1.2) y el síndrome de Klinefelter (pacientes masculinos con un cariotipo que cuenta con uno o más cromosomas X extras – Figura 5.1.3), cuyo impacto radica primordialmente en la afectación del desarrollo gonadal y posteriormente a la capacidad reproductiva de tales individuos.

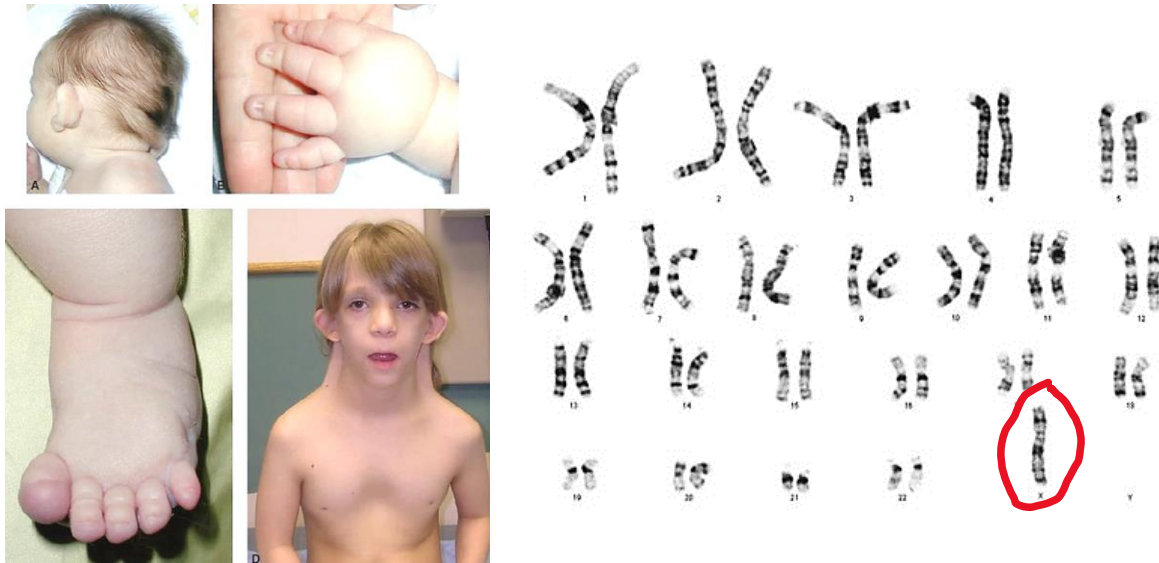


Figura 5.1.2 Síndrome de Turner.

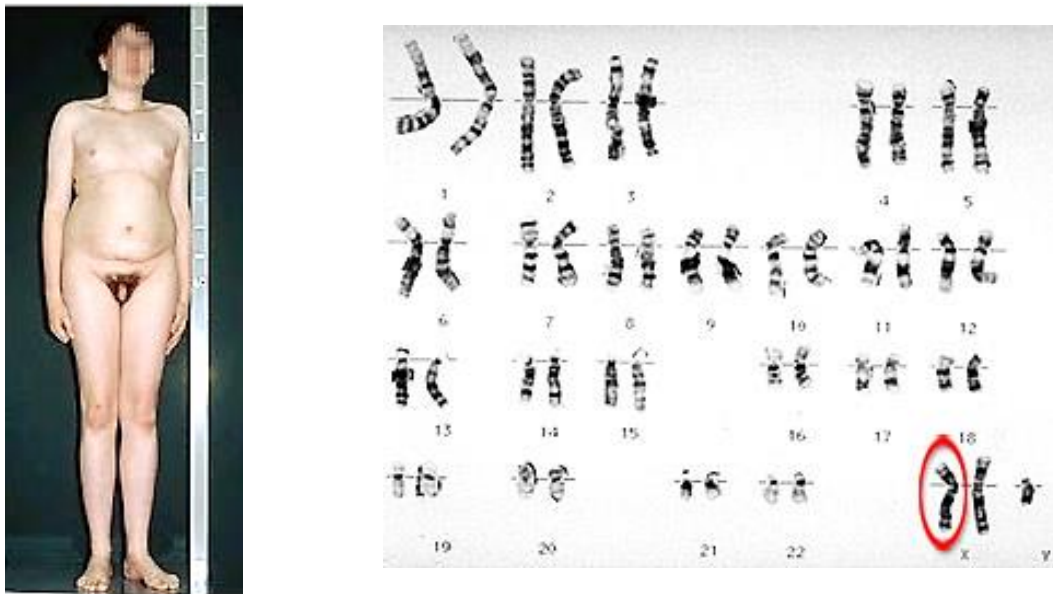


Figura 5.1.3 Síndrome de Klinefelter.

De las anomalías cromosómicas que se pueden encontrar, lo más frecuente son los rearrreglos balanceados (4.3%), seguido de las alteraciones de los cromosomas sexuales (3.9%), las trisomías 13, 18 y 21 (1.4%) y los rearrreglos estructurales (0.7%) (Aguinaga, M. 2005).

Por tanto, considero relevante tener la casuística de un centro médico de referencia como en el caso del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" que recibe pacientes prácticamente de toda la república y cuyo laboratorio de Citogenética tiene laborando desde 1963 a la fecha y que al momento, no cuenta con una estadística establecida de las alteraciones cromosómicas encontradas en el mismo.



## **CAPÍTULO 6**

### **METODOLOGIA**

#### **6.1 Sitio del Estudio**

El estudio se llevará a cabo en el laboratorio de Citogenética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” de la Ciudad de México.

#### **6.2 Materiales y Métodos**

Estudio retrospectivo, descriptivo en el cual se incluirán de manera consecutiva todos los resultados de los estudios de cariotipo realizados de sangre periférica (y derivados por el servicio de Genética Médica) en el periodo comprendido del 1° de Enero del año 2009 al 31 de diciembre del año 2011. Dichos resultados de estudios de cariotipo, se encuentran dentro del acervo de resultados del laboratorio de citogenética y se toma tal periodo debido a que, previamente y posteriormente a esas fechas, el laboratorio ha tenido problemas con el suministro de reactivos para realizar los estudios y por ende el análisis de pacientes se ha visto mermado, realizando un menor número de estudios, por lo cual, dicho periodo es elegido a conveniencia.

#### **6.3 Criterios de Inclusión**

Pacientes enviados de la consulta externa del servicio de genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” para estudio de cariotipo en sangre periférica y cuyo motivo de envío incluya:

Diagnóstico probable de algún síndrome cromosómico; retraso mental; malformaciones; dismorfias; trastornos de la diferenciación sexual o ambigüedad de genitales; amenorrea primaria; abortos de repetición; antecedente de pareja con hijo previo con algún síndrome cromosómico y/o malformaciones; antecedente de pareja con problemas de fertilidad; antecedente familiar de alguna alteración cromosómica.

#### 6.4 Criterios de exclusión

Resultados de cariotipo de pacientes referidos de otros servicios (oncología, pediatría, biología de la reproducción, etc.) ya que justamente los resultados que queremos incluir son los de pacientes que previamente fueron valorados y referidos por el servicio de genética médica.

#### 6.5 Criterios de Eliminación

Reportes de cariotipo que no cumplan con la nomenclatura establecida por el ISCN.

## CAPÍTULO 7

### RESULTADOS

#### 7.1 Universo de Estudio

Se incluyeron en el presente estudio un total de 1048 casos de pacientes que fueron referidos para realización de cariotipo en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, en el periodo del 1° de Enero del 2009 al 31 de Diciembre del 2011. De éstos, el 51% fueron masculinos y el 49% femeninos. La edad promedio de los pacientes fue  $15.8 \pm 15.6$  años (rango 0-80 años).

En la Tabla 7.1.1 y Gráfico 7.1.1, se muestra la distribución del universo estudiado; dividiendo el total de casos de acuerdo a los resultados del cariotipo en: normales, donde se incluyen solo resultados de cariotipos con fórmula cromosómica 46,XX y 46,XY (para pacientes femeninos y masculinos respectivamente); alterados, donde se incluyen todos los resultado de cariotipo diferentes a los anteriores y, que se exponen más adelante; finalmente eliminados, cuyos resultados de cariotipo no fueron obtenidos por las razones especificadas previamente.

Universo Estudiado	Casos	Porcentaje
Normales	778	72.92%
Alterados	270	25.30%
Eliminados	19	1.78%
Total	1067	100%

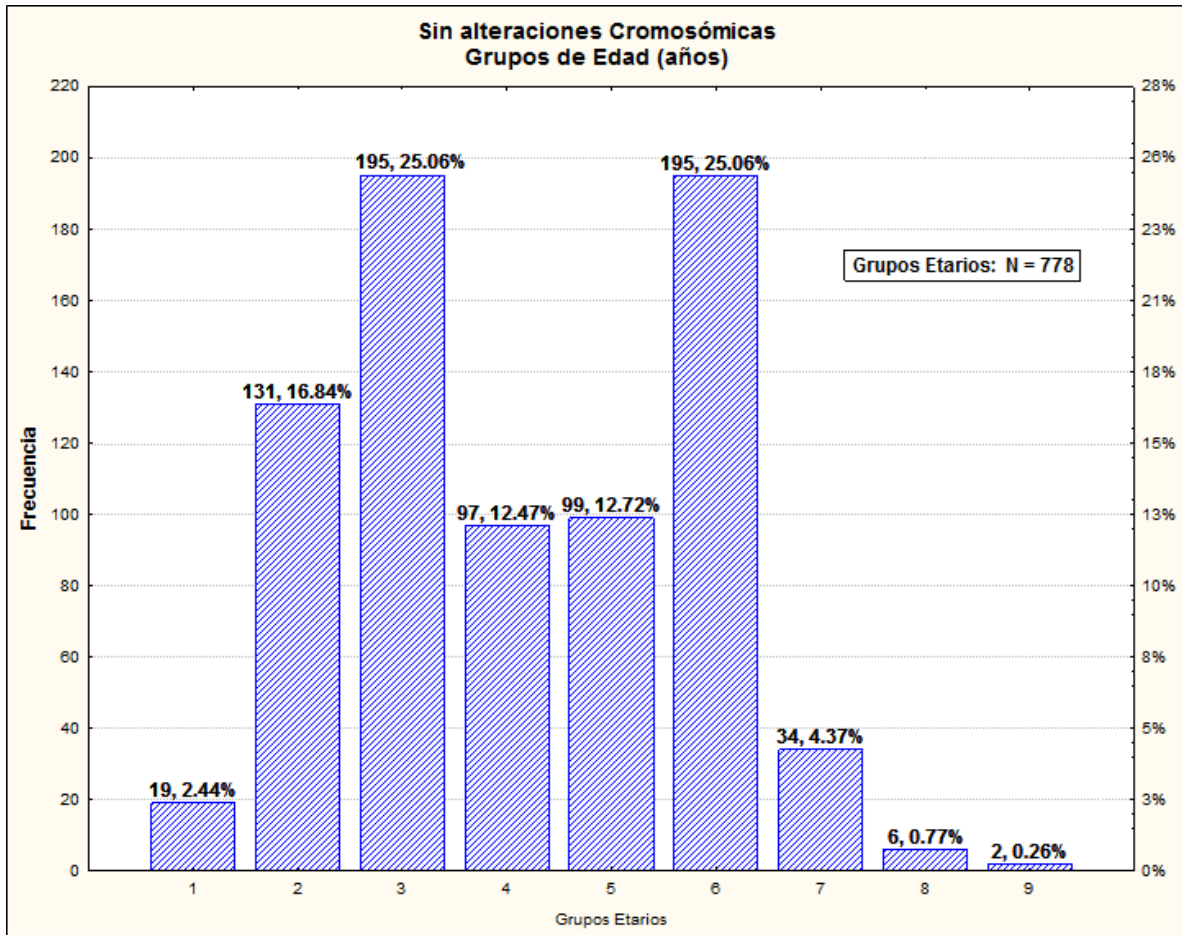
Gráfico 7.1.1



## 7.2 Resultados Normales

Se obtuvieron 778 casos con resultados normales (cariotipos de 46 cromosomas con complemento XX o XY), de los cuales 385 fueron 46,XX (sexo femenino) y representa el 49% y 393 fueron 46,XY (sexo masculino) y representa del 51% del total de dichos casos. Por edades, los porcentajes son los siguientes (Grafico 7.2.1):

Grafico 7.2.1 Resultados sin alteraciones Cromosómicas



- 1) Recién nacido (Hasta 28 días)
- 2) Hasta un año
- 3) De 2 a 10 años
- 4) De 11 a 20 años
- 5) De 21 a 30 años
- 6) De 31 a 40 años
- 7) De 41 a 50 años
- 8) De 5 a 60 años
- 9) 61 años o más

De los 778 casos con resultado normal, los motivos de envío a estudio fueron:

Tabla 7.2.1

Número	Motivo	Frecuencia	Porcentaje
1	Esposo de (...)	120	15.42
2	Antecedente de familiar con cromosomopatía	64	8.23
3	Síndrome velocardiofacial	37	4.76
4	Infertilidad	35	4.50
5	Perdida gestacional recurrente	35	4.50
6	Antecedente de familiar con malformaciones	28	3.60
7	Retraso mental	28	3.60
8	Descartar alteración cromosómica	27	3.47
9	Síndrome de Williams	21	2.70
10	Dismorfias	19	2.44
11	Síndrome de Prader Willi	19	2.44
12	Antecedente de abortos (2)	18	2.31
13	Cardiopatía	18	2.31
14	Retraso mental + dismorfias	17	2.19
15	Talla baja	17	2.19
16	Ambigüedad de genitales	15	1.93
17	Malformación única	14	1.80
18	Síndromes génicos	14	1.80
19	Desorden de la diferenciación sexual	13	1.67
20	Disgenesia cerebral	12	1.54
21	Malformaciones múltiples	12	1.54
22	Cardiopatía + dismorfias	10	1.29
23	Síndrome de Down (descartar mosaico)	10	1.29
24	Hipospadias	9	1.16
25	Hiperplasia suprarrenal congénita	8	1.03
26	Síndrome de Turner	8	1.03
27	Rompimientos cromosómicos	7	0.90
28	Síndrome de Angelman	7	0.90
29	Síndrome de Kallman	7	0.90
30	Antecedente de aborto (1)	6	0.77
31	Labio y/o paladar hendido	6	0.77
32	Síndrome de Turner (descartar mosaico)	6	0.77

33	Amenorrea primaria	5	0.64
34	Presencia de algún tumor	5	0.64
35	Síndrome de Down	5	0.64
36	Asociación VACTER	4	0.51
37	Criptorquidea	4	0.51
38	Epilepsia	4	0.51
39	Retinoblastoma	4	0.51
40	Síndrome de Klinefelter	4	0.51
41	Síndrome de Turner vs Noonan	4	0.51
42	Angustia materna	3	0.39
43	Cardiopatía + malformaciones	3	0.39
44	Dismorfias + hipotonía	3	0.39
45	Microcefalia	3	0.39
46	Retraso mental + alteración del lenguaje	3	0.39
47	Retraso mental + epilepsia	3	0.39
48	Síndrome de Patau	3	0.39
49	Antecedente de óbitos (2)	2	0.26
50	Autismo	2	0.26
51	Cardiopatía + retraso mental + dismorfias	2	0.26
52	Dismorfias + alteración del lenguaje	2	0.26
53	Ginecomastia	2	0.26
54	Hemihipertrofia	2	0.26
55	Retraso mental + hipospadias	2	0.26
56	Retraso mental + malformaciones	2	0.26
57	Síndrome de Edwards	2	0.26
58	Síndrome de Klinefelter (descartar mosaico)	2	0.26
59	Síndrome de X Frágil	2	0.26
60	Tumor de Wilms	2	0.26
61	Alteración en los niveles de progesterona	1	0.13
62	Amenorrea secundaria	1	0.13
63	Anemia de Fanconi	1	0.13
64	Antecedente 2 hijos con trisomía 21 regular, no gemelos	1	0.13
65	Antecedente de familiar con retraso mental	1	0.13
66	Antecedente de óbito (1)	1	0.13
67	Azoospermia	1	0.13
68	Cáncer familiar	1	0.13

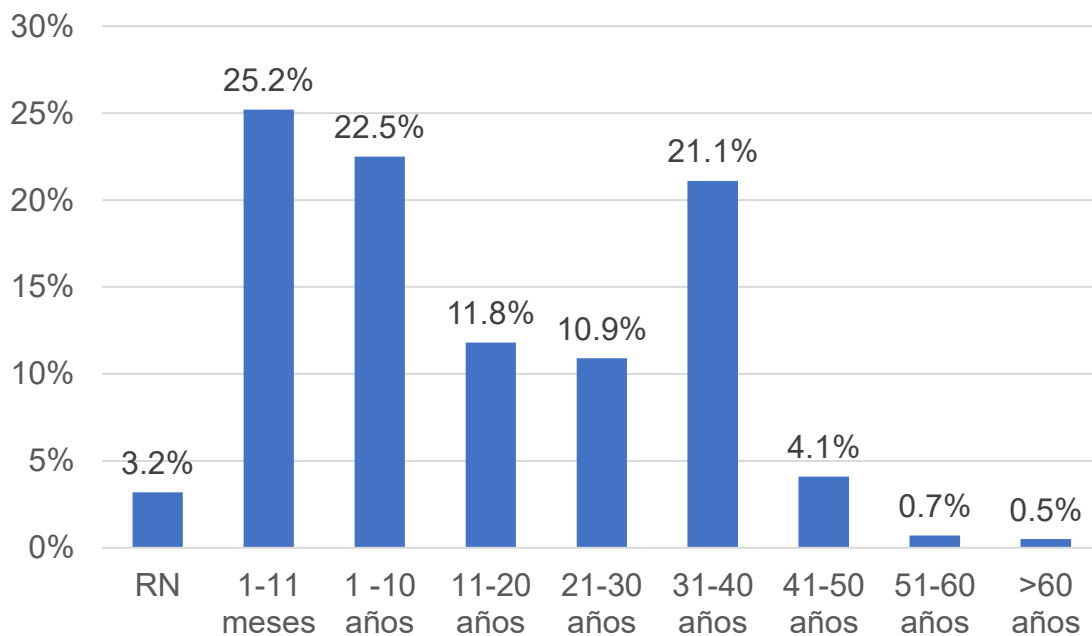
69	Cardiopatía + atresia vía biliar	1	0.13
70	Cardiopatía + hipoacusia	1	0.13
71	Cardiopatía + microcefalia	1	0.13
72	Fontanela amplia	1	0.13
73	Hipogonadismo hipogonadotrófico	1	0.13
74	Linfedema congénita	1	0.13
75	Oligo-asteno-necro-teratozoospermia	1	0.13
76	Progeria	1	0.13
77	Ptoisis palpebral	1	0.13
78	Retraso del lenguaje	1	0.13
79	Retraso mental + amenorrea primaria	1	0.13
80	Retraso mental + hipotonía	1	0.13
81	Retraso mental + TDAH	1	0.13
82	Secuencia Poland	1	0.13
83	Síndrome de Beckwith-Wiedemann	1	0.13
84	Síndrome de Cri Du Chat	1	0.13
85	Síndrome de Von Hippel Lindau	1	0.13
86	Síndrome de Wolf-Hirschhorn	1	0.13
87	Talla alta	1	0.13

### 7.3 Resultados con Alteración

En el 25.7% (n=270) de los pacientes, se encontraron alteraciones en el cariotipo. De acuerdo al género, 149 casos (55%) fueron del género femenino y 121 casos (45%) del género masculino. Hubo una tendencia a mayor frecuencia de alteraciones del cariotipo en los pacientes femeninos que en masculinos ( $p=0.060$ ,  $\chi^2$ ).

Por grupo de edad, los resultados se muestran en la siguiente gráfica:

Gráfica 7.3.1



Gráfica 7.3.1 Distribución de los pacientes por grupos de edad.

### 7.4 Clasificación de las Alteraciones Cromosómicas

Por motivos de envío, las alteraciones cromosómicas encontradas, se resumen en la siguiente tabla:



Tabla 7.4.1 Alteraciones Cromosómicas por motivo de envío

Alteraciones cromosómicas	Frecuencia	Porcentaje (%)
Síndromes cromosómicos	162	60.00
Rompimientos cromosómicos	8	2.96
Antecedente de familiar con alteración cromosómica	26	9.63
Infertilidad o pérdida gestacional	20	7.41
Retraso mental	8	2.96
Antecedente de familiar con malformaciones	3	1.11
Malformaciones o dismorfias	16	5.93
Sx de microdelección	10	3.70
Alteraciones diversas	17	6.30
Total	270	100.00

Posteriormente, se clasificaron las alteraciones del cariotipo, en estructurales y numéricas. Las más frecuentes fueron las numéricas que representaron el 68.6% del total, y las estructurales el 31.4% del total. En cuanto a la frecuencia global, las alteraciones numéricas representaron el 17.3% (n=184) del global y las estructurales el 7.9% (n=86).

#### 7.4.1 Alteraciones Numéricas

Luego, se subclasificaron las anomalías cromosómicas numéricas (síndromes cromosómicos); siendo la más frecuente el síndrome de Down (14.1%), seguido del síndrome de Turner (1.0%). El síndrome de Edwards, de Klinefelter y de Patau fueron muy poco frecuentes (<1%). Dentro de los casos de síndrome de Down, el 12.7% fueron regulares, el 0.7% mosaicos y el 0.8% se debieron a translocación. Mientras que, el síndrome de Turner se debió a monosomía en 0.7% de los casos, a mosaicos en 0.2% y a isocromosoma en el 0.1% (Tabla 7.4.2).

Tabla 7.4.2

Subclasificación de las anomalías cromosómicas numéricas		
<i>Subtipo de anomalía cromosómica numérica</i>	<i>Frecuencia (n)</i>	<i>Porcentaje del total de cariotipos evaluados (%)</i>
Síndrome de Down	148	14.1
Regular	133	12.7
Mosaico	7	0.7
Translocación	8	0.8
Síndromes de Turner	10	1.0
Isocromosoma	1	0.1
Mosaico	2	0.2
Monosomía	7	0.7
Síndromes de Klinefelter	1	0.1
Síndrome de Edwards	2	0.2
Síndrome de Patau	1	0.1
Total de síndromes cromosómicos	162	15.5

#### 7.4.2 Alteraciones Estructurales

Las anomalías cromosómicas estructurales más comunes fueron translocaciones (3.2%), inversiones (1.8%), rupturas (1.1%), recombinaciones (1.1%), síndromes de microdeleciones (1.1%) y h – polimorfismo de heterocromatina - (1.0%); todas las anteriores conforman entre el 1 y 3.2% de los casos. Con una frecuencia de entre 0.1 y 0.9% se encontraron rompimientos (0.8%), deleciones (0.7%) y anillos (0.5%). Las anomalías presentes en <0.5% de los casos, fueron intercambio entre cromátidas hermanas (0.3%), addendum (0.3%), isocromosomas (0.3%), derivativo (0.2%), stk -polimorfismo en tallos - (0.2%) y s – polimorfismo, satélites - (0.2%), Tabla 7.4.3

Tabla 7.4.3 Anormalidades cromosómicas estructurales		
<i>Subtipo de anormalidad cromosómica estructural</i>	<i>Frecuencia (n)</i>	<i>Porcentaje del total de pacientes evaluados (%)</i>
Traslocación	34	3.2
Inversiones	20	1.8
Ruptura	12	1.1
Recombinante	12	1.1
Síndromes de microdeleciones	11	1.1
h	10	1.0
Rompimientos	8	0.8
Deleciones	7	0.7
Anillos	5	0.5
Intercambio entre cromátides hermanas	3	0.3
Addendum	3	0.3
Isocromosoma	3	0.3
Derivativo	2	0.2
stk	2	0.2
s	2	0.2
Duplicaciones	0	0.0
Inserciones	0	0.0
Sitio frágil	0	0.0

Mientras que, entre los síndromes de microdeleciones, el 0.1% (1) fueron síndrome de Cri-Du-Chat, 0.1% (1) para síndrome de Emmanuel, 0.2% (2) para síndrome de Angelman y 0.7% (6) en el caso de síndrome Velo-Cardio-Facial.

## 7.5 Concordancia Diagnóstica Clínico-Citogenética

Se evaluó la concordancia (correlación) clínica-citogenética. Para ello, se compararon en primera instancia el porcentaje cariotipos anormales para cada motivo de envío a estudio citogenético.

Tabla 7.5.1

Porcentaje de cariotipos anormales para cada motivo de envío a estudio citogenético.		
Motivo de envío (n)	Número de cariotipos anormales	% de Cariotipos anormales
Síndrome de Down (161)	148	91.9
Antecedente de hermano con enfermedad genética (22)	11	50.0
Descartar Trisomía 13 o 18 (18)	8	44.4
Síndromes de Turner (28)	10	35.7
Alteraciones no agrupadas en un síndrome (42)	11	26.2
Microcefalia (4)	1	25.0
Síndromes varios con patrón clínico aparentemente claro (35)	8	22.9
Talla baja (21)	4	21
Síndrome de Klinefelter (5)	1	20.0
Disgenesia cerebral (5)	1	20.0
Dismorfias (35)	2	17.1
Velocardio FISH (36)	6	16.7
Agnesia de un órgano (6)	1	16.7
Antecedente de hijo con enfermedad genética (62)	8	12.9
Malformaciones múltiples (16)	1	12.5
Amenorrea (8)	1	12.5

Estudio de infertilidad (225)	25	11.1
Anomalías anogenitales (9)	1	11.1
Hipospadias (9)	1	10.0
Síndrome William (62)	6	9.7
Retraso mental (65)	5	7.7
Pérdida gestacional recurrente (65)	5	7.7
Cardiopatía (39)	3	7.7
Desorden del desarrollo sexual (11)	0	0.0
Síndrome de Kallman (7)	0	0.0
VACTER (4)	0	0.0
Epilepsia (6)	0	0.0
Criptorquidia (3)	0	0.0
Paladar hendido (5)	0	0.0
Neoplasia en estudio (10)	0	0.0
Hiperplasia suprarrenal congénita (7)	0	0.0

Posteriormente, se comparó la concordancia clínica-citogenética para aquellos diagnósticos presuntivos presentes en al menos el 5% de la población estudiada y las trisomías. Encontrando que el índice de concordancia kappa interprueba fue de 0.620 para síndrome de Down, de 0.051 para síndrome de Turner, de 0.05 para Klinefelter, de 0.010 para síndrome de Edwards y de 0.005 para síndrome de Patau; fue negativo para retraso mental, pérdida gestacional recurrente y estudio de infertilidad (Tabla 7.5.2).

Tabla 7.5.2 Porcentaje de cariotipos anormales e índice de *concordancia Kappa* para motivos de envío a estudio citogenético con frecuencia superior a 5% en la población estudiada.

<i>Motivo de envío (n)</i>	<i>% de Cariotipos anormales</i>	<i>Índice de Concordancia Kappa</i>
Síndrome de Down	91.9	0.620
Síndromes de Turner	35.7	0.051
Síndrome de Klinefelter	0.4	0.05
Síndrome de Edwards	0.7	0.010
Síndrome de Patau	0.4	0.005
Retraso mental	7.7	-0.080
Pérdida gestacional recurrente	7.7	-0.080
Estudio de infertilidad	21	-0.183

#### 7.6 Eliminados

Motivo de Eliminación	Frecuencia	Porcentaje relativo	Porcentaje global
Sin muestra/Sin material	16	84.21	1.50
Padres deciden no tomar muestra	1	5.26	0.09
Muestra hemolizada / contaminada	1	5.26	0.09
Equivocación de datos / muestra	1	5.26	0.09
Total	19	100.00	

## CAPÍTULO 8

### DISCUSIÓN

En el presente estudio, se encontraron alteraciones citogenéticas en solo uno de cada cuatro pacientes (25.7%), en comparación con el estudio realizado por Castillo y cols., en el Laboratorio de Citogenética de la Universidad de Chile en el cual el 42.3% de los pacientes referenciados para estudio citogenético tuvieron alteraciones (Castillo, S. 1994). Mientras que, en un estudio realizado en un Hospital Escuela de Turquía, solo se encontraron alteraciones cromosómicas en el 16.1% de los pacientes (Balkan, M. 2010).

Por otro lado, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría, solo se encontraron cariotipos alterados en el 4.6% de 368 pacientes evaluados con atresia esofágica (González-Zamora, J. 2005). Y en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología en el que se incluyeron 189 neonatos con defectos al nacimiento, solo el 14.2% de los pacientes presentaron alguna alteración cromosómica (Aguinaga, M. 2005). Es decir, la tasa de cariotipos anormales en pacientes del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" es mayor a las reportadas en otros hospitales mexicanos y más alta que en un Hospital Escuela de Turquía, pero inferior a las tasas del Laboratorio de Citogenética de la Universidad de Chile.

En relación con el tipo de anormalidades cromosómicas, las más frecuentes en el presente estudio fueron las numéricas con siete de cada diez casos, en tanto que, en las estructurales, se encontraron en tres de cada diez casos. Esta frecuencia es similar a la encontrada en el estudio de Aguinaga y cols., en pacientes del Instituto Nacional de Perinatología con 77.7% y 22.2%, respectivamente (Aguinaga, M. 2005). También, es similar a la frecuencia de alteraciones cromosómicas numéricas (80%) y estructurales (20%) reportadas por Balkan y cols. (2010). Por lo tanto, es claro que no hay variaciones significativas en cuanto al patrón epidemiológico de las anormalidades cromosómicas numéricas o estructurales, ni entre mexicanos ni entre pacientes de otros países.

La anormalidad cromosómica numérica más frecuente, fue el síndrome de Down con 14.1%, siendo la mayoría de los casos de tipo regular y <1% fueron por mosaicismo o por traslocación. Esto es similar al estudio de Castillo, quien encontró como anormalidad cromosómica más frecuente el síndrome de Down, presente en el 25.9% de los pacientes evaluados (Castillo, S. 1994). También, es similar a lo reportado por González, quien encontró

que la trisomía 21 fue la alteración cromosómica más frecuente en pacientes con atresia esofágica (González-Zamora, J. 2005). Mientras que, otras anomalías numéricas fueron poco frecuentes, representando 1% de los casos el síndrome de Turner y entre 0.1% y 0.2% los síndromes de Klinefelter, Edwards y Patau.

En nuestro estudio, tras el síndrome de Down, las anomalías estructurales como translocaciones, inversiones, rupturas, microdeleciones y h (polimorfismos de heterocromatina) representaron la segunda causa más frecuente de anomalías cromosómicas con 3.2, 1.8, 1.1, 1.1, y 1.1%, respectivamente; es decir, el 8.3% de los pacientes tuvieron estas anomalías, constituyendo la segunda causa más frecuente de anomalías cromosómicas solas y en conjunto. De hecho, en el estudio de Castillo y cols., realizado en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile, también las translocaciones fueron la segunda causa más frecuente de alteraciones citogenéticas.

Al analizar el porcentaje de cariotipos alterados, según el motivo de envío, el mayor porcentaje fue para el síndrome de Down con 91.9% de cariotipos alterados, seguido del antecedente de un hermano con enfermedad genética (50%), diagnóstico probable de trisomía 13 o 18 (44.4%) y de síndrome de Turner (35.7%). Estos fueron los diagnósticos de envío con un porcentaje de cariotipos alterados por encima de la media (25.7%). Para otros diagnósticos de envío como microcefalia, síndromes con patrón clínico aparentemente claro como: pacientes con talla baja, síndrome de Klinefelter y disgenesia cerebral, el porcentaje de cariotipos alterados osciló entre 20 y 25%. Es decir, uno de cada cuatro o uno de cada cinco cariotipos, salieron alterados.

El porcentaje de cariotipos alterados en pacientes con síndrome de Turner en el presente estudio (35.7%), es inferior al reportado por Castillo y colaboradores de 56.9%, pero el porcentaje de cariotipos alterados en pacientes con sospecha de Trisomía 13 o 18 fue superior (44.4%) al reportado por el mismo autor (24.8%) (Castillo, S. 1994).

Es de destacar que, en el caso de estudio de fertilidad o de pérdida gestacional recurrente, de retardo mental, hipospadias, cardiopatía, amenorrea, antecedente de hijo con enfermedad genética (solos o en conjunto con otras anomalías) y en el síndrome de Williams, apenas uno de cada diez casos presentó cariotipos alterados. Por lo que, su relación costo-beneficio es muy baja, y es nulo el beneficio de realizar cariotipo en caso de sospecha de trastornos del desarrollo sexual, síndrome de Kallman, VACTER, epilepsia,



criptorquidia, paladar hendido, neoplasias en estudio e hiperplasias congénitas, ya que en casos en que se sospecharon estos diagnósticos el 0% de los cariotipos salieron alterados. Por lo tanto, antes de solicitar la realización de un cariotipo, es fundamental una evaluación clínica cuidadosa y juiciosa por el genetista en aquellos casos en que el médico encuentra en el paciente hipospadias, cardiopatía, amenorrea, antecedente de hijo con enfermedad genética, trastornos del desarrollo sexual, VACTER, epilepsia, criptorquidia, paladar hendido, neoplasias en estudio e hiperplasia suprarrenal congénita, o sospecha síndrome de Williams o Kallman, ya que la probabilidad de encontrar alteraciones cromosómicas es muy baja (inferior a 15%).

En el análisis de concordancia diagnóstica clínico-citogenética, encontramos que la única patología de sospecha, con una elevada concordancia clínico-citogenética fue el síndrome de Down con un 62% de concordancia; en el caso de otros síndromes cromosómicos como síndrome de Turner, Klinefelter, Edwards y Patau, la concordancia osciló entre 0.5 y 5.1%. En el caso de pérdidas gestacionales recurrentes e infertilidad, la concordancia clínico-citogenética fue nula.

Con base en lo anteriormente descrito, es recomendable capacitar y mejorar al personal médico de la institución para que sepan reconocer de forma más precisa las anomalías que caracterizan a cada patología genética, así como, para que soliciten la realización de cariotipo a pacientes con elevadas probabilidades de encontrar anomalías citogenéticas.

También podría ser de utilidad, interconsultar con un genetista aquellos casos con un patrón clínico no claro, o con sospecha de alteraciones que en el presente estudio no se asociaron a cariotipos anormales, tales como; trastornos del desarrollo sexual, síndrome de Kallman, VACTER, epilepsia, criptorquidia, paladar hendido, neoplasias en estudio e hiperplasias congénitas.

Del mismo modo habría que considerar que, diversas alteraciones genéticas no son de tipo cromosómico, sino que son resultado de alteraciones en uno o unos pocos genes, y por lo tanto, es innecesaria la realización de cariotipos porque evidentemente no se encontrarán alterados. Tal es el caso del síndrome de Kallman (asociado a mutaciones en los genes KAL1, FGFR1 ó PROKR2, entre otros); la epilepsia (que se asocia principalmente a canalopatías); la hiperplasia suprarrenal congénita (por mutaciones en 21-hidroxilasa) o

neoplasias familiares como las causadas por mutaciones en el gen BRCA1 o BRCA2 (Petrucelli et al., 2016; Nimkarn y New, 2007; Dodé y Hardelin, 2009; Cherepanova et al., 2013).

En el caso de la criptorquidia, sus causas son multifactoriales, jugando un papel importante factores gestacionales, perinatales, locales y fetales, mientras que los factores genéticos como mutaciones del gen INSL-3 o alteraciones cromosómicas, se han encontrado rara vez asociados (Lechuga y cols. 2011). De manera similar, el paladar hendido puede ocurrir aisladamente o como parte de una amplia gama de síndromes cromosómicos, mendelianos o teratogénicos, siendo la forma más común; las formas no sindrómicas de etiología desconocida. Por lo tanto, es baja la probabilidad de encontrar alteraciones cromosómicas en pacientes con paladar hendido y no se debería solicitar evaluación citogenética de forma rutinaria y sistemática en estos casos (Dixon et al., 2011).

## CAPÍTULO 9

### CONCLUSIONES

La frecuencia encontrada de alteraciones cromosómicas en pacientes referidos para estudio citogenético al Laboratorio de Citogenética del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" fue baja; solo uno de cada cuatro pacientes referidos tienen un cariotipo anormal.

Las alteraciones cromosómicas más frecuentes fueron las numéricas, en especial el síndrome de Down que se encontró en el 14.1% de los pacientes evaluados y representó el 91.9% de las alteraciones cromosómicas numéricas.

Las anormalidades cromosómicas estructurales más frecuentes fueron las translocaciones, inversiones, rupturas, recombinaciones y los síndromes de microdeleciones, que en conjunto representaron la segunda causa más frecuente de alteraciones cromosómicas.

Los motivos de envío a estudio citogenético con mayor porcentaje de cariotipos anormales fueron; el síndrome de Down, con >90% de cariotipos anormales; el antecedente de hermano con enfermedad genética, trisomía 13 o 18 y síndrome de Turner. En caso de sospecha de estas patologías, se recomienda la realización de cariotipo. Sin embargo, dado que la correlación clínica-citogenética es muy baja para pacientes con clínica de hipospadias, cardiopatía, amenorrea, antecedente de hijo con enfermedad genética, trastornos del desarrollo sexual, VACTER, epilepsia, criptorquidia, paladar hendido, neoplasias en estudio e hiperplasia suprarrenal congénita, o sospecha del síndrome de Williams o Kallman, no se recomienda la realización de un estudio citogenético.

El único motivo de envío a cariotipo con un modesto índice de concordancia kappa (0.62) fue el síndrome de Down. Para otras condiciones la concordancia clínica-citogenética fue errática.

Por lo tanto, es importante mejorar el conocimiento y juicio clínico para seleccionar apropiadamente los casos de pacientes que requieren estudio citogenético; incluso, se recomienda la realización de una guía de práctica clínica, estableciendo criterios específicos de referencia con el genetista para la evaluación clínica y posteriormente su derivación a estudio citogenético.

## BIBLIOGRAFÍA

- Aguinaga M, et. al. *Análisis y resultados clínico-citogenéticos de fetos y recién nacidos con alteraciones cromosómicas durante un año en el Instituto Nacional de Perinatología*. Perinatol Reprod Hum. 2005; 19:95-105.
- Allen, G. E. Thomas Hunt Morgan: *The man and his science*. 1978. Princeton, NJ: Princeton University Press.
- Balkan, M. et. al. *Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey*. BMR 2010, 9 (2): 1094-1103.
- Boveri, T. *Ergebnisse uber die Konstitution der chromatischen Substanz des Zellkerns*, 1904 Fisher, Jena.
- Boveri, T. *Zellenstudien II. Die Befruchtung und Teilung des Eies von Ascaris megalocephala*. Jena Z. Naturwiss. 1888, 22: 685–882.
- Boveri, T. *Zellenstudien V. Über die Abhängigkeit der Kerngrösse und Zellenzahl der Seeigel-Larven von der Chromosomenzahl der Ausgangszellen*. 1905, G. Fischer, Jena
- Castillo, S. et. al. *Alteraciones cromosómicas en niños referidos para estudio citogenético*. Rev. Chil. Pedia. 1994, 65 (4); 210-214.
- Cherepanova NS, Leslie E, Ferguson PJ, Bamshad MJ, Bassuk AG. *Presence of epilepsy-associated variants in large exome databases*. J Neurogenet. 2013; 27(1-2):1-4.
- Dávila-Rodríguez M.I., Cerda-Flores R.M. Leal-Garza C.H., Arana-Trejo R.M. *Alteraciones cromosómicas secundarias en pacientes con leucemia mieloide crónica, en un hospital de referencia del Noreste de México*. Gac Méd Méx 2004, Vol. 140 No. 6.
- De Grouchy J, Turleau C: *Clinical Atlas of Human Chromosomes* 2 Edition, John Wiley and Sons, 1984. New York.
- Dixon MJ, Marazita ML, Beaty TH, Murray JC. *Cleft lip and palate: understanding genetic and environmental influences*. Nat Rev Genet. 2011; 12(3):167-78.

- Dodé C, Hardelin JP. *Kallmann syndrome*. Eur J Hum Genet. 2009; 17(2):139-46.
- Douglas, L., Novitski, E. *What chance did Mendel's experiments give him of noticing linkage?* Heredity 1977, 38:655-66.
- Gilgenkrantz S., Rivera E. M. *The history of cytogenetics: Portraits of some pioneers. Original Research Article*. Annales de Génétique, Vol 46, Issue 4, Oct–Dec 2003, pp. 433-442.
- González-Zamora J.F., Villegas-Álvarez F. *Análisis descriptivo de una población de niños mexicanos con atresia de esófago y alteraciones cromosómicas*. Cir Pediatr 2005; 18:196-199.
- Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. *Conceptos de Genética*. 2008. 8ª edición. PEARSON
- Lacadena, J.R. *Citogenética*. 1996 Editorial Complutense
- Lechuga Campoy JL, Lechuga Sancho AM. *Criptorquidia*. Protoc Diagn Ter Pediatr. 2011; 1:1:34-43.
- Lejeune J., Gautier M., Turpin R., *Étude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens*, C.R. Acad. Sci. Paris 248. 1959, 1721–1722.
- Morgan, T.H. *An attempt to analyze the constitution of the chromosomes on the basis of sex-linked inheritance in Drosophila*. J. Exp. Zool. 1911, 11:365-414.
- Nimkarn S, New MI. *Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency*. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3:405-13.
- Nussbaum R.; Roderick M.R.; Huntington W.F. Thompson & Thompson. *Genética en Medicina (7ª edición)*. Barcelona: Elsevier Masson. 2008, pp. 68-75.
- Petrucelli N, Daly MB, Pal T. *BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer*. 1998 Sep 4 [Updated 2016 Dec 15]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews®
- Romero-Tovar S., Juárez-Espinosa B., Galindo-García C.G, Mendoza M. *Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida*. Ginecol Obstet Mex 2009, 77(3):128-35.

- Shaffer L., Slovak M., Campbell L. *ISCN 2009: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel 2009.
- Sturtevant A. H. *The linear arrangement of six-sex linked factors in Drosophila, as shown by their mode of association*. J. Exp. Zool. 1913 14:43-59.
- Sutton, W. S, *The spermatogonial divisions of Brachystola magna*. Kansas University. 1900, 9:135-160.
- Tjio J.H., Levan A. *The chromosome number of man*. Hereditas 1956; vol. 42, pages 1-6.

**NOTAS:**

- Todas las imágenes fueron tomadas de internet.

## ANEXOS

### “Tabla de recolección de datos”

Caso	Cariotipo normal		Cariotipo anormal							
	46,XX	46,XY	Número cromosómico	Mosaico	Quimera	Cromosomas implicados		Alteraciones numéricas		
						Sex.	Aut.	Monosomía	Trisomía	Otras

Alteraciones estructurales																	Polimorfismos								
Adendum	Delección		Anillo	Duplicación		Inversión		Inserción		Isocromosoma	Translocación			Gap	Ruptura	Sitio frágil	Derivativo		Marcador	Recombinante		h	stk	s	
	Ter.	Int.		Dir.	Inv.	Per.	Par.	Dir.	Inv.		Rec.	Rob.	BC				Mat.	Pat.		Mat.	Pat.				

### Abreviaturas

Sex. – Sexuales

Aut. – Autosómicos

Ter. – Terminal

Int. – Intersticial

Dir. – Directa

Inv. – Invertida

Per. – Pericéntrica

Par. – Paracéntrica

Rec. – Recíproca

Rob. – Robertsoniana

BC – Brazo Completo

Mat. – Materno

Pat. – Paterno

h – Heterocromatina

stk – Tallos

s – Satélites



Todas las alteraciones cromosómicas encontradas y sus fórmulas cromosómicas:

<b>Fórmula Cromosómica – Alteraciones numéricas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
47,XX,+21	68	25.19
47,XY,+21	63	23.33
47,XY,inv(9)(p12q13),+21	1	0.37
47,XX,+21,16qh+	1	0.37
47,XY,+21,16qh+	1	0.37
47,XX,+18	2	0.74
45,X	7	2.59
47,XY,+mar	3	1.11
47,XX,+mar	2	0.74
48,XYY,+21	1	0.37
<b>Total</b>	<b>149</b>	<b>55.19</b>

<b>Fórmula Cromosómica – Inversiones</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
46,XY,inv(11)(p15q13)	1	0.37
46,XY,inv(9)(p11q12)	2	0.74
46,XX,inv(9)(p11q12)mat	1	0.37
46,XX,inv(9)(p12q13)	3	1.11
46,XY,inv(9)(p12q13)	2	0.74
46,XY,inv(2)(p11q13)	1	0.37
46,XY,inv(2)(p11q13)pat	3	1.11
46,X,inv(X)(q13q28)mat	2	0.74
46,X,inv(X)(q13q28)	1	0.37
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>5.93</b>

Fórmula Cromosómica - Translocaciones	Frecuencia	Porcentaje
46,XX,t(15;17)(q22;q23)	1	0.37
46,XY,t(13;22)(q14;q13)	1	0.37
46,XY,t(13;14)(q32;q22)	1	0.37
46,XX,t(12;12)(q11;q13)	1	0.37
46,XY,t(12;13)(q22;q12)	1	0.37
45,XX,-15,t(10;15)(q26;p13)mat	1	0.37
46,XX,t(10;15)(q26;q11)	1	0.37
46,XY,t(10;14)(q22;p11)	2	0.74
46,XX,t(10;14)(q22;p11)	1	0.37
46,XY,t(8;15)(p11;p11)	1	0.37
46,XX,t(8,10)(q13;p13)	1	0.37
46,XY,t(8;10)(q13;p13),22ps+	1	0.37
46,XY,t(5;17)(q22;q23)	1	0.37
46,X,t(X;13)(q28;q14)	1	0.37
45,XY,t(11;13;17;18;21)(p12;q22;p11;p11;q11)-21	1	0.37
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>5.93</b>

Fórmula Cromosómica – Translocaciones Robertsonianas	Frecuencia	Porcentaje
45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	2	0.74
45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	1	0.37
46,XX,rob(13;14)(q10;q10),+21	1	0.37
46,XY,rob(13;21)(q10;q10),+21	1	0.37
46,XY,rob(14;21)(q10;q10),+21	1	0.37
45,XX,rob(15;15)(q10;q10)	1	0.37
45,XY,rob(15;15)(q10;q10)	1	0.37
46,XX,rob(21;21)(q10;q10),+21	1	0.37
46,XY,rob(21;21)(q10;q10),+21	1	0.37
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>3.70</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Deleciones</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
46,XX,del(4)(p15)	1	0.37
46,XX,del(4)(q16)	1	0.37
46,XX,del(9)(q22q32)	2	0.74
46,XX,del(22)(q11q13)	1	0.37
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>1.85</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Addendum</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
46,XX,add(14)(p10)	1	0.37
46,XX,add(3)(p26)	1	0.37
46,XX,add(X)(p22)	1	0.37
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1.11</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Marcador</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
47,XX,+mar der(15)(15 pter->q13.13::15q10->qter)	1	0.37
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>0.37</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Anillo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
46,XY,r(22)(p11q13)	1	0.37
<b>Total</b>	<b>1</b>	<b>0.37</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Inserciones</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
46,XY,ins(10)(p13p11q22)	1	0.37
46,XX,-22,+der(22)ins(22;11)(q13.3;q14.2-q23.3)pat	1	0.37
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>0.74</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Polimorfismos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
46,XX,22pstk	1	0.37
46,XX,21pss	1	0.37
46,XX,16qh+	6	2.22
46,XY,16qh+	5	1.85
46,XY,14pstk	1	0.37
46,XX,1qh+	2	0.74
46,XY,1qh+	1	0.37
46,XYqh-	2	0.74
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>7.04</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Isocromosoma</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
46,X,i(X)(q10)	2	0.74
<b>Total</b>	<b>2</b>	<b>0.74</b>

<b>Fórmula Cromosómica - Derivativo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
45,XX,der(13;14)(q10;q10)	1	0.37
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	1	0.37
46,XX,der(13;21)(q32;q22.1)pat	1	0.37
46,XY,der(15)t(8;15)(p11;p11)	1	0.37
46,XY,der(15;21)(q10;q10),+21	1	0.37
46,XX,der(21;21)(q10;q10),+21	2	0.74
46,XY,der(22),t(13;22)(q14;q13)pat	1	0.37
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>2.96</b>

Fórmula Cromosómica - Mosaicos	Frecuencia	Porcentaje
mos 47,XY,+21[1]/46,XY[99]	1	0.37
mos 47,XY,+21[90]/46,XY[10]	1	0.37
mos 47,XX,+21[3]/46,XX[27]	1	0.37
mos 47,XX,+21[89]/46,XX[11]	1	0.37
mos 47,XX,+21[57]/46,XX[43]	1	0.37
mos 48,XXY,+21[43]/47,XY,+21[67]	1	0.37
mos 48,XX,+21,+mar[96]/47,XX,+21[4]	1	0.37
mos 45,XY,-18[5]/47,XY,-18,+r(18)x2[2]/46,XY,r(18)(p11q12)[93]	1	0.37
mos 45,XX,-14[14]/46,XX,r(14)(p11q32)[61]/46,XX,+14,rob(14;14)(q10;q10)[25]	1	0.37
mos 46,XY,r(13)(p11q34)[29]/47,XY,r(13)(p11q34)x2[4]/45,XY,-13[7]	1	0.37
mos 47,XX,+mar[29]/46,XX[71]	1	0.37
mos 47,XY,+mar[4]/46,XY[96]	1	0.37
mos 47,XXY[2]/46,XY[98]	1	0.37
mos 47,XXY[97]/46,XX[3]	1	0.37
mos 47,XXX[2]/46,XX[98]	1	0.37
mos 45,X[2]/46,XX[98]	1	0.37
mos 45,X[8]/46,XX[92]	1	0.37
mos 45,X[11]/46,XX[89]	1	0.37
mos 45,X[58]/46,XX[42]	1	0.37
mos 45,X,16qh+[4]/46,XX,16qh+[61]	1	0.37
mos 45,X[56]/47,XXY[44]	1	0.37
mos 45,X[55]/46,X,del(X)(q24)[45]	1	0.37
mos 45,X[60]/46,X,del(X)(p22)[40]	1	0.37
mos 46,X,r(X)(p22q22)[61]/45,X[39]	1	0.37
mos 46,X,idi(Y)(p11)[105]/45,X[20]	1	0.37
<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>9.26</b>