

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



“CROMOSOMOPATÍA 18: REVISIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y CITOGENÉTICAS DE UNA SERIE DE CASOS DEL C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE DURANTE EL PERIODO 1997-2016”

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA

EDUARDO SALAZAR VALENZUELA

ASESORES DE TESIS

DRA. YURITZI SANTILLÁN HERNÁNDEZ

DRA. LILIANA GARCÍA ORTIZ

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DRA. YURITZI SANTILLÁN HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE GENÉTICA
MÉDICA
ASESOR DE TESIS

DRA. LILIANA GARCÍA ORTIZ
ADSCRITA A LA DIVISIÓN DE MEDICINA GENÓMICA
ASESOR DE TESIS

EDUARDO SALAZAR VALENZUELA
SUSTENTANTE

Índice

1. RESUMEN	1
2. ABSTRACT.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3
3.1 Cromosomopatías	4
3.1.1 Definición.....	4
3.1.2 Epidemiología.....	4
3.1.3 Anormalidades cromosómicas y su etiología.....	5
3.1.4 Tipos de anomalía cromosómica	6
3.1.5 Clasificación de las anomalías cromosómicas	6
3.1.5.1 Anomalías numéricas.....	6
3.1.5.2 Anomalías estructurales.....	11
4. ANTECEDENTES	17
4.1 Cromosoma 18.....	17
4.2 Cromosomopatía 18.....	20
4.2.1 Síndrome de Edwards.....	20
4.2.2 Síndrome de Grouchy	2
4.3 Realización del estudio diagnóstico	4
4.3.1 Obtención de un cariotipo	4
4.3.2 Técnicas de bandas	6
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8

6. JUSTIFICACIÓN	9
7. HIPÓTESIS	30
8. OBJETIVO GENERAL	30
9. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
10. MATERIALES Y MÉTODOS	31
10.1. Tipo de estudio	31
10.2 Población de estudio	31
10.3 Universo de trabajo	31
10.4 Tiempo de ejecución	31
10.5 Criterios de inclusión	31
10.6 Criterios de exclusión	32
10.7 Criterios de eliminación	32
10. 8 Análisis estadístico	32
11. RESULTADOS	3
12. DISCUSIÓN	40
13. CONCLUSIONES	44
14. BIBLIOGRAFÍA	45
15. SIGLAS Y ABREVIACIONES	49

Índice de cuadros

	Cuadros	Página
1	Alteraciones cromosómicas numéricas más frecuentes y su epidemiología	9
2	Alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes, epidemiología y aspectos en el diagnóstico	15
3	Técnicas de bandeo de cromosomas	27
4	Número de Cromosomopatías del cromosoma 18 por año en el CMN20	35
5	Tipos de anomalías detectadas en los pacientes	36
6	Frecuencia del tipo de alteración.	37
7	Características clínicas de los casos estudiados	38

Índice de figuras

	Figuras	Página
1	Tipos de aneuploidías	7
2	Alteraciones cromosómicas balanceadas	13
3	Alteraciones cromosómicas no balanceadas; duplicación, deleción y cromosoma en anillo	14
4	Alteraciones cromosómicas no balanceadas; isocromosoma y cromosoma dicéntrico	14
5	Cariotipo del cromosoma 18	18
6	Ideograma de bandas G del cromosoma humano 18	19
7	Trisomía del del cromosoma 18	20
8	Deleción terminal del cromosoma 18	22
9	Proceso para la elaboración del cariotipo	26

Esta tesis está dedicada:

A mi familia por estar siempre ahí en los buenos y malos momentos, sin llegar a comprender muy bien en lo que andaba metido, animando y apoyando con todo su cariño a que este proyecto llegara a ser realidad.

A Marina, por escoger a este médico en su vida, por su paciencia y comprensión desde que nos conocimos.

Al equipo de genética médica por su apoyo incondicional.

Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero e infinito agradecimiento a cuantas personas han colaborado en este trabajo, me siento en deuda con todas ellas y me llena de satisfacción el haber contado con su apoyo:

A mis profesoras: Dra. Yuritzi Santillán Hernández, Dra. Liliana García Ortiz y Dra. María del Carmen Chima Galán por aceptarme como parte de su equipo de trabajo y de este proyecto, por ofrecer su visión, guía, aportes permanentes e introducirme en el fascinante y complejo mundo de la investigación, sin ustedes nunca hubiera llegado tan lejos.

A mis revisores por las valiosas contribuciones que hicieron al trabajo final y por el tiempo que dedicaron para revisarlo, a pesar de tantas actividades que los ocupan.

A la Universidad Autónoma de México y al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, por abrirme las puertas y brindarme la oportunidad de seguir con mi preparación académica y superación personal.

A mis maestros, por su apoyo y enseñanzas.

Al equipo de Genética Médica del C.M.N. 20 de Noviembre quienes me brindaron su amistad y apoyo incondicional.

Y finalmente un reconocimiento especial a todas aquellas personas que desinteresadamente posaron su confianza en mí aceptando ser partícipes de este proyecto, ya que sin ellos no hubiera sido posible continuar.

1. RESUMEN

Introducción. Las cromosomopatías son alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas, éstas se deben a errores durante la gametogénesis. Entre ellas destacan las cromosomopatías del cromosoma 18. En México, desafortunadamente no existen cifras de incidencia o prevalencia sobre estas cromosomopatías, así como tampoco las hay para las características más frecuentes.

Objetivo. Determinar la frecuencia de las alteraciones y describir las características clínicas y citogenéticas de pacientes con cromosomopatías del cromosoma 18 atendidos en el C.M.N. 20 de Noviembre.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, en el cual se revisaron expedientes de pacientes y se compararon con la literatura internacional.

Resultados y conclusiones. Se encontraron 34 pacientes con cariotipos alterados del cromosoma 18, el 67.6% fueron alteraciones numéricas; siendo el cariotipo 47,XX,+18 el de mayor frecuencia y 32.4% anomalías cromosómicas de tipo estructural, en la cual la translocación fue la alteración más común. Los resultados de esta investigación contribuyeron a mejorar la descripción del fenotipo de los individuos con cromosomopatía del cromosoma 18.

2. ABSTRACT

Introduction. Chromosomopathies are alterations in the number or structure of chromosomes; these are due to errors during gametogenesis. These include the chromosome abnormalities of chromosome 18. Unfortunately, in Mexico there are no incidence or prevalence figures on these chromosomopathies, nor are there any for the most frequent characteristics.

Objective. To determine the frequency of the alterations and to describe the clinical and cytogenetic characteristics of patients with chromosome abnormalities of chromosome 18 treated at C.M.N. 20 de Noviembre.

Materials and methods. An observational, descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out, in which patient records were reviewed and compared with the international literature.

Results and conclusions. We found 34 patients with altered karyotypes of chromosome 18, 67.6% were numerical alterations; being the karyotype 47, XX, + 18 the most frequent and 32.4% structural chromosomal anomalies, in which the translocation was the most common alteration. The results of this investigation contributed to the complete description of the phenotype of individuals with chromosome 18 Chromosomopathy.

3. INTRODUCCION

Los cromosomas son la versión condensada de la cromatina nuclear; se observan durante la metafase y debido a que ya están duplicados constan de dos cromátidas, cada una de las cuales es una molécula compactada de DNA, tienen además un centrómero que las mantiene unidas y cada una tiene en los extremos un telómero. En la especie humana cada célula contiene 46 cromosomas: 22 pares autosómicos y un par corresponde a los cromosomas sexuales X, Y; los cuales se encuentran en el núcleo. Su función principal es almacenar la información genética y que esta se transmita a la descendencia.¹

Las cromosomopatías son las alteraciones de los cromosomas de un individuo, estas se producen cuando hay un cambio en el número o la estructura de los cromosomas. Estas anomalías cromosómicas pueden ocurrir durante la formación del óvulo o del espermatozoide (gametogénesis) o después de la concepción, las cuales también pueden ser heredadas de un progenitor.²

La importancia de las cromosomopatías es que son la segunda causa de defectos congénitos (el 25%), de tal forma que uno de cada cuatro defectos congénitos de un feto es debido a una alteración cromosómica.²

Las cromosomopatías se dividen en dos grupos: anomalías numéricas: poliploidías y aneuploidías y anomalías estructurales: delección, microdelección, translocación, inserción, duplicación, inversión, isocromosomas y cromosomas en anillo.¹

La incidencia de anomalías cromosómicas es aproximadamente de 0.6 a 1% en recién nacidos vivos² y pueden condicionar cuadros con repercusión clínica muy importante, que por lo general incluyen retraso mental y del crecimiento, así como diversos defectos congénitos. En etapa prenatal son una de las causas más frecuentes de pérdidas gestacionales; prácticamente la mitad de los productos de aborto espontáneo de primer trimestre tendrán una alteración cromosómica detectable por cariotipo.¹

De los fetos con cromosomopatía que sobreviven al primer trimestre, un 25% mueren durante la gestación. De los que sobreviven, afortunadamente la mayoría presenta algún marcador ecográfico del primer y segundo trimestre.¹

3.1 Cromosomopatías

3.1.1 Definición

El término cromosomopatías describe enfermedades asociadas a anomalías en el número y la estructura de cromosomas y la función de los mismos⁶.

En todo el mundo, las alteraciones cromosómicas son una de las principales causas de malformaciones importantes en los recién nacidos y en pacientes de otras edades pueden causar múltiples características clínicas^{5,6}.

3. 1. 2 Epidemiología

Las cromosomopatías tienen una frecuencia de aproximadamente 1 de cada 150 recién nacidos vivos en la población general, aunque también se encuentran en el 2-5% de los recién nacidos con malformaciones, en el 50-60% de los productos de aborto espontáneo, en el 5-10 % de los nacidos muertos, en el 20 % de la población con retraso mental, y en el 6% de los hombres con infertilidad⁶.

3.1. 3 Anormalidades cromosómicas y su etiología

Las anomalías de los cromosomas dan por resultado una alteración visible de los cromosomas. La pérdida o ganancia más pequeña de material que puede ser visible mediante los métodos tradicionales en preparaciones citogenéticas estándar es alrededor de 4 Mb de DNA⁷.

Casi todas las aberraciones cromosómicas se originan por pares erróneos de cromosomas rotos, recombinación inapropiada o mala segregación de cromosomas durante la mitosis o la meiosis⁷.

3.1. 4 Tipos de anomalía cromosómica

Las anomalías cromosómicas pueden clasificarse en dos tipos según sea la extensión con que ocurren en las células del cuerpo. En todas las células corporales podría existir una anomalía constitucional⁷. Y cuando esto sucede, existe una mayor probabilidad que la alteración haya sucedido en una etapa muy temprana del desarrollo, como resultado de un espermatozoo u óvulo defectuosos, o tal vez una fecundación anormal o un fenómeno anómalo en el embrión muy temprano⁷.

Por otra parte también puede haber individuos con anomalías somáticas (adquiridas), en cuyo caso es un mosaico ya que contiene células con dos constituciones cromosómicas diferentes y ambos tipos de células derivan del mismo cigoto⁷.

4.1. 5 Clasificaciones de las anomalías cromosómicas

Las anomalías cromosómicas, sean constitucionales o somáticas, corresponden sobre todo a dos categorías: anomalías numéricas y estructurales⁶. Las más comunes son aquellas que tienen un número anormal de cromosomas, seguidas de las anomalías estructurales^{6,8}.

4.1.5.1 Anomalías numéricas

Las anomalías cromosómicas numéricas incluyen ganancia o pérdida de cromosomas completos. Es posible distinguir tres clases de anomalías cromosómicas numéricas: poliploidía, aneuploidía y mixoploidía⁷.

1. **Poliploidía**, son múltiplos exactos del conjunto haploide de cromosomas (23); por ejemplo la triploidia (69 cromosomas), la causa más usual es la de dos espermatozoos que fecundan un óvulo (dispermia); algunas veces se debe a un gameto diploide. Los triploides muy rara vez sobreviven hasta el término y el trastorno no es compatible con la vida; así como también la tetraploidia (92 cromosomas), es mucho más rara y siempre mortal, su origen se debe a falta de terminación de la primera división cigótica: se replica el DNA para dar un contenido 4C, y a continuación no se efectúa la división celular en forma normal⁷.

2. **Aneuploidías**, en las que puede haber uno, dos o más cromosomas adicionales o menos. Incluidos en este grupo están los monosomías, que es la falta correspondiente de un cromosoma; trisomías, tres copias de un cromosoma particular, en una célula (Figura 1)^{6,7}.

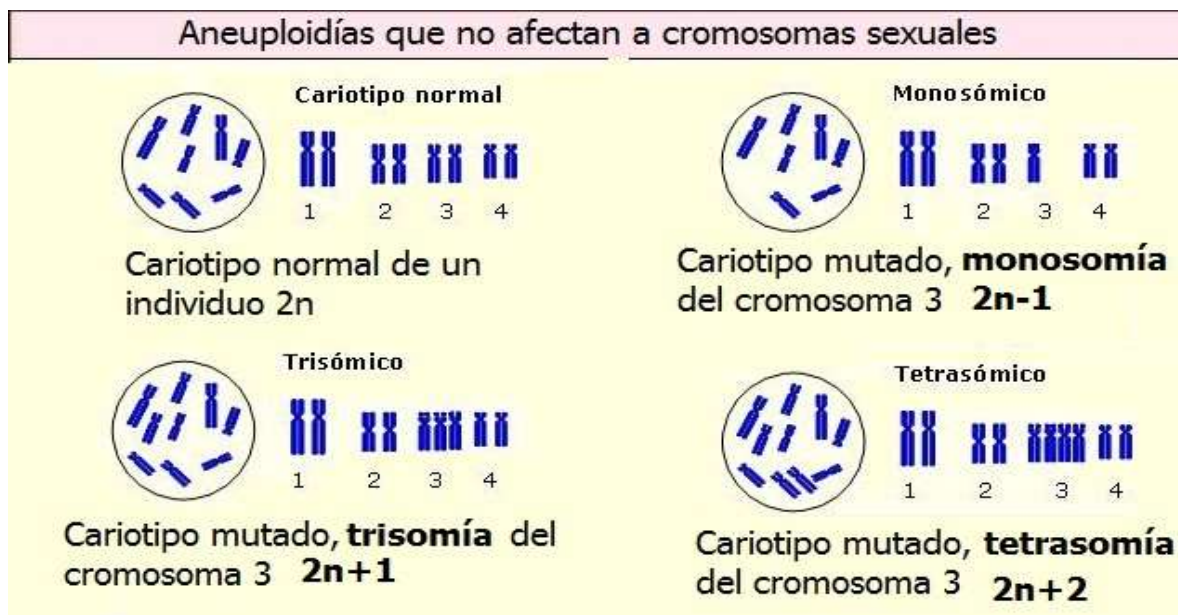


Figura 1. Tipos de aneuploidías

En el cuadro 1 podemos observar las aneuploidías más frecuentes y su epidemiología.

La monosomía más común es la del cromosoma X (45, X) que se observa en el síndrome de Turner. La trisomía, la presencia de tres, en lugar de dos copias de un cromosoma particular, causa por ejemplo el síndrome de Down o trisomía 21, y ocurre en aproximadamente 1/800 nacidos vivos. Otras trisomías comunes incluyen la trisomía 13 y 18 (Cuadro 1). Ciertas trisomías, como la trisomía 8 y 9, rara vez ocurren en todas las células y se encuentran principalmente en individuos con mosaicismo^{7,9}.

Cuadro 1. Alteraciones cromosómicas numéricas más frecuentes y su epidemiología.

Síndrome	Alteración cromosómica	Epidemiología
Síndrome de Down	Trisomía 21	Primera causa de déficit intelectual de causa cromosómica. Incidencia en México de 1 en 650; 30% se pierde antes de las 12 semanas y 26% entre la semana 16 y el término del embarazo.
	Regular 96.2%	
	Mosaico 0.9%	
	Translocación 2.3%	
	Otros 0.6%	
Síndrome de Edwards	Trisomía 18	Prevalencia 1 en 3,600-10,000 recién nacidos
	Regular 94%	Prevalencia al nacimiento mayor en mujeres (F:M 60.4%).
	Mosaico <5%	
	Translocación <1%	
	Otros 0.1%	
Síndrome de Patau	Trisomía 13	Prevalencia de 1 en 10,000 recién nacidos
	Regular 90.6%	Representa 0.18% de todos los embarazos, ocurre pérdida fetal en 95% de los casos.
	Mosaico 1.1%	
	Translocaciones 8.2%	
	Otros 0.1%	
Síndrome de Turner	Monosomía del X	La prevalencia 1 en 2,000 mujeres
	Regular 50-60%	Afecta a 3% de todos los fetos femeninos. Incidencia es de 1 en 2,500 mujeres nacidas vivas.
	Monosomía 20%	
	Estructural 20%	El cariotipo 45,X se presenta de 1 a 2% de todas las concepciones, 10% de los abortos y el 1% de los óbitos femeninos, 99% de los fetos o embriones se pierden de forma espontánea entre el primer y segundo trimestre de la gestación.
	Otros 0.1%	
Síndrome de Klinefelter	Polisomía 47,XXY	Prevalencia de 1 en 484-917
	Regular 92.84%	El cariotipo 47,XXY representa 0.20% de abortos y nacidos muertos, así como 0.05% de los nacidos vivos y 0.08 de todas las gestaciones
	46,XXY/46,XY 6.2%	
	Otros 0.91%	Frecuencia de 15.4 en 227 pacientes con azoospermia en México
	Otros 0.91%	

Las células aneuploides surgen por dos mecanismos principales:

No disyunción: falta de separación (disyunción) de cromosomas pareados en la anafase de la meiosis I o falta de separación de cromátides hermanas en la meiosis I o la mitosis. La no disyunción en la meiosis produce gametos con 22 o 24 cromosomas, que después de la fecundación por un gameto normal producen un cigoto trisómico o monosómico. La no disyunción en la mitosis crea un mosaico⁷.

Retraso de la anafase: falla de un cromosoma o una cromátide para incorporarse en uno de los núcleos hijos después de la división celular, como resultado del movimiento tardío (retraso) durante la anafase. Los cromosomas que no penetran en el núcleo de la célula hija se pierden⁷.

3. Mixoploidia (mosaicismo y quimerismo), se debe a la presencia de dos o más linajes de células diferentes en sentido genético en un mismo individuo. Las poblaciones celulares distintas desde el punto de vista genético pueden originarse del mismo cigoto (**mosaicismo**) o más rara vez surgir de diferentes cigotos (**quimerismo**)⁷.

Las anomalías que serían mortales en forma constitucional pueden ser compatibles con la vida en mosaicos. Son comunes mosaicos de aneuploidia. Por ejemplo, el mosaicismo que da por resultado una proporción de células normales y otra de células aneuploides puede atribuirse a no disyunción o retraso del cromosoma que ocurre en una de las divisiones mitóticas del embrión temprano (cualquier célula monosómica que se forma suele morir)⁷.

En ocasiones se encuentran mosaicos poliploides (p. ej., mosaicos humanos diploide/triploide). Como es muy poco probable la ganancia o pérdida de un juego haploide de cromosomas por no disyunción mitótica, los mosaicos humanos diploides/triploides se originan con gran probabilidad por la fusión del segundo cuerpo polar con uno de los núcleos segmentados del cigoto diploide normal⁷.

4.1.5.2 Anormalidades estructurales

Las anomalías cromosómicas estructurales resultan de la reparación errónea de roturas de cromosomas o del mal funcionamiento del sistema de recombinación⁷.

Las roturas cromosómicas ocurren como resultado de daño del DNA o como parte del mecanismo de recombinación. En la fase G2 del ciclo celular los cromosomas consisten en dos cromátides. Las roturas que suceden en esta etapa se manifiestan como roturas de cromátides y sólo afectan a una de las dos cromátides hermanas. Si las roturas que ocurren en la fase G1 no se reparan antes de la fase S, se presentan más tarde como roturas cromosómicas, que afectan a ambas cromátides⁷.

Las reparaciones pueden incluir la unión entre sí de dos extremos rotos o la adición de un telómero a uno de ellos. En condiciones normales, los mecanismos de punto de control del ciclo celular impiden que las células con roturas cromosómicas no reparadas inicien la mitosis; si no es posible reparar el daño, la célula cae en apoptosis (se suicida)⁹.

Las anomalías estructurales se presentan cuando las roturas no se reparan de forma correcta. A condición de que no haya extremos rotos libres, es posible pasar a través de los puntos de control del ciclo celular. Por consiguiente, algunas veces se unen entre sí los extremos rotos erróneos⁷.

Cualquier cromosoma acéntrico o cromosoma dicéntrico resultante no se segrega de manera estable en la mitosis y al final se pierde. Sin embargo, los cromosomas con un centrómero pueden propagarse de modo estable a través de rondas sucesivas de mitosis, incluso si son anormales desde el punto de vista estructural⁷.

La recombinación meiótica entre cromosomas apareados de forma errónea es una causa común de translocaciones, en especial en la espermatogénesis⁷.

Las anomalías cromosómicas se dividen en; 1) balanceadas en el que no hay pérdida aparente de material genético, por ejemplo; inversiones, que son causadas por un evento de dos rupturas y la inversión de extremo a extremo del segmento cromosómico intermedio (Figura 2a); translocaciones, que resultan del intercambio de segmentos cromosómicos entre dos o más cromosomas (Figura 2b); e inserciones, que ocurren cuando un segmento de un cromosoma se transloca e inserta en una nueva región del mismo cromosoma, el otro homólogo o un cromosoma no homólogo (Figura 2c), estos reordenamientos pueden ser patogénicos si un gen (es) se ve perturbado por un punto de ruptura de reordenamiento, se forma un nuevo producto de gen de fusión, o se ejerce un efecto de posición sobre los genes vecinos a la transposición⁹, y 2) no balanceadas, en el que hay una pérdida o ganancia de material genético, que incluye duplicaciones,

repetición de un fragmento de cromosoma a continuación del fragmento original (Figura 3a); deleciones, pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma (Figura 3b); cromosomas en anillo, se presenta cuando ambos brazos de un cromosoma se fusionan formando un anillo (Figura 3c); isocromosomas, es un cromosoma anormal en el que se ha perdido un brazo y el otro se ha duplicado de manera especular (Figura 4a); cromosomas dicéntricos, posee dos centrómeros (Figura 4b)⁶.

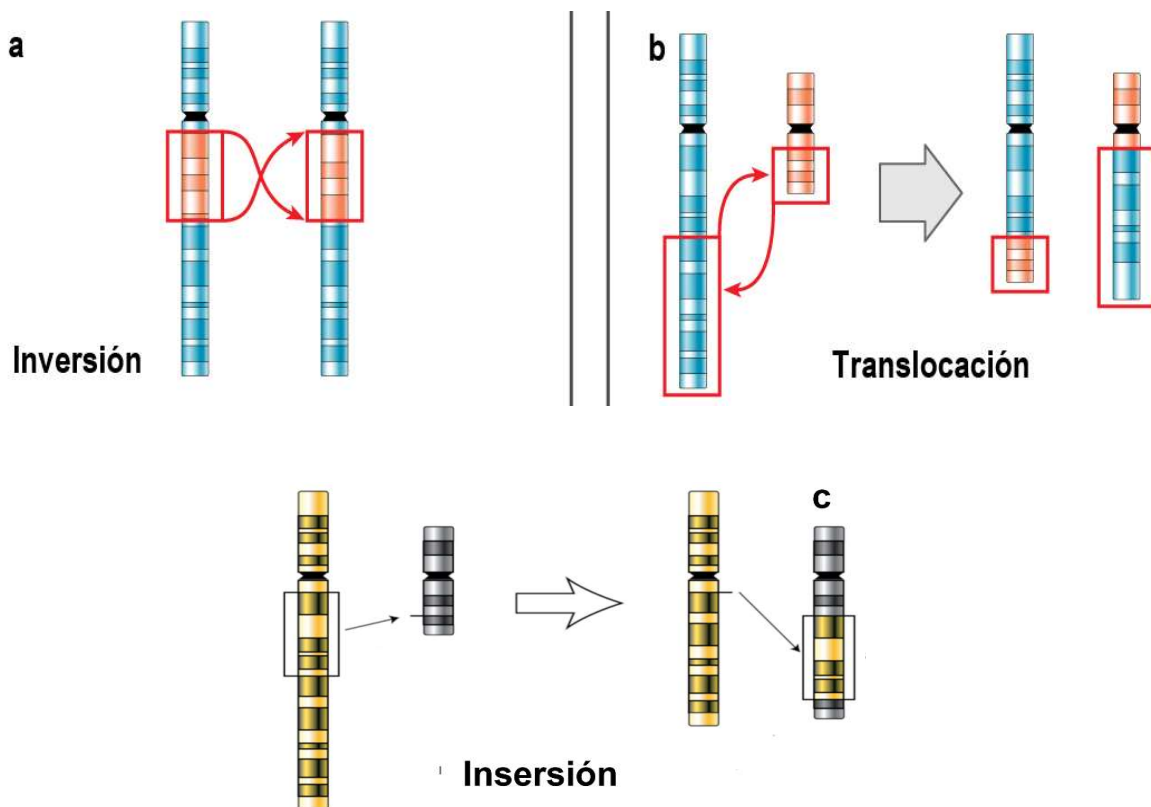


Figura 2. Alteraciones cromosómicas balanceadas; a) inversión, b) translocación y c) inserción.

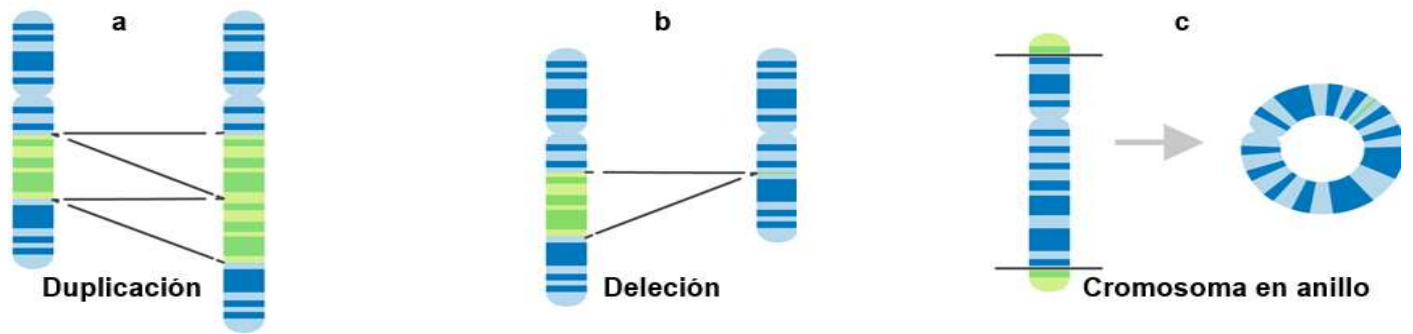


Figura 3. Alteraciones cromosómicas no balanceadas; a) duplicación, b) delección y c) cromosoma en anillo.

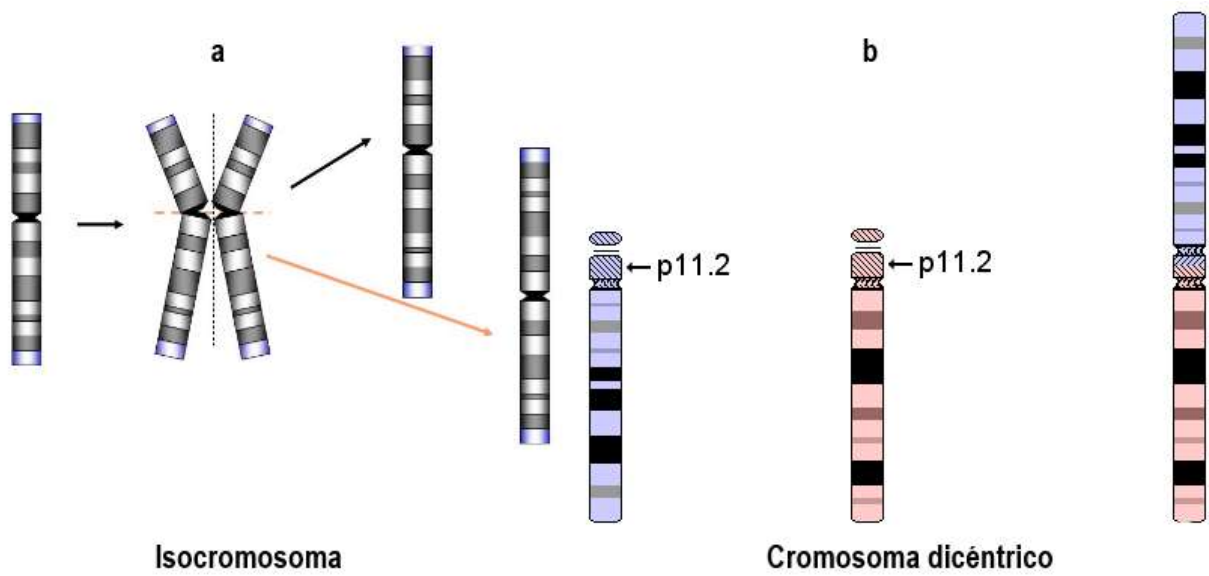


Figura 4. Alteraciones cromosómicas no balanceadas; a) isocromosoma y b) cromosoma dicéntrico.

Cuadro 2. Alteraciones cromosómicas estructurales más frecuentes, epidemiología y aspectos en el diagnóstico.

Síndrome	Alteración cromosómica	Epidemiología	Diagnostico
Síndrome de Wolff-Hirschhorn	Delección del brazo corto del cromosoma 4 (4p16.3 región crítica): Delección intersticial 40-50% Translocaciones no balanceadas 38.25% Translocaciones no balanceadas heredadas 6.75% Otros >1%	Incidencia de 1 de cada 20,000-50,000 recién nacidos y es más frecuente en mujeres 2:1	Delección detectable en 50.5% por cariotipo, 49.5 requiere FISH o microarreglos, 15% de las translocaciones son heredadas, por lo cual debe realizarse cariotipo a los padres
Síndrome de Cri-du-chat	Delección del brazo corto del cromosoma 5(5p15 región crítica): Delección terminal 77.5% Delección intersticial 8.75% Translocación no balanceadas heredadas 3.75% Delección duplicación 1.25%	Incidencia se ha estimado de 1 en 15,000 a 1 en 50,000 Prevalencia de 1 en 350 en pacientes con déficit intelectual	Existe controversia entre la sospecha clínica y un resultado de cariotipo normal 8.75% no es detectado por cariotipo. Debe realizarse cariotipo a los padres para descartar un reordenamiento balanceado
Síndrome de microdelección 22q11.2	Delección en el brazo largo del cromosoma 22 en la región 22q11.2 Delección de 3Mb 90% Atípicas 10%	Prevalencia de 1 en 4,000 recién nacidos vivos, pero varían de 1 en 2,000 a 1 en 6,395.	El FISH detecta 95% de las deleciones, 5% sólo puede detectarse por MLPA o microarreglos. Menos del 1% alteraciones visibles por cariotipo. Se debe realizar cariotipo a los padres (10% microdeleciones heredadas)

Otros cambios o variantes que se pueden observar en los cromosomas son los llamados heteromorfismos o polimorfismos cromosómicos, que se definen como variaciones hereditarias de ciertas regiones de los cromosomas y que aparentemente no tienen ningún impacto sobre el fenotipo⁶.

Es así que en resumen, pueden existir cromosopatías de cualquier par de cromosomas, que pueden producir fenotipos variados dependiendo la cantidad de cromatina involucrada en dicha alteración.

4. ANTECEDENTES

En los años 60's, las anomalías genéticas que involucran al cromosoma 18 se describieron por primera vez por Grouchy et al., 1964. Desde su descripción inicial, este padecimiento se ha descrito principalmente en informes de casos y series de casos ⁴, debido a que probablemente sea la segunda causa más común de cromosomopatía autosómica que se encuentra en nacidos vivos.

Los datos longitudinales que describen esta cromosomopatía durante la vida han sido escasos. Por lo tanto es difícil ofrecer orientación anticipada con respecto a algunas de las principales preocupaciones de las familias, por ejemplo: la esperanza de vida y el desarrollo general del adulto con una condición de cromosoma 18. El perfil de comportamiento específico en estas condiciones tampoco ha sido bien establecido, lo que hace imposible para los padres saber qué tipo de desafíos se pueden encontrar a medida que el paciente crece⁴.

4.1 Cromosoma 18

El cromosoma 18 abarca aproximadamente 78 millones de pares de bases y representa aproximadamente en el 2.5 por ciento del DNA total en las células. Se estima que tiene entre 200 a 300 genes¹⁰.

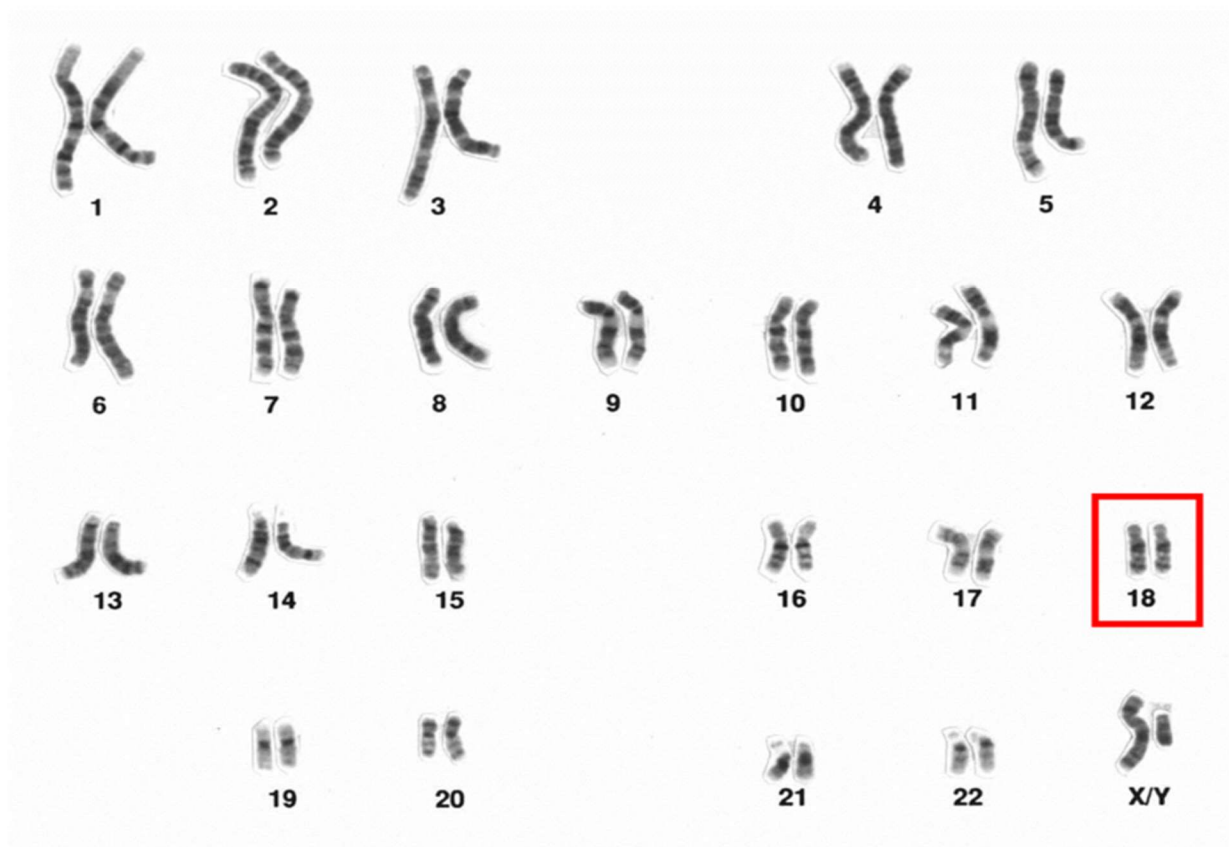


Figura 5. Cariotipo donde se observan en rojo el par de cromosomas 18.

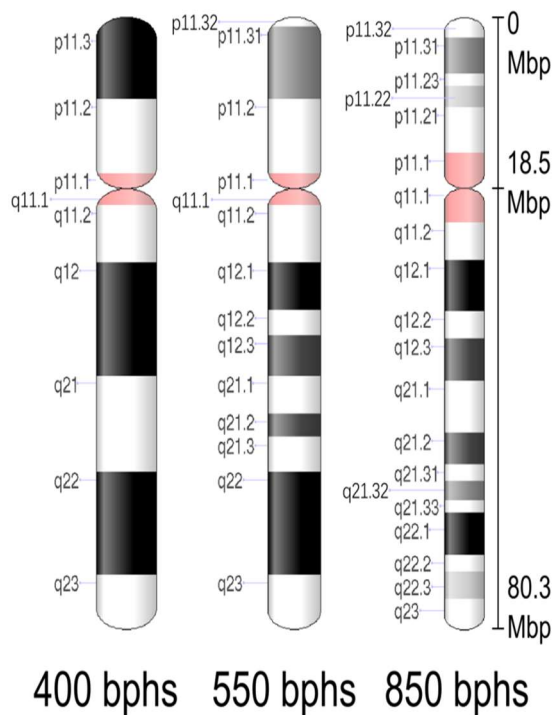
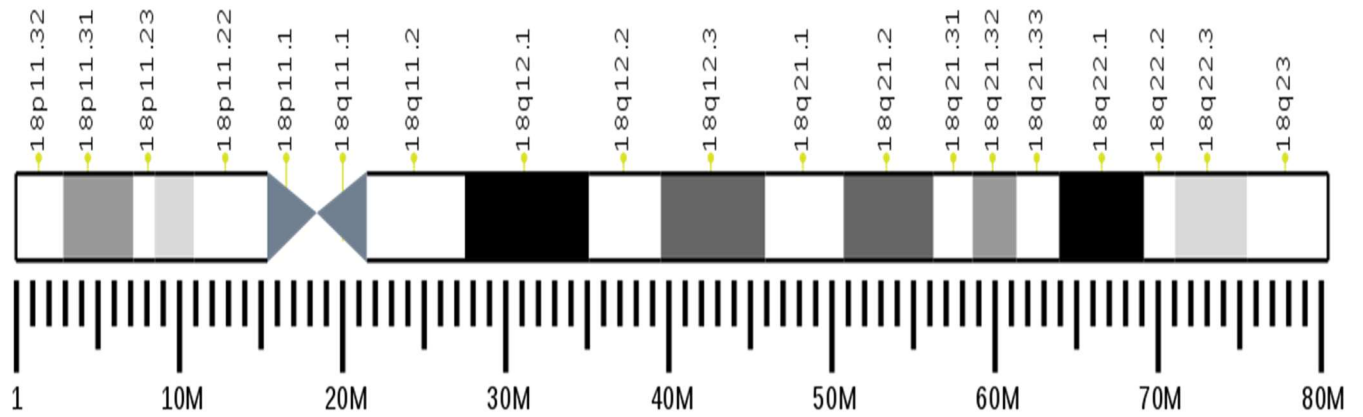


Figura 6. Ideograma de bandas G del cromosoma humano 18 en la resolución 850 bps. La longitud de la banda en este diagrama es proporcional a la longitud del par de bases. Patrones de bandas G del cromosoma humano 18 en tres resoluciones diferentes (400, 550 y 850). Este tipo de ideograma representa la longitud real de la banda observada bajo un microscopio en diferentes momentos durante el proceso mitótico. [Ensembl](#), ([UCSC Genome Browser](#)).

4.2 Cromosomopatía 18

4.2.1 Trisomía 18 o síndrome de Edwards

La trisomía 18 fue descrita por primera vez por John Hilton Edwards en 1960 y, por lo tanto, se la conoce como síndrome de Edwards¹¹. Es una de las aneuploidías prenatales diagnosticadas más comúnmente¹², se caracteriza usualmente por la presencia de un cromosoma completo adicional en el par 18 (Figura 7). Sin embargo también se puede presentar por la presencia parcial del cromosoma 18 (translocación desequilibrada) o por mosaicismo¹³.

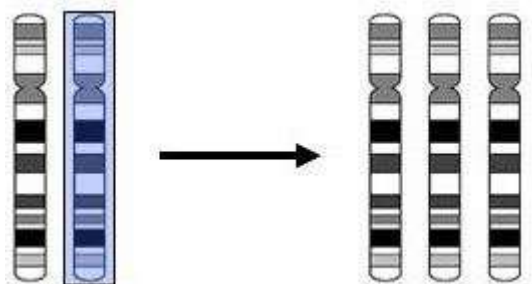


Figura 7. Trisomía del cromosoma 18.

Su incidencia se estima entre 1/6.000 y 1/8.000 nacimientos. En más de un 95% de fetos con esta anomalía cromosómica se produce una muerte *in utero*. Por razones que se desconocen, el índice de supervivencia es mayor en mujeres que en hombres, lo que supone una predominancia femenina entre recién nacidos vivos con trisomía 18¹³.

El síndrome se caracteriza por retraso del crecimiento, dolicocefalia, facies característica, anomalías en las extremidades y malformaciones viscerales. En las primeras semanas de vida se presentan hipotonía, hiporreactividad y problemas de alimentación (mala succión), seguidos por una progresión a hipertonía, son niños que presentan una falta aparente de conciencia del entorno. Entre las características comunes se encuentran retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, aspecto demacrado con hipotrofia, microcefalia con cráneo estrecho y dolicocefalia, microrretrognatia, hipertelorismo y orejas angulares y anormalmente modeladas. Entre las anomalías de los pies se incluyen pie equino varo congénito (*pies zambos*) y/o pies en mecedora y en las manos se observan dedos "superpuestos (los dedos quinto y segundo sobre el cuarto y tercero). Las malformaciones son comunes y afectan a los ojos (microftalmía, coloboma), al corazón (en más del 90% de los casos), al tracto digestivo (atresia esofágica, malformaciones anorrectales), a los riñones y al tracto urinario (hidronefrosis, agenesia unilateral o bilateral). Con menor frecuencia se observan labio/paladar hendido, artrogriposis, aplasia radial, espina bífida y anencefalia, holoprosencefalia y onfalocele^{13,14}.

La trisomía 18 puede sospecharse durante el embarazo a través de hallazgos ecográficos (retraso en el crecimiento, malformaciones, múltiples quistes del plexo coroideo) y puede confirmarse mediante análisis del cariotipo del feto. Los marcadores séricos maternos (utilizados para el diagnóstico de la trisomía 21) también pueden ser anormales. El tratamiento sólo es de apoyo.

El tratamiento quirúrgico de las malformaciones apenas mejora el pronóstico desfavorable asociado con este síndrome: el 90% de niños muere en el primer año de vida por complicaciones cardíacas, renales o neurológicas, o por repetidas infecciones.

Se ha registrado supervivencia prolongada (en algunos casos hasta edad adulta), principalmente en casos de trisomía en mosaico o parcial (resultante de la translocación).

La mayoría de pacientes sin mosaicismo sólo desarrollan autonomía limitada (ausencia de habla y deambulación). El retraso en el crecimiento es significativo^{13,14}.

4.2. 2 Monosomía 18p o Síndrome de Grouchy (OMIM: 146390)

Es una anomalía cromosómica provocada por la delección total o parcial del brazo corto del cromosoma 18p (Figura 8). La incidencia se estima en aproximadamente 1/50,000 nacimientos vivos, suele afectar más a hombres que a mujeres (relación 3/2). En la forma clásica de la enfermedad, el síndrome dismórfico es discreto y no específico.

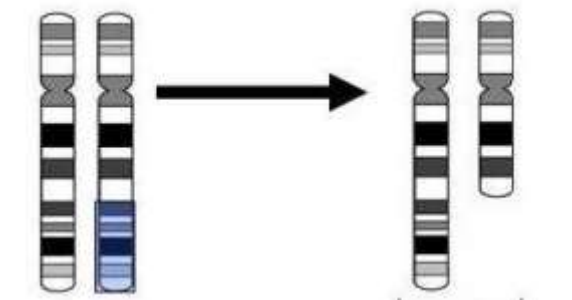


Figura 8. Delección terminal del cromosoma 18.

Diversos estudios demuestran que los individuos con rasgos característicos de esta patología tienen deleciones de las bandas 18q21 (Ej.: 18q21.3) o 18q22 (Ej.: 18q22.2) que pueden extenderse hasta el final (denominado "terminal") del cromosoma 18.

En algunos casos la deleción puede ser intersticial, o puede afectar a tan solo un porcentaje de las células del individuo (llamado "mosaicismo cromosómico"). La severidad de la afectación depende del tamaño específico de la deleción (en la que se pueden perder hasta 500 genes) y el porcentaje de células con la alteración cromosómica^{13,14}.

Los signos y síntomas asociados varían mucho entre los distintos casos, sin embargo existen algunos que se repiten con frecuencia: estatura baja, cara redonda con filtrum corto, ptosis palpebral y orejas grandes y desplegadas. El déficit intelectual es de leve a moderado. Un subgrupo de pacientes, entre el 10 y 15 %, presentan graves malformaciones cerebro/ faciales que evocan al espectro de anomalías de la holoprosencefalia. En dos tercios de los casos, el síndrome 18p está provocado por una deleción terminal que aparece de novo. En el resto de los casos, pueden tratarse de: una translocación de novo con pérdida de 18p, una mala segregación de una translocación o inversión parental, o de un cromosoma 18 en anillo. Se ha descrito una transmisión parental del síndrome 18p. Los análisis citogenéticos son necesarios para realizar un diagnóstico definitivo. Los diagnósticos diferenciales pueden incluir un gran número de síndromes con estatura baja y déficit intelectual leve. El riesgo de recurrencia para los hermanos es bajo para las deleciones o translocaciones de novo, pero es significativo en el caso de un reordenamiento parental.

La delección 18p puede detectarse de forma prenatal gracias al análisis citogenético de amniocitos o células de las vellosidades coriónicas. No existe un tratamiento específico, pero la reeducación del lenguaje y el manejo temprano pueden contribuir a mejorar la evolución de los niños afectados. Salvo para los pacientes con malformaciones cerebrales graves, la esperanza de vida no parece estar disminuida de forma significativa^{13,14}.

4.3 Realización del estudio diagnóstico.

4.3.1 Obtención de un cariotipo

Cultivo celular de sangre periférica, los linfocitos son las células utilizadas para el análisis de los cromosomas. Es de vital importancia exponer a estos a agentes mitogénicos para el análisis⁷.

La sangre se obtiene por venopunción, se anticoagula con heparina de sodio. Otros anticoagulantes (EDTA, ACD, heparina de litio.) pueden tener efectos negativos en la división celular⁷.

Existen 2 métodos primarios para el cultivo de los linfocitos:

- **El método de macro cultivo** emplea linfocitos separados del resto de los componentes sanguíneos⁷.

Los linfocitos se pueden separar mediante sedimentación por gravedad, centrifugaron lenta, o solución de separación por gradiente. Se añaden de 0.4 - 1.0 ml. de una mezcla de linfocitos y plasma 10 ml. al medio de cultivo⁷.

- **El método de micro cultivo** utiliza pequeñas cantidades de sangre entera relativo al volumen del medio de cultivo (0.3 - 0.5 ml. de sangre por 5 -10 ml. de medio de cultivo). Este se considera el método más eficiente⁷.

De manera internacional, 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 agentes 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). Este lisa los eritrocitos y endurece los núcleos de los glóbulos blancos.
6. Depositar una gota de la preparación en un portaobjetos.
7. Teñir de acuerdo a la técnica de bandas que se desea obtener
8. Analizar los cromosomas (30, 50 y 100 metafases) acomodándolos (cariotipo) y posteriormente escribir el resultado (formula cromosómica)⁷.

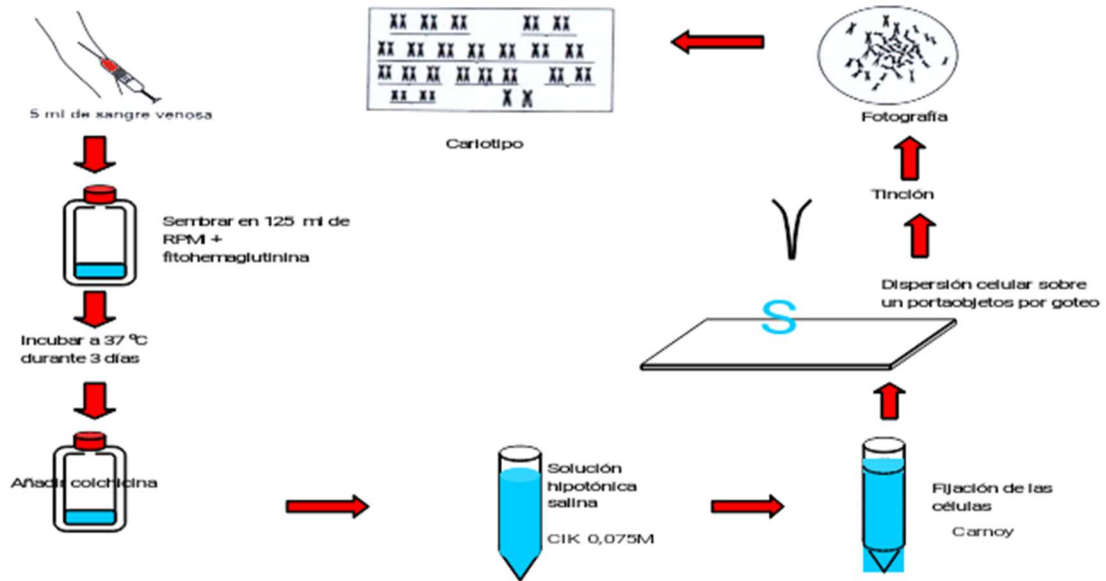



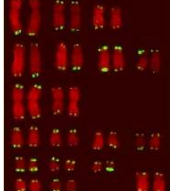

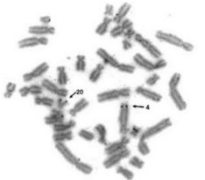


Figura 9. Proceso para la elaboración del cariotipo.

4.3.2 Técnicas de bandas

- Con estas técnicas se produce un patrón de bandas oscuras y claras alternadas para cada cromosoma.
- Los métodos más utilizados son el bandeo Q, G y R⁷.

Cuadro 3. Técnicas de bandeo de cromosomas.

Banda	Método	Características	Microscopio
Q	Tinción con quinacrina	Bandas fluorescentes brillantes	
G	Tinción con Giemsa, luego de pre-tratamiento del cromosoma	Las bandas G oscuras corresponden a las Q brillantes	
R	Varias técnicas	Patrón inverso al de las Q y G, útiles para definir los extremos de los cromosomas	
T	Varias técnicas	Resaltan las regiones teloméricas	
C	Extracción de DNA/proteínas, tinción con Giemsa	Resaltan las regiones centroméricas	
Nor	Tinción con plata	Tiñen las regiones organizadoras del nucléolo (aconcétricos en el hombre)	

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, actualmente no existen cifras oficiales que describan la incidencia de las cromosomopatías del cromosoma 18 y la prevalencia de sus manifestaciones clínicas más frecuentes, lo cual podría contribuir a mejorar la asociación genotipo-fenotipo en la clínica, a describir a la población mexicana y crear estadísticas nacionales para compararlas con las estadísticas internacionales y crear políticas de salud en caso necesario.

Conforme aumenten los reportes en torno a esta patología y sus manifestaciones clínicas más prevalentes, será más factible caracterizar a la población mexicana afectada y concientizar así a los médicos de primer y segundo nivel sobre la importancia de su diagnóstico y referencia a hospitales de tercer nivel a fin de que las familias y los pacientes reciban el manejo y asesoramiento genético adecuado.

6. JUSTIFICACION

A nivel internacional existen diversas investigaciones sobre las cromosomopatías del cromosoma 18, sin embargo, todas ellas han sido casos aislados o solo describen un tipo de cromosomopatía principalmente de trisomía 18 y cromosoma en anillo.

En México, solo se ha realizado un estudio que incluya las cromosomopatías del cromosoma 18. Esta investigación realizó un análisis descriptivo de una población de niños mexicanos con atresia esofágica (AE) y alteraciones cromosómicas para determinar la frecuencia, el manejo médico-quirúrgico, las complicaciones secundarias y la mortalidad de un grupo de recién nacidos con AE y alteraciones cromosómicas que ingresaron en un hospital de tercer nivel de atención de la ciudad de México, en un período de 31 años consecutivos.⁵

Debido a la ausencia de estadísticas y publicaciones limitadas en México sobre las cromosomopatías del cromosoma 18, así como la inexistencia de una Guía de Práctica Clínica para este padecimiento, origina la necesidad de llevar a cabo este estudio, el cual pretende determinar la frecuencia de estas alteraciones y describir las características clínicas de las cromosomopatías del cromosoma 18 en la población atendida en el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado y así, colaborar con las primeras correlaciones de genotipo-fenotipo a fin de caracterizar a la población mexicana y posteriormente contribuir con la realización de una base de datos a nivel nacional o internacional.

7. HIPOTESIS

No aplica.

8. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de las alteraciones y describir las características clínicas y citogenéticas de las cromosopatías del cromosoma 18 en pacientes del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" durante el periodo 1997-2016.

9. OBJETIVOS ESPECIFICOS

Conocer las características clínicas de los pacientes con cromosopatías del cromosoma 18 atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre a fin de caracterizar a la población mexicana con este padecimiento.

Describir las alteraciones citogenéticas encontradas con la finalidad de llevar a cabo una correlación genotipo-fenotipo.

Determinar la frecuencia de dicha alteración en pacientes del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y contribuir con ello a la posibilidad de estimar la prevalencia nacional en estudios posteriores.

10. MATERIALES Y METODOS

10.1 Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal.

10.2 Población de estudio

Expedientes de pacientes de ambos sexos diagnosticados con cromosomopatía del cromosoma 18 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo 1997-2016.

10.3 Universo de trabajo

Derechohabientes del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo comprendido entre 1997-2016.

10.4 Tiempo de ejecución

Junio de 2016 a Junio de 2017.

10.5 Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre quienes recibieron el diagnóstico de cromosomopatía del cromosoma 18 por estudio de citogenética durante el periodo 1997-2016.

10.6 Criterios de exclusión

Pacientes que no cuenten con expediente electrónico completo en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

10.7 Criterios de eliminación

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

10.8 Análisis estadístico

Se elaboró una recolección de datos de los expedientes clínicos de pacientes con cromosomopatía del cromosoma 18 del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, posteriormente se realizó el análisis mediante programas informáticos de Hojas de cálculo.

11. RESULTADOS

Este estudio se llevó a cabo en pacientes remitidos por el Servicio de Genética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Cuando se revisó la base de datos del laboratorio de citogenética, se identificaron 34 pacientes con alguna alteración cromosómica del cromosoma 18.

De los 34 pacientes que se incluyeron en el estudio el 32.35% (n =11) eran varones y el 67.64% (n=23) mujeres, lo que supone una relación varón/mujer de 1:2. La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 10.63 años, con un valor mínimo de 0.005 años y un valor máximo de 44 años.

Algunas variables no fueron analizadas en todos los pacientes. Esta recolección incompleta de datos se debió, principalmente, al extravío de resultados clínicos, fundamentalmente en los pacientes con diagnóstico en los años iniciales del estudio, en los que la informatización de los resultados era parcial.

Además, puesto que el diseño del estudio es retrospectivo, no en todos los pacientes se realizó una exploración física idéntica ni se solicitaron exactamente los mismos estudios, es decir no se encontró una la historia clínica completa.

En este estudio se analizaron diferentes tipos de muestras para la realización del estudio citogenético: sangre periférica (28 casos), líquido amniótico (4 casos) y vellosidad corial (2 casos) en todos los casos se hicieron los cultivos celulares correspondientes. En el siguiente cuadro se muestran el número de cariotipos con evidencia de cromosomopatías del cromosoma 18 durante el periodo 1999-2016, en el cual se observó un mayor número de casos en los años 2000 y 2003 (Cuadro 4).

Cuadro 4. Número de Cromosopatías del cromosoma 18 por año en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Año	Frecuencia	Porcentaje
1999	0	0
2000	5	14.705
2001	0	0
2002	0	0
2003	5	14.705
2004	0	0
2005	0	0
2006	1	2.941
2007	4	11.764
2008	4	11.764
2009	3	8.823
2010	3	8.823
2011	1	2.941
2012	3	8.823
2013	1	2.941
2014	3	8.823
2015	0	0
2016	1	2.941

De los 34 pacientes con alteraciones del cromosoma 18, el 73.5% (n=25) fueron trisomías, el 2.95 % (n=1) monosomias, el 5.89% (n=2) deleciones, el 2.95% (n=1) trisomias+inversiones y el resto, 14.7% (n=5) translocaciones (Cuadro 5)

Cuadro 5. Tipos de anomalías detectadas en los pacientes.

Alteración	N	%
Trisomia regular	22	64.705
Trisomia en mosaico	1	2.941
Trisomias parciales	2	5.882
Monosomias parciales	1	2.941
Deleciones mosaico	2	5.882
Trisomia + inversión	1	2.941
Traslocaciones	5	14.705

De los 34 cariotipos alterados, 23 (67.647%) fueron pacientes con alteraciones numéricas y 11 (32.352%) con anomalías cromosómicas de tipo estructural (Cuadro 6).

Cuadro 6. Frecuencia del tipo de alteración.

Cariotipo alterado	Frecuencia	Porcentaje
Numérica	23	67.647
Estructural	11	32.352
Total	34	

De los cariotipos que reportaron anomalías de tipo numérico, el cariotipo 47,XX,+18 fue el de mayor frecuencia encontrándose en 15 pacientes (44.117%), seguido del cariotipo 47,XY,+18 con una frecuencia de 7 (20.588%) (Cuadro 7).

Las alteraciones cromosómicas estructurales se encontraron en 11 pacientes siendo las traslocaciones las de mayor frecuencia con 5 (14.705%) pacientes seguidas de deleciones y duplicaciones con 3 (8.823%) y 2 (5.882%) respectivamente (Cuadro 7).

Las características de los casos estudiados en cada grupo se detallan en el cuadro 7.

Cuadro 7. Características clínicas de los casos estudiados

No. Paciente	Dismorfias	Alteraciones cognitivas	Características de crecimiento	Características esqueléticas	Alteraciones congénitas	otras	Genotipo
1	-	-	-	-	-	-	47,XX,+18
2	-	-	-	-	-	-	47,XX,+18
3	Cabello escaso, implantación baja de pabellones Auriculares, paladar ojival	-	Microcefalia	-	Cardiopatía congénita	-	47,XX,+18
4	-	-	-	-	-	-	47,XX,+18
5	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-
7	-	-	-	-	-	-	-
8	Pabellones auriculares de implantación baja, pliegue epicanto,	-	-	Artrogriposis	Cardiopatía congénita (CIV amplia)	-	47,XX,+18
9	Pabellones auriculares de implantación baja, micrognatia	-	-	Pies en mecedora, manos quinto dedo sobre - el cuarto y segundo sobre tercero	Cardiopatía congénita (CIA), Hernia inguinal bilateral.	-	47,XY,+18
10	Frente estrecha, micrognatia, uñas hipoplásicas.	-	-	Cuello corto, pectus carinatum, manos quinto dedo sobre el cuarto y segundo sobre tercero, pies en mecedora.	Cardiopatía compleja (CIA+CIV+PCA+HAP). opacidad Corneal	-	-
11	Palmas hiperlineales y pliegue de deny Morgan	Trastorno de hiperactividad, retraso en el lenguaje.	Pubertad precoz, talla baja.	-	Estenosis Pulmonar	-	45,XXt(18;22)(q23;p11.2)
12	-	-	-	-	-	-	-
13	Fisuras palpebrales cortas, paladar alto, pabellones auriculares con implantación baja Occipucio prominente, micrognatia, frenillo corto, laringomalacia.	-	Dolicocefalia	manos quinto dedo sobre el cuarto y segundo sobre tercero	Cardiopatía congénita (CIV + PCA + HAP)	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-
15	Pabellones	-	RCIU	Clinodactilia	Polihidramnios, atresia duodenal,	-	47,XY,+18

	auriculares con implantación baja, micrognatia.				displasia renal,		
16	Occipucio prominente, Pabellones auriculares con implantación baja, hipoplasia de hélix, micrognatia,	-	Dolicocefalia.	Manos quinto dedo sobre el cuarto y segundo sobre tercero, calcáneo prominente.	Cardiopatía congénita (CIV, estenosis pulmonar, cabalgamiento aórtico).		47,XX,+18
17	-	-	-	-	-		-
18	-	-	-	-	-		-
19	-	-	-	-	-	Aborto, hidrops	T18
20	-	-	-	-	-	Atrofia testicular, Azoospermia.	46,XY,t(1;18)(q25;q21)
21	-	Retraso psicomotor	-	-	-	Crisis convulsivas	46,XX,add(18)(q23)
22	-	-	-	-	-	-	47,XX,+18
23	Occipucio prominente, pabellones auriculares displasicos, microtia derecha, hirsutismo en cuello posterior y espalda.	-	Dolicocefalia	Manos quinto dedo sobre el cuarto y segundo sobre tercero,	Hipoplasia de labios mayores, Cardiopatía congénita (CIA, CIV, PCA, HTP).	-	mos 46,XX/47,XX,+18
24	-	-	-	-	-	-	-
25	Frontal Amplio, hundimiento temporal bilateral, puente nasal deprimido, fisura palatina bilateral,	-	-	Cuello corto.	Hipotonía.	Nistagmus	mos 46,XY,r(18?)(p11;q22)/45,XY,-18[5]/47,XY,-18,+r(18?)[2]
26	-	-	-	-	Cardiopatía congénita (CIV, estenosis pulmonar)	-	-
27	Macroftalmia, puente nasal deprimido, implantación baja de pabellones auriculares, teletelia	-	-	Cuello corto, Manos quinto dedo sobre el cuarto y segundo sobre tercero.	Paladar ojival, Cardiopatía congénita (CIV, HTP).	-	47,XX,+18

12. DISCUSIÓN

Las cromosomopatías son alteraciones en el número o estructura de los cromosomas, y por lo tanto son una causa frecuente del nacimiento de productos con múltiples anomalías morfológicas del desarrollo que requieren atención pediátrica oportuna. En caso de sospechar alguna entidad sindrómica originada por una alteración cromosómica, los pacientes deben ser enviados al médico especialista en Genética para la evaluación clínica y diagnóstica, así como para el asesoramiento genético integral en los padres.

En México no existen datos con precisión en cuanto a la frecuencia de las alteraciones cromosómicas del cromosoma 18, pero es probable que por múltiples factores como la falta de referencia y tecnología para el diagnóstico, dichas alteraciones se encuentren subdiagnosticadas y en algunas ocasiones con un seguimiento inadecuado de las complicaciones. Tener presente estas anomalías cromosómicas y su abordaje diagnóstico debería ser de primordial interés para todos los médicos y en particular para los médicos pediatras, puesto que en sus manos está mejorar la atención multidisciplinaria para brindar al paciente.

El presente estudio muestra la frecuencia de las alteraciones y la descripción de las características clínicas de 34 pacientes con cromosomopatías del cromosoma 18. Entre los hallazgos encontrados en nuestro estudio, destaca que las anormalidades numéricas son las más comunes, pues se presentan en el 67.7% de los pacientes, en cambio, el 32.4% son alteraciones estructurales. Lo cual es coincidente con lo publicado por Genetic Alliance (2010)¹⁵ y Zeinali y col. (2012) donde las anormalidades cromosómicas más

comunes con importancia clínica fueron las aneuploidías, es decir, anormalidades numéricas, siendo las más frecuentes la trisomía 13 y 18¹⁶.

Por lo que se refiere a la asociación genotipo-fenotipo en pacientes del CMN “20 de Noviembre” que muestran anormalidades en el cromosoma 18, se observa que estos presentan microcefalia, implantación baja de pabellones auriculares, defectos cardíacos, cuello corto e hidrocefalia, microtia, laxitud de articulaciones, defectos congénitos del corazón, microcefalia, comunicación ventricular y dismorfismo craneofacial. Dichos caracteres también fueron reportados por Laurie (2008), en pacientes con anillo del cromosoma 18 y trisomías parciales 18¹⁷.

De igual manera nuestros datos coinciden con los datos publicados por Support (2014) en los que se muestra la presencia de pacientes con pliegue epicanto, frente alta o prominente, paladar hendido o paladar ojival, además¹⁸, según Peron y Carey (2014) las características concurrentes en individuos con trisomía 18 son anormalidades externas en las orejas, malformaciones cardíacas, occipucio prominente, micrognatia, dedos sobrelapados y malformaciones genitourinarias¹⁹. NORD en 2019 asocia las malformaciones en las orejas y defectos cardíacos congénitos²⁰, como también es observado en nuestro estudio.

Embleton (1996) reporta la presencia de hidrocefalia, comunicación interventricular, paladar hendido, hidrops y estenosis pulmonar en pacientes con trisomía 18²¹. Más aún, el estudio de Niedrist (2006) indica rasgos como comunicación interventricular, hipoplasia genital, deformaciones en dedos (sobrelapados) y pies en mecedora²².

Además en nuestro estudio se encontró la asociación de trisomías con fenotipos como comunicación interauricular (CIA), persistencia del conducto arterioso (PCA), estenosis pulmonar y comunicación interventricular (CIV), siendo esta última la alteración fenotípica más común. Ramaswamy en 2015 reporta que la CIV es el defecto más común en muchos síndromes cromosómicos, incluyendo la trisomía 13, 18 y 21²³. De igual manera Cereda y Carey (2012) reportan que del 80-100% de pacientes con Síndrome de Edwards (trisomía 18) presentan comunicación interventricular²⁴.

Así mismo, las investigaciones realizadas por Laurie (2008)¹⁷ y NORD (2003)²⁰ en Estados Unidos de América reportan que la comunicación interventricular es la cardiopatía congénita más común en trisomías 18. En otro estudio realizado en Suiza se especificó que el 67% de pacientes que presentaban trisomía 18 manifiestan malformaciones cardíacas, específicamente comunicación interventricular²². De la misma forma, la evaluación realizada por la Sociedad Japonesa de Cardiología Pediátrica y Cirugía Cardiovascular, reportada por Maeda y col., (2011), informa que un 94% de pacientes con trisomía 18 poseen defectos cardíacos congénitos, de los cuáles 59% corresponden a comunicación interventricular²⁵.

Sin embargo, los resultados se pueden contrastar con Peron y Carey (2014) donde se relacionan los defectos cardíacos estructurales con duplicación de una región del cromosoma 18 en el 30% de los casos¹⁹.

Lo dicho hasta aquí evidencia la relación genotipo-fenotipo, puesto que supone la existencia de caracteres predominantes en presencia de alteraciones del cromosoma 18, éstos ocurren en relación a alteración en la dosis génica por delección o duplicación parcial o completa del cromosoma 18.

Es difícil comparar las frecuencias de las anomalías del cromosoma 18, encontradas en los pacientes del CMN "20 de Noviembre" con otros hospitales de México y de otros países, ya que es variable y restringido el acceso al estudio citogenético, además que no existen reportes previos sobre la prevalencia de estas alteraciones.

13. CONCLUSIONES

- Se identificaron 34 pacientes con alguna alteración cromosómica del cromosoma 18, entre ellas destacan las trisomías, monosomías, deleciones, trisomias+inversiones y translocaciones.
- De los 34 cariotipos alterados el 67.6% corresponden a alteraciones numéricas y 32.4% a anomalías cromosómicas de tipo estructural.
- Los cariotipos de mayor frecuencia fueron 47,XX,+18 y 47,XY,+18.
- Las traslocaciones, deleciones y duplicaciones fueron las alteraciones cromosómicas estructurales más comunes.
- El dismorfismo craneofacial, la implantación baja de pabellones auriculares y los defectos cardíacos son las malformaciones congénitas más frecuentes encontradas en los pacientes.
- Se encontró una asociación entre las trisomías con el fenotipo como común CIV, CIA y PCA.
- Los resultados de esta investigación contribuyeron a completar la descripción del fenotipo de los individuos con cromosopatía del cromosoma 18.
- Es importante conocer cuáles son las malformaciones congénitas más frecuentes asociadas a las cromosopatías ya que son herramientas útiles para sospechar el diagnóstico en los primeros días de vida y posteriormente realizar estudio de cariotipo.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Del Castillo Ruiz Victoria, Uranga Hernández Rafael, Zafrá de la Rosa Gildardo (2012). Cromosomas y patología cromosómica. En Genética clínica(101-123). México, D.F. El Manual Moderno, S.A de C.V.
2. Khandekar Shubhangi, Dive Alka, Munde.Prashant (2013). Chromosomal abnormalities - A review. Central India Journal of Dental Sciences, 4, 35-40.
3. Neale Parker (2017). Chromosome 18 conditions. abril 04, 2017, de The Chromosome 18 Registry & Research Society Sitio web: <https://www.chromosome18.org/18q/distal-18q/>
4. Soileau B, Hasi M, Sebold C, Hill A, O'Donnell L, Hale DE, Cody JD (2015). Adults with Chromosome 18 Abnormalities. J Genet Couns, 4, 663-674.
5. González Zamora J, Villegas Alvarez F (2005). Esophageal atresia and chromosomal abnormalities in a Mexican children population: descriptive analysis. Cir Pediatr, 18, 196-199.
6. García-Vielma C, de la Fuente-Cortez B, Méndez-Ramírez CA, González LR, Moreira-Flores R, Cerda-Flores R. (2010). Chromosome abnormalities in northeastern Mexico: ten years of experience in a private laboratory (1999-2009). J assoc genet technol, 36(3):102-106.
7. Tom strachan, Andrew p. Read (2006) Genetica Humana. Mc Graw Hill.

8. Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel J, Aráujo-Solís M. (2017). Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría*, 84 (1): 30-39
9. Theisen, A ad Shaffer, L. G. (2010). Disorders caused by chromosome abnormalities. *The Application of Clinical Genetics*, 3, 159–174.
10. Nusbaum C, Zody MC, Borowsky ML, Kamal M, Kodira CD, Taylor TD, Whittaker CA, Chang JL, Cuomo CA, Dewar K, FitzGerald MG, Yang X, Abouelleil A, Allen NR, Anderson S, Bloom T, Bugalter B, Butler J, Cook A, DeCaprio D, Engels R, Garber M, Gnirke A, Hafez N, Hall JL, Norman CH, Itoh T, Jaffe DB, Kuroki Y, Lehoczky J, Lui A, Macdonald P, Mauceli E, Mikkelsen TS, Naylor JW, Nicol R, Nguyen C, Noguchi H, O'Leary SB, O'Neill K, Pqani B, Smith CL, Talamas JA, Topham K, Totoki Y, Toyoda A, Wain HM, Young SK, Zeng Q, Zimmer AR, Fujiyama A, Hattori M, Birren BW, Sakaki Y, Lander ES (2005). "DNA sequence and analysis of human chromosome 18". *Nature*. 437 (7058): 551–5
11. Gilbert-Barness Eed. Philadelphia, PA: Mosby-Elsevier; 2007. *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child*. 2nd.
12. Jacobs A, Subramaniam A, Tang Y, Philips JB, Biggio J, Edwards R, Robin N. (2016) Trisomy 18: A survey of opinions, attitudes, and practices of neonatologists. *Am J Med Genet A*. 170(10):2638-2643.
13. Witters, G., Van Robays, J., Willekes, C., Coumans, A., Peeters, H., Gyselaers, W., & Fryns, J. P. (2011). Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and Turner syndrome: the 5T's. Look at the hands. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 3 (1), 15–21.

14. Stavljenić-Rukavina, A. (2008). 1. Prenatal Diagnosis of Chromosomal Disorders - Molecular Aspects. *EJIFCC*, 19(1), 2–6.
15. Genetic Alliance; The New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Understanding Genetics: A New York, Mid-Atlantic Guide for Patients and Health Professionals. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009 Jul 8.
16. Zeinali S, Tavakol ZK, Kianfar S, Kariminejad A, Mahdieh N, et al. (2012) Detection of Numerical Aneuploidy of Chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 in 100 Blood and Fetals Samples by QF-PCR Method. *J Proteomics Bioinform* 5: 147-151.
17. Laurie, L. (2008) 'Chromosome 18', *Cytogenetic and Genome Research*, 36(1–2), pp. 350–363.
18. Group, R. C. D. S. (2014) '18q deletions from', 44(1110661), pp. 1–6.
19. Peron, A. and Carey, J. C. (2014) *The Molecular Genetics of Trisomy 18: Phenotype-Genotype Correlations*, eLS.
20. NORD (2019) 'Rare Disease Database', pp. 1–16.
21. Embleton, N. D. et al. (1996) 'Natural history of trisomy 18', *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 75(1), pp. F38–F41.
22. Niedrist, D. et al. (2006) 'Survival With Trisomy 18- Data from Switzerland', *American Journal of Medical Genetics*, 140, pp. 952–959.
23. Ramaswamy, P. (2015). Ventricular septal defects Ventricular Septal Defect. *Medscape* <https://emedicine.medscape.com/article/892980-clinical>. Acceso Enero 2019.
24. Cereda, A. and Carey, J. C. (2012) 'The trisomy 18 syndrome'. *Orphanet J Rare Dis.*, 23;7:81.

25. Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, Kamisago M, Waragai T, Oana S, Kajino H, Matsuura H, Mori K, Matsuoka R, Nakanishi T. 2011. The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet Part A*, 155:2641–2646.

15. SIGLAS Y ABREVIACIONES

AE	Atresia esofágica
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Estenosis pulmonar y comunicación interventricular
CMN20	Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
DNA	Ácido desoxirribonucleico
Kb	Kilobases
Mb	Megabases
MI	Mililitro
N	Número
OMIM	Herencia Mendeliana en línea en el Hombre
PCA	Persistencia del conducto arterioso