

	GESTIÓN DE SERVICIOS ACADÉMICOS Y BIBLIOTECARIOS		CÓDIGO	FO-GS-15
			VERSIÓN	02
	ESQUEMA HOJA DE RESUMEN		FECHA	03/04/2017
			PÁGINA	1 de 1
ELABORÓ		REVISÓ		APROBÓ
Jefe División de Biblioteca		Equipo Operativo de Calidad		Líder de Calidad

RESUMEN TRABAJO DE GRADO

AUTOR(ES): NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS

NOMBRE(S): YURLEY MERLIANY APELLIDOS: CALDERÓN CALDERÓN

FACULTAD: FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE

PLAN DE ESTUDIOS: INGENIERIA BIOTECNOLOGICA

DIRECTOR:

NOMBRE(S): HUMBERTO APELLIDOS: OSSA REYES

TÍTULO DEL TRABAJO (TESIS): PREVALENCIA DE VARIANTES ESTRUCTURALES EN LOS SÍNDROMES CROMOSÓMICOS MÁS COMUNES EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2022

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo analizar estadísticamente las variantes estructurales de los síndromes cromosómicos más comunes en Colombia entre 2016-2022. El estudio consistió en la construcción de una matriz general datos para luego extraer aquellos que presentaron anomalías cromosómicas, su análisis estadístico y posterior correlación con la literatura existente. Se analizaron 11.744 diagnósticos donde se encontraron 1.228 anomalías cromosómicas estructurales, donde el síndrome de Down tiene la mayor incidencia en la población colombiana con un 0,31% seguido de Síndrome de Turner con 0,2% y el síndrome de Patau con 0,0085%. Adicionalmente, en los síndromes de Klinefelter y Edwards no se evidenciaron anomalías estructurales solo numéricas. Además, las frecuencias de incidencia de los síndromes anteriormente mencionados fueron más altas que las reportadas en la literatura, debido a que en este estudio se tuvieron en cuenta tanto nacidos como no nacidos y todos los casos recopilados se estudiaron para confirmar diagnósticos médicos previos.

PALABRAS CLAVES: Anomalías cromosómicas, cromosomopatías estructurales, síndromes cromosómicos, Colombia, Citogenética.

CARACTERÍSTICAS:

PÁGINAS: 108 PLANOS: ILUSTRACIONES: 36 CD ROOM:

PREVALENCIA DE VARIANTES ESTRUCTURALES EN LOS SÍNDROMES
CROMOSÓMICOS MÁS COMUNES EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA ENTRE LOS
AÑOS 2016 AL 2022

YURLEY MERLIANY CALDERÓN CALDERÓN

UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE
PLAN DE ESTUDIOS DE INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA
CÚCUTA, NORTE DE SANTANDER, COLOMBIA

2022

PREVALENCIA DE VARIANTES ESTRUCTURALES EN LOS SÍNDROMES
CROMOSÓMICOS MÁS COMUNES EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA ENTRE LOS
AÑOS 2016 AL 2022

YURLEY MERLIANY CALDERÓN CALDERÓN

Informe Final del Trabajo de Grado
Modalidad Extensión (Trabajo Dirigido) para optar el título de
Ingeniero Biotecnológico

Director:

HUMBERTO OSSA REYES BSc MSc PhDc

UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE
PLAN DE ESTUDIOS DE INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA
CÚCUTA, NORTE DE SANTANDER, COLOMBIA

2022

ACTA DE SUSTENTACION DE UN TRABAJO DE GRADO

FECHA: 24 octubre de 2022

HORA: 10:00 A.M.

LUGAR: CUCUTA, NORTE DE SANTANDER

PLAN DE ESTUDIOS: INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA

TITULO: “PREVALENCIA DE VARIANTES ESTRUCTURALES EN LOS SÍNDROMES CROMOSÓMICOS MÁS COMUNES EN LA POBLACIÓN COLOMBIANA ENTRE LOS AÑOS 2016 AL 2022.”

MODALIDAD: TRABAJO DIRIGIDO

JURADO GERMAN LUCIANO LOPEZ BARRERA
ROMINA ESMERALDA FUENTES DÍAZ
YANETH AMPARO MUÑOZ PEÑALOZA

ENTIDAD: LABORATORIO DE GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR LTDA.

DIRECTOR: HUMBERTO OSSA REYES

NOMBRE DE LOS ESTUDIANTE	CODIGO	CALIFICACION
Yurley Merliany Calderon Calderon	1611432	4.5

OBSERVACIONES: MERITORIA.

FIRMA DE LOS JURADOS



Romina E. Fuentes D.



German Luciano López Barrera Romina Esmeralda Fuentes Diaz Yaneth Amparo Muñoz Peñaloza



Vo. Bo Coordinador Comité Curricular _____

Agradecimientos

Primeramente, agradecer al ser supremo que me regalo la oportunidad de iniciar y disfrutar este proceso investigativo, donde obtuve enriquecimiento personal y profesional junto al apoyo de mis padres que a pesar de la distancia siempre estuvieron ahí en todo este camino, en conjunto de mis amigos que me apoyaron en todo momento con sus buenas energías y expresando sus buenos deseos.

Seguidamente agradecer de manera especial y sincera al BSc. MSc. PhDc. Humberto Ossa Reyes, por aclarar todas mis dudas y estar para mi ahí siempre en toda esta investigación, junto al Rafael H. Ossa MD, por su orientación clínica y a Angélica Ossa, por sus consejos en el momento indicado, que además me orientaron en este proceso.

Agradeciendo la oportunidad brindada bajo su dirección, paciencia y guía profesional; sobre todo por brindarme su lujoso conocimiento, tiempo dedicado y paciencia otorgada en el transcurso del arduo proceso.

También, a mis amigas y compañeras de trabajo a Ing. Dayanna Acelas, Daniella Cualla MSc y Bióloga Laura Bohórquez que llegaron en el momento perfecto en este caminar investigativo para brindarme apoyo, risas, persistencia y fuerza cuando más lo necesitaba.

Finalmente, agradecer de manera cordial al equipo de trabajo del Laboratorio de Biología Molecular por su acompañamiento durante esta etapa que fue muy satisfactoria y enriquecedora.

Tabla De Contenido

Introducción	17
1. Problema	19
1.1. Título	19
1.2. Planteamiento Del Problema	19
1.3. Formulación Del Problema	20
1.4. Justificación	20
1.5. Objetivos	23
1.5.1. Objetivo General	23
1.5.2. Objetivos Específicos	23
1.6. Delimitaciones	24
1.6.1. Delimitación Espacial	24
1.6.2. Delimitación Temporal	24
1.6.3. Delimitación Conceptual	24
2. Marco Referencial	25
2.1. Antecedentes	25
2.1.1. Antecedentes Internacionales	25
2.1.2. Antecedentes Nacionales	27
2.2. Marco Teórico	28
2.2.1. Citogenética	28

2.2.1.1.	Historia	28
2.2.1.2.	Cromosoma	29
2.2.1.3.	Cariotipo Humano	30
2.2.1.4.	Alteraciones Cromosómicas	32
➤	Aneuploidías	33
➤	Poliploidías	34
➤	Alteración Equilibrada	35
➤	Alteración Desequilibrada	36
2.2.1.5.	Estudios Citogenéticos	36
➤	Prenatales	36
➤	Postnatales	37
2.2.2.	Herramientas Informáticas	38
2.2.2.1.	Base De Datos	38
2.2.2.2.	Microsoft Excel	38
2.2.2.3.	Excel XLSTAT by Addinsoft	39
2.3.	Marco Contextual	39
2.4.	Marco Legal	39
3.	Metodología	42
3.1.	Tipo De Investigación	42
3.2.	Población Y Muestra	42

3.2.1. Población	42
3.2.2. Muestra	42
3.3. Etapas Desarrolladas	43
3.3.1. Etapa 1: Elaboración de la Base de Datos de Citogenética y las Variantes Estructurales Cromosómicas.	43
3.3.2. Etapa 2: Identificación de las Variantes Estructurales Cromosómicas.	43
3.3.3. Etapa 3: Análisis estadístico de las cromosomopatías estructurales.	44
4. Resultados Y Análisis	45
4.1. Etapa 1: Elaboración de la Base de Datos de Citogenética y las Variantes Estructurales Cromosómicas.	45
4.1.1. Recolección de los Datos de Ingreso y Resultados de los Pacientes en el Área de Citogenética.	45
4.1.1.1. Preanalítico	45
4.1.1.2. Analítico	46
4.1.1.3. Post-analítico	46
4.1.2. Identificación de los Datos en Común y Pertinentes de los Pacientes Para la Elaboración de la Base de Datos de Citogenética.	47
4.1.3. Determinación de la Cantidad de Pacientes Registrados y Diagnosticados en la Base de Datos de Citogenética.	48
4.2. Etapa 2: Identificación de las Variantes Estructurales Cromosómicas.	52

4.2.1. Identificación de las Anomalías Estructurales Cromosómicas Relacionadas con los Síndromes más Comunes Encontradas en la Base de Datos de Citogenética.	52
4.2.2. Recopilación de Información Bibliográfica de las Anomalías Estructurales Cromosómicas Encontradas en el Estudio.	54
4.2.2.1. Traslocaciones Robertsonianas	54
➤ Traslocación 45,der(13;14)(q10; q10)	56
➤ Traslocación 45,der(13;15)(q10; q10)	56
➤ Traslocación 45,der(14;15)(q10; q10)	58
4.2.2.2. Variaciones del Síndrome de Down	60
➤ Traslocación 45,der(14;21)(q10; q10)	61
➤ Traslocación 46,der(13;14)(q10; q10),+21	63
➤ Traslocación 46,der(14;21)(q10; q10),+21	64
➤ Traslocación 46,+21,der(21;21)(q10; q10)	65
4.2.2.3. Variaciones del Síndrome de Edwards	66
4.2.2.4. Variaciones del Síndrome de Patau	67
➤ Traslocación 46,+13,der(13;13)(q10; q10)	68
4.2.2.5. Variaciones del Síndrome de Klinefelter	70
4.2.2.6. Variaciones del Síndrome de Turner	72
➤ Deleción del cromosoma X	75
➤ Isocromosoma del cromosoma X	77

➤ Mosaicismo del cromosoma X	78
➤ Otras variaciones del síndrome de Turner	78
4.3. Etapa 3: Análisis Estadístico de las Cromosomopatías Estructurales	79
4.3.1. Análisis Descriptivo Cualitativo	79
4.3.1.1. Análisis Estadístico de las Traslocaciones Robertsonianas	82
4.3.1.2. Análisis Estadístico del Síndrome de Down	85
4.3.1.3. Análisis Estadístico del Síndrome de Edwards	89
4.3.1.4. Análisis Estadístico del Síndrome de Patau	90
4.3.1.5. Análisis Estadístico del Síndrome de Klinefelter	91
4.3.1.6. Análisis Estadístico del Síndrome de Turner	93
4.3.2. Análisis Descriptivo Cuantitativo	96
5. Conclusión	97
6. Referencias Bibliográficas	98

Lista De Figuras

Figura 1. Esquema general de un cromosoma	29
Figura 2. Clasificación de los cromosomas de acuerdo a la posición del centrómero	30
Figura 3. Cariotipo de un mujer normal 46,XX	31
Figura 4. Cariotipo del Síndrome de Down (47,XY,+21)	33
Figura 5. Cariotipo de Triploidía 69, XXX	34
Figura 6. Alteraciones equilibradas de traslocación e inversión	34
Figura 7. Alteraciones desequilibradas de deleciones, cromosoma anular (Anillo), isocromosoma y fusión robertsoniana	36
Figura 8. Clasificación de caracteres de interés en la base de datos	48
Figura 9. Traslocación robertsoniana 13;14	56
Figura 10. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45,XX,der(13;14)(q10;q10)	57
Figura 11. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45,XY,der(13;15)(q10;q10)	58
Figura 12. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45,XY,der(14;15)(q10;q10)	59
Figura 13. Cariotipo femenino de síndrome de Down 47, XX, +21	61
Figura 14. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45, derXX,(14;21)(q10;q10)	62
Figura 15. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46, XY,der(13;14)(q10;q10),+21	63
Figura 16. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46, XY,der(14;21)(q10;q10),+21	64
Figura 17. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)	65
Figura 18. Cariotipo femenino de síndrome de Edwards 47, XX, +18	67
Figura 19. Cariotipo femenino de síndrome de Patau 47, XX, +13	68
Figura 20. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46, XX, +13, der (13;13) (q10; q10)	70
Figura 21. Cariotipo del síndrome de Klinefelter 47,XXY	72

Figura 22. Cariotipo del síndrome de Turner 45, X	74
Figura 23. Variaciones estructurales del síndrome de Turner	74
Figura 24. Cariotipo de la variación estructural del síndrome de Turner 46, X, del(X)(p11)	76
Figura 25. Cariotipo de la variación estructural del síndrome de Turner 46, X, del(X)(q11)	76
Figura 26. Cariotipo de la variación estructural isocromosoma del síndrome de Turner 46,X,i(X)(q10)	77
Figura 27. Gráfico de análisis descriptivo de la variable tipo de muestra	80
Figura 28. Gráfico del análisis descriptivo de la variable exámenes diagnósticos	81
Figura 29 . Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de casos normales y anormales.	82
Figura 30. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de traslocaciones robertsoniana	85
Figura 31. Gráfico del análisis estadístico descriptivo de la población de síndromes de Down	86
Figura 32. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Down	88
Figura 33. Gráfica de análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Edwards	89
Figura 34. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Patau	

Figura 35. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Klinefelter 92

Figura 36. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Turner 95

Lista De Tablas

Tabla 1. Exámenes del área de citogenética	46
Tabla 2. Códigos de género	48
Tabla 3. Códigos de tipo de muestra	48
Tabla 4. Resultados más frecuentes del análisis citogenético	49
Tabla 5. Pacientes diagnosticados en el área de citogenética entre el 2016 hasta abril del 2022	49
Tabla 6. Pacientes con diagnóstico normal	50
Tabla 7. Anomalías cromosómicas estructurales y numéricas encontradas	52
Tabla 8. Anomalías estructurales investigadas de las traslocaciones robertsonianas	59
Tabla 9. Variables cualitativas para el análisis estadístico	79
Tabla 10. Análisis descriptivo de la variable tipo de muestra	79
Tabla 11. Análisis descriptivo de la variable exámenes diagnósticos	80
Tabla 12. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de casos normales y anormales	82
Tabla 13. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de traslocaciones robertsonianas	84
Tabla 14. Análisis estadístico descriptivo de la población de síndromes de Down	84
Tabla 15. Análisis estadístico descriptivo en la población del síndrome de Down	86
Tabla 16. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Down	87

Tabla 17. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Edwards	89
Tabla 18. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Patau	90
Tabla 19. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Klinefelter	92
Tabla 20. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Turner	94
Tabla 21. Análisis estadístico descriptivo en la población del síndrome de Turner	95
Tabla 22. Análisis descriptivo cuantitativo de la variable edad	96

Resumen

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo analizar estadísticamente las variantes estructurales de los síndromes cromosómicos más comunes en Colombia entre 2016-2022. El estudio consistió en la construcción de una matriz general datos para luego extraer aquellos que presentaron anomalías cromosómicas, su análisis estadístico y posterior correlación con la literatura existente. Se analizaron 11.744 diagnósticos donde se encontraron 1.228 anomalías cromosómicas estructurales, donde el síndrome de Down tiene la mayor incidencia en la población colombiana con un 0,31% seguido de Síndrome de Turner con 0,2% y el síndrome de Patau con 0,0085%. Adicionalmente, en los síndromes de Klinefelter y Edwards no se evidenciaron anomalías estructurales solo numéricas. Además, las frecuencias de incidencia de los síndromes anteriormente mencionados fueron más altas que las reportadas en la literatura, debido a que en este estudio se tuvieron en cuenta tanto nacidos como no nacidos y todos los casos recopilados se estudiaron para confirmar diagnósticos médicos previos.

Palabras clave: Anomalías cromosómicas, cromosomopatías estructurales, síndromes cromosómicos, Colombia, Citogenética.

Introducción

La citogenética ha proporcionado un gran apoyo al sector de la salud por estudiar los cromosomas en diferentes etapas de la vida: prenatal y postnatal. Estos estudios se remiten por una sospecha clínica previa con el respectivo consentimiento informado, protección de datos personales y uso de estos con fines investigativos. A medida de los años estas entidades llegan a diagnosticar miles de pacientes según su trayectoria como es el caso de la empresa del sector privado “Laboratorio de Genética y Biología Molecular LTDA” en Colombia, que presta sus servicios en el área de citogenética son el estudio, análisis y diagnóstico de síndromes cromosómicos.

No obstante, a nivel nacional se desconoce la información exacta sobre la frecuencia de las variantes estructurales cromosómicas de los síndromes más comunes. Por tanto, objetivo de este proyecto se basa en la identificación de los rearrreglos cromosómicos de los síndromes: Down, Edwards, Patau, Klinefelter y Turner, diagnosticados en muestras prenatales y postnatales desde el año 2016 al 2022. Para ello se elaboró una base de datos óptima para recopilar dicha información, clasificándola y realizando su respectivo análisis estadístico en la población estudiada.

La anterior investigación proporcionará información pertinente para el país al dar a conocer las variaciones estructurales cromosómicas que se han presentado en dicho periodo. Al conocer las frecuencias, apoyará otros proyectos de la empresa como en publicación de artículos científicos, y a su vez impulsará el denominado “Ayudas citogenéticas”, proyecto con visión a establecerse en un futuro como electiva académica. Finalmente, promoverá al mismo tiempo la investigación en laboratorios del país y en la Universidad Francisco de Paula Santander en este campo.

1. Problema

1.1. Título

Prevalencia de variantes estructurales en los síndromes cromosómicos más comunes en la población colombiana entre los años 2016 al 2022.

1.2. Planteamiento Del Problema

A nivel nacional se desconoce detalladamente las diferentes variaciones estructurales de anomalías cromosómicas y la frecuencia de las mismas. El Instituto Nacional de Salud, (2021) es el encargado de recopilar la información semanal reportada por medio del Sistema de vigilancia en salud pública, y la provee por medio de los Boletines Epidemiológicos Semanales, las cifras sobre las anomalías cromosómicas se encuentran clasificadas como “Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas” que representaron 823 casos que corresponde al 16,8% de los casos reportados en el 2021 en este boletín, siendo este dato inespecífico sobre las anomalías cromosómicas reportadas por la entidad. Por otro lado, en la bibliografía nacional sólo se encuentran investigaciones de casos clínicos.

Debido a lo anterior, es de interés investigativo determinar a partir de los diagnósticos realizados del Laboratorio de Genética y Biología Molecular las frecuencias de las anomalías estructurales de los síndromes más comunes en muestras prenatales y postnatales en una población Colombia entre los años 2016 al 2022.

1.3. Formulación Del Problema

¿Es posible identificar la prevalencia de las variantes estructurales en los síndromes cromosómicos más comunes en la población colombiana entre el año 2016 al 2022 para así aportar cifras recientes y reales sobre los rearrreglos cromosómicos al sector médico e incentivar la investigación en el área de citogenética en un futuro?

1.4. Justificación

La citogenética se encarga del estudio de los cromosomas tanto en número como estructura, esto se analiza para exámenes prenatales y postnatales, entre otros (Tineo de Rumbos, 2016). Al realizar los exámenes anteriores, se puede evidenciar una adición, carencia, rearrreglo, balance o desbalance de cromosomas perceptibles en el cariotipo analizado, siendo esto propio de las cromosomopatías.

Las cromosomopatías son los rearrreglos que se presentan en el cariotipo del paciente al identificarse una alteración en adición o pérdida de un cromosoma o en su estructura. Las más comunes corresponden a síndrome de Down, síndrome de Edwards y síndrome de Patau principal producto de la no disyunción meiótica causado por una edad materna avanzada (Esparza-García et al., 2017).

También se presentan variaciones estructurales que han sido más observadas en el síndrome de Down dada a su frecuencia siendo: translocación robertsoniana relacionadas con los cromosomas 13, 14,15, 21,22 y el cromosoma Y; esto mismo puede presentarse en los demás síndromes cromosómicos (Rodríguez Guerrero et al., 2015).

Debido a lo anterior, se observa que el resultado citogenético convencional es una técnica gold-estándar de gran importancia para el personal médico ya que sirve para confirmar o declinar una impresión diagnóstica y así ampliar el conocimiento sobre la enfermedad que el paciente padece y así brindar asesoría genética optando por una posible decisión terapéutica o declinar otras posibilidades (Frómata Guerra et al., 2017). Por tanto, al identificar las variaciones cromosómicas estructurales aportará a una mejor toma de decisiones para el personal médico, orientación a la familia del paciente y el diagnóstico en la empresa al poseer dicha información más clara y concisa.

Mencionado todo lo anterior, al conocer las variaciones estructurales cromosómicas en los síndromes más comunes y la regularidad que estas se presentan en Colombia, se verá beneficiado el laboratorio por promover este estudio en el país con visión de publicar artículos científicos en el área de citogenética debido a la particularidad del proyecto lo que proporciona una mayor visibilidad internacional del laboratorio. Además, se suministrará información confiable y reciente del país, así como su análisis con estudios similares. Así mismo, abrirá puertas para la generación de nuevos estudios, reforzando la investigación en la empresa y en la Universidad Francisco de Paula Santander en el programa de ingeniería biotecnológica.

1.5. Objetivos

1.5.1. Objetivo General

Analizar estadísticamente las variantes estructurales en los síndromes cromosómicos más comunes en la población colombiana entre el año 2016 al 2022.

1.5.2. Objetivos Específicos

Elaborar una base de datos de los pacientes remitidos con diagnósticos previos en genética entre los años 2016 - 2022.

Identificar las diferentes variantes estructurales del síndrome de Down, Edwards, Patau, Klinefelter y Turner realizados para diagnóstico clínicos en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular entre los años 2016 - 2022.

Hallar las frecuencias de las diferentes variantes estructurales de los síndromes diagnosticados en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular entre el 2016 - 2022.

1.6. Delimitaciones

1.6.1. Delimitación Espacial

El trabajo se realizó en la sección de postanalítica del área de citogenética que pertenece a Laboratorio de Genética y Biología Molecular LTDA, ubicada en la Calle 134 # 7 B – 83, consultorio 123. Barrio Bella Suiza, Bogotá D.C, Colombia.

1.6.2. Delimitación Temporal

El desarrollo del proyecto comprendió una duración de 6 meses.

1.6.3. Delimitación Conceptual

El proyecto de investigación como modalidad de trabajo dirigido se fundamentó en conceptos tales como: síndromes cromosómicos, variaciones estructurales, diagnóstico citogenético y base de datos.

2. Marco Referencial

2.1. Antecedentes

2.1.1. Antecedentes Internacionales

Según Chang et al., 2020:

Estos investigadores realizaron un estudio sistemático de anomalías cromosómicas y variantes del número de copias en fetos con diferentes tipos de ventriculomegalias mediante cariotipo y/o análisis de micromatrices cromosómicas. En una población de 312 fetos diagnosticados con diferentes tipos de ventriculomegalia extrayendo líquido amniótico y sangre fetal, al final se realizó un análisis de subgrupo de ventriculomegalia. Los resultados reportaron que de un 12,1% de anomalías cromosómicas por cariotipo y 20,6% por micromatrices. Y encontraron que 34 (12,1%) de fetos con la enfermedad tenía anomalía siendo 16 aneuploidías y 18 de otras anomalías. La trisomía 21 fue la aneuploidía más común (n = 10), y también se detectaron trisomía 18, trisomía 13, 47, XXX, 47, XYY y triploidía. Otras anormalidades incluyeron 46, XY, inv (9) (p12q13), 46, X, inv(Y) (p11.2q11.2) y así sucesivamente. Finalizado el estudio, concluyeron que el estudio de micromatrices cromosómicas es muy recomendado para el análisis prenatal en compañía de un cariotipo.

Según Dueñas-Roque et al., 2018 en Perú:

La investigación realizada por los autores consistió en conocer la prevalencia de las anomalías cromosómicas en recién nacidos en el hospital Nacional Edgardo Rebagliati

Martin, Perú entre el 2011 - 2013. Se delimitó la población con aquellos que poseían un diagnóstico con cromosomopatía, teniendo en cuenta diferentes variables con respecto a la madre y el recién nacido. Los resultados obtenidos consistieron en un registro de 25.086 nacidos vivos, de los cuales 138 presentaron alguna alteración cromosómica. La cromosomopatía más frecuente fue el Síndrome Down 74,6% (n=141) seguida por el Síndrome de Edwards 13,2% (n=25) y Síndrome de Patau 5,8% (n=11), solo hubo un caso de Síndrome de Turner. El 5,28% presentaron anomalías estructurales no balanceadas. Donde concluyeron en el énfasis de realizar el cariotipo en los recién nacidos malformados con el fin de dar un asesoramiento correcto a la familia.

Según Galarza-Brito et al., 2016 en Cuba:

Esta investigación consistió en el diagnóstico de aberraciones cromosómicas estructurales implementando el cariotipo en alta resolución y la técnica molecular FISH según disposición en Cuba en muestras prenatales y postnatales, posteriormente a la obtención del cariotipo el médico limitó el grupo estudio de 54 individuos a 21 de ellos identificados con rearrreglos críticos y por último este realizó la correlación médica fenotipo-genotipo. Los resultados reportaron que el 94% de los pacientes presentaron una correlación entre el hallazgo citogenético y las características clínicas observadas. Se caracterizó 14 familias, estableciendo 4 rearrreglos transmitidos de una generación a otra. Y finalmente, recomendó la utilización de técnicas de microarreglos para una mejor certeza diagnóstica.

2.1.2. Antecedentes Nacionales

Según el Instituto Nacional de Salud, Colombia, 2022:

En Colombia, la entidad encargada que suministra las bases de datos del Ministerio de Salud y notifica las anomalías cromosómicas corresponde a el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) el cual reporta algunas por medio de la sección de “Defectos congénitos” incluyendo los síndromes de Down, Edwards y Patau debido a que incluyen a las anomalías detectadas en la etapa prenatal, al momento del nacimiento y hasta el primer año de vida, donde se reporta que, en el país en el 2021, las malformaciones congénitas representaron el 25,2% de todas las muertes no fetales en menores de 1 año. Así mismo, el 50% de los defectos congénitos son desconocidos y esporádicos que no obedecen la herencia, el 15% de origen teratogénico, el 10% de causa genética y el 25% multifactorial, siendo genético y ambiente.

Según el Instituto Nacional de Salud de Colombia, 2021:

Por otro lado, también se incluyen en el Boletín Epidemiológico Semanal a nivel nacional en las enfermedades huérfanas – raras, donde se engloban las anomalías cromosómicas con sus variaciones en “Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas” que en el 2021 correspondieron al 16.8% de enfermedades huérfanas – raras notificadas por medio Boletines Epidemiológicos Semanales.

2.2. Marco Teórico

2.2.1. Citogenética

Es una rama de la genética enfocada al estudio en estructura, número, función y comportamiento de los cromosomas. Esta sirve para estudios diagnósticos, pronósticos como la evolución de enfermedades con base genética (Gómez-Aguado et al., 2015).

2.2.1.1. Historia

La citogenética tuvo sus primeros pasos gracias al botánico Nägeli al detectarlos en células madres de polen en 1882. Sin embargo, Fleming coloreó de anilina células de aletas y branquias para observar el comportamiento de los cromosomas en mitosis. Igualmente fueron observadas por Walyer-Hartz quién usó el término “cromosoma” en 1888, refiriéndose como “cuerpo que tiñe”. Seguidamente Tijo y Levan fueron los que trabajaron en una serie de cultivos in vitro y posteriormente agregar ciertos reactivos en células embrionarias humanas que se estableció la técnica en 1956. A medida que pasaron los años, diferentes científicos desarrollaron más tipos de bandeo para el análisis de las bandas en los cromosómicas, algunos de ellos son: bandeo Q (analizado por inflorescencia), G (digestión proteolítica), G en alta resolución (mayor definición de bandas), entre otras según lo que se requiera ver específicamente en el cariotipo (Balajee & Hande, 2018).

Asimismo, desde 1980 hubo avances en la genética molecular, viéndose influenciado igualmente la citogenética en el desarrollo de técnicas como: Hibridación de inflorescencia in situ, FISH (detección de genes específicos por medio de sondas fluorescentes), FISH multicolor, bandas multicolor y CGH (Detecta variaciones en el número de copias de las secuencias de ADN en una muestra de prueba dada en relación con una muestra de referencia) (Balajee & Hande, 2018).

2.2.1.2. Cromosoma

Consiste en el paquete ordenado del ADN que se encuentra en el núcleo de la célula. Estos poseen la información necesaria para el desarrollo y funcionamiento de un ser vivo que produce a su vez características distinguibles como el color de cabello, el tipo de sangre, así como la susceptibilidad a enfermedades (Green, 2020). El cromosoma, están compuestos por “brazos”, denominado “p” el corto y el “q” el largo, separados por una región denominada centrómero (Figura 1).

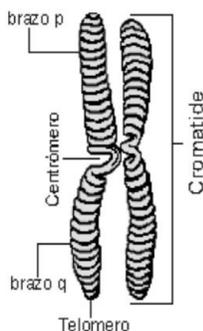


Figura 1. Esquema general de un cromosoma.

Fuente: (Benasayag & Gallino, 2010)

2.2.1.3. Cariotipo Humano

Es el conjunto de cromosomas que posee una especie clasificados según el tamaño de sus brazos y posición de sus bandas. En el ser humano son 46 cromosomas, estos se clasifican por el tamaño de sus brazos correspondiendo a: metacéntricos (brazos de igual longitud y el centrómero se encuentra en el centro), submetacéntricos (un brazo corto y un brazo largo, el centrómero se encuentra ligeramente más arriba del centro) y acrocéntricos (satélite o ausencia de brazo corto y el centrómero se encuentra en una posición terminal) según se muestra en la figura 2. El estudio de estos sigue siendo pertinente debido a que permite diagnosticar síndromes genéticos, manejo clínico y asesoramiento genético a los pacientes, ya sea por anomalías estructurales o numéricas (Ortega et al., 2018) siendo el cariotipo humano el relacionado con la figura 3.

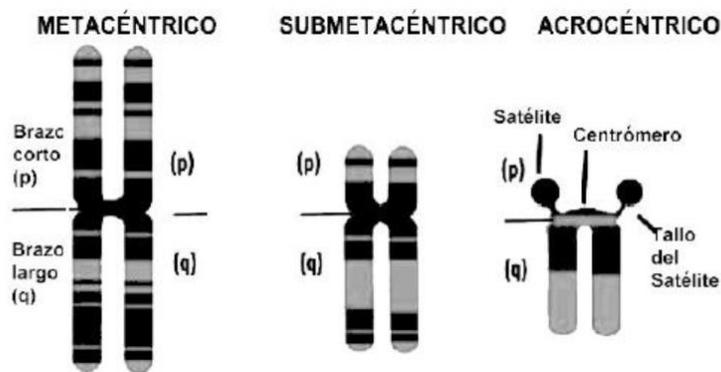


Figura 2. Clasificación de los cromosomas de acuerdo con la posición del centrómero.

Fuente: Bueno, 2011.

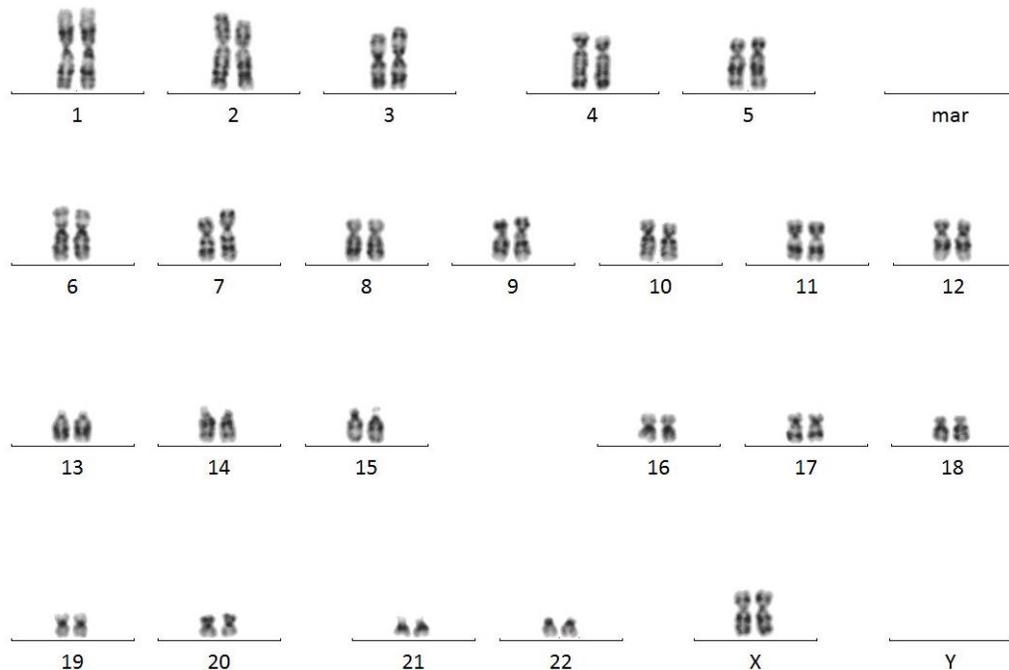


Figura 3. Cariotipo de un mujer normal 46,XX.
Fuente: LGBM, 2022.

Observando la figura anterior, estos se dividen en grupo según la morfología que corresponde a cada letra para su respectivo análisis según Gómez-Aguado et al., 2015:

GRUPO A: Pares de cromosomas 1, 2, 3. Metacéntricos 1 y 3; Submetacéntricos 2.

GRUPO B: Pares de cromosomas 4 y 5. Todos Submetacéntricos.

GRUPO C: Pares de cromosomas 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, y X. Todos Submetacéntricos.

GRUPO D: Pares de cromosomas 13, 14, 15. Todos acrocéntricos.

GRUPO E: Pares de cromosomas 16, 17, 18. Metacéntricos 16 y Submetacéntricos 17 y 18.

GRUPO F: Pares de cromosomas 19 y 20. Metacéntricos pequeños.

GRUPO G: Pares 21,22 y Y. Acrocéntricos pequeños.

2.2.1.4. Alteraciones Cromosómicas

Las alteraciones cromosómicas suceden por la constante reorganización genética de la evolución natural en mejorar su material genético, esto puede llegar a ocasionar errores en la mitosis o meiosis de un individuo, y en caso de ser beneficiosa llegan a establecerse en la población. En caso contrario, ocasiona efectos negativos en el fenotipo y/o fertilidad de los portadores, manifestándose así una anomalía cromosómica (Bueno, 2011).

Las fuentes principales de alteraciones cromosómicas según lo mencionado por Rodríguez Guerrero et al. (2015) es debido a los tres siguientes sucesos:

Falta de disyunción en la meiosis: Origina 2 células hijas completamente anormales, una de las cuales portaría 24 cromosomas y la otra 22, en lugar de 23 cromosomas como sería lo normal. Si la célula portadora de 24 cromosomas es fecundada por un gameto, el resultado sería un individuo con aneuploidía, ya sea de 47 cromosomas (trisomía), y en el caso de que la célula portadora de 22 cromosomas sea fecundada, el individuo presentaría 45 cromosomas (monosomía) que solo es viable en la presencia de un solo X.

Translocación: Un cromosoma posee una rotura a nivel estructural, lo que produce un fragmento cromosómico libre, que llega a acoplarse a otro par de cromosomas y ocasiona así una trisomía.

Falta de disyunción en la mitosis: En las primeras divisiones celulares de una célula embrionaria, se genera un mosaicismo que se caracteriza por 2 tipos de poblaciones celulares distintas a nivel cromosómico. Una población presentaría un número anómalo de cromosomas y la otra un número normal; conociéndose esto como un mosaico.

Lo anterior, se clasifican en alteraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías y poliploidías) y estructurales (alteraciones balanceadas y desbalanceadas) según lo recopilado en el capítulo 3 de técnicas citogenéticas, elaborado por Campos-Galindo (2020) del libro “Human Reproductive Genetics Emerging Technologies and Clinical Applications”.

➤ Aneuploidías

Son aquellas cromosomopatías que hacen referencia a una ganancia (trisomías) o pérdidas (monosomías) de cromosomas. Entre las trisomías está la trisomía 21 o síndrome de Down (figura 4), la trisomía 18 o Síndrome de Edwards, la trisomía 13 o Síndrome de Patau. También se presenta al haber una adición de un X o más, en los cromosomas sexuales haciendo referencia al síndrome de Klinefelter. Consecuentemente, puede haber pérdida del anterior, refiriéndose específicamente al síndrome de Turner.

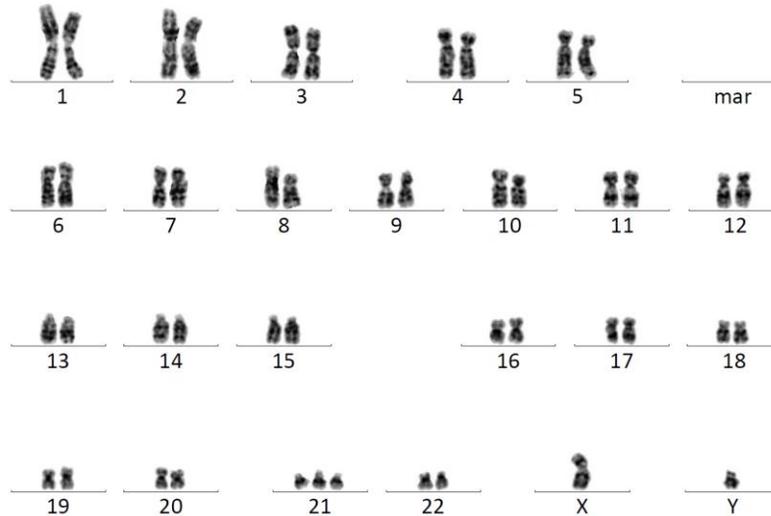


Figura 4. Cariotipo del Síndrome de Down (47,XY,+21).

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Poliploidías

Son aquellas que contienen una pérdida o ganancia de un set haploide (número modal, 46 cromosomas), haciendo referencia a 2 o más conjuntos de cromosomas (69 cromosomas) como se muestra en la figura 5 que comprende un accidente fecundativo, siendo una fecundación doble o retención del segundo corpúsculo polar. Debido al exceso de material genético, es una causa frecuente de abortos espontáneos.

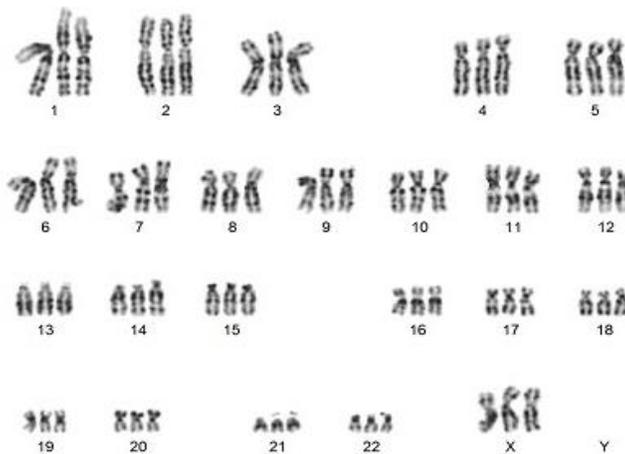


Figura 5. Cariotipo de Triploidía 69, XXX.

Fuente: González Vilanova (2016).

➤ Alteración Equilibrada

Los rearrreglos equilibrados ocurren cuando hay un reordenamiento sin pérdida o ganancia de material genético y, por lo general, no conducen a anomalías fenotípicas. Entre ellas se encuentran las inversiones y translocaciones, observándose en la figura 6.

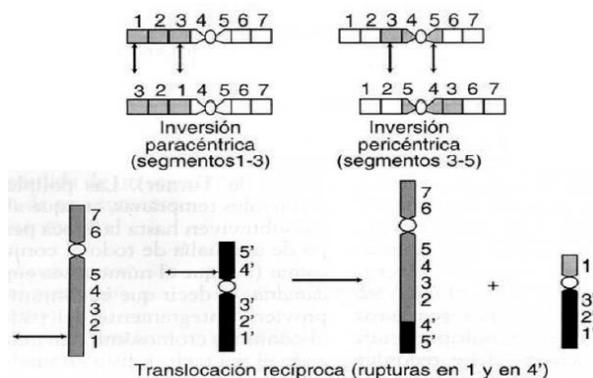


Figura 6. Alteraciones equilibradas de traslocación e inversión.

Fuente: Benasayag & Gallino (2010).

➤ Alteración Desequilibrada

Las deleciones con o sin formación de anillo o anular, inserciones, duplicaciones e isocromosomas como se muestra en la figura 7.

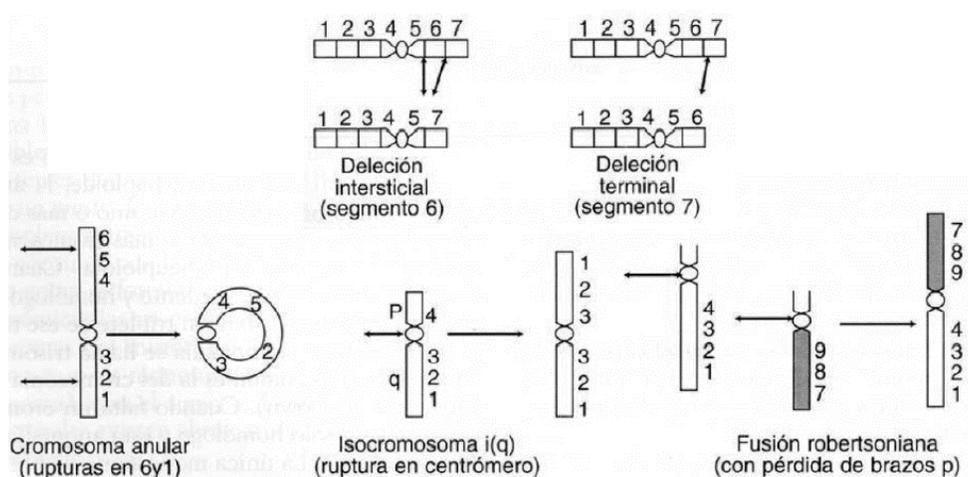


Figura 7. Alteraciones desequilibradas de deleciones, cromosoma anular (Anillo), isocromosoma y fusión robertsoniana.

Fuente: Benasayag & Gallino 2010.

2.2.1.5. Estudios Citogenéticos

Los estudios citogenéticos se realizan en diferentes muestras biológicas, todo dependerá de lo remitido por el médico según su experticia y la anomalía presente como Gonzales et al. 2016 menciona lo siguiente de los estudios prenatales y postnatales.

➤ Prenatales

Consiste en el análisis de muestras biológicas específicas para el seguimiento de la gestación del feto y así estudiar el cariotipo del ser vivo en formación. Se realizan diferentes

pruebas como: Muestreo de vellosidades coriónicas, amniocentesis y muestreo de sangre venosa umbilical, siendo todas ellas muestras complejas e invasivas tanto para el feto y la madre. Sin embargo, la utilizada por la empresa en gran proporción es la amniocentesis (procesamiento de líquidos amnióticos).

Amniocentesis: Se realiza entre las 15 y 20 semanas de gestación, y no se recomienda antes de las 15 semanas ya que el riesgo de pie equinovaro (malformación congénita) en el feto es significativo. La tasa de complicaciones es comparable con variaciones cromosómicas en 0.5% a 1%. Estos se cultivan con el fin de hacer crecer colonias para su respectivo análisis en portaobjetos posteriormente de detectar múltiples colonias y así poder distinguir las anomalías cromosómicas que surgen durante el proceso de cultivo de las que ocurren en el feto. Si todas las células de todas las colonias son anormales, es probable que el feto sea anormal. Si todas las células de dos o más colonias son anormales, pero otras colonias son normales, es probable que el feto sea un mosaico con una línea celular normal y otra anormal.

➤ Postnatales

Consiste en el análisis de sangre periférica, específicamente en los linfocitos T los cuales al ser estimulados con fitohemaglutinina promueven su división celular en 72H. Estas son procesadas utilizando diferentes reactivos y se bandean (colorean) para obtener y tomar registro fotográfico de las metafases en contradas en el portaobjeto, y finalmente analizar los cromosomas.

2.2.2. Herramientas Informáticas

2.2.2.1. Base De Datos

Una base de datos es una fuente de información robusta que permite analizar un conjunto de datos que se encuentran relacionados según la temática y se resalta su utilidad por su estructura y agrupación. Esta se caracteriza por estar representando datos cercanos a la realidad y se encuentra en constante actualización (Jiménez Capel, 2015).

La importancia de una base de datos reside en que esta se encuentre en el mejor formato y óptimas condiciones, con su debida organización y actualizaciones periódicas. Con el fin de utilizarla para interpretar la información que se encuentra en la misma. Si la mencionada no posee lo anterior carecerá de utilidad. Por tanto, se estaría desaprovechando los datos anexados en ella. De igual manera, la información debe estar asociada con la temática de forma real a la situación de manera confiable; para que así, no proporcione discordancias ni contradicciones (Sánchez Godínez & Zúñiga Segura, 2011).

2.2.2.2. Microsoft Excel

Es uno de los programas más usados a nivel mundial debido a la facilidad de ingresar, interpretar y analizar información como crear ayudas visuales para comprender las mismas

siendo tablas, gráficos, tablas dinámicas entre otros relacionados. Siendo así, una herramienta eficaz al momento de utilizar grandes cantidades de datos, la tabulación e interpretación sin ser un experto en la informática o manejo de estos.

2.2.2.3. Excel XLSTAT by Addinsoft

Es una extensión de Microsoft Excel que brinda a los usuarios un análisis de datos fácil y óptimo a los estudios estadísticos estándar y avanzados con más de 240 funciones que permite a su vez personalizar y compartir los resultados obtenidos (*XLSTAT / Software estadístico Excel*, n.d.).

2.3. Marco Contextual

El presente proyecto se desarrolló en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular LTDA ubicado en la capital de Cundinamarca, Bogotá D.C., bajo la dirección del Dr. Humberto Ossa Reyes BSc. MSc. PhDc., y Rafael H. Ossa Reyes MD, recopilando información proveniente de la casuística de los resultados diagnosticados desde el 2016 al 2022, complementando información utilizando el software Ikaros de Metasystem, revisión bibliográfica de los mismos y análisis estadístico por medio de Excel XLSTAT by Addinsoft de la base de datos construida.

2.4. Marco Legal

Ley 1266 de 2008: Menciona el derecho constitucional que tienen todas las personas a conocer, actualizar y rectificar las informaciones que se hayan recogido sobre ellas en bancos de datos, y los demás derechos.

Ley 1273 del 2009: Se presenta una adición en el Código Penal sobre la protección de la información y los datos, se adiciona la pena establecida y los eventos que aplicaría.

Ley 1392 de 2010: Se reconoció el interés especial sobre las enfermedades huérfanas-raras, la cual proporciona protección social por parte del estado colombiano a las personas que las padecen y sus cuidadores, proporcionando los servicios de salud, tratamiento y rehabilitación a las personas que se diagnostiquen con dichas enfermedades. Estas tienen una prevalencia crónica debilitante, grave que amenaza la vida 1 por cada 2000 personas.

Ley 1581 de 2012: Constituye el marco general de la protección de datos, conocimiento, actualización y rectificación de información personal en base de datos y archivos nacionales, incluyendo entidades públicas y privadas.

Decreto 77 de 1997: Se establecen los requisitos y condiciones técnico-sanitarias para el adecuado funcionamiento, acreditación y licenciamiento de Laboratorios Clínicos y de Salud Pública y relacionados para brindar un buen servicio de salud a la comunidad.

Resolución 5265 de 2018: Consiste en la actualización del listado de enfermedades huérfanas - raras y establecer condiciones para su uso; el cual se menciona las siguientes anomalías cromosómicas: trisomía 13, trisomía 18, trisomía 8q y trisomía terminal 10q.

Resolución 946 de 2019: Se dispone la relación el Registro Nacional de Pacientes con Enfermedades Huérfanas y la notificación de enfermedades huérfanas al Sistema de Vigilancia en Salud Pública debido a su requerido trato especial.

3. Metodología

3.1. Tipo De Investigación

El proyecto que se desarrolló tiene un enfoque cuantitativo - explorativo, descriptivo, longitudinal y retrospectivo mediante la recolección, clasificación y análisis de información de las variaciones de cromosomopatías.

3.2. Población Y Muestra

3.2.1. Población

La población de esta investigación son los pacientes diagnosticados con técnicas citogenéticas convencionales desde el 2016 – 2022 para realizar estudio cromosómico en el Laboratorio de Genética y Biología Molecular LTDA - Bogotá, Cundinamarca.

3.2.2. Muestra

La muestra de esta investigación son los pacientes diagnosticados con técnicas citogenéticas convencionales que poseen anomalías cromosómicas de muestras biológicas relacionadas con diagnósticos prenatales y posnatales, omitiendo estudios relacionados con oncohematología de la empresa.

3.3. Etapas Desarrolladas

3.3.1. Etapa 1: Elaboración de la Base de Datos de Citogenética y las Variantes Estructurales Cromosómicas.

Se recolectaron los datos demográficos y de diagnósticos suministrados por el laboratorio en el periodo de 2016 a 2022, donde se diferenciaron los caracteres comunes como pertinentes en las bases de datos internas. Posteriormente, se realizó la unificación de los datos de los pacientes igualando las variables interesadas al implementar una codificación, para así correlacionar cada variable utilizando formulas lógicas en Microsoft Excel de forma óptima y eficaz; revisando continuamente los datos recopilados asegurando uniformidad en los mismos. Y se obtuvo finalmente, la base de datos de citogenética, que después se enfocó en estudios prenatales y postnatales; para luego, diferenciar las variantes estructurales cromosómicas, omitiendo los estudios y/o pacientes relacionados con problemas oncohematológicos.

3.3.2. Etapa 2: Identificación de las Variantes Estructurales Cromosómicas.

Finalizada la base de datos, se identificaron cualitativamente las cromosomopatías estructurales relacionados con muestras de líquidos amnióticos y sangres periféricas,

requiriendo una revisión bibliográfica en las bases de datos destacadas como PubMed, Science Direct, Scopus, Springer, Orphanet, entre otras, para confirmar e investigar diferentes características y frecuencias de las anomalías encontradas de las cuales también se extrajo del software Ikaros fotografías originales para el complemento y diferenciación del estudio.

3.3.3. Etapa 3: Análisis estadístico de las cromosopatías estructurales.

Se realizó un estudio estadístico utilizando la extensión de Microsoft Excel XLSTAT, llevando a cabo un análisis descriptivo cualitativo y cuantitativo, correlacionando datos de citogenética convencional proveniente de las muestras en prenatales y postnatales, género, edad y resultado de los diagnósticos analizados; omitiendo los oncohematológicos e incluyendo casos normales, negativos, síndromes cromosómicos y sus variantes estructurales.

4. Resultados Y Análisis

4.1. Etapa 1: Elaboración de la Base de Datos de Citogenética y las Variantes

Estructurales Cromosómicas.

4.1.1. Recolección de los Datos de Ingreso y Resultados de los Pacientes en el Área de Citogenética.

Se excluyeron los datos no correspondientes al área de citogenética en donde se tuvieron en cuenta los diferentes procesos que realiza el Laboratorio de Genética y Biología Molecular (2022) acorde a lo mencionado en el manual de procedimientos de la Dirección Redes de Salud Pública (2020):

4.1.1.1. Preanalítico

Encargada de la correcta toma, identificación, conservación, envío de muestras y registros de datos demográficos del paciente de las muestras de interés como: sangres periféricas, medulas óseas, líquidos amnióticos, sangre fetal, sangre de cordón umbilical, vellosidades coriónicas y restos fetales.

4.1.1.2. Analítico

Este proceso inspecciona las muestras ya ingresadas que se dirigen a su respectiva siembra, procesamiento adicionado reactivos específicos, a fin de obtener una lámina para la captura fotográfica de metafases y finalmente realizar el análisis de los cariotipos.

4.1.1.3. Post-analítico

Por último, este proceso verifica el diagnóstico obtenido y la rectifica que la información del paciente sea la acorde con lo remitido, enviando oportunamente la entrega de reportes a través del tiempo.

Realizado lo anterior, se requirió diferenciar y codificar (tabla 1) el área de citogenética debido a que se practican dos técnicas: convencional y molecular. La primera, se encuentra los diferentes tipos de bandeo (G, Q, R, entre otros) y en el segundo, corresponde a pruebas de hibridación in situ por fluorescencia (FISH).

Tabla 1. Exámenes del área de citogenética

Tipos de exámenes	Descripción
CBG	Cariotipo Bando G
CBG-AR	Cariotipo Bando G Alta Resolución
CBR	Cariotipo Bando R
CBR-AR	Cariotipo Bando R Alta Resolución
CBQ	Cariotipo Bando Q
CBQ-AR	Cariotipo Bando Q Alta Resolución
CEL	Cariotipo de Estados Leucémicos
CLA	Cariotipo en Líquido Amniótico
CF	Cariotipo Resto Fetal

CVC	Cariotipo de Vellosidades Coriónicas
CFC	Cariotipo Fragilidad Cromosómica
CFX	Cariotipo Fragilidad del X
CBC	Cariotipo Bando C
CCF	Cariotipo Cromosoma Filadelfia
CARIOFISH	FISH Prenatal + Cariotipo Bando G
FPR	FISH Prenatal S1(X,Y,18) S2(13,21)
FPW	FISH Prader Willi
FDG	FISH Di George (22)
FB/A	FISH BCR/ABL (Filadelfia) t(9;22)(q34.12;q11.23)
FP/R	FISH PML/RARA (T15/T17)
FSRY	FISH SRY

4.1.2. Identificación de los Datos en Común y Pertinentes de los Pacientes Para la Elaboración de la Base de Datos de Citogenética.

Llevado a cabo lo anterior, se observó que no todos los documentos suministrados por la empresa poseían una clasificación unificada de los caracteres, debido a que no contenían la misma denominación en preanalítico.

En consecuencia, se requirió identificar los ítems que contenían cada uno de ellos para identificar los comunes, teniendo en cuenta el objetivo principal del presente proyecto, la base de datos se clasificó con los siguientes ítems: Número de paciente, código interno, documento de identidad, género, edad, tipo de muestra, tipo de examen, resultado, observaciones, técnica, mes y año ingresado al laboratorio (figura 8).

Así mismo, se obviaron ítems encontrados en los archivos suministrados, debido a que no eran pertinentes para el proyecto, ya se incluían en otros ítems o no se encontraba información completa del origen de la muestra.

Figura 8. Clasificación de caracteres de interés en la base de datos.

N°	Código	Documento	Género	Edad	Tipo de muestra	Tipo de examen	Resultado	Observaciones	Técnica	Mes	Año
----	--------	-----------	--------	------	-----------------	----------------	-----------	---------------	---------	-----	-----

4.1.3. Determinación de la Cantidad de Pacientes Registrados y Diagnosticados en la Base de Datos de Citogenética.

Establecidas las variables para la base de datos, se procedió a generar las abreviaturas de los ítems utilizados para unificar la información procedente de los archivos de la empresa, correspondiendo las tablas 2, 3 y 4.

Tabla 2. Códigos de género.

Género	Descripción
F	Femenino
M	Masculino

Tabla 3. Códigos de tipo de muestra.

Tipos de muestra	Descripción
SP	Sangre Periférica
MO	Médula Ósea
LA	Líquido Amniótico
VC	Vellosidades coriónicas
SF	Sangre Fetal
RF	Resto Fetal
RO	Resto Ovular
P	Piel

Así mismo, se realizó la codificación de los resultados del análisis citogenético más frecuentes correspondiendo a la tabla 4.

Tabla 4. Resultados más frecuentes del análisis citogenético.

Resultados	Descripción
N	Cariotipo Negativo
FISH	Resultado de Hibridación in situ según sea el caso
46,XX	Cariotipo femenino normal
46,XY	Cariotipo masculino normal
47,XX,+21	Cariotipo universal Síndrome de Down femenino
47,XY,+21	Cariotipo universal Síndrome de Down masculino
47,XX,+18	Cariotipo universal Síndrome de Edwards femenino
47,XY,+18	Cariotipo universal Síndrome de Edwards masculino
47,XX,+13	Cariotipo universal Síndrome de Pataü femenino
47,XY,+13	Cariotipo universal Síndrome de Pataü masculino
47,XXY	Cariotipo con Síndrome de Klinefelter
47,XXX	Cariotipo con Síndrome del triple X
45,X	Cariotipo con Síndrome de Turner

Debido a que la información dentro de los archivos no se encontraba unificada, se requirió aplicar ciertas herramientas de Microsoft Excel, específicamente: validación de datos, condicionales, la función “SI”, “BUSCARV”, tablas dinámicas, entre otras. Con el fin de evitar distorsión y ruido en la etapa 3 del análisis estadístico de las cromosomopatías estructurales.

En consecuencia, se obtuvo un registro de 19.093 pacientes, desde el 2016 hasta el 30 de junio del 2022 proveniente del área de citogenética convencional y molecular. Luego de omitir datos de pacientes incompletos y fuera del área de estudio de interés (tabla 5).

Tabla 5. Pacientes diagnosticados en el área de citogenética entre el 2016 hasta abril del 2022.

Años	Convencional	Molecular	Total
2016	3417	148	3565
2017	1398	40	1438
2018	3179	68	3247
2019	3659	76	3735
2020	2219	33	2252

2021	2955	37	2992
2022	1859	5	1864
Total	18686	407	19093

Según lo observado en la tabla 5, se evidenció que en el 2017 hay un menor número de pacientes, esto es debido a que los caracteres ingresados solo se poseían información de los meses de enero hasta mayo del 2017 debido a una actualización del programa Ikaros que ocasionó la pérdida de los datos restantes. Por otro lado, también se evidenció una disminución en el 2020, ocasionada por la pandemia del COVID-19 que provocó confinamiento y limitación en la solicitud de paraclínicos no vitales. Y en el año 2022 se identificó igualmente una disminución de datos debido a que el estudio finalizó en junio del 2022.

Se identificaron 19.093 pacientes en el área de citogenética siendo 407 de exámenes moleculares y 18.686 convencionales. Los cuales obtuvieron un diagnóstico de 7.797 con 46, XX correspondiendo a una mujer normal y 7.811 con 46, XY siendo un hombre normal (tabla 6).

Tabla 6. Pacientes con diagnóstico normal.

Diagnóstico normal	Total
46,XX	7797
46,XY	7811
Total	15608

Así mismo, se recolectaron 1.317 negativos, correspondiendo al 6,9%, una de las posibles causas se basa en: rechazo de la muestra sea por la inadecuada toma de la prueba, las tardanzas en el envío o recepción, contaminación, entre otros, además de causas que puedan alterarla como lo menciona en el estudio de Reinko (2021) quien estudió neonatos y pacientes pediátricos y de 1.643 pacientes estudiados entre los años 1993 al 2018 obtuvo un 11,81% de negativos. El autor coincide con las causas presentes probocando un bajo índice mitótico, baja calidad de las metafases o inexistencias de estas; siendo estos no certeros para la determinación de un diagnóstico concluyente.

Otra causa de negativos es provocada por la dependencia de unas óptimas condiciones de la muestra sin importar su origen, de lo contrario no se podrá obtener un diagnóstico concluyente. Siendo de mayor relevancia en el caso de ciertas muestras que es imposible extraer una nueva muestra por lo invasiva y única de la misma, como sucede en los líquidos amnióticos, vellosidades coriónicas, restos ovulares y fetales; presentándose una falla en el crecimiento celular entre 10% al 40% para este tipo de muestras y estudios citogenéticos (Christofolini et al., 2021).

Finalmente, se identificaron, 1.652 siendo un 10,58% de la población total, excluyendo de la cifra anterior los casos normales, negativos y exámenes moleculares, e incluyendo todas las muestras y tipos de bandeos realizados. Dichos casos anormales,

proporcionaron una ayuda diagnóstica para la toma de decisiones del personal médico y orientación para el paciente y su familia (Frómeta Guerra et al., 2017).

4.2. Etapa 2: Identificación de las Variantes Estructurales Cromosómicas.

4.2.1. Identificación de las Anomalías Estructurales Cromosómicas Relacionadas con los Síndromes más Comunes Encontradas en la Base de Datos de Citogenética.

Se realizaron filtros de exclusión en la tabla dinámica sobre el tipo de muestras limitándolo a sangres periféricas, líquidos amnióticos, restos fetales, restos ovulares, vellosidades coriónicas y sangres fetales. Así mismo, se limitó por tipo de examen, excluyendo cariotipo de estados leucémicos (CEL), cariotipo cromosoma filadelfia (CCF), análisis de intercambio de cromátides hermanas (ICH) y exámenes moleculares. Además, se tuvieron en cuenta los cromosomas implicados y variaciones que podrían ser susceptibles a presentarse síndromes cromosómicos, correspondiendo a: +21 (síndrome de Down), +18 (síndrome de Edwards), +13 (síndrome de Patau), +X (síndrome de Klinefelter), +Y (variante del síndrome de Klinefelter) o ausencia del cromosoma X (síndrome de Turner). Y se obtuvo un total de 11.744 incluyendo diagnósticos normales y 1.228 pacientes con análisis cromosómico anormal con variantes estructurales y numéricas en la tabla 7.

Tabla 7. Anomalías cromosómicas estructurales y numéricas encontradas

Anomalía cromosómica	Nomenclatura	Paciente
Traslocaciones robertsonianas	45,XX,der(13;14)(q10;q10)	8852-16
	45,XY,der(13;14)(q10;q10)	12005-16
	45,XY,der(13;15)(q10;q10)	12678-16
	45,XX,der(13;15)(q10;q10)	20661-18
	45,XY,der(14;15)(q10;q10)	OR9710
	45,XX,der(14;15)(q10;q10)	8500-16
Síndrome de Down Numérico	47,XX,+21	8349-15
	47,XY,+21	8409-16
	48,XXY,+21	OR8295
Estructural	45,XX,der(14;21)(q10;q10)	12301-16
	45,XY,der(14;21)(q10;q10)	20413-18
	45,XY,der(21;22)(q10;q10)	OR00005078
	46,XY,der(13;14)(q10;q10),+21	OR00003671
	46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21	15042-17
	46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21	14580-17
	46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)	11193-16
	46,XX,+21,der(21;21)(q22;q22)	23037-18
	46,XX,+21,der(21;21)(p10;q10)	OR00002482
	46,XY,+21,der(21;21)(q10;q10)	9020-16
	46,XX,+21,der(21;21)(p13;p13)	OR00005703
	46,XY,der(21;Y)(q11.2;q11.3),+21	OR9014
	47,XX,+21,t(10;11)(q24;p15)	14860-17
Mosaicos	mos 47,XX,+21[13]/46,XX,[12]	OR00005648
	mos 47,XY,+21[48]/46,XY[2]	OR00003499 A
	mos 46,XX[90]/47,XY,+21[10]	OR00002533
	mos 47,XY,+21 [19]/48,XY,+21,+mar[6]	20162-18
	mos 47,X,+mar1,+mar2/46,X,+mar/45,X/46,X,+21	OR00003853
Síndrome de Edwards Numérico	47,XX,+18	8664-16
	47,XY,+18	9023-16
	48,XXX,+18	22156-18
Mosaicos	mos 47,XY,+18[26]/46,XY[24]	23609-19
	mos 47,XY,+18[6]/46,XY[34]	OR9570
Síndrome de Patau Numérico	47,XY,+13	9190-16
	47,XX,+13	9709-16
Estructural	46,XX,+13,der(13;13)(q10;q10)	10332-16
Síndrome de Klinefelter Numérico	47,XXY	10040-16
	47,XXX	9153-16
	47,XYY	10099-16
	48,XXYY	22760-18
	49,XXXXY	19556-18
	92,XXXX	9377-16
Mosaicos	mos 47,XXY[23]/46,XY[1]	OR00003599
	mos 47,XXY[17]/48,XXYY[13]	OR9944
Síndrome de Turner Estructural	45,X	8461-16
	45,X+mar	9419-16
Estructural	46,XX,i(Xq)	OR8239
	46,X,del(X)(p22)	14174-17
	46,X,del(X)(p11.22),inv(9)(p11q13)	19942-18
	46,X,del(X)(p11.2)	OR00001327
	46,X,del(X)(p21)	OR00003089
	46,X,del(X)(q13)	21345-18
	46,X,del(X)(q11.2)	OR00005936

	46,X,del(X)(q22)	13107-16
	46,XX,del(X)(q22qter)	19397-18
	46,X,del(X)(q25)	20149-18
Mosaicos	mos 45,X,[5]/46,XX,[20]	OR00006149
	mos 45,X,[17]/46,X,i(X)(q10)[18]	OR9176
	mos 45,X,[14]/47,XXX[16]	OR9514
	mos 45,X[2]/47,XXX[1]/46,XX[45]	OR00001135
	mos 45,X[32]/46,XY[16]	OR00001050
	mos 45,X[16]/46,X,+mar[33]	22104-18
	mos 45,X[38]/46,X,delX(p)[12]	19696-18
	mos 45,X,del(X)(q11.2)[8]/46,XX[42]	12570-16

Al observar la tabla anterior, se evidenció que los síndromes que poseen más anomalías estructurales es el síndrome de Down seguido del Síndrome de Turner, quienes presentan una anomalía con diferentes puntos de ruptura como es el caso de la traslocación 21;21 en el síndrome de Down o en las deleciones que implican el brazo corto (p) y largo (q) en el síndrome de Turner; además, que en el síndrome anterior, implica varias anomalías estructurales con varias líneas celulares a diferencia del síndrome de Down que no las presentó. Por el contrario del síndrome de Patau, solo se identificó una traslocación homóloga con el cromosoma 13, provocando así la trisomía, siendo la anomalía que presentó menos variación de la enfermedad.

4.2.2. Recopilación de Información Bibliográfica de las Anomalías Estructurales Cromosómicas Encontradas en el Estudio.

4.2.2.1. Traslocaciones Robertsonianas

Consiste en la unión de dos cromosomas acrocéntricos quienes se unen por el centrómero, que fácilmente por citogenética convencional se detecta por tener conocimiento

claro de los cromosomas implicados siendo 13,14,15,21 y 22 quienes pueden conformar dos clases de traslocaciones como lo menciona en su investigación Wiland et al. (2020):

Clase I: Son los que producen los mismos puntos de ruptura (q10;q10) dentro de esta variación, siendo en una gran proporción las traslocaciones 13;14 y 14;21.

Clase II: Son aquellos que provocan diferentes puntos de ruptura, incluyendo las demás variaciones que se pueden formar con los cromosomas acrocéntricos.

Esta variación estructural al tener una unión entre dos cromosomas sufre de un daño en su estructura por la pérdida de los brazos cortos (p) en ambos cromosomas (figura 9) en donde se encuentra un número significativo de genes, siendo uno de ellos el 47S ADN_r, sitios de unión de factores de transcripción asociados, genes de ARN codificantes y no codificantes de ARNm; y trae como consecuencia una variación de los genes que codifican el ARN 5S. Esta anomalía trae efectos más significativos cuando los puntos de corte influyen más a los brazos largos (q) (Poot & Hochstenbach, 2021). Además, tiene una incidencia del 50% de los casos en presentarse por herencia genética o *de novo* (Wiland et al., 2020).

Al ser este material genético no codificante, no proporciona en la mayoría de los casos anomalías fenotípicas. Por tanto, la única forma de detectarlas es realizando un cariotipo. Además, las personas que poseen este tipo de anomalías pueden presentar abortos

espontáneos, infertilidad, disomía uniparental, descendencia con su misma anomalía estructural, mayor riesgo de leucemia, linfoma no Hodgking infantil y cáncer de mama (Wiland et al., 2020). No obstante, como lo menciona Jaiswal, et al.,(2016) considera que sus signos clínicos pueden variar por las siguientes razones: patrón de herencia, diferentes puntos de ruptura y afectación en otro cromosoma.

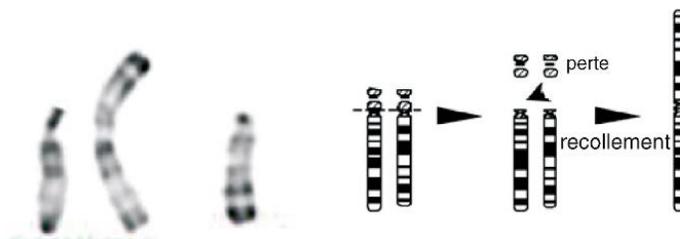


Figura 9. Translocación robertsoniana 13;14.

Fuente: Dimassi et al. (2017)

➤ Translocación 45,der(13;14)(q10; q10)

Consiste en la unión de los cromosomas 13 y 14 por los brazos cortos como se evidencia en la figura 10 y es la translocación más predominante en los rearrreglos cromosómicos con una prevalencia del 75% (Jarmuz-Szymczak et al., 2014).

Las portadoras presentan problemas de reproducción por abortos espontáneos frecuentes y mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama (Schoemaker et al., 2019); y los portadores, se caracterizan por tener mayor riesgo de infertilidad; cabe resaltar que, en el caso de poder reproducirse, su próxima generación puede ser más susceptible a ser aneuploides y ser el causante de abortos espontáneos recurrentes por la inviabilidad genética o

tener hijos con defectos congénitos múltiples, retraso mental y disomía uniparental (Tunç & Ilgaz, 2022).

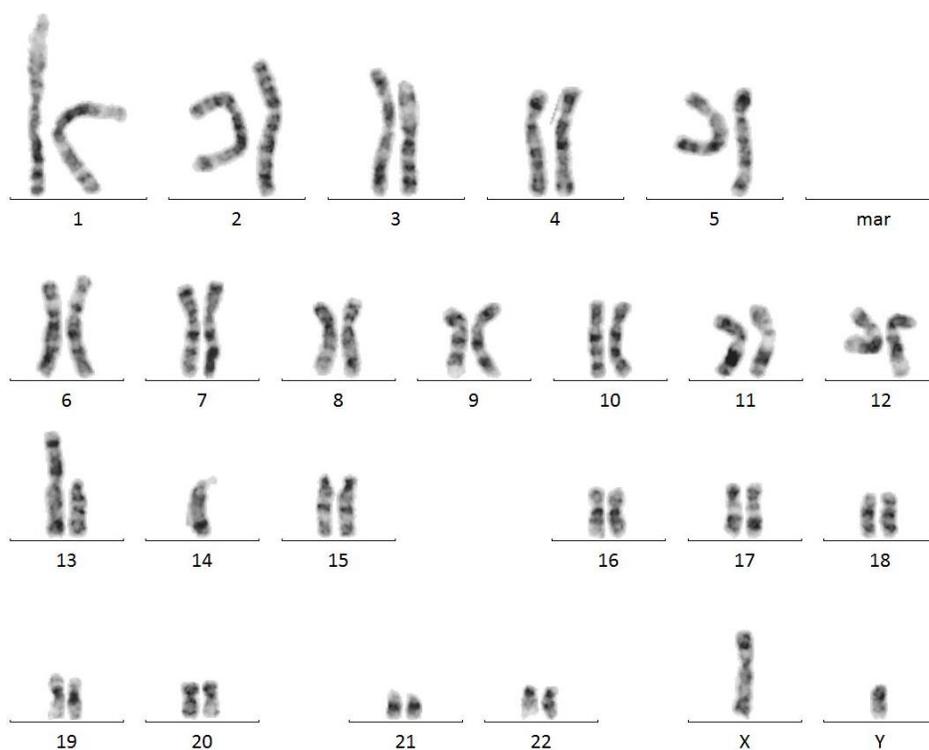


Figura 10. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45,XX,der(13;14)(q10;q10)

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Traslocación 45,der(13;15)(q10; q10)

Acercas de la fusión del cromosoma 13 y 15 como se evidencia en la figura 11 se evidencia similar a la anomalía anterior y aborto espontáneo en el primer trimestre o en dado caso al nacer el bebé llega a presentar neonato con múltiples defectos y llega a tener una incidencia de un 4,12% según Guapi Nauñay et al. en 2018.

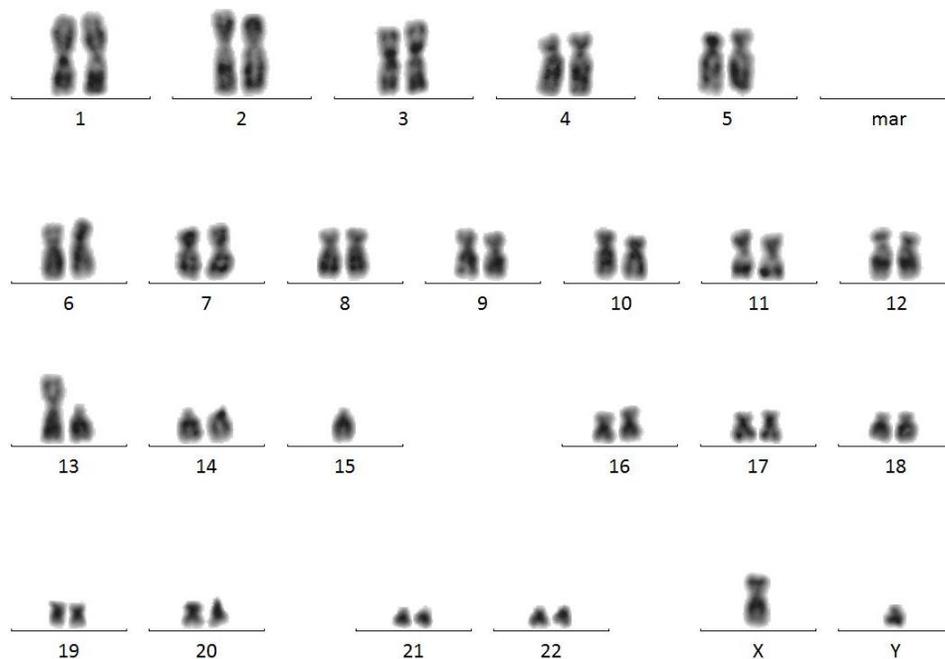


Figura 11. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45,XY,der(13;15)(q10;q10)

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Traslocación 45,der(14;15)(q10; q10)

Se caracteriza por infertilidad y abortos repetidos como lo menciona Ananthapur, et al., (2010) quién en su investigación menciona un caso de una mujer con 3 abortos repetidos en el primer trimestre de gestación con un cariotipo 45,XX,der(14;15)(q10;q10) con su pareja normal 46,XY; quien observó un cariotipo como se presenta en la figura 12.

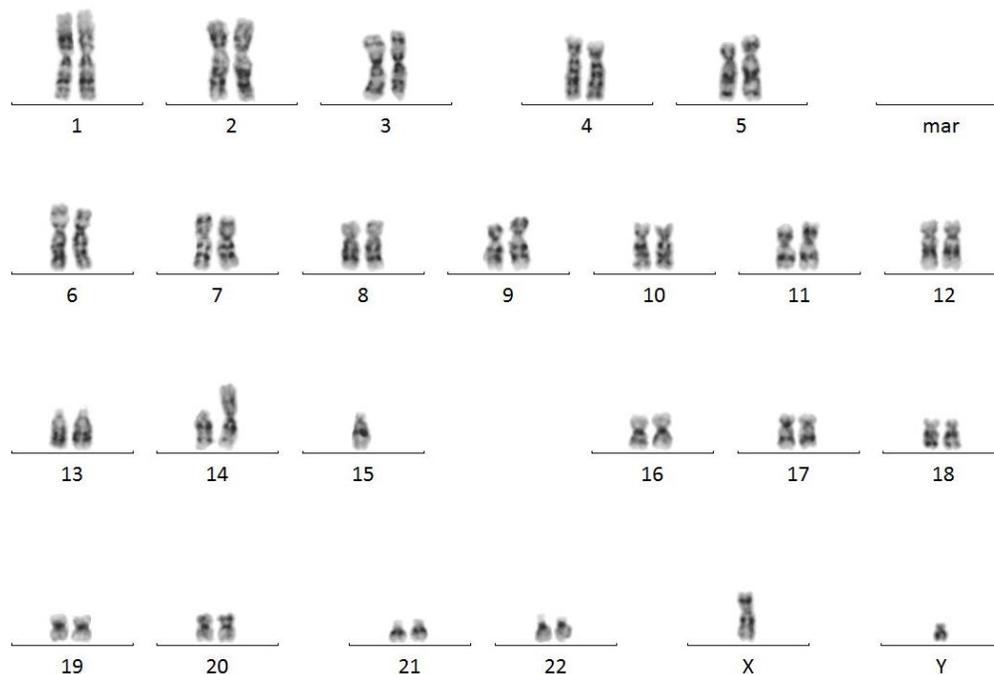


Figura 12. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45,XY,der(14;15)(q10;q10)

Fuente: LGBM, 2022.

En síntesis, de lo investigado sobre las traslocaciones robertsonianas, se resalta que una de las consecuencias clínicas que mayor presentan son los abortos espontáneos e infertilidad (en la tabla 8 se encuentran signos clínicos particulares de cada una de las anomalías). Las consecuencias mencionadas anteriormente pueden deberse a la inviabilidad que puede llegar a presentar este tipo de rearrreglos en próximas generaciones de heredar la traslocación o al presentar una anomalía con mayor mortalidad.

Tabla 8. Anomalías estructurales investigadas de las traslocaciones robertsonianas.

Tipo de anomalía	Cariotipo	Clínica presentada
Estructural	der(13;14)(q10;q10)	Abortos espontáneos, infertilidad, cáncer de mama. Schoemaker, et al., (2019)
	der(13;15)(q10;q10)	Aborto espontaneo, infertilidad. Guapi Nauñay, et al., (2018)
	der(14;15) (q10;q10)	Abortos repetidos e infertilidad Ananthapur, et al., (2010)

4.2.2.2. Variaciones del Síndrome de Down

Es el síndrome cromosómico más usual asociado al cromosoma 21 que contiene alrededor de 200 a 300 genes, los cuales 127 genes conocidos, 98 genes predichos y 59 pseudogenes. Esto significa que existe una sobre expresión e inhibición por los excesos presentados al haber un cromosoma extra 21 en el síndrome de Down, enfermedad genética descubierta por John Langdon Dow en 1866 (Plaiasu, 2017).

La causa principal de esta trisomía completa es debido a madres con una edad avanzada edad de concepción lo que proporciona la no disyunción meiótica y se observa gráficamente en la figura 13, sucede en un 95% específicamente un 66% en la meiosis I y 21% en la meiosis II, también sucede en un 15% en la mitosis. Por otro lado, se presenta en las traslocaciones en un 5%, los mosaicos a 1 a 2% de verse alteradas las líneas celulares y trisomías parciales a menos de 1% (Antonarakis et al., 2020).

Las personas que poseen este síndrome suelen presentar discapacidad intelectual como trastorno del espectro autista (TEA) y físicamente una baja estatura, con dedos corto, por lo general presentan el quinto dedo flexionado o curvo, con un único pliegue de flexión en su palma e hipotonía (Rachubinski et al., 2017). Algunas de sus características fáciles son un puente nasal plano, hendidura entre los párpados inclinados hacia arriba, pliegues nucales y

boca y orejas pequeñas (Bull, 2020). La causa principal de mortalidad es provocada por cardiopatías y trastornos pulmonares en un 75% (Sánchez-Pavón et al., 2022).

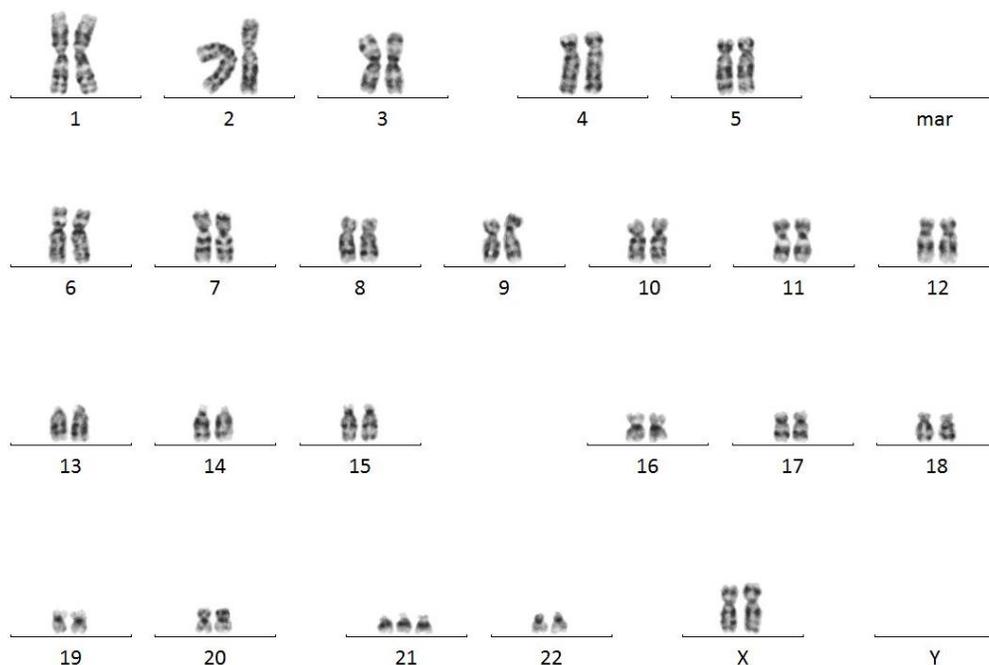


Figura 13. Cariotipo femenino de síndrome de Down 47,XX,+21

Fuente: LGBM, 2022.

➤ **Traslocación 45,der(14;21)(q10; q10)**

Es la segunda traslocación robertsoniana que más predomina en un 10% de los casos, como menciona Wiland et al. en 2020 y es la más frecuente relacionado con síndrome de Down (figura 14), según Dimassi et al., en 2017 puede presentarse dos de cada tres casos de esta variante.

En la investigación de Kar et al. en 2018 describe que los portadores de esta traslocación suelen presentar oligoastenoteratozoospermia que suele afectar el parámetro de la concentración, movilidad y morfología de los espermatozoides, incluso menciona que dicha traslocación puede inhibir la producción de estos gametos. En cambio, las portadoras llegan heredar 4 veces que los hombres la anomalía; además, no se posee registro de afectación por presentar cáncer de mama a diferencia de la traslocación 13;14 (Tunç & Ilgaz, 2022).

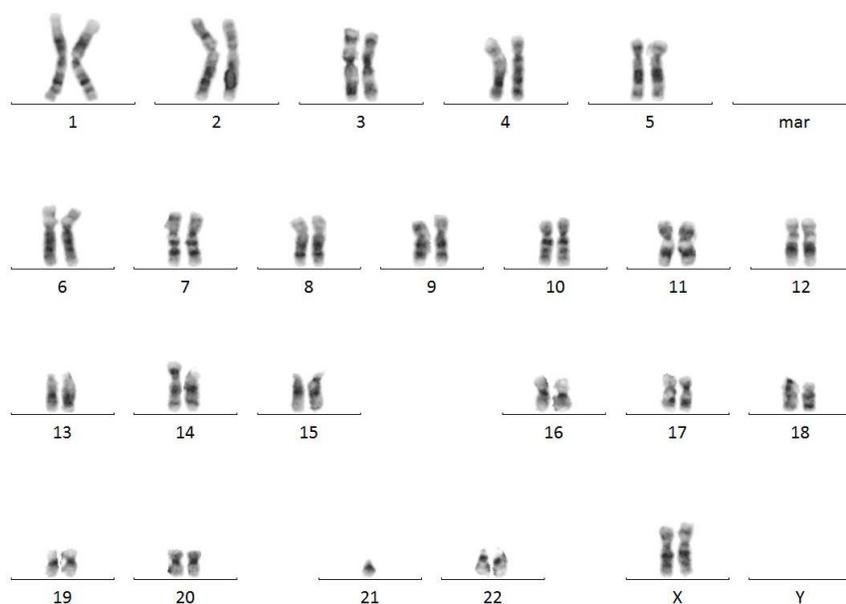


Figura 14. Cariotipo de traslocación robertsoniana 45,derXX,(14;21)(q10;q10)

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Traslocación 46,der(13;14)(q10;q10),+21

Variación estructural que por lo general es producto de la herencia por parte de sus progenitores quienes poseen la traslocación robertsoniana y que en el desarrollo gestacional se adiciona un cromosoma 21, observándose un cariotipo como figura 15; siendo lo investigado por Gumus en 2019 de un paciente quién presentaba signos clínicos característicos de síndrome de Down como dismorfias, pliegue palmar transversal único, braquicefalia y fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba; y la traslocación 13;14 que proviene en este caso de la madre cuyo cariotipo fue 45,XX,der(13;14)(q10;q10).

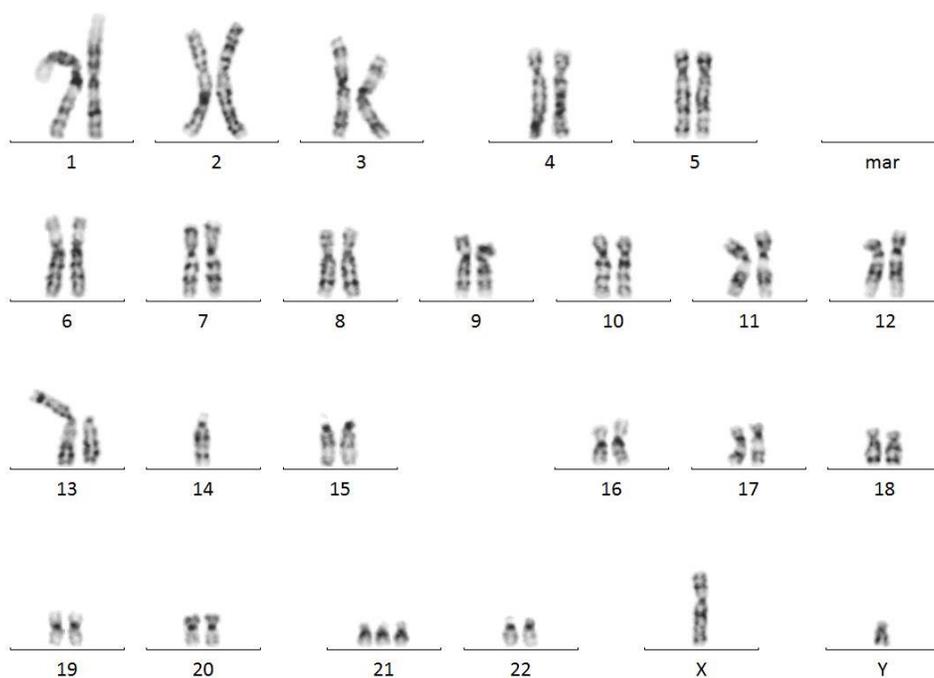


Figura 15. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46, XY,der(13;14)(q10;q10),+21

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Traslocación 46,der(14;21)(q10; q10),+21

En el 60% de los casos esta anomalía se presenta entre los cromosomas acrocéntricos grandes (13,14,15) y en el 95% de los implicados es de origen *de novo* (Dimassi et al., 2017), donde se han identificado que su origen es durante la ovogénesis como lo menciona Kusre et al. en 2015 en su investigación y su cariotipo puede presentarse como se evidencia en la figura 16.

Según la investigación Flores-Ramírez et al. en 2015 es la cromosomopatía estructural más frecuente en el estudio de una población quienes fueron diagnosticadas con síndrome de Down con un 3% de prevalencia y quienes obtuvieron esta anomalía por medio de la herencia en 20%. En el estudio de Cherian et al. en 2022 identificó que en un embrión presentaba hidropesía fetal no inmune además de las características usuales de síndrome de Down.

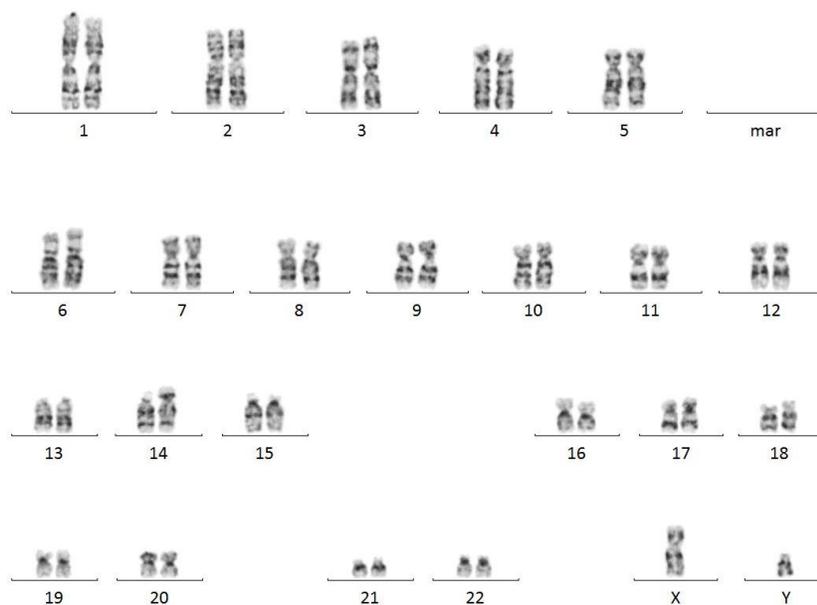


Figura 16. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21

Fuente: LGBM, 2022

➤ Traslación 46,+21,der(21;21)(q10; q10)

Es la segunda traslocación asociada con síndrome de Down más frecuente después de la variación 14;21 como se evidencia en la figura7 (Wilch & Morton, 2018). La clínica que presenta es similar al síndrome de Down presentando músculos flácidos, puente nasal plano, retraso en el desarrollo, cara plana, nariz corta en los pacientes estudiados por Nikfar et al. en 2019 y Kusre et al. en 2015.

La frecuencia de esta anomalía se encuentra en un alrededor de 3% a diferencia de las demás formas que se puede presentar el síndrome tratado siendo el 90% trisomía libre y 6% a 7 % en mosaico (Nikfar et al., 2019).

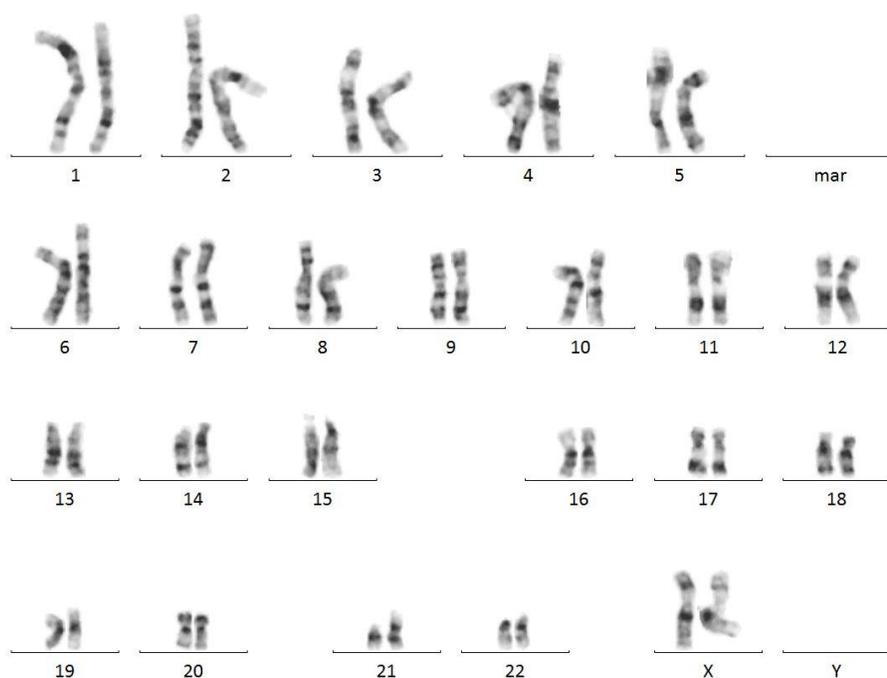


Figura 17. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)

Fuente: LGBM, 2022.

Al observar las variaciones estructurales anteriores, se evidenció que siempre habrá ciertas características clínicas del síndrome de Down, pero en las traslocaciones robertsonianas implicadas con o sin el cromosoma 21 adicional, se observó las limitaciones reproductivas en estos pacientes. Por otra parte, las traslocaciones faltantes siendo 21;22 y 21; Y no fueron tratadas en esta investigación debido a que no se encontró información reciente para el estudio.

4.2.2.3. Variaciones del Síndrome de Edwards

Es la segunda trisomía cromosómica más frecuente con una incidencia de 1 en 6.000 nacidos vivos; que prevalece más en las mujeres al haber un cromosoma 18 adicional (figura 18) (Fick & Sexson Tejtel, 2021). No obstante, solo uno de cada 10 recién nacidos llega al primer año de vida debido a las drásticas anomalías congénitas que suelen presentar como hipotrofia neonatal, dimorfismos fáciles y en sus puños cerrados cubriendo el tercer dedo en ambas manos, boca pequeña con paladar ojival, microrretrognatía, retraso de crecimiento intrauterino, el aumento de translucencia nucal y ausencia de hueso nasal (Outtaleb et al., 2020). Destacando las tres anteriores puesto que estos signos clínicos en el estudio prenatal proporcionan un aviso al personal médico para así poder confirmar este síndrome por medio del estudio citogenético.

La causa principal de mortalidad de un 75% a 95% en el primer año son las malformaciones cardíacas múltiples como defectos del tabique ventricular y las complicaciones respiratorias como la apnea (Kepple et al., 2021).

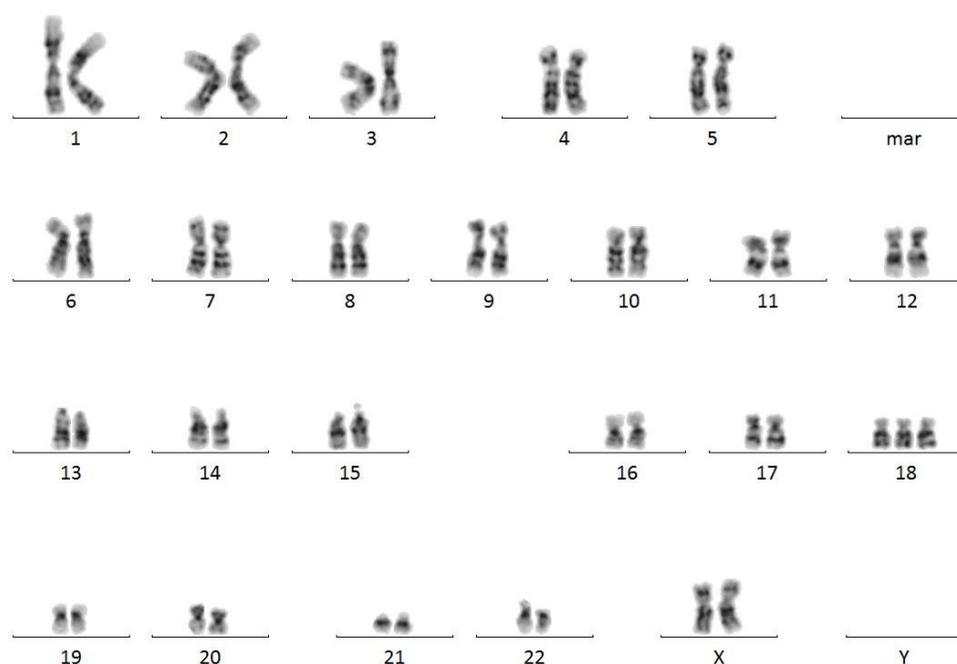


Figura 18. Cariotipo femenino de síndrome de Edwards 47, XX, +18

Fuente: LGBM, 2022.

4.2.2.4. Variaciones del Síndrome de Patau

El síndrome de Patau o Bartholin-Patau es el cuarto síndrome más frecuente de las anomalías cromosómicas y posee una prevalencia de 1:12.000 nacidos vivos. Se presenta aproximadamente en un 75% con un cromosoma 13 libre adicional (figura 19), en un 20% son producto de traslocaciones principalmente de $t(13q;14q)$ que en un 95% de los casos es de origen de novo; y los mosaicos en un 5% (Díaz-Véliz Jiménez et al., 2016).

Se caracteriza por presentar diversas malformaciones congénitas como ciclopía, labio leporino, paladar endido, microcefalia, polidactilia postaxial, anoftalmía o microftalmía y micrognatia y anomalías cardíacas mencionadas por Williams & Brady en 2022 y Khan et al. en 2022. Además, se ve afectado el sistema nervioso central por presentar holoprosencefalia en el 75% de los casos al haber ausencia de división de ciertos lóbulos cerebrales (Ramakrishnan & Gupta, 2022).

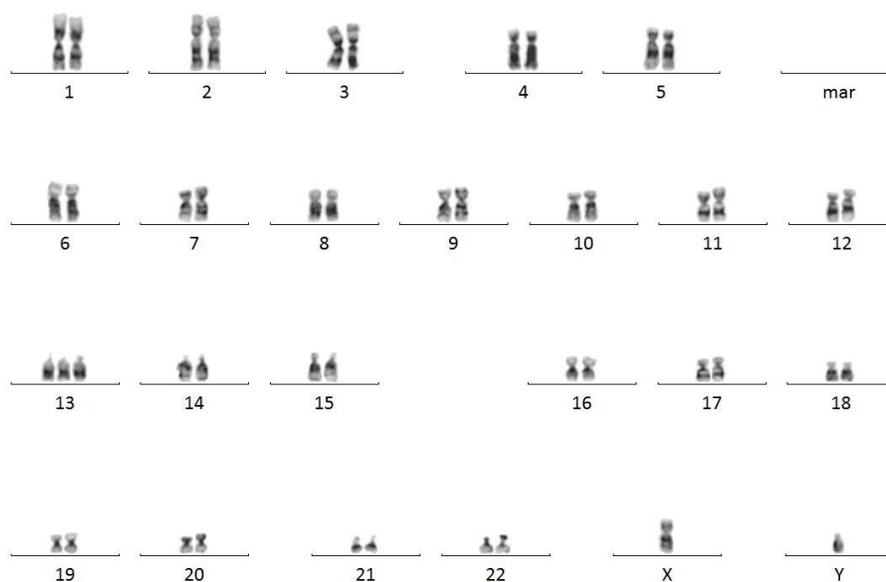


Figura 19. Cariotipo femenino de síndrome de Patau 47, XX, +13

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Traslocación 46,+13,der(13;13)(q10;q10)

Las anomalías estructurales en este síndrome son muy raras como lo menciona el estudio de Laudat et al. en 2017 quienes realizaron un estudio de caso relacionado con una mujer gestante que tuvo dos abortos espontáneos, un legrado y madre de una niña sana quien en su proceso de embarazo por ciertos signos clínicos presentados como con un aspecto

sugestivo de higroma quístico, existencia de derrame subcutáneo abdominal y translucencia nuchal inmedible se le realizó un análisis citogenético obteniendo así un cromosoma 13 adicional traslocado en el brazo acrocéntrico de otro cromosoma 13;13 como la figura 20. Al detectar lo anterior, se procedió al aborto y resultó siendo un material ovular joven poco modificado con restos embrionarios.

En otro estudio realizado por Chen et al., 2015 de una mujer gestante de 37 años que ya tenía una niña sana de 2 años también presentó un higroma quístico nuchal fetal en el embarazo quien se le realizó un estudio citogenético molecular y obtuvo i(13)(q10) siendo esto un isocromosoma *de novo* de origen paterno que al abortarse se observó un feto malformado con un dedo adicional en la mano derecha.

Lebedoff & Carey, en 2021 al estudiar una población de 11 personas con síndrome de Patau teniendo en cuenta su comportamiento e historia clínica por medio de la familia, identificó una paciente de 20 años esta anomalía, viva, quien presentaba trastorno del espectro autista, hipertensión, visión microcefalia escoliosis, con problemas gastrointestinales, urinarios, visuales y con capacidad de pronunciar pocas palabras y realizar actividades motrices limitadas.

Observándose así una consecuencia común en ambos casos encontrados de un higroma quístico, malformaciones congénitas que entre ellas una característica del síndrome de Patau es la adición de un dedo y la inviabilidad vital.

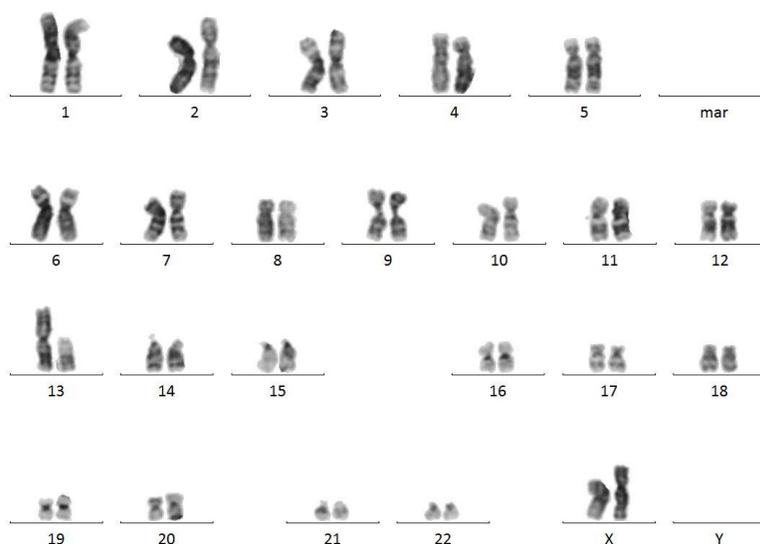


Figura 20. Cariotipo de traslocación robertsoniana 46,XX,+13,der (13;13) (q10; q10)

Fuente: LGBM, 2022.

4.2.2.5. Variaciones del Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter es la anomalía cromosómica sexual que afecta a los hombres y se caracteriza por presentarse en un 90% como 47, XXY (figura 21) y en menor prevalencia en mosaico como 46, XY/47, XXY o con más cromosomas X adicionales considerándose estos supernumerarios como 48, XXXY y 49, XXXXY, presentándose aproximadamente entre 1:500 a 1:1.000 hombres (Los & Ford, 2022). No obstante, se estima que este número puede ser mayor debido alrededor del 70% de los afectados con este síndrome viven sin ser diagnosticados (Kanakakis & Nieschlag, 2018).

Este síndrome es producto en un alrededor del 50% de la no disyunción meiótica materna siendo en la meiosis I un 24% y meiosis II 14% o disyunción mitótica en un 8% (Samango-Sprouse et al., 2019); y el 50% restante, procede de la no disyunción meiótica paterna solo en la meiosis I (Skakkebæk, Viuff, Nielsen, & Gravholt, 2020), porque en la meiosis II genera cariotipos supernumerarios como 47, XXX o 47, XYY (Kanakis & Nieschlag, 2018).

Los hombres que tienen este síndrome suelen presentar a lo largo de su vida diferentes síntomas. Durante la infancia, manifiestan hipotonía, retraso en el crecimiento y desarrollo motor y en el lenguaje. En la adolescencia, se resalta por una gran altura, hipogonadismo, síndrome metabólico, ginecomastia, hombros estrechos, problemas sociales y dificultades de aprendizaje. Por último, en la edad adulta presenta infertilidad y riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (Los & Ford, 2022; Samango-Sprouse et al., 2019).

El gen más investigado e implicado en este síndrome es el gen PAR1 SHOX que al haber un cromosoma X adicional se le atribuye la estatura alta y características esqueléticas en el síndrome de Klinefelter (Navarro-Cobos et al., 2020).

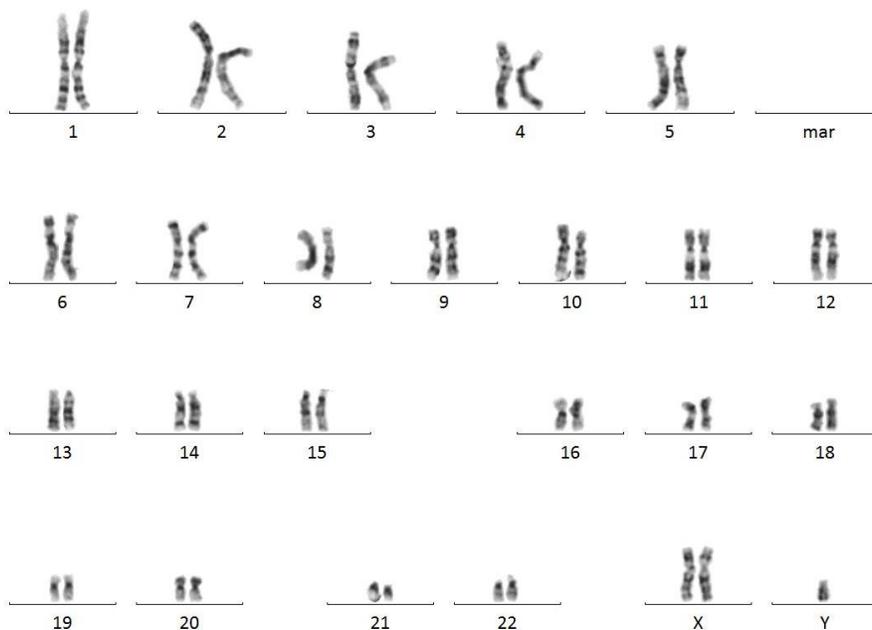


Figura 21. Cariotipo del síndrome de Klinefelter 47,XXY

Fuente: LGBM, 2022.

4.2.2.6. Variaciones del Síndrome de Turner

El síndrome de Turner, es la anomalía cromosómica que se caracteriza por la pérdida total o parcial del cromosoma X, generando una pérdida genética que afecta solamente a mujeres y se estima que 1:2.500 niñas vivas poseen esta anomalía (Zhang et al., 2021).

Las características clínicas que presentan el síndrome de Turner según “Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol)” de Fiot et al. en 2022 recién nacida presenta obstrucción de la linfa en las extremidades y cardiopatías. En la niñez, se particulariza por la estatura baja y coartación

aórtica/válvula aórtica bicúspide. En la adolescencia, amenorrea primaria o secundaria, poco desarrollo mamario, pubertad tardía, insuficiencia ovárica y estatura baja; e infertilidad en la adultez. Además, tienden a desarrollar en mayor porcentaje las enfermedades autoinmunes como tiroiditis autoinmune, enfermedad celíaca, diabetes, y la comorbilidad que presentan es debido a las cardiopatías.

No obstante, este síndrome por la investigación de Farhud et al. en 2021 menciona que la mediana de edad de diagnóstico es de 15 años, debido a las diferentes variantes de esta enfermedad como también en el estudio prenatal no posee una característica sobresaliente a diferencia de las trisomías que se desarrolla un grosor del pliegue nucal en contraste del síndrome de Turner que es normal (Huang et al., 2021); además se estima que el 2% de todas las fecundaciones, el 98% de estos embriones son abortados espontáneamente (Álvarez-Nava & Lanes, 2018).

Este síndrome se presenta en promedio de un 50% en un cariotipo de 45, X como se muestra en la figura 22, 10% en mosaicismo siendo su nomenclatura 45, X/46, XX la más común, 20% en isocromosomas y el 20% restante en otras variantes como deleciones del brazo corto, largo, combinaciones estructurales y numérico en los mosaicos, anillos, entre otros (figura 23) (Zhang et al., 2021).

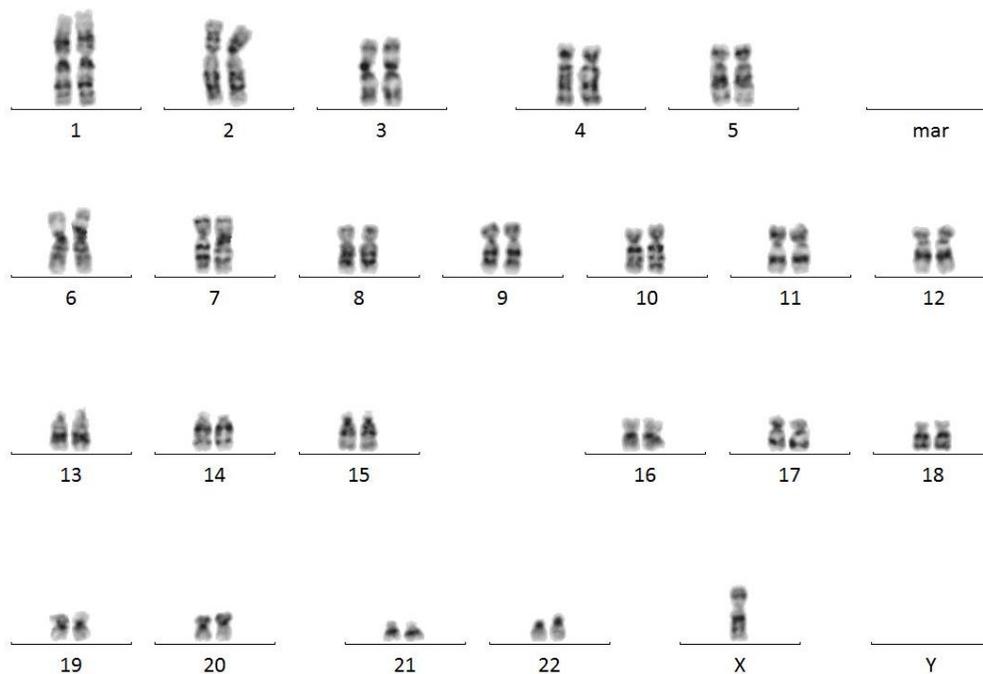


Figura 22. Cariotipo del síndrome de Turner 45, X

Fuente: LGBM, 2022.

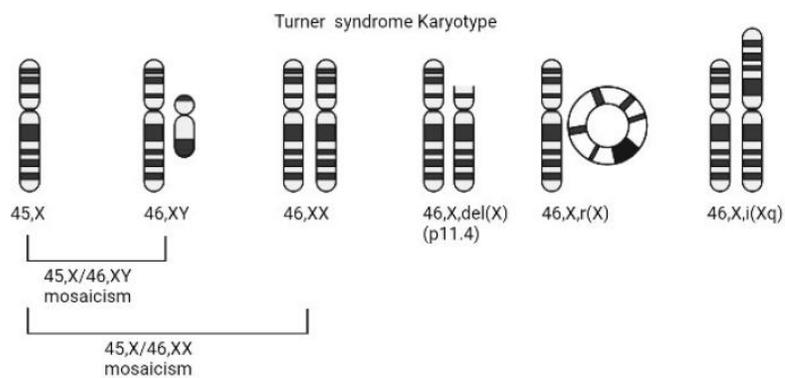


Figura 23. Variaciones estructurales del síndrome de Turner

Fuente: Huang et al., 2021.

Se ha detectado que el gen SHOX que se encuentra en el cromosoma X, al estar ausente en esta enfermedad, sea por su ausencia total o parcial, se ha investigado que es el causante de la baja estatura como deficiencia ósea provocando discapacidades esqueléticas (Navarro-Cobos et al., 2020).

➤ Deleción del cromosoma X

Se caracteriza por una perdida genética del brazo corto (p) (Fig.24) o brazo largo (q) (Fig 25) con una nomenclatura 46,X,del(X)(p11) y 46,X,del(X)(q11). Siendo la deleción del “p” asociada con la pérdida auditiva conforme a lo investigado por Zhang et al. en 2021, causada por la pérdida del gen KDM&A ubicado en XP11.3 viéndose asociado también con hiperinsulinismo (Huang et al., 2021) también se ve afectado el gen SHOX al estar ubicado Xp22.33, causante de la baja estatura (Li et al., 2017). En cambio, al presentarse la pérdida del brazo largo se encuentra asociado con la displasia ovárica y la infertilidad por la amenorrea primaria presente (Liang et al., 2021) y el gen implicado en esta deleción es el gen XIST ubicado Xq13.2 quien es el responsable de inactivar el otro cromosma X, no obstante a la ausencia de este imposibilita la inactivación, por tanto, permite la expresión del otro X que debería estar inactivado y habría inestabilidad genómica (Peterson et al., 2018).

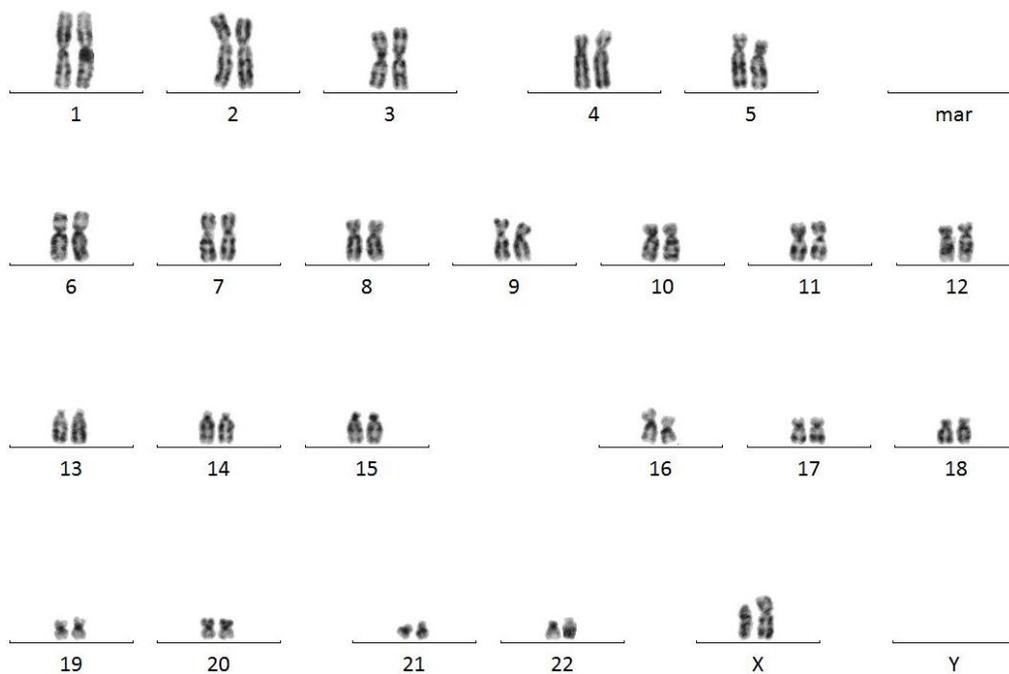


Figura 24. Cariotipo de la variación estructural del síndrome de Turner 46, X, del(X)(p11)

Fuente: LGBM, 2022.

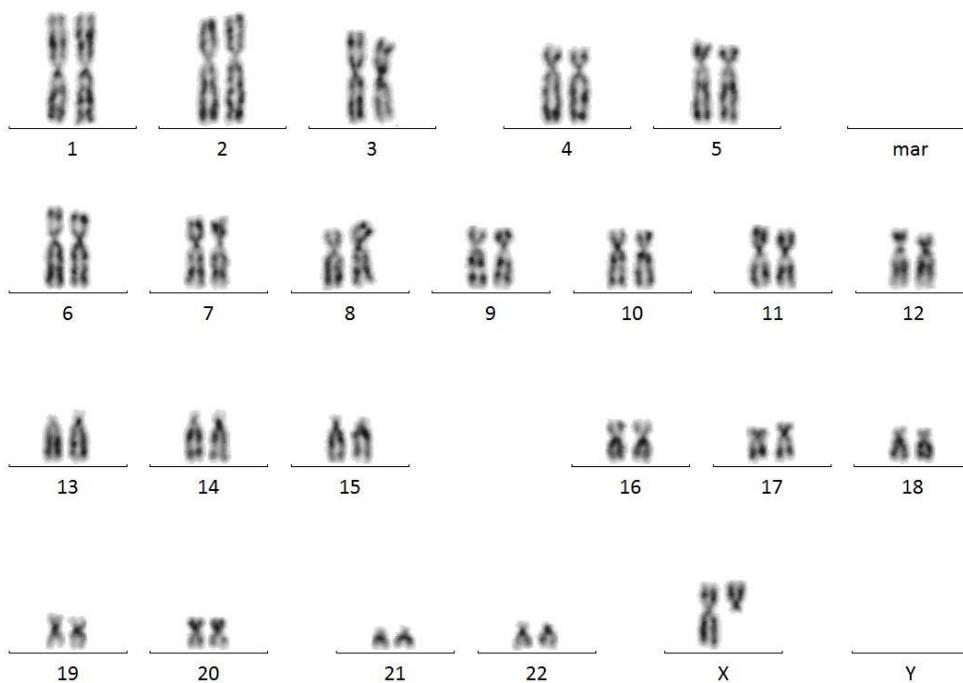


Figura 25. Cariotipo de la variación estructural del síndrome de Turner 46, X, del(X)(q11)

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Isocromosoma del cromosoma X

Se presenta al haber una duplicación total o parcial sobre sí mismo del brazo corto (p) o largo (q). Se caracterizan por presentar un retraso de crecimiento más grave según Zhang et al. en 2021. Se encuentra en mayor proporción la duplicación del brazo largo que genera como resultado un solo brazo largo con tres brazos largos como se observa en la figura 26, y menciona Chadwick en 2020 que se ha establecido que el cromosoma que presencia esta anomalía estructural es el cromosoma X inactivado.

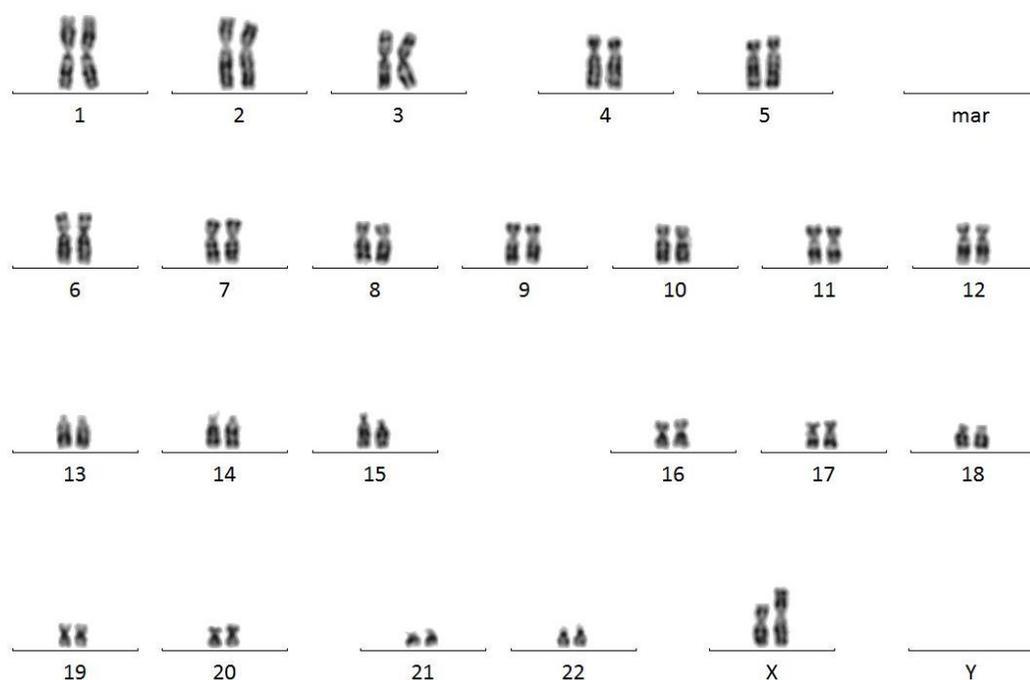


Figura 26. Cariotipo de la variación estructural isocromosoma del síndrome de Turner 46,X,i(X)(q10)

Fuente: LGBM, 2022.

➤ Mosaicismo del cromosoma X

Suele presentarse en combinación de un cariotipo mos 45,X/46,XX como presentando anomalías estructurales. Estas pacientes poseen una mayor posibilidad de embarazo que un cariotipo 45,X que posee un 5 a 7% de frecuencia (Gravholt et al., 2019).

➤ Otras variaciones del síndrome de Turner

Se encuentran otras anomalías como cromosoma X (anillo) que se caracteriza por presentar discapacidad intelectual (Fiot et al., 2022), mosaicismos con presencia del cromosoma Y, siendo su cariotipo mos 45,X/46,XY que según el autor (Gravholt et al., 2019) pueden presentar un mayor riesgo de cáncer gonadal.

Acorde con lo anterior, se enfocó en 1.228 pacientes que poseen variaciones estructurales y numéricas relacionados con los síndromes: Down, Edwards, Patau, Klinefelter y Turner. Resaltando por su variación estructural el síndrome de Down por los diferentes puntos de rearrreglos presentados. Seguido del síndrome de Turner, quién además presentó anomalías estructurales en mosaico. Por último, quién presentó ausencia de rearrreglos estructurales fueron el síndrome de Edwards y el síndrome de Klinefelter.

4.3. Etapa 3: Análisis Estadístico de las Cromosopatías Estructurales

En vista de lo investigado en la etapa anterior, se requirió hacer un filtro mayor, omitiendo resultados negativos, pacientes relacionados con problemas oncohematológicos siendo los estudios de estados leucémicos, análisis de muestras en medula ósea, diagnosticados con cromosoma filadelfia, otras variaciones presentes en otros cromosomas diferentes a los implicados del proyecto.

Por consiguiente, la población que se le realizó el análisis estadístico correspondió a 11.744 pacientes, incluyendo los resultados normales, los síndromes de interés, género, y las muestras biológicas como exámenes presentados en la tabla 9, y las edades que presentaban en el momento del diagnóstico en días, debido a que se presentó cierta población recién nacida para el análisis citogenético.

Tabla 9. Variables cualitativas para el análisis estadístico

Género	Tipo de muestra	Tipo de exámenes
F	SP	CBG, CBG-AR, CBQ, CBQ-AR, CBR, CBR-AR, CBC, CFC, CFX,
M	VC, LA, SF	CVC, CLA, CF
-	RO, RF	CARIOFISH

4.3.1. Análisis Descriptivo Cualitativo

Ejecutado el análisis descriptivo cualitativo en la extensión de Microsoft Excel XLSTAT, se evidenció que las muestras que en gran medida se analizaron fueron de sangre periférica (población postnatal) y líquido amniótico (población prenatal) de la tabla 10 y figura 27.

Tabla 10. Análisis descriptivo de la variable tipo de muestra.

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Muestras biológicas estudiadas	
Moda	SP	
Frecuencia Moda	9902	
Población total	11745	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
VC	2	0,0170
LA	1790	15,2405
RF	11	0,0937
RO	5	0,0426
SF	35	0,2980
SP	9902	84,3082

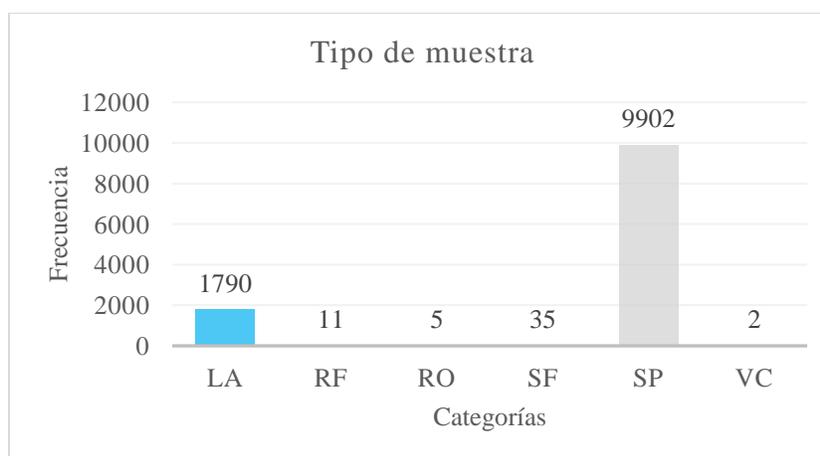


Figura 27. Gráfico de análisis descriptivo de la variable tipo de muestra

Las muestras biológicas se les realizó los siguientes exámenes presentados en la tabla 11 y figura 28 donde se sobresale los exámenes postnatales más que los prenatales, debido a los menores costos y el menor riesgo vital que proporcionan estas a diferencia de las prenatales.

Tabla 11. Análisis descriptivo de la variable exámenes diagnósticos

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Resultados diagnósticos	
Moda	CBG	
Frecuencia Moda	5391	
Población total	7461	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
CARIOFISH	18	0,1533
CBC	19	0,1618
CBG	7461	63,5303
CBG-AR	374	3,1846
CBQ	673	5,7306
CBQ-AR	1	0,0085
CBR	881	7,5017
CBR-AR	312	2,6567
CF	23	0,1958
CFC	125	1,0644
CFX	138	1,1751
CLA	1713	14,5862
CRF	3	0,0255
CRO	2	0,0170
CVC	1	0,0085

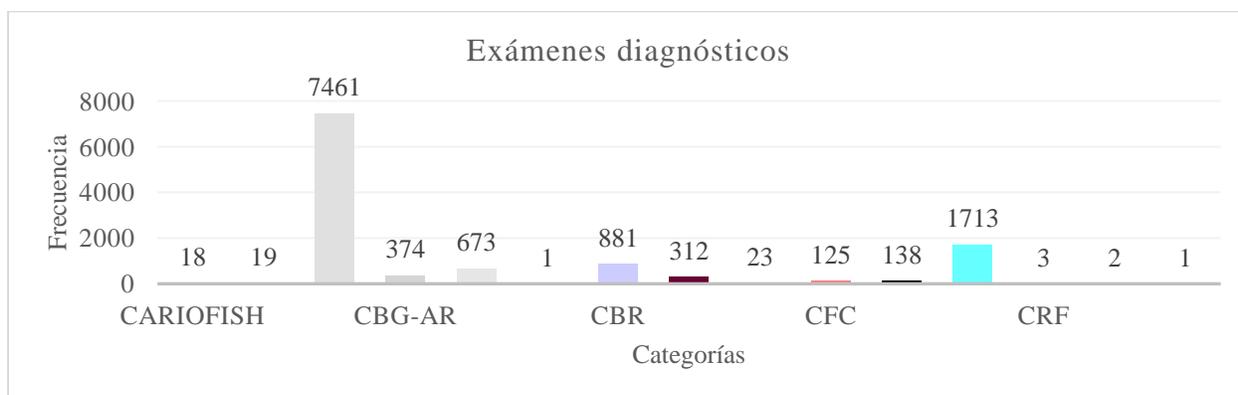


Figura 28. Gráfico del análisis descriptivo de la variable exámenes diagnósticos

Finalizado el análisis cromosómico, se obtuvo el diagnóstico que predominó en el estudio fue 46,XY equivalente a 5.391 hombres normales, seguido de 46,XX que pertenece a 5.125 mujeres normales y 1.228 anomalías cromosómicas asociadas con los síndromes

cromosómicos más comunes y variaciones estructurales que podrían dar origen a más variantes de las mismas, como se muestra en la tabla 12 y figura 29, correspondiendo a un 10,45% de 11.744 pacientes.

Tabla 12. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de casos normales y anormales

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Resultados diagnósticos	
Moda	46,XY	
Frecuencia Moda	5391	
Población total	11744	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
46,XX	5125	43,6356
46,XY	5391	45,9043
Total normales	10516	89,5436
Total anormales	1228	10,4564

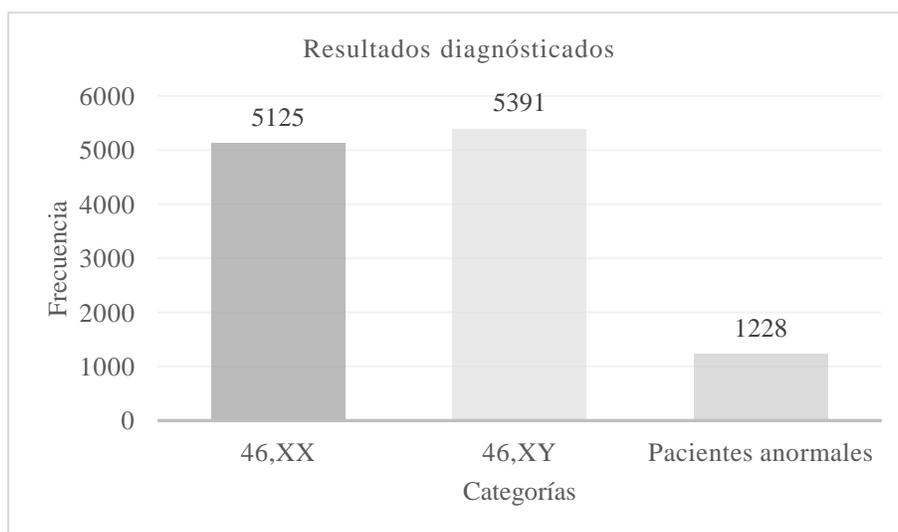


Figura 29 . Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de casos normales y anormales.

4.3.1.1. Análisis Estadístico de las Traslocaciones Robertsonianas

Una de las variaciones estructurales que se encontraron en mayor proporción y que se ha evidenciado como promotor de anomalías cromosómicas más graves son las traslocaciones

robertsonianas con un $n=62$ y un porcentaje de 0,5277% (Tabla 13 y Figura 30) incluyendo las que afectan directamente al síndrome, a diferencia de las demás encontradas en el estudio.

Las traslocaciones robertsonianas según la investigación realizada por (Elkarhat et al., 2019) a nivel global se encuentran en un 0,83%. No obstante, esto puede variar por los diferentes exámenes citogenéticos que se realicen, las variables de interés y la población estudiada como es el presente caso de estudiar población prenatal y postnatal, específicamente las cromosomopatías estructurales.

Se evidenció una mayor frecuencia de casos en esta población, considerándose 1 caso cada 189 personas aproximadamente. Sin embargo, en esta población como se incluye pacientes con estudios prenatales, siendo pacientes con desconocimiento de su nacimiento o aborto inducido por el diagnóstico generado. Otra variable, es la gran mayoría de pacientes remitidos al laboratorio poseen un diagnóstico presuntivo por parte del personal médico, lo que genera mayor incidencia de anomalías cromosómicas, a diferencia como mencionan Barra & Fachinetti en 2018, Guapi Nauñay et al. en 2018, Nikfar et al. en 2019 y Tunç & Ilgaz en 2022, que las traslocaciones robertsonianas poseen una frecuencia promedio de 1 a 1000 en recién nacidos.

Igualmente, se observó en mayor proporción en el diagnóstico de los rearrreglos en los cromosomas acrocéntricos 45,der(13;14) con una incidencia de mayor de 0,1618% (n=29); seguida de la traslocación 46,der(14;21),+21 siendo 0,1107% (n=13) a diferencia de las demás anomalías acrocéntricas halladas, siendo estos resultados acordes a lo mencionado en otros estudios (Barra & Fachinetti, 2018; Gumus, 2019; Poot & Hochstenbach, 2021; Tunç & Ilgaz, 2022).

Tabla 13. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de traslocaciones robertsonianas

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Traslocaciones robertsonianas	
	11744	
Población total		
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
45,XX,der(13;14)(q10;q10)	8	0,0681
45,XX,der(13;15)(q10;q10)	1	0,0085
45,XX,der(14;15)(q10;q10)	1	0,0085
45,XX,der(14;21)(q10;q10)	1	0,0085
45,XY,der(13;14)(q10;q10)	11	0,0937
45,XY,der(13;15)(q10;q10)	1	0,0085
45,XY,der(14;15)(q10;q10)	1	0,0085
46,XY,der(14;15)(q10;q10)	1	0,0085
46,XX,der(14;22)(q10;q10)	1	0,0085
45,XX,der(14;21)(q10;q10)	1	0,0085
45,XY,der(14;21)(q10;q10)	1	0,0085
45,XY,der(21;22)(q10;q10)	1	0,0085
46,X,der(Y;21)(p11.3;p13)	2	0,017
46,XX,+21,der(21;21)(p10;q10)	1	0,0085
46,XX,+21,der(21;21)(p13;p13)	1	0,0085
46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)	8	0,0681
46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21	8	0,0681
46,XY,+21,der(21;21)(q10;q10)	5	0,0426
46,XY,der(13;14)(q10;q10),+21	2	0,017
46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21	5	0,0426
46,XY,der(21;Y)(q10;q10),+21	1	0,0085
Total	62	0,5277

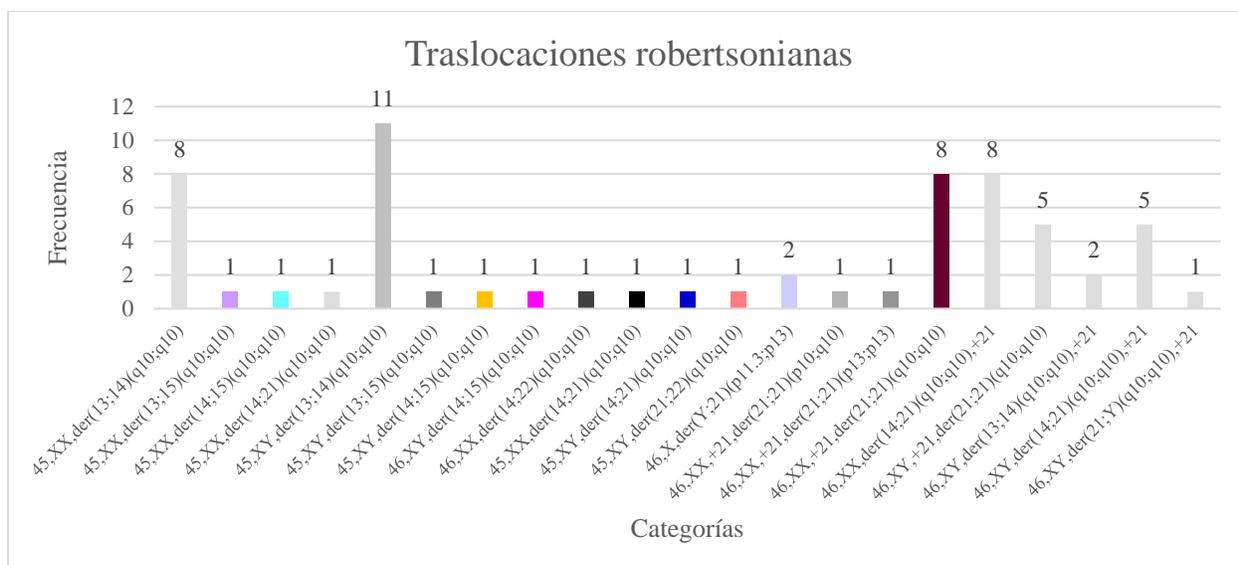


Figura 30. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico de traslocaciones robertsoniana

4.3.1.2. Análisis Estadístico del Síndrome de Down

El síndrome de Down presentó 839 con un 7,13%, incluyendo trisomía libre con 6,62% (n=779), anomalías estructurales siendo traslocaciones robertsonianas con 0,31% (n=36), mosaicos con 0,2% (n=23) en la tabla 14 y figura 31 de la población estudiada.

Tabla 14. Análisis estadístico descriptivo de la población de síndromes de Down

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Anomalías cromosómicas del síndrome de Down	
Población total	11744	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
Numérico	779	6,62
Estructural	36	0,31
Mosaico	23	0,20
Total	839	7,13%

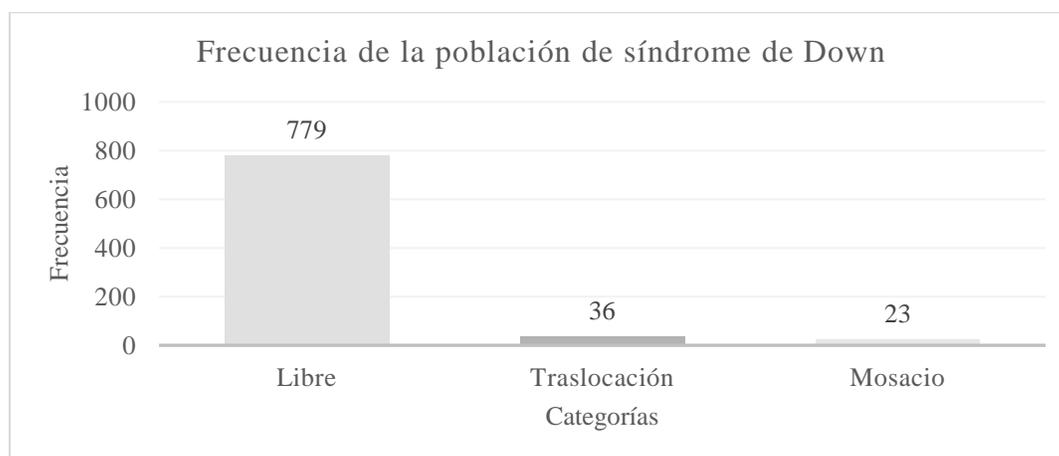


Figura 31. Gráfico del análisis estadístico descriptivo de la población de síndromes de Down.

Los porcentajes anteriores respecto a los 11744 diagnósticos fueron elevado a comparación. No obstante, dentro de la misma población del síndrome de Dow observándose la tabla 15 fue 95%, 4,3%, 1,6% y 0,1%. En concordancia con los autores Dimassi et al. en 2017, Flores-Ramírez et al. en 2015, Hasanzadeh-NazarAbadi et al. en 2014, Sánchez-Pavón et al. en 2022 y Vičić et al. en 2017.

Tabla 15. Análisis estadístico descriptivo en la población del síndrome de Down

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Anomalías cromosómicas dentro de la población del síndrome de Down	
	839	
Población total	839	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
Numérico	779	93
Traslocación	36	4
Mosaico	23	3
Total	839	100

Además, se evidenció al observar la tabla 16 y figura 32 que la trisomía 45,der(13;14)(q10;q10) y 46,der(14;21)(q10;q10),+21 fueron los más prevalentes como lo menciona Gumus en 2019 quien a su vez estudió, la herencia de una traslocación 13;14 que poseía la madre y se la proporcionó a su hijo acompañado de un cromosoma 21 adicional 46,XY,der(13;14)(q10;q10),+21. A pesar de lo mencionado por del riesgo escaso de recurrencia reproductiva al ser de origen *de novo* (Nikfar et al., 2019).

Otra observación por resaltar, son los diferentes puntos de corte presentados en las variaciones estructurales que evidenció la traslocación 21;21 mostradas en la tabla 16 particulares de la clase 2, que Poot & Hochstenbach en 2021.

Por último, en la figura 32 se menciona el carácter mos 47,XY,+21/46,XX, siendo un resultado contradictorio, debido a la ambigüedad sexual que, al estudiar el caso más particular, es debido probablemente a una contaminación cruzada de sangre materna por el análisis de líquido amniótico que se analizó en esta paciente.

Tabla 16. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Down

Estadísticos descriptivos cualitativos	Tipo de examen	
Población total	11744	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
47,XY,+21	432	3,6785
47,XX,+21	346	2,9462
45,XX,der(14;21)(q10;q10)	1	0,0085
45,XY,der(14;21)(q10;q10)	1	0,0085
45,XY,der(21;22)(q10;q10)	1	0,0085
46,X,der(Y;21)(p11.3;p13)	2	0,0170
46,XX,+21,der(21;21)(p10;q10)	1	0,0085
46,XX,+21,der(21;21)(p13;p13)	1	0,0085
46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)	8	0,0681

46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21	8	0,0681
46,XY,+21,der(21;21)(q10;q10)	5	0,0426
46,XY,der(13;14)(q10;q10),+21	2	0,0170
46,XY,der(14;21)(q10;q10),+21	5	0,0426
46,XY,der(21;Y)(q10;q10),+21	1	0,0085
47,XX,+21,t(10;11)(q24;p15)	1	0,0085
48,XXY,+21	1	0,0085
mos 47,XX,+21/46,XX	10	0,0851
mos 47,XY,+21/46,XX	1	0,0085
mos 47,XY,+21/46,XY	10	0,0851
mos 47,XY,+21/48,XY,+21,+mar	1	0,0085
mos 47,X,+mar1,+mar2/46,X,+mar/45,X/46,X,+21	1	0,0085
Total	839	7,1432

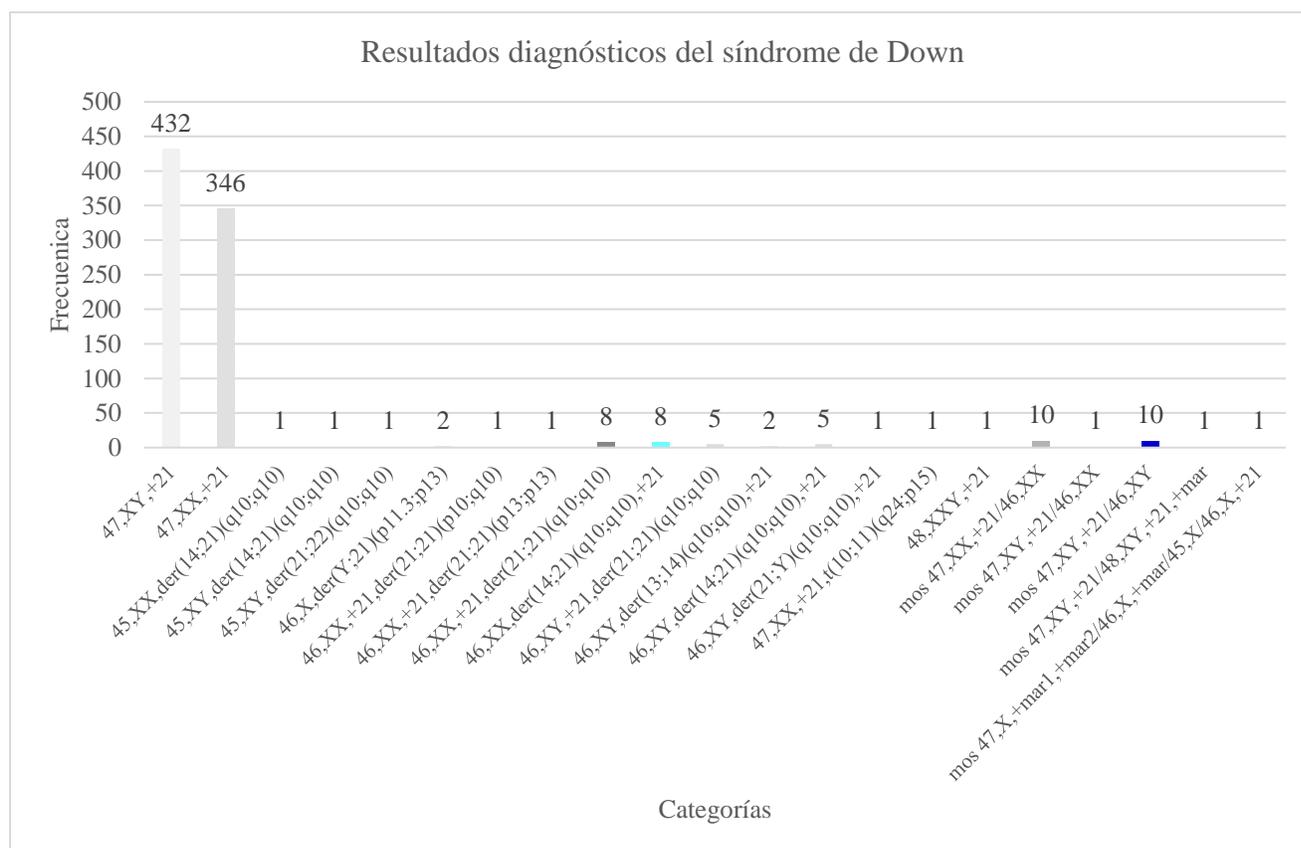


Figura 32. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Down

4.3.1.3. Análisis Estadístico del Síndrome de Edwards

Se identificó un 0,5% de incidencia del síndrome de Edwards (Tabla 17) a diferencia de 1:5000 con un 0,02% nacidos vivos que presentan los investigadores Fick & Sexson Tejtel en 2021 y Williams & Brady en 2022. Detallándose indiscutiblemente un valor superior en el estudio y considerándose la segunda trisomía más frecuente. Además, se resalta que no presentó ningún rearrreglo estructural, solo una doble aneuploidía asociando cromosomas sexuales y mosaicismos (figura 33).

Tabla 17. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Edwards

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Estadística de las anomalías cromosómicas del síndrome de Edwards	
Población total	11745	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
47,XX,+18	32	0,2725
47,XY,+18	26	0,2214
48,XXX,+18	1	0,0085
mos 47,XY,+18/46,XY	2	0,0170
Total	61	0,5194

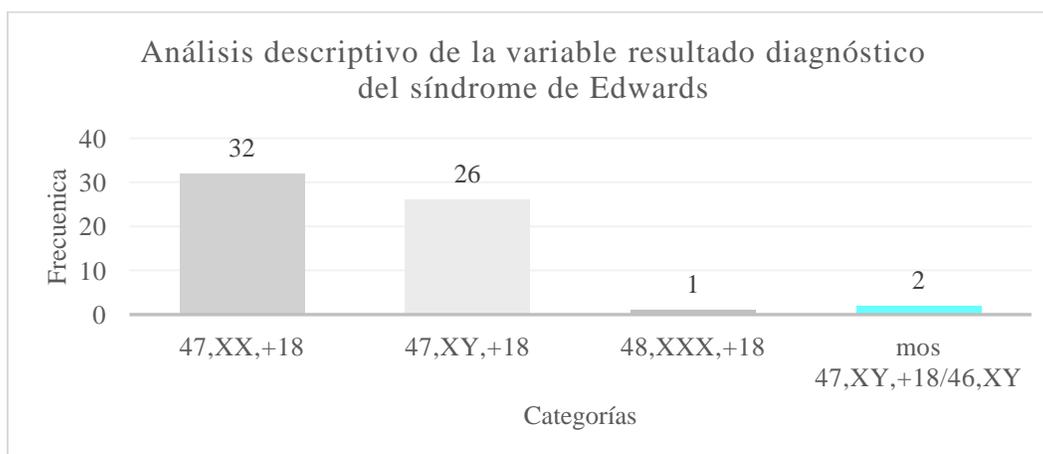


Figura 33. Gráfica de análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Edwards

4.3.1.4. Análisis Estadístico del Síndrome de Patau

El síndrome con menos prevalencia, fue el síndrome de Patau, con solo 27 registros con un porcentaje de 0,2% sobre la población estudiada (tabla 18 y figura 34). Observándose, una frecuencia de 11:5000 pacientes en el estudio presentaban la trisomía, siendo esta cifra igualmente elevada a diferencia de lo mencionado por investigadores como Williams & Brady en 2022 que sus estudios solo se enfocan nacidos vivos que mencionan 1:5000 y 1:7000 de Khan et al. en 2022 igualmente de nacidos vivos.

Además, se evidenció una traslocación robertsoniana homóloga 13;13 con un cromosoma adicional 13, que pudo ser producto de una traslocación heredada 13;14 por alguno de sus progenitores (Díaz-Véliz Jiménez et al., 2016). No obstante, no se posee un registro de una traslocación por parte de los padres, por lo anterior, se considera un evento *de novo*.

Tabla 18. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Patau

Estadísticos descriptivos Cualitativos	Tipo de examen	
Población total	11744	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría (%)
47,XX,+13	11	0,0937
47,XY,+13	15	0,1277
46,XX,+13,der(13;13)(q10;q10)	1	0,0085
Total	27	0,2299

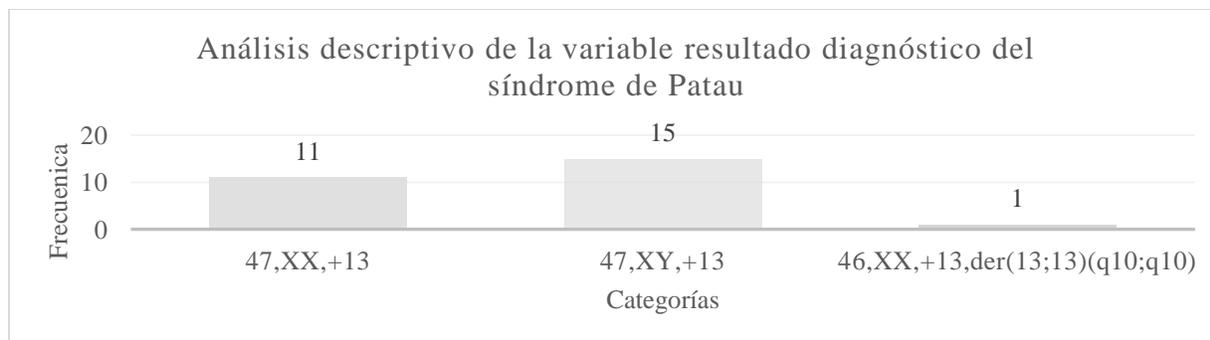


Figura 34. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Patau

4.3.1.5. Análisis Estadístico del Síndrome de Klinefelter

Se evidenció 88 diagnósticos equivalentes a un 0,75% anomalías cromosómicas relacionadas con el síndrome de Klinefelter, señaladas en la tabla 19 y figura 35. Siendo así, se obtuvo 48 diagnósticos con un cariotipo 47,XXY correspondiendo el 56,5% dentro de las mismas variaciones de Klinefelter, 43,53% con variaciones supernumerarias debido a la adición de otros cromosomas sexuales y en 2 casos autosómicos, relacionados con el síndrome de Down y Edwards.

Al evidenciarse lo anterior, no se correlaciona en mayor frecuencia de 47,XXY debido a que se obtuvo 5:500 a diferencia de 1:500 a 1:650 según varios autores (Alallah et al., 2022; Bearely & Oates, 2019; Kanakis & Nieschlag, 2018; Los & Ford, 2022; Navarro-Cobos et al., 2020); esto es debido una gran parte de la población de síndrome de Klinefelter puede vivir sin ser diagnosticado y que el porcentaje de las demás variaciones cromosómicas, se analizaron con un diagnóstico médico previo.

Se hallaron 2 aneuplodías dobles, con un cariotipo 48,XXY,+21 y 48,XXX,+18 correspondiendo a una incidencia elevada de 0,12% de 834 en el caso de pacientes con síndrome de Down, adiferencia de la incidencia mencionada por Alallah et al. en 2022 de 0,4 a 0,9 cada 10.000.

Tabla 19. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Klinefelter

Estadísticos descriptivos – Cualitativos	Análisis de la enfermedad concreta,	
Población total	11745	
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría
47,XXY	48	0,4087
47,XXX	13	0,1107
47,XYY	14	0,1192
48,XXYY	2	0,0170
49,XXXXY	2	0,0170
92,XXXX	2	0,0170
48,XXY,+21	1	0,0085
48,XXX,+18	1	0,0085
mos 47,XXY/46,XY	1	0,0085
mos 47,XXY/48,XXYY	1	0,0085
mos 47,XXX/46,XX	3	0,0255
Total	88	0,75

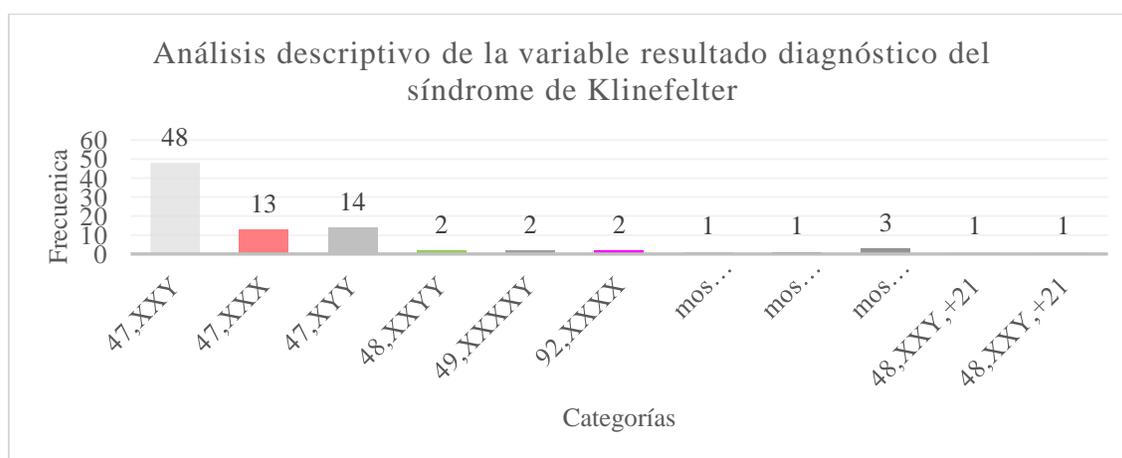


Figura 35. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Klinefelter

4.3.1.6. Análisis Estadístico del Síndrome de Turner

Se observaron 189 anomalías cromosómicas asociadas con el síndrome de Turner con una incidencia sobre la población estudiada de 40:2500 (1,6%) (tabla 20 y figura 36) considerándose una cifra elevada a diferencia del 1:2500 que mencionan Farhud et al. en 2021, Fiot et al. en 2022 y Liang et al. en 2021.

Ademas, se identificó un 53% de la monosomía 45,X dentro de la misma población de síndrome de Turner (tabla 20) que concuerda Leone , et al., (2020) considerandose esta cifra ligeramente elevada para Fiot et al. en 2022 y Zhang et al. en 2021 por una frecuencia entre 40 a 50%.

Así mismo, se obtuvo un n= 43 casos con un 23% (tabla 21) de prevalencia sobre la misma población del síndrome de Turner que contiene anomalías estructurales y cromosopatías estructurales en mosaicismos, concordando con Gravholt et al. en 2019, Leone et al. en 2020 y Zhang et al. en 2021.

Fue el síndrome que presentó en mayor prevalencia mosaicos con un n=69 y un 30% según lo evidencia en la tabla 21, considerandose el síndrome que más presenta esta clase de anomalías cromosómicas.

Otra observación a resaltar, es la elevada presencia de síndrome de Turner en comparación de Klinefelter. Esto es debido a que la mujer posee más controles en su salud y realiza más chequeos médicos respecto a su vida sexual y reproductiva a diferencia de los hombres con posible Klinefelter.

Tabla 20. Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Turner

Análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Turner			Frecuencia en la población del síndrome de Turner
Población total	11745		189
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría	Frecuencia rel. por categoría %
45,X	101	0,86	53
45,X,+mar	2	0,017	1
46,X,del(X)(p)	6	0,0511	3
46,X,del(X)(q)	7	0,0596	4
46,X,i(X)(q10)	14	0,1192	7
mos 45,X/46,XX	21	0,1788	11
mos 45,X/46,XY	4	0,0341	2
mos 46,X,del(X)(p)/45,X	2	0,017	1
mos 46,X,del(X)(q)/46,XX	1	0,0085	1
mos 46,X,i(X)(q10)/46,XX	1	0,0085	1
mos 46,XY/46,XX	2	0,017	1
mos 47,XXX/45,X	4	0,034	2
mos 47,XXX/45,X/46,XX	7	0,0596	1
mos 47,XXX/45,X/48,XXXX/46,XX	1	0,0085	1
mos 45,X/46,X,+mar	1	0,0085	1
mos 45,X/46,X,+mar/46,XX	2	0,017	1
mos 45,X/46,X,i(X)(q10)	9	0,0766	5
mos 45,X/46,X,i(X)(q10)/46,XX	1	0,0085	1
mos 46,XX,pseu dic(X;X)(Xpter;Xpter)/45,X	1	0,0085	1
mos 47,X,i(X)(q10),i(X)(q10)/46,X,i(X)(q10)/45,X	1	0,0085	1
mos 48,XXXX/47,XXX/45,X/46,XX	1	0,0085	1
Total	189	1,609019891	100

Tabla 21. Análisis estadístico descriptivo en la población del síndrome de Turner

Análisis estadístico descriptivo en la población del síndrome de Turner		
Población del síndrome de Turner		189
Categorías	Frecuencia por categoría	Frecuencia rel. por categoría
Numérico	103	54
Estructural	27	14
Mosaico numérico	43	23
Mosaico estructural	16	8
Total	189	100

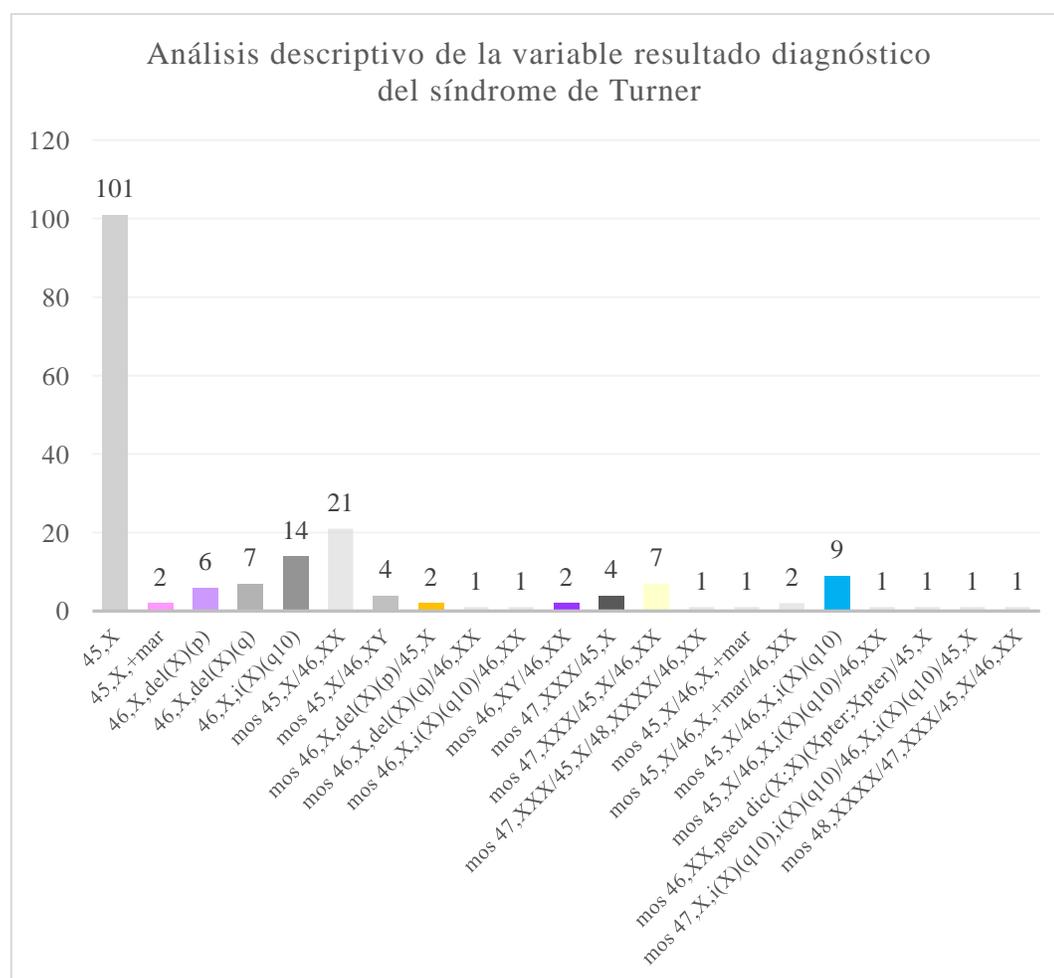


Figura 36. Gráfico del análisis descriptivo de la variable resultado diagnóstico del síndrome de Turner

4.3.2. Análisis Descriptivo Cuantitativo

La mediana presentada en el estudio según la tabla 22 fue de 10 años con punto máximo de 94 años y 0 días (recién nacido), lo que significa que hubo un sesgo grande por edades, y es probable que haya sido producto de estudios citogenéticos de pacientes con edades longevas quienes poseían problemas oncohematológicos, pero por la misma condición del paciente remitieron sangre periférica.

Tabla 22. Análisis descriptivo cuantitativo de la variable edad.

Estadístico	Edad (Días)	Edad (Años)
Mínimo	0,000	0
Máximo	34310,000	94

5. Conclusión

Se hallaron 1.228 anomalías cromosómicas con los síndromes de Down 7,14% (n=839), Turner 1,6% (n=189), Klinefelter 0,75% (n=88), Edwards 0,5% (n=61) y Patau 0,2% (n=27). Adicionalmente, se identificó que el síndrome presentó más anomalías estructurales fue el síndrome de Down con 0,31%, seguido del síndrome de Turner con 0,22%, y por último, el síndrome de Patau con 0,0085%. Se observó en el estudio la variabilidad de anomalías estructurales que presentaron el síndrome de Down y síndrome de Turner debido a los diferentes puntos de cortes que se encontraron. En consecuencia de la comparación de los datos observados en la literatura, la población estudiada proporcionó elevados porcentajes de los síndromes estudiados. También, se estableció una base de datos de citogenética que puede ser utilizada para estudios posteriores como también se realizó un registro fotográfico de los diagnósticos encontrados. Posteriormente, finalizada la investigación se contribuyó estadísticamente en el área de citogenética en la población colombiana en el sector de la salud.

6. Referencias Bibliográficas

- Alallah, J., Habhab, S., Mohtisham, F., Shawli, A., & Daghistani, M. (2022). Down-Klinefelter Syndrome (48,XXY,+21) in a Saudi Neonate: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.24561>
- Álvarez-Nava, F., & Lanes, R. (2018). Epigenetics in Turner syndrome. In *Clinical Epigenetics* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0477-0>
- Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., Sherman, S. L., & Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
- Balajee, A. S., & Hande, M. P. (2018). History and evolution of cytogenetic techniques: Current and future applications in basic and clinical research. *Mutation Research. Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 836(Pt A), 3–12. <https://doi.org/10.1016/J.MRGENTOX.2018.08.008>
- Barra, V., & Fachinetti, D. (2018). The dark side of centromeres: types, causes and consequences of structural abnormalities implicating centromeric DNA. *Nature Communications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/S41467-018-06545-Y>
- Bearrelly, P., & Oates, R. (2019). Recent advances in managing and understanding klinefelter syndrome [version 1; referees: 2 approved]. In *F1000Research* (Vol. 8). F1000 Research Ltd. <https://doi.org/10.12688/f1000research.16747.1>
- Benasayag, S. J., & Gallino, M. I. (2010). *Bases citogenéticas para la práctica hematológica De lo supuesto a lo expuesto en nomenclatura citogenética*. 14, 58–68.
- Bueno, M. L. (2011). CROMOSOMAS, VEHÍCULOS EN LA ORGANIZACIÓN Y TRANSMISIÓN DE LOS CARACTERES. *Acta Biológica Colombiana*, 16(3), 43–60.

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-548X2011000300003&lng=en&nrm=iso&tlng=es

- Campos-Galindo, I. (2020). Chapter 3: Cytogenetics techniques. In *Human Reproductive Genetics: Emerging Technologies and Clinical Applications* (pp. 33–48). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816561-4.00003-X>
- Chadwick, B. P. (2020). Characterization of chromatin at structurally abnormal inactive X chromosomes reveals potential evidence of a rare hybrid active and inactive isodicentric X chromosome. *Chromosome Research*, 28(2), 155–169. <https://doi.org/10.1007/s10577-019-09621-1>
- Chang, Q., Yang, Y., Peng, Y., Liu, S., Li, L., Deng, X., Yang, M., & Lan, Y. (2020). Prenatal detection of chromosomal abnormalities and copy number variants in fetuses with ventriculomegaly. *European Journal of Paediatric Neurology : EJPN : Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 25, 106–112.
<https://doi.org/10.1016/J.EJPN.2020.01.016>
- Chen, C. P., Ko, T. M., Huang, M. C., Chern, S. R., Lin, T. W., Chang, T. Y., Kuo, Y. L., Chen, W. L., & Wang, W. (2015). Detection of de novo secondary trisomy 13 due to isochromosome (13q;13q) of paternal origin in a pregnancy with fetal cystic hygroma. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 54(1), 78–80.
<https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.12.003>
- Cherian, A. G., Kamath, V., Srivastava, V., Danda, S., Sebastian, T., & Beck, M. M. (2022). Spectrum of Chromosomal Abnormalities Detected by Conventional Cytogenetic Analysis Following Invasive Prenatal Testing of Fetuses with Abnormal Ultrasound Scans. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of India*, 72(Suppl 1), 209–216.

<https://doi.org/10.1007/S13224-022-01626-X>

Christofolini, D. M., Bevilacqua, L. B., Mafra, F. A., Kulikowski, L. D., Bianco, B., & Barbosa,

C. P. (2021). Genetic analysis of products of conception. Should we abandon classic karyotyping methodology? *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, *19*, eAO5945.

https://doi.org/10.31744/EINSTEIN_JOURNAL/2021AO5945

Díaz-Véliz Jiménez, P. A., Vidal Hernández, B., & González Santana, I. (2016). *Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso Prenatal cytogenic and ultrasonographic diagnosis of Patau's Syndrome. Case report.*

Dimassi, S., Tilla, M., & Sanlaville, D. (2017). Anomalies chromosomiques. *Journal de Pédiatrie et de Puericulture*, *30*(5–6), 249–270. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2017.09.007>

Dirección Redes de Salud Pública. (2020). *Manual de procedimientos para la toma, conservación y envío de muestras al Laboratorio Nacional de Referencia*. Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia. <https://www.ins.gov.co/BibliotecaDigital/Manual-toma-envio-muestras-ins.pdf>

Dueñas-Roque, M., Mansilla-Gallegos, M., Flores-Fachín, M., Collazos-Alarcón, M., Velarde, L., Quispe, E., Vicente-Cruz, A., Bellido, D., Puch-Bezada, G., Gamarra- Díaz, R., Mayorga-Ricalde, G., Yábar-Yábar, R., & Prötzel-Pinedo, A. (2018). Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. In S. M. Vega Sánchez (Ed.), *Revista Peruana de Pediatría* (Vol. 70).

Elkarhat, Z., Kindil, Z., Zarouf, L., Razoki, L., Aboulfaraj, J., Elbakay, C., Nassereddine, S., Nasser, B., Barakat, A., & Rouba, H. (2019). Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, *36*(3),

499–507. <https://doi.org/10.1007/S10815-018-1373-4>

Esparza-García, E., Cárdenas-Conejo, A., Carlos Huicochea-Montiel, J., & Aráujo-Solís, M. A.

(2017). Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Instituto Mexicano Del Seguro Social, México*, 84(1), 30–39. www.medigraphic.org.mx

Farhud, D., Asgarian, R., Seifalian, A., Mostafaeinejad, P., & Eslami, M. (2021). Genetic

Investigation of 261 Cases of Turner Syndrome Patients Referred to the Genetic Clinic. In *Iran J Public Health* (Vol. 50, Issue 10). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Fick, T. A., & Sexson Tejtel, S. K. (2021). Trisomy 18 Trends over the Last 20 Years. *Journal of*

Pediatrics, 239, 206-211.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.062>

Fiot, E., Alauze, B., Donadille, B., Samara-Boustani, D., Houang, M., De Filippo, G., Bachelot,

A., Delcour, C., Beyler, C., Bois, E., Bourrat, E., Bui Quoc, E., Bourcigaux, N., Chaussain, C., Cohen, A., Cohen-Solal, M., Da Costa, S., Dossier, C., Ederhy, S., ... Léger, J. (2022).

Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17.

<https://doi.org/10.1186/s13023-022-02423-5>

Flores-Ramírez, F., Palacios-Guerrero, C., García-Delgado, C., Morales-Jiménez, A. B., Arias-

Villegas, C. M., Cervantes, A., & Morán-Barroso, V. F. (2015). Cytogenetic Profile in 1,921 Cases of Trisomy 21 Syndrome. *Archives of Medical Research*, 46(6), 484–489.

<https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2015.08.001>

Frómata Guerra, A., Amalia Sánchez Figueredo, S., Alejandra Maya Castro, M., Jara Lalama, J.,

Vladimir Valarezo Sevilla, D., & Guzmán, M. (2017). El método Clínico: Perspectivas actuales. *Bionatura*, 2. <https://doi.org/10.21931/RB/2017.02.01.8>

Galarza-Brito, J. E., Mendez-Rosado, L. A., & Lantigua, A. (2016). *Diagnóstico de aberraciones*

cromosómicas estructurales cripticas y correlación fenotipo-genotipo.

https://www.researchgate.net/publication/308098577_diagnostico_de_aberraciones_cromosomicas_estructurales_cripticas_y_correlacion_fenotipo_-_genotipo#fulltextfilecontent

Gómez-Aguado, F., Lorenzo, I. M., Simón, F., & Hernández, B. (2015). Principios básicos de citogenética. In *Biología Molecular y citogenética*. Altamar.

Gonzales, P. R., Carroll, A. J., & Korf, B. R. (2016). Overview of Clinical Cytogenetics. *Current Protocols in Human Genetics*, 89(1).

González Vilanova, M. M. (2016). Triploidía 69 XXX. A propósito de un caso - Revista Electrónica de Portales Medicos.com. *Revista Electrónica de Portales Medicos.Com*.
<https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/triploidia-69-xxx-caso/>

Gravholt, C. H., Viuff, M. H., Brun, S., Stochholm, K., & Andersen, N. H. (2019). Turner syndrome: mechanisms and management. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 15, Issue 10, pp. 601–614). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0224-4>

Green, E. D. (2020). *National Human Genome Research Institute*. Glosario de Genetica.
<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Cromosoma>

Guapi Nauñay, V. H., De La Cruz Jiménez, G. J., & Mera Bastidas, S. P. (2018). Translocación rob(13; 15) (q10; q10): a propósito de un caso. *Universitas Médica*, 59(2).
<https://doi.org/10.11144/javeriana.umed59-2.tran>

Gumus, E. (2019). Two Rare Variants of Down Syndrome: Down-Turner Syndrome and Down Syndrome with Translocation (13;14): A Case Report. *Iranian Journal of Public Health*, 48(11), 2079. [/pmc/articles/PMC6961197/](https://pmc/articles/PMC6961197/)

Hasanzadeh-NazarAbadi, M., Baghbani, F., Namazi, I., & Mirzaee, S. (2014). Robertsonian translocation between chromosomes (no.21/14) in relation to the history of spontaneous

abortion in a family - PubMed. *Iran Journal of Reproductive Medicine* .

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25408709/>

Huang, A. C., Olson, S. B., & Maslen, C. L. (2021). A review of recent developments in turner syndrome research. In *Journal of Cardiovascular Development and Disease* (Vol. 8, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcdd8110138>

Instituto Nacional de Salud. (2022). *Protocolo de Vigilancia de Defectos Congénitos*.

<https://doi.org/10.33610/infoeventos.18>

Instituto Nacional de Salud de Colombia. (2021). *Comportamiento de la notificación al Sivigila de las enfermedades huérfanas - Raras, Colombia, 2016 hasta SE 04 de 2021*. Boletín Epidemiológico Semanal. https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_7.pdf

Jarmuz-Szymczak, M., Janiszewska, J., Szyfter, K., & Shaffer, L. G. (2014). Narrowing the localization of the region breakpoint in most frequent Robertsonian translocations. *Chromosome Research*, 22(4), 517. <https://doi.org/10.1007/S10577-014-9439-3>

Jiménez Capel, M. Y. (2015). *Bases de datos relacionales* (Primera Ed).

Kanakakis, G. A., & Nieschlag, E. (2018). Klinefelter syndrome: more than hypogonadism. In *Metabolism: Clinical and Experimental* (Vol. 86, pp. 135–144). W.B. Saunders.

<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.017>

Kar, B., Sivamani, S., Kundavi, S., & Varma, T. R. (2018). The Importance of Cytogenetics and Associated Molecular Techniques in the Management of Patients Carrying Robertsonian Translocation and Their Pregnancy Outcome by Intracytoplasmic Sperm Injection. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 68(2), 93–97. <https://doi.org/10.1007/s13224-017-0999-y>

- Kepple, J. W., Fishler, K. P., & Peeples, E. S. (2021). Surveillance guidelines for children with trisomy 18. In *American Journal of Medical Genetics, Part A* (Vol. 185, Issue 4, pp. 1294–1303). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62097>
- Khan, U., Hussain, A., Usman, M., & Abiddin, Z. ul. (2022). An infant with patau syndrome associated with congenital heart defects. *Annals of Medicine and Surgery* (2012), 80. <https://doi.org/10.1016/J.AMSU.2022.104100>
- Kusre, G., Sarma, M., Nirmolia, T., & Shankarishan, P. (2015). Robertsonian translocation t (21; 21) in a female born to normal parents: A case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 9(1), GD01–GD02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/10638.5372>
- Laudat, A., Serero, S., Seridi, I., & Burc-Struxiano, L. (2017). Trisomie 13 par translocation robertsonienne der (13;13) (q10;q10), +13: À propos d'un cas. *Annales de Biologie Clinique*, 75(6), 695–698. <https://doi.org/10.1684/abc.2017.1296>
- Lebedoff, A. N., & Carey, J. C. (2021). *Parent-reported histories of adults with trisomy 13 syndrome*. 185(6), 1743–1756. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750000/>
- Leone, P. E., Yumiceba, V., Jijón-Vergara, A., Pérez-Villa, A., Armendáriz-Castillo, I., García-Cárdenas, J. M., Guerrero, S., Guevara-Ramírez, P., López-Cortés, A., Zambrano, A. K., Hernández-Rivas, J. M., García, J. L., & Paz-y-Miño, C. (2020). Cytogenetic and genomic analysis of a patient with turner syndrome and t(2;12): a case report. *Molecular Cytogenetics*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/s13039-020-00515-0>
- LGBM. (2022). *Laboratorio de Genetica y Biologia Molecular LTDA*.
- Li, N., Zhao, L., Li, J., Ding, Y., Shen, Y., Huang, X., Wang, X., & Wang, J. (2017). Turner syndrome caused by rare complex structural abnormalities involving chromosome X. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(3), 2265.

<https://doi.org/10.3892/ETM.2017.4756>

Liang, L., Mei, L., Shi, Y., Huang, L., Su, Z., Zeng, Y., Gao, H., He, X., Huang, H., Huang, Y., Li, P., & Chen, J. (2021). Turner syndrome with Xp deletions and rare endometrial abnormalities: A case report. *Medicine*, *100*(46), e27571.

<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027571>

Los, E., & Ford, G. A. (2022). *Klinefelter Syndrome - StatPearls - NCBI Bookshelf*.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482314/>

Navarro-Cobos, M. J., Balaton, B. P., & Brown, C. J. (2020). Genes that escape from X-chromosome inactivation: Potential contributors to Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part C, Seminars in Medical Genetics*, *184*(2), 226–238.

<https://doi.org/10.1002/AJMG.C.31800>

Nikfar, A., Mansouri, M., & Abhari, G. F. (2019). A rare De novo robertsonian translocation t(21q; 21q) in an Iranian child with down syndrome: A case report. *Acta Medica Iranica*, *57*(8), 522–524. <https://doi.org/10.18502/acta.v57i8.2430>

Ortega, M. J., Angel, T.-J., Camilo, O.-J., & Romero, T. (2018). Fundamentos de citogenética humana y animal. *Libros Universidad Nacional Abierta y a Distancia*.

<https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/book/article/view/4119>

Outtaleb, F. Z., Errahli, R., Imelloul, N., Jabrane, G., Serbati, N., & Dehbi, H. (2020). La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards en post-natal: étude descriptive au Centre Hospitalier Universitaire de Casablanca et revue de littérature. In *The Pan African medical journal* (Vol. 37, p. 309). NLM (Medline). <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.309.26205>

Peterson, J., Basel, D., Bick, D., Chirempes, B., Lorier, R., Zemlicka, N., Grignon, J., Weik, L., & Kappes, U. (2018). A Rare Combination of Functional Disomy Xp, Deletion Xq13.2-q28

- Spanning the XIST Gene, and Duplication 3q25.33-q29 in a Female with der(X)t(X;3)(q13.2;q25.33). *Journal of Pediatric Genetics*, 7(1), 023–028.
<https://doi.org/10.1055/S-0037-1604448>
- Plaiasu, V. (2017). Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. *Maedica (Bucur)*, 12(3).
<https://doi.org/doi:29218069>
- Poot, M., & Hochstenbach, R. (2021). Prevalence and Phenotypic Impact of Robertsonian Translocations. In *Molecular Syndromology* (Vol. 12, Issue 1, pp. 1–11). S. Karger AG.
<https://doi.org/10.1159/000512676>
- Rachubinski, A. I., Hepburn, S., Elias, E. R., Gardiner, K., & Shaikh, T. H. (2017). Autismo y síndrome de Down ajustar el diagnóstico y profundizar en la genética. *Revista Síndrome de Down*, 34.
- Ramakrishnan, S., & Gupta, V. (2022). Holoprosencephaly. In *Radiographics* (Vol. 35, Issue 1). StatPearls Publishing LLC. <https://doi.org/10.1148/rg.351140040>
- Reinko, I. N. (2021). *Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes neonatos y pediátricos afiliados al IPS remitidos al Laboratorio de Citogenética y Genética Humana. Convenio Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales – Instituto de Previsión Social Misiones (LACyGH-FCEQyN-IPS) entre 1993 y 2018* [Universidad Nacional de Misiones. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Secretaría de Investigación y Postgrado. Maestría en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles].
<https://rid.unam.edu.ar:443/handle/20.500.12219/3067>
- Rodríguez Guerrero, K., Clavería Clark, R. A., & Peña Sisto, M. (2015). Algunas características clinicoepidemiológicas del síndrome de Down y su repercusión en la cavidad bucal. In *MEDISAN* (Vol. 19, Issue 10).

- Samango-Sprouse, C. A., Counts, D. R., Tran, S. L., Lasutschinkow, P. C., Porter, G. F., & Gropman, A. L. (2019). Update On The Clinical Perspectives And Care Of The Child With 47,XXY (Klinefelter Syndrome). *The Application of Clinical Genetics*, 12, 191–202. <https://doi.org/10.2147/TACG.S180450>
- Sánchez-Pavón, E., Mendoza, H., & García-Ferreira, J. (2022). Trisomy 21 and Assisted Reproductive Technologies: A review. *JBRA Assisted Reproduction*, 26(1), 129–141. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20210047>
- Sánchez Godínez, E., & Zúñiga Segura, L. (2011). La importancia de contar con información precisa, confiable y oportuna en las bases de datos. *Revista Nacional de Administración*, ISSN-e 1659-4932, ISSN 1659-4908, Vol. 2, Nº. 2, 2011, Págs. 145-154, 2(2), 145–154. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4716521&info=resumen&idioma=ENG>
- Schoemaker, M. J., Jones, M. E., Higgins, C. D., Wright, A. F., & Swerdlow, A. J. (2019). Mortality and Cancer Incidence in Carriers of Balanced Robertsonian Translocations: A National Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 188(3), 500–508. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy266>
- Tineo de Rumbos, E. C. (2016). Citogenética de triatomos: una herramienta útil para la enseñanza de la meiosis en el laboratorio de genética. *Revista de Investigación*, 40(89), 90–104. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1010-29142016000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Tunç, E., & Ilgaz, S. (2022). Robertsonian translocation (13;14) and its clinical manifestations: a literature review. In *Reproductive BioMedicine Online* (Vol. 45, Issue 3, pp. 563–573). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2022.05.019>
- Vičić, A., Hafner, T., Bekavac Vlatković, I., Korać, P., Habek, D., & Stipoljev, F. (2017).

- Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 56(6), 731–735. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.004>
- Wiland, E., Olszewska, M., Woźniak, T., & Kurpisz, M. (2020). How much, if anything, do we know about sperm chromosomes of Robertsonian translocation carriers? In *Cellular and Molecular Life Sciences* (Vol. 77, Issue 23, pp. 4765–4785). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03560-5>
- Wilch, E. S., & Morton, C. C. (2018). Historical and clinical perspectives on chromosomal translocations. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 1044, pp. 1–14). Springer New York LLC. https://doi.org/10.1007/978-981-13-0593-1_1
- Williams, G. M., & Brady, R. (2022, June). *Patau Syndrome - StatPearls - NCBI Bookshelf*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538347/>
- XLSTAT | Software estadístico Excel*. (n.d.). Retrieved November 9, 2022, from <https://www.xlstat.com/es/>
- Zhang, Y., Yang, Y., Li, P., & Guo, S. (2021). Origin of the X-chromosome influences the development and treatment outcomes of Turner syndrome. *PeerJ*, 9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966569/>