

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**PUNO - PERÚ
2014**


**“PREVALENCIA DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS E
RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARI
REBAGLIATI MARTINS”**

Presentado por : **Bach. MEGUI MARILIA MANSILLA GALLEGOS**

Para optar el título: **MÉDICO CIRUJANO**

APROBADO POR EL JURADO REVISOR CONFORMADO POR:

Presidente :


Dr. Alberto Ascencio Cayán

DR. ALBERTO ASCENCIO CAYÁN
Médico Cirujano
C.M.P. 12404

Primer miembro :

Dr. Fredy Passara Zeballos

Segundo miembro :


Félix Paúl Garnica Alata
ANATOMIA/PATOLOGICA
Dr. Félix Garnica Alata

Director de tesis :

Dr. Gilberto Peña Vicuña

Asesor de tesis :


Dra. Milagros M. Dueñas Roque

Médico Asist. - Servicio de Genética
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI
HNERM - ESSALUD

AREA: CIENCIAS CLINICAS

TEMA: Patología del niño y adolescente

AGRADECIMIENTOS

Honoré de Balzac (Francia, 1799-1850) creía que la ingratitud provenía de la imposibilidad de pagar, aunque, en realidad, hay determinadas cosas que jamás podremos recompensar. Considerando ello, sirvan estas palabras para demostrar mi gratitud a tantas personas que me han acompañado a lo largo de este camino, del que hoy completo una etapa.

A mis padres Hugo y Flavia, a mis hermanos Mariela y Juan Carlos, quienes con su enorme esfuerzo, amor y comprensión me han permitido siempre realizar mis sueños.

A la Dra. Milagros Dueñas Roque, que desde que comencé este trabajo de investigación siempre ha estado ayudándome y orientándome incondicionalmente, gracias.

Y como no, al Prof. Dr. Felix Garnica Alata, quien ha influenciado muy positivamente en mi vida personal, profesional y académica. Por creer en mí y manifestarlo, gracias.

Y al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la ciudad de Lima, por acogerme en sus ambientes, y hacer de mi internado una experiencia fructífera en mi formación médica y a tantos amigos y familiares que no puedo menguar para introducirlos en estas líneas. Por vuestra ayuda, cariño y amistad, gracias



**“PREVALENCIA DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN
RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS”**

INDICE

DEDICATORIA	1
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN:	7
ABSTRACT:	8
I. INTRODUCCION	10
II. OBJETIVOS	13
II.I Objetivo General	13
II.II Objetivos Específicos	13
III. MARCO TEÓRICO	15
III.I ANTECEDENTES	15
III.II BASES TEORICAS	17
III.II.I CROMOSOMOPATIAS	17
III.II.II CLASIFICACION (9):	23
III.II.III TRISOMÍA 21:	40
III.II.IV TRISOMIA 18 o SÍNDROME DE EDWARDS	43
III.II.V TRISOMIA 13 o SINDROME DE PATAU	47
III.II.VI METODO DE ESTUDIO DE LOS CROMOSOMAS	51
IV. MATERIALES Y MÉTODOS	54
V. RESULTADOS	59
VI. DISCUSION	71

VII.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES _____	76
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	78
IX.	ANEXOS I : FICHA DE RECOLECCION DE DATOS _____	81
	ANEXO II: RESOLUCION DE APROBACION PARA LA EJECUCION DEL TRABAJO DE INVESTIGACION (HNERM) _____	83



RESUMEN:

Objetivo: Conocer la prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el período Enero 2011 – Diciembre 2013.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se realizó revisión de historias clínicas de recién nacidos vivos que tuvieron diagnóstico de cromosomopatía según el libro de registro del laboratorio de Citogenética del hospital. Se analizaron variables como: edad de la madre, número de embarazo, edad gestacional, género, peso al nacer, condición al alta (vivo o muerto) y malformaciones asociadas.

Resultados: En este periodo hubieron 25, 086 nacidos vivos, de los cuales 138 recién nacidos presentaron alguna alteración cromosómica, con una prevalencia de 0.6%. Hubo 51 recién nacidos (RN) referidos de otros Hospitales para manejo de mayor complejidad con lo que nuestra muestra constó de 189 recién nacidos, de los cuales el 51,9% fueron de sexo femenino. La cromosomopatía más frecuente fue el Síndrome Down 74,6%(n=139) seguida por el síndrome de Edwards 13,2%(n=25) y síndrome de Patau 5,8%(n=11), hubo un caso de síndrome de Turner. El 5.28% presentaron anomalías estructurales no balanceadas. La mediana de supervivencia fue de 17 días (95 % intervalo de confianza [IC] : 12,6-21,3) para los RN con síndrome de Edwards y 4 días (95% [IC] : 2,5-5,4) para RN con síndrome de Patau. La cardiopatía congénita fue la malformación asociada más frecuente (67,2%).

Conclusiones: La prevalencia de anomalías cromosómicas encontrada enfatiza la necesidad de obtener el cariotipo en recién nacidos malformados con el fin de dar un asesoramiento correcto a la familia.

Palabras clave: Cromosomopatías, malformaciones, prevalencia

ABSTRACT:

Objective: To determine the prevalence of chromosomal abnormalities and mortality in newborns of Edgardo Rebagliati Martins Hospital in the period January 2011 to December 2013

Methods: Retrospective descriptive study. By reviewing medical records of newborns who had any abnormal chromosomes according logbook cytogenetics Laboratory. We analyzed, the prevalence, Maternal age, number of pregnancy, gestational age, gender, birth weight, discharge status (alive or dead) and associated malformations.

Results: In the study period, there were 25 086 births. Of these, 138 live newborns had a chromosomal aberration, with a prevalence of 0.5 %. There were 51 live newborns referred from other hospitals handling more complex so that, our sample consisted of 189 neonates of whom 51.9% were female. The most common chromosomal aberration was Down syndrome with 74.6 % (n = 139), followed by Edwards syndrome with 13.2 % (n = 25) and Patau syndrome with 5.8 % (n = 11) , there was one case of Turner syndrome. The 5.28 % had unbalanced structural abnormalities. Median survival was 17 days (95 % confidence interval [CI], 12.6 to 21.3) for infants with trisomy 18 and 4 days (95 % [CI] 2.5 to 5.4) for trisomy 13. Congenital heart disease was the most common associated malformation (67.2%)

Conclusions: The prevalence of chromosomal abnormalities found, emphasizes the need for karyotyping in malformed newborns in order to give proper advice to the family.

Keywords: *Chromosome aberrations, malformations, prevalence*



INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCION

Las cromosomopatías son alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas, constituyen un problema de salud pública, dada la mortalidad y morbilidad que conllevan. Pueden encontrarse en 0,5 y 1,8% de los recién nacidos vivos, en el 5 % de las muertes perinatales y en el 50 % de los abortos espontáneos del primer trimestre. Su repercusión fenotípica es muy diversa; pero también puede encontrarse en individuos fenotípicamente normales, pero con riesgo elevado de abortos a repetición y de descendencia afectada por defectos congénitos y/o retraso mental.

La mayoría de los pacientes con anomalías cromosómicas presentan al nacimiento múltiples dismorfias (características físicas que no están dentro del rango normal de los individuos sanos) y malformaciones. De éstas, algunas son más características o sugerentes de una anomalía determinada. Sin embargo, la variabilidad del fenotipo y la severidad de sus manifestaciones son tan amplias como las posibilidades de reordenamientos y alteraciones cromosómicas.

Las técnicas de citogenética actuales permiten la identificación de la mayoría de las aberraciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas y con la citogenética molecular es posible identificar genes responsables de enfermedades específicas.

Es una norma que el estudio citogenético debe hacerse a todo recién nacido (RN) que presente malformaciones mayores aisladas, tres o más defectos congénitos menores, a aquéllos con rasgos dismórficos, a los con sexo ambiguo y a aquéllos que fallecen en el período perinatal sin diagnóstico o causa conocida (1). Sin embargo, en los países en vías de desarrollo los laboratorios de Genética están aún poco extendidos o diagnostican un número limitado de afecciones. El conocimiento de la frecuencia con

que se presenta las cromosopatías, permitirá argumentar la importancia de los estudios genéticos de laboratorio, confirmatorio del diagnóstico clínico, como así también la importancia del manejo integral y multidisciplinario de los pacientes con enfermedades genéticas, la obligación ético moral que tiene el profesional médico genético a los padres, familias y el establecer el seguimiento adecuado del paciente y asesoramiento sobre la historia natural de la cromosopatía.





OBJETIVOS

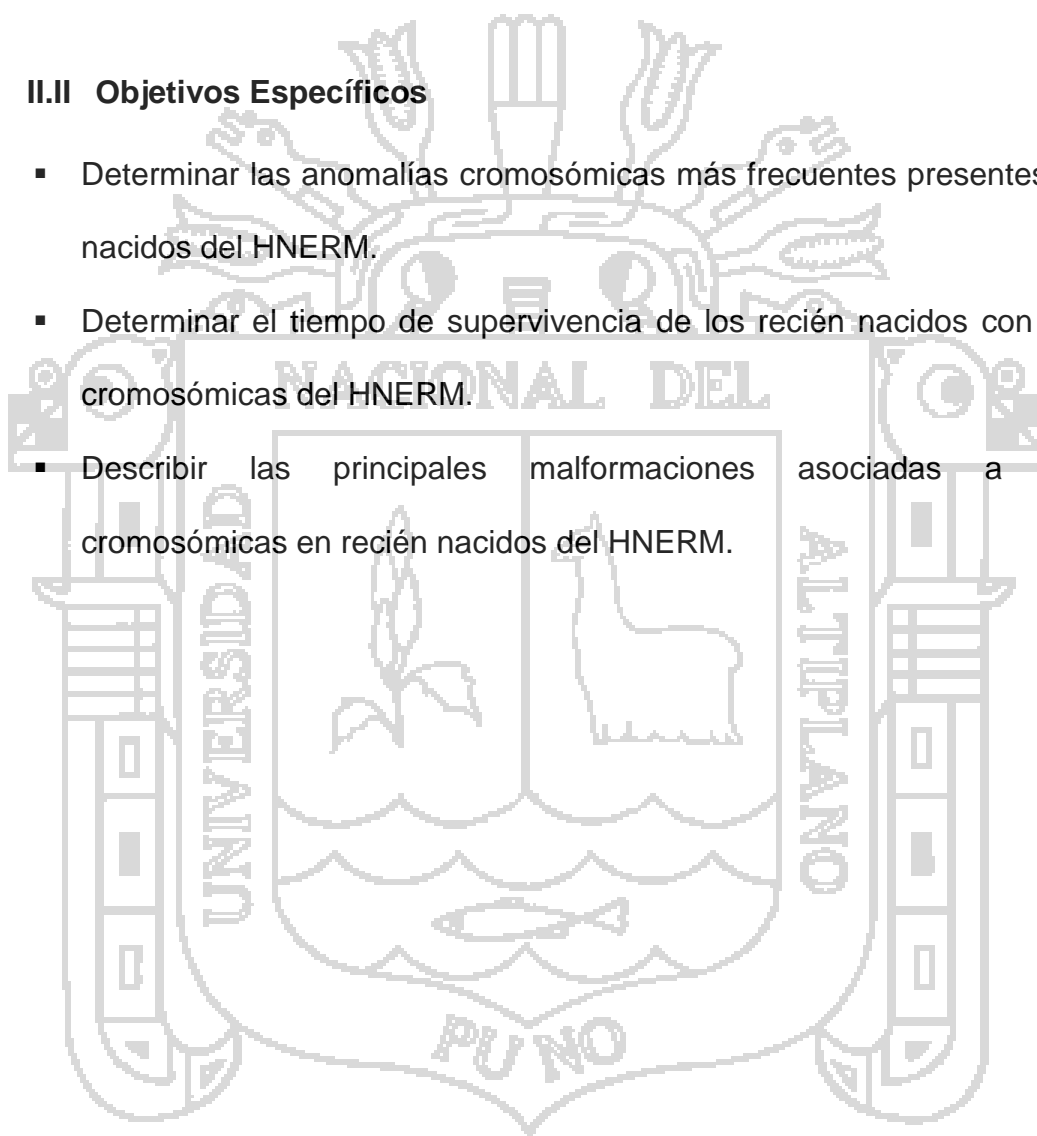
II. OBJETIVOS

II.I Objetivo General

- El objetivo principal es determinar la prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del HNERM.

II.II Objetivos Específicos

- Determinar las anomalías cromosómicas más frecuentes presentes en recién nacidos del HNERM.
- Determinar el tiempo de supervivencia de los recién nacidos con anomalías cromosómicas del HNERM.
- Describir las principales malformaciones asociadas a anomalías cromosómicas en recién nacidos del HNERM.





MARCO TEÓRICO

III. MARCO TEÓRICO

III.I ANTECEDENTES

En mayo del 2003, Julio Nazer realizó un estudio sobre prevalencia de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de Chile, donde determinó que de 32, 214 nacimientos, 2 268 nacidos vivos y 43 mortinatos presentaban malformaciones. De ellos 99 RN presentaron alguna aberración cromosómica (4.3%). Representando una prevalencia de 0.3%. Siendo la trisomía 21 la más común (23/10 000 nacimientos), seguida de la trisomía 18 (4/10 000).(2)

En el 2007 Andrés Estay, en su estudio sobre alteraciones cromosómicas en linfocitos de sangre periférica realizado en el Hospital de Antofagasta-Chile determinó que de 534 muestras a las que se le realizó análisis cromosómico, Un 22,50% (n = 120) mostraron alteraciones cromosómicas, de estos casos un 76,67% fueron alteraciones numéricas y 23,33% correspondieron a alteraciones estructurales.(35)

En el 2010, Delia Aiassa en su estudio sobre anomalías cromosómicas en pacientes referidos para el diagnóstico citogenético en la Ciudad de Rio Cuarto, determino que de 432 pacientes a quienes se les realizó un estudio cromosómico el 6,94% de los pacientes estudiados corresponden a recién nacidos, 53,47% a lactantes y niños hasta 12 años, 6,71% a adolescentes y 32,87% a adultos. 117 cariotipos presentaron variaciones: en 14 se distinguieron variantes normales y en 103 (23,84% del total) anomalías cromosómicas, 2 además con variantes normales. De los 117 cariotipos con anomalías cromosómicas el 63,10%(n= 66) se refieren a alteraciones numéricas y el 24,27%(n= 24) a anomalías estructurales. El 44,00%(n=11) de las alteraciones cromosómicas estructurales observadas fueron deleciones y en menor

proporción, inversiones, traslocaciones, marcadores. En el 12,62%(n=27) restante se observaron variantes (n=14), fragilidad del cromosoma X (n=9) y una reversión del sexo. (3).

En 2002 Brewer, en su estudio sobre supervivencia en la trisomía 13 y trisomía 18, realizado en Hospital General del Oeste Edinburgo, Reino unido, determino un tiempo medio de supervivencia de 8,5 días para la trisomía 13 y 6 días para la trisomía 18.(36)

En 2003 Sonja A. Rasmussen y col , Usando El Programa de Defectos Congénitos Metropolitan Atlanta , identificaron 70 recién nacidos vivos con trisomía 13 y 114 recién nacidos vivos con trisomía 18 . La mediana de supervivencia fue de 7 días (95 % intervalo de confianza [IC] : 3-15) para las personas con trisomía 13 y 14,5 días (IC 95 % : 8-28) para las personas con trisomía 18 . Para cada condición, el 91 % de los bebés murió dentro del primer año. Ni la raza ni el sexo afectan la supervivencia de la trisomía 13, pero para la trisomía 18, las niñas y los niños de razas distintas de blanco parecían sobrevivir más tiempo . La presencia de un defecto cardíaco no pareció afectar a la supervivencia de cualquiera de estas condiciones. Usando MCMF, identificamos 5.515 personas con trisomía 13 y 8.750 personas con trisomía 18 que figuran en sus certificados de defunción. Edades promedio de muerte para las personas con trisomía 13 y la trisomía 18 ambos eran 10 días; 5,6 % de las personas con trisomía 13 y el 5,6 % de las personas con trisomía 18 murió a la edad de 1 año o mayores. La raza y el género parecen afectar la supervivencia en ambas condiciones, con las niñas y los negros que muestran mayores edades promedio de muerte(4).

En octubre del 2013 Trevisan. P y col, en su estudio sobre anomalías cromosómicas en pacientes con cardiopatías congénitas, determinó que de los 298

pacientes que fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos cardiacos en un Hospital al Sur de Brasil, el 53,4% fueron varones, con edades que van desde 1 día a 14 años. 50 pacientes (16,8%) presentaban anomalías cromosómicas y 49 de ellos eran sindrómicos. De estos 44 pacientes (88%) presentaban alteración numérica (40 pacientes con + 21, dos con + 18, uno con el triple X y uno con 45, X) y 6 pacientes (12%) presentaron alteración estructural [2 pacientes con der(14, 21),+ 21, uno con i(21q), uno con dup(17p), uno con del(6p) y uno con add(18p)]. El grupo de cardiopatías congénitas más a menudo asociados con las alteraciones cromosómicas era defecto septal atrioventricular (5).

III.II BASES TEORICAS

III.II.I CROMOSOMOPATIAS

Los cromosomas son las estructuras del núcleo celular donde se encuentra la gran mayoría de nuestro ácido desoxirribonucleico (ADN). En ellos reside la información genética que se transmite de generación en generación. Este ADN está formado por 6.000.000.000 de pares de bases nucleotídicas que se empaquetan y condensan para formar los cromosomas, visibles al microscopio en la fase de división celular. La especie humana tiene 23 pares de cromosomas, haciendo un número total de 46 cromosomas en cada célula diploide; los miembros del mismo par de cromosomas se llaman homólogos y cada miembro del par es heredado habitualmente de uno de los progenitores. Los primeros 22 pares de cromosomas se denominan autosomas y se numeran del 1 al 22 en orden decreciente de longitud, los del par 23 se denominan sexuales y se representan X e Y. Las mujeres poseen habitualmente dos cromosomas X en este par, y los varones un cromosoma X y otro Y. La división celular que se

produce para originar células sexuales se denomina meiosis; en ella, una célula diploide (46 cromosomas) se divide para formar células haploides (23 cromosomas) que, al unirse con la célula sexual del otro progenitor, darán lugar a un nuevo ser diploide. Durante la meiosis, se producen fenómenos de recombinación genética, algunos beneficiosos para la supervivencia de la especie y otros con efecto negativo para el nuevo ser.

Los estudios cromosómicos, cuya representación visual en metafase se denomina cariotipo, son importantes, porque anomalías en el número y estructura de los cromosomas conducen a la presencia de determinados patrones de defectos congénitos.

Hoy en día disponemos para visualizar los cromosomas no sólo de técnicas de citogenética que, si se realizan con alta resolución, detectan hasta más de 850 bandas (segmentos claros y oscuros en que se dividen los cromosomas al teñirlos con diferentes sustancias) que corresponden a una resolución de 3-4 megabases, sino la posibilidad de combinar con técnicas moleculares que mejoran sustancialmente la resolución, como la hibridación fluorescente in situ (FISH en sus siglas inglesas), la hibridación genómica comparada (CGH) y la multiplex ligation-probe amplification (MLPA).

Para representar todas las anomalías cromosómicas, existe una nomenclatura de consenso (International System for Human Cytogenetic Nomenclature: ISCN) para escribir el cariotipo sin necesidad de visualizar las imágenes; su revisión más reciente corresponde al año 2013. El código ISCN escribe primero el número de cromosomas del individuo, seguido por sus cromosomas sexuales y, posteriormente, por la descripción de cualquier anomalía si la hubiera (6).

Esta clasificación está basada en el tamaño de los cromosomas y en la posición relativa del centrómero; si el centrómero es central, el cromosoma es metacéntrico; cuando está muy cerca de un extremo es acrocéntrico; los casos intermedios son los submetacéntricos. En la especie humana no hay cromosomas con el centrómero en un extremo (telocéntricos). La clasificación básica de los cromosomas humanos comprende siete grupos (2).

- **GRUPO A:** cromosomas 1-3. Son grandes y metacéntricos (1 y 3) o submetacéntricos.
- **GRUPO B:** cromosomas 4 y 5 son submetacéntricos menores que el 2 y parecidos en tamaño.
- **GRUPO C:** cromosomas 6-12 y X. Son submetacéntricos de tamaño mediano. El X es uno de los dos mayores del grupo.
- **GRUPO D:** cromosomas 13-15. Son acrocéntricos con satélites y la región del organizador nucleolar (NOR), de tamaño mediano.
- **GRUPO E:** cromosomas 16-18. Son cortos; el 16 es metacéntrico y el 17 y 18 son submetacéntricos.
- **GRUPO F:** cromosomas 19-20. Son pequeños y metacéntricos.
- **GRUPO G:** cromosomas 21- 22 e Y. Son acrocéntricos con satélites y NOR , salvo el Y, que no tiene NOR ni satélite y cuyo brazo corto es más notorio.

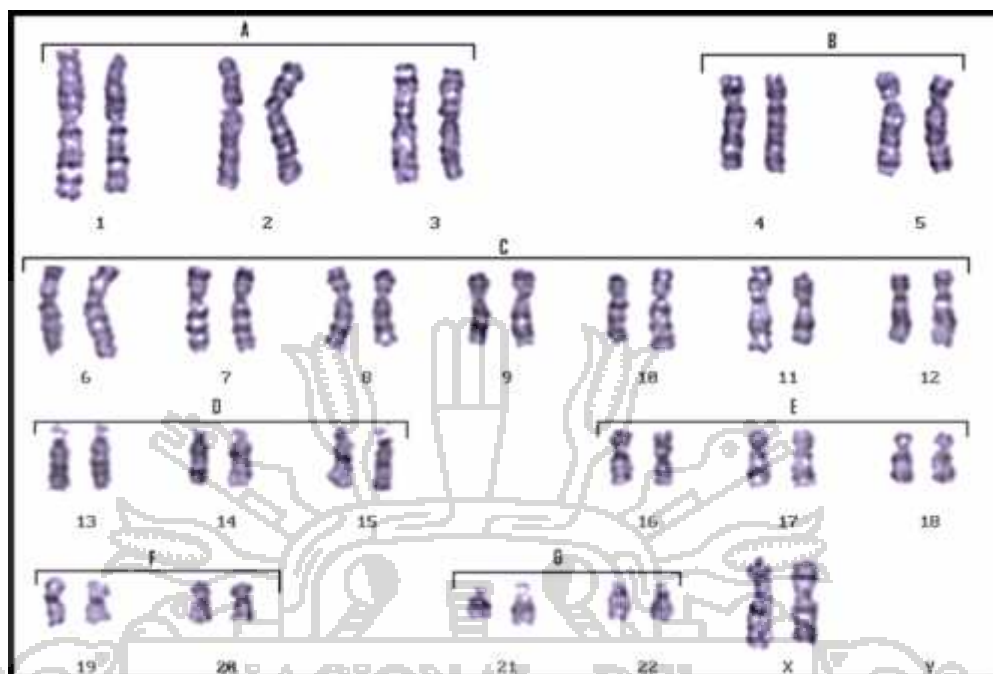


Figura 1. Esquema de los grupos de cariotipo Humano

En todos los cromosomas su brazo corto se llama p y su brazo largo q . Los centrómeros, los telómeros y la parte media de bandas importantes se usan como “hitos” para definir regiones principales, que se expresan como el primer dígito después del brazo; por ejemplo $p1$, $p2$ y $p3$ son las tres regiones del brazo corto en el cromosoma 1, siempre comenzando la numeración por el centrómero. Luego se designan las bandas de cada región, de proximal a distal, que son el segundo dígito. La banda usada como hito se considera por completo perteneciente a la región más distal. Así $1p11$, $1p12$ y $1p13$ son las tres primeras bandas del brazo corto del cromosoma 1 humano. Para designar las sub-bandas visibles en cromosomas más elongados se usa un tercer dígito separado de los dos anteriores por un punto.

La denominación de un cariotipo completo comienza con el número cromosómico, continua con la fórmula sexual y después de una coma se formula el tipo de aberración cromosómica: las trisomías (presencia de tres cromosomas del mismo

tipo) se preceden con el signo +, y las monosomías (pérdida de un cromosoma), con el signo -. Para los cambios estructurales existen abreviaturas, de las cuales las más usadas son:

Tabla 1. Abreviaturas ISCN 2013

ace.- fragmento acéntrico	inv ins.- inserción inversa
add.- material adicional de origen desconocido	mal.- macho
c.- anomalía constitucional	mar.- cromosoma marcador
cen.- centrómero (p10 ó q10)	mat.- origen materno
chi.- quimera	ml.- línea principal
chr.- cromosoma	mos.- mosaico
cht.- cromátida	p.- brazo corto
de novo.- que no lo presentaban los padres	pat.- origen paterno
del.- deleción	pter.- telómero brazo corto
der.- cromosoma derivado	q.- brazo largo
dic.- dicéntrico	qter.- telómero brazo largo
dir.- directa	r.- cromosoma en anillo
dir dup.- duplicación directa	rec.- cromosoma recombinante
dis.- distal	rep.- recíproca, normalmente translocación
dup.- duplicación	rob.- trans. Robertsoniana
end.- endorreduplicación	s.- satélite
fem.- hembra	sce.- intercambio entre cromátidas hermanas
fis.- fisión	sct.- constricción secundaria
fra.- sitio frágil	t.- translocación
g.- espacio, gap	tan.- tándem
h.- heterocromatina constitutiva	tas.- asociación telomérica
hsr.- región teñida homogéneamente	tel.- telómero
i.- isocromosoma	tric.- tricéntrico
inc.- cariotipo incompleto	upd.- disomía uniparental
ins.- inserción	xma.- quiasma
inv.- inversión	

De tal manera, el cariotipo de un varón normal será 46,XY, una mujer normal será 46,XX; de un varón con síndrome de Down por trisomía libre se formula: 47,XY,+21, y el de un síndrome de Down por translocación robertsoniana entre dos cromosomas 21, es 46,XY,t(21q;21q).

Las técnicas de citogenética actuales permiten la identificación de la mayoría de las aberraciones cromosómicas, tanto estructurales como numéricas. Es una norma que

el estudio citogenético debe hacerse a todo recién nacido (RN) que presente malformaciones mayores aisladas, tres o más defectos congénitos menores, a aquéllos con rasgos dismórficos, a los con sexo ambiguo y a aquéllos que fallecen en el período perinatal sin diagnóstico o causa conocida.

Tabla 2. Indicaciones para realizar cariotipo	
<p>1) Periodo Prenatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad mayor de 35 años. - Ansiedad materna. - Triple screening alterado. - Oligoamnios - polihidramnios. - Retraso de crecimiento intrauterino (CIR) - Arteria umbilical única. - Sospecha ecográfica de cromosomopatía - Antecedentes de cromosomopatía balanceada en un progenitor <p>2) Periodo neonatal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Malformaciones mayores aisladas. - Presencia de 3 o más defectos congénitos menores. - Recién nacido con rasgos dismórficos. - Recién nacido con genitales ambiguos. - Parto con producto muerto de causa inexplicable. - Muerte neonatal de causa inexplicada. <p>3) Periodo de lactancia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Niños con dificultades para el aprendizaje. - Niños con rasgos dismórficos. - Niños con retraso psicomotor. 	<p>4) Periodos Preescolar-Escolar:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Trastornos del crecimiento. - Retraso psicomotor. - Rasgos dismórficos. <p>5) Periodo de adolescencia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ginecomastia. - Falta de desarrollo puberal. - Amenorrea primaria o secundaria - Retraso mental. - Rasgos dismórficos. <p>6) Periodo del adulto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Padres de niños con anomalías cromosómicas estructurales. - Abortos de repetición. - Infertilidad inexplicable. - Diagnóstico prenatal (líquido amniótico y biopsia de corion). - Rasgos dismórficos. <p>7) En todas las edades:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Procesos malignos (cariotipo constitucional y tumoral). - Control de trasplantes de medula ósea.

Las cromosomopatías son producidas por alteraciones de los cromosomas, tanto en número (anomalías numéricas) como en su estructura interna (anomalías estructurales) o en la disposición de sus partes, son más frecuentes que todas las enfermedades hereditarias monogénicas juntas.

La mayoría de las alteraciones del número de cromosomas son letales, de efectos tempranos y se expresan como abortos; incluso muchas alteraciones

estructurales, que comprenden solo una parte de un cromosoma, tienen también efectos letales. La pérdida de material cromosómico es en general peor tolerada que la ganancia. La pérdida o ganancia de determinadas regiones cromosómicas es más deletérea que la de otras (7).

En términos generales, cuanto mayor es el cromosoma alterado o la masa de cromatina involucrada, más graves son los efectos en el fenotipo (la excepción son los cromosomas sexuales: el X por la compensación de dosis y el Y por la escasa cantidad de genes). Por consiguiente, las pocas alteraciones numéricas de cromosomas que son viables afectan especialmente cromosomas pequeños como el 21; pero en ocasiones, las anomalías cromosómicas están presentes en individuos con fenotipo normal (8).

III.II.II CLASIFICACION (9):

Las anomalías cromosómicas se clasifican en dos grandes grupos: las alteraciones numéricas, que afectan al número de cromosomas, y las alteraciones estructurales, que afectan a la estructura, manteniendo el número global de 46. Ambas pueden afectar a todas las células corporales debido a anomalía en las células sexuales previa a la fertilización, o en mosaico, originada posteriormente, con líneas celulares afectas y otras no; la proporción del mosaicismo y los tejidos afectados determinarán la expresión clínica del defecto.

1) Alteraciones numéricas

Las anomalías numéricas se subdividen en poliploidías y aneuploidías.

- a) **Poliploidias:** Las células contienen un juego/s extra de cromosomas, múltiplo de 23. La más común es la triploidía = 69 cromosomas, presente en aproximadamente 1 de cada 10.000 recién nacidos vivos y mucho más frecuente en las pérdidas gestacionales, pues está presente en el 1-3% de todas las concepciones representa aproximadamente el 15% del total de las anomalías cromosómicas observadas en abortos y también en molas. Sí comentar que las triploidías son incompatibles con supervivencias largas, ocurren de forma esporádica y en la mayoría de los casos es debido a la fertilización de un óvulo haploide por dos espermatozoides haploides. Las tetraploidías = 92 cromosomas son menos frecuentes.
- b) **Aneuploidías:** Existe un número de cromosomas que no es múltiplo del número haploide de cromosomas = 23, esta ganancia o pérdida de cromosomas puede suceder tanto en los autosomas como en los cromosomas sexuales. La adición de un único cromosoma se llama trisomía y la pérdida de un único cromosoma, monosomía. La causa más frecuente de aneuploidía es la no disyunción meiótica; son muy frecuentes en los abortos espontáneos. Sólo la ganancia de unos pocos cromosomas específicos, la más frecuente la trisomía 21, o de los cromosomas sexuales es compatible con la vida. La única monosomía viable sin ser en mosaico es la pérdida de un cromosoma sexual, dando lugar a un individuo con 44 autosomas y un cromosoma X. Este hecho confirma una regla genética válida, no sólo para este tipo de anomalías, y es que se tolera mejor el exceso que el defecto de material genético.

Las aneuploidías de los cromosomas sexuales tienen consecuencias menos graves que las de los autosomas, siendo su frecuencia mayor en los

recien nacidos vivos, aproximadamente 1 de cada 400 varones y 1 de cada 650 mujeres y, a excepción de la monosomía completa del X que en ocasiones es letal, originando abortos frecuentes, el resto es compatible con la vida⁵. De ellas, las más frecuentes son la referida monosomía X con una frecuencia de 1/2.500-5.000 nacidos vivos, aunque sólo aproximadamente el 50% de los casos son monosomías completas; la trisomía X (47,XXX), con una frecuencia de 1/1.000 mujeres, que produce poca repercusión clínica con frecuente infertilidad, y los cariotipos 47,XXY, y 47,XYY con una frecuencia cada uno de ellos de aproximadamente 1/1.000 varones.

2) **Alteraciones estructurales**

Se producen como resultado de roturas cromosómicas que pueden estar seguidas de un reordenamiento anormal, tienen un origen espontáneo y su riesgo de recurrencia es mínimo.

Las anomalías estructurales pueden ser equilibradas o balanceadas, si no existe pérdida ni ganancia de material genético, o desequilibrada o no balanceadas si existe pérdida y/o ganancia de éste, pueden ser heredadas de alguno de los dos progenitores o bien aparecer de novo en un individuo.

a) **Translocaciones**

Se producen por intercambio de material entre dos cromosomas no homólogos. En las recíprocas se producen roturas en dos cromosomas con intercambio mutuo de los fragmentos, dando lugar a dos cromosomas resultantes llamados derivados. La frecuencia en la población general es de 1 cada 500. Los portadores de las mismas son, en la mayoría de los casos, sujetos sanos, sobre todo si son heredadas y los progenitores son sanos.

Es importante este dato para el asesoramiento genético, cuando son de novo el riesgo debemos estimarlo en 2-3 veces el poblacional, esto es debido a la posibilidad de la existencia de pérdidas o ganancias submicroscópicas no detectables en el cariotipo, a un posible mosaicismo o a un punto de rotura intragénico. El riesgo de las translocaciones recíprocas balanceadas es para la descendencia por su comportamiento en la segregación meiótica, pudiendo originar gametos no balanceados con consecuencias de pérdidas fetales o niños con anomalías múltiples.

La translocación robertsoniana es un tipo especial de translocación recíproca donde los puntos de rotura cromosómicos están situados en o cerca de los centrómeros de dos cromosomas acrocéntricos con la fusión subsiguiente de sus brazos largos; la pérdida de los brazos cortos acrocéntricos no tiene significado clínico por no localizarse ahí material génico esencial. Se trata, pues, de un reordenamiento balanceado, aunque el número de cromosomas de estos individuos es 45; su incidencia en la población general es 1/1.000. Como en las translocaciones recíprocas, el riesgo está en la segregación meiótica, con formación de gametos no balanceados, con un porcentaje muy alto de monosomías y trisomías cromosómicas

que, en el caso de afectar a cromosomas con trisomias viables como, por ejemplo, el 21, suponen un riesgo muy elevado de hijos afectados porque los no viables acabarán en abortos.

b) Inversiones

Se producen dos roturas en un mismo cromosoma con reinsertión en su lugar original pero en sentido inverso. Si el segmento afecta al centrómero se denomina pericéntrica, si sólo afecta a un brazo cromosómico, paracéntrica. Son reordenamientos balanceados que raramente originan problemas a los portadores a no ser que uno de los puntos de rotura haya originado la disrupción de un gen importante funcionalmente. Existe una inversión pericéntrica del cromosoma 9, frecuente en la población, que es una variante estructural común o polimorfismo sin importancia funcional. Sin embargo, otras inversiones pueden dar lugar a desbalances en la descendencia, con consecuencias clínicas importantes debido a los sobrecruzamientos meióticos dentro de los segmentos invertidos con posible duplicación o pérdida de material en los cromosomas recombinantes. El riesgo se puede estimar en un 5-10% de tener un niño con una anomalía cromosómica viable si ya se ha tenido un hijo previo patológico, el riesgo es menor si la inversión se ha detectado por una historia de abortos de repetición y es también muy bajo en la descendencia de portadores de inversiones paracéntricas.

c) Deleciones

Sucedan cuando existe pérdida de parte de un cromosoma. La consecuencia es la monosomía génica para ese segmento cromosómico que, en la mayoría de los casos, origina repercusiones clínicas, desde ser incompatible con el nacimiento a término en casos de deleciones muy grandes hasta nacidos con malformaciones y retraso mental. Pueden estar localizadas en los extremos cromosómicos = terminales o en segmentos intersticiales. En ocasiones, no se presentan como simples deleciones sino asociadas a duplicaciones de otro segmento cromosómico originadas en el reordenamiento meiótico en un portador de una translocación; en este caso, el fenotipo responderá tanto a la monosomía como a la trisomía parcial. Según el tamaño de las deleciones, éstas pueden verse al microscopio en un cariotipo convencional, pueden ser sólo visibles en cariotipos de alta resolución realizados en pro-metafase (unas 3-4 megabases de resolución) o pueden ser submicroscópicas y sólo detectarse por técnicas de citogenética molecular.

Las deleciones más frecuentes en humanos son las que afectan a la pérdida de material terminal del brazo corto de un cromosoma: 4 (4p-), 5p-, 9p-, 11p-, 13q-, 18p- y 18 q-, que se asocian con patrones fenotípicos bien conocidos. Las microdeleciones también se denominan síndromes de genes contiguos y se definen por el conjunto de manifestaciones clínicas originadas por una pequeña deleción cromosómica que afecta a dos o más genes adyacentes. La más frecuente es el síndrome de DiGeorge/velocardiofacial originado por la deleción 22q11, con una incidencia de 1/3.000- 4.000 recién nacidos. Otras microdeleciones son el origen del síndrome de Williams (deleción 7q11.23), los síndromes de Prader-Willi y Angelman (deleción 15q11-q13), el síndrome de Smith-Magenis (deleción 17p11.2), el síndrome de Rubinstein- Taybi (deleción 16p13.3), el síndrome de Miller-Dieker (deleción

17p13.3), el síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso de crecimiento y desarrollo con delección 11p13) y la ictiosis ligada a X asociada a condrodisplasia punctata e hipogonadismo (delección Xp22.3). Es importante la sospecha clínica para poder orientar el estudio diagnóstico hacia la zona posiblemente afectada mediante técnicas de citogenética molecular. Las microdelecciones subteloméricas, áreas cromosómicas muy ricas en genes con elevado reordenamiento, se asocian a casos de retraso mental inespecífico con malformaciones menores; en diversas series se han encontrado en alrededor de un 3-5% de estos pacientes. Las microdelecciones del brazo largo del cromosoma Y son una causa frecuente de esterilidad masculina. Globalmente, las delecciones son el grupo más frecuente de anomalías cromosómicas con significado clínico después de las aneuploidías.

d) Inserciones

Cuando un segmento cromosómico se inserta en otra parte de un cromosoma. La mayoría origina cariotipos balanceados; el riesgo es elevado para la descendencia por la producción de gametos no balanceados en la segregación meiótica (50% con delección o duplicación, no ambas).

e) Duplicaciones

Presencia de material cromosómico extra de un cromosoma, origina una trisomía parcial del segmento duplicado; generalmente, son consecuencia de la segregación anómala en portadores de una translocación o inversión y suelen producir efectos menos graves que las delecciones.

f) Cromosomas en anillo

Se originan cuando existen roturas en los dos extremos de un cromosoma con deleción de los segmentos terminales y unión de la porción central en forma de anillo. Son poco frecuentes, aunque están descritos en todos los cromosomas. Las consecuencias fenotípicas son muy variables y dependen del material perdido; clínicamente, su expresión va desde la normalidad hasta rotura central con malformaciones congénitas. Existe un riesgo muy elevado para la descendencia debido a la inestabilidad de estos cromosomas en anillo, que originan gametos con trisomía o monosomía parcial.

Alteraciones estructurales equilibradas

En la mayoría de los casos no se acompañan de repercusión fenotípica, ya que toda la información genética está completa. Pero las personas portadoras de estas anomalías tienen riesgo de descendencia afectada de alteraciones no equilibradas derivadas, de las cromosopatías equilibradas, que generalmente conducen a defectos congénitos y/o retraso mental.

La frecuencia con la que se ha observado alteraciones clínicas en individuos portadores de alteraciones cromosómicas balanceadas varía de unas publicaciones a otras. Es importante conocer el riesgo que supone el ser portador de estos reordenamientos equilibrados para informar a los pacientes.

Alteraciones estructurales equilibradas de novo

La mayor parte de los estudios publicados se han realizado en series de pacientes a los que se les hizo cariotipo por presentar alguna alteración clínica. Por lo tanto, estos datos no pueden ser extrapolados a la población general. Mucho más fiables son los datos obtenidos a partir de los cariotipos realizados en diagnóstico prenatal, aunque éstos presentan el inconveniente de la cuestionable seguridad del diagnóstico clínico en los casos en los que el embarazo fue interrumpido. Warburton(10), revisando 377.357 casos publicados de amniocentesis, observó que el 6,7 % de los recién nacidos portadores de anomalías cromosómicas balanceadas *de novo*, diagnosticadas intraútero mediante amniocentesis, presentaban anomalías congénitas y/o retraso mental. Este riesgo era de 6,1 % (n = 163) para el caso de las translocaciones recíprocas, de 3,7 % para las translocaciones robertsonianas (n = 51) y de 9,4 % para las inversiones (n = 32). Sin embargo, el riesgo puede estar subestimado, ya que los porcentajes podrían aumentar si se hiciese un seguimiento de los recién nacidos durante un período largo de tiempo. Aunque es probable que el error en el cálculo de los riesgos sea pequeño, ya que de los casos revisados por Warburton, 77 fueron seguidos durante un año de vida; de ellos, sólo uno mostró problemas que no pudieron ser detectados al nacimiento. Si se comparan estos riesgos con el de anomalías congénitas en la población general (2-3 %), se observa que no existe un incremento significativo de riesgo en el caso de las translocaciones robertsonianas, pero en el caso de las translocaciones recíprocas e inversiones aumenta 2-3 veces.

La repercusión fenotípica de las alteraciones cromosómicas equilibradas podría explicarse por la existencia de un desequilibrio (pérdida o duplicación) de un tamaño tan pequeño que no sea observable con las técnicas citogenéticas

convencionales. O bien por concurrir un mosaicismo en otros tejidos con un reordenamiento desbalanceado(11). En otras ocasiones la repercusión fenotípica se produce porque el punto de rotura en el cromosoma está situado dentro de un gen, lo cual conduce a una pérdida de función de éste; en ocasiones estos reordenamientos balanceados han ayudado a localizar los genes de varias enfermedades. Por último, podría deberse a la alteración en la función de un gen por un efecto de posición. Se han publicado varios casos de azoospermia u oligospermia en individuos con translocaciones balanceadas entre autosomas, tanto translocaciones robertsonianas como recíprocas, probablemente debido a la interferencia de las cromosopatías en la espermatogénesis. Los reordenamientos estructurales como causa de azoospermia son poco frecuentes. En una revisión de 383 varones azoospermicos se encontró un solo caso de translocación y en otro estudio entre 356 varones azoospermicos se hallaron únicamente 2 pacientes con translocaciones(12).

Alteraciones estructurales equilibradas heredadas

Cuando estas anomalías cromosómicas no son *de novo*, sino que están presentes también en uno de los dos progenitores, si éste es sano, el riesgo de anomalías congénitas en un hijo portador de la misma anomalía cromosómica es prácticamente igual al de la población general. Aunque no puede descartarse la existencia en el hijo de un reordenamiento más complejo que el del progenitor, no observable con las técnicas citogenéticas convencionales, en el que exista algún tipo de desequilibrio. Tampoco puede descartarse la presencia de un mosaicismo con algún reordenamiento desequilibrado que afecte a otros tejidos y no esté presente en el líquido amniótico o en los linfocitos de sangre periférica.

Otras veces la causa de alteraciones fenotípicas en hijos de portadores sanos de anomalías cromosómicas es la disomía uniparental (cuando ambas copias de un cromosoma determinado, o de un segmento cromosómico, proceden de un único progenitor), debido a la predisposición en las personas portadoras de alteraciones cromosómicas balanceadas a formar células germinales disómicas, por la retención del cromosoma normal junto al translocado. Los genes sometidos al mecanismo de genomic imprinting están inactivos en el alelo procedente de uno de los progenitores y activos en el otro. Por ello, para el correcto desarrollo se requiere la contribución del material genético paterno y materno, es decir, una contribución biparental(13).

Las personas portadoras de anomalías cromosómicas balanceadas tienen un riesgo alto de descendencia afectada de alteraciones cromosómicas no balanceadas, debido a la formación de gametos desequilibrados.

Alteraciones estructurales desequilibradas

Las anomalías cromosómicas estructurales no balanceadas se acompañan, en general, de repercusión fenotípica.

La existencia de material genético extra de eucromatina por lo general se asocia a anomalías fenotípicas, pero en raras ocasiones se ha descrito en individuos sin repercusión clínica. Así, se ha publicado en el cromosoma 1 en las bandas 1p21-p31 y en las subbandas 1q42.11 y 1q42.12, en el cromosoma 2 en la región q13q14.1, en el cromosoma 8 en la subbanda p23.2, en el cromosoma 9 en la banda 9q13 y en la banda 9p12, en el cromosoma 13 en las bandas 13q13-q14, en el

cromosoma 15 en las bandas 15q11-q13, en el cromosoma 16 en la región proximal del brazo corto y en el brazo corto del cromosoma 18.

Varias teorías se han barajado para explicar la falta de repercusión fenotípica. Algunos autores piensan que el material de eucromatina duplicado podría contener genes que fuesen insensibles a la dosis o que la expresión de los genes duplicados estuviese alterada debido a un efecto de posición. Otros autores piensan que podría explicarse por los mecanismos de genómico imprinting.

También se han publicados varios casos de deleciones intersticiales sin ninguna repercusión fenotípica: deleción de 5p14, deleción de 13q21, deleción de 11p12 y deleción de 16q21. Todas ellas son deleciones de bandas G oscuras que tienen una menor densidad de genes que las bandas claras. La ausencia de efecto fenotípico puede deberse a que la copia del gen o los genes presentes en el otro cromosoma sean suficientes para un fenotipo normal.

Anomalías estructurales ocultas

Son alteraciones estructurales no visibles con las técnicas citogenéticas convencionales que actualmente pueden ser diagnosticadas, gracias a las técnicas de FISH (hibridación *in situ* fluorescente). Estas anomalías, cuando son desequilibradas, pueden originar retrasos mentales y defectos congénitos.

Entre estas anomalías ocultas hay que destacar las que se analizan a continuación.

Reordenamientos submicroscopicos que afectan a las regiones

subteloméricas

Son anomalías cromosómicas estructurales submicroscópicas que afectan a las regiones terminales de los cromosomas.

Constituyen una causa importante de retrasos mentales que hasta ahora se consideraban idiopáticos. Flint y Knight. revisan los estudios publicados en los últimos años que analizan la incidencia de estas alteraciones cromosómicas. Entre todos los estudios suman un total de 2.585 pacientes con retraso mental de causa desconocida, entre ellos se encontró una incidencia de anomalías cromosómicas subteloméricas del 5,1 %. El porcentaje fue mayor (6,8 %) entre individuos con retraso mental grave-moderado. De Vries et al. publican una revisión bibliográfica en la que se detallan los aspectos clínicos de cada una de las deleciones subteloméricas conocidas.

Estas alteraciones cromosómicas deben sospecharse, principalmente, en los casos en los que existan dos o más hermanos con retraso mental, pero con anomalías asociadas diferentes que pueden explicarse por el modo de herencia de los reordenamientos cromosómicos.

Síndromes de microdelección

Son un conjunto de entidades clínicas causadas por deleciones de regiones cromosómicas muy pequeñas, por lo que habitualmente no pueden detectarse con las técnicas citogenéticas convencionales. También se denominan síndromes de los genes contiguos, que hacen referencia a la pérdida de varios genes situados en la zona delecionada. Además, se han incluido en este grupo enfermedades debidas a duplicaciones de regiones cromosómicas pequeñas.

Entre los síndromes de microdeleción se encuentran los siguientes: de Prader-Willi, de Angelman, de Williams, CATCH-22, de Langer-Giedion (tricornofalángico tipo II), de Smith-Magenis, retinoblastoma, WAGR, de Beckwith-Wiedemann, de Miller-Dieker y de Rubinstein-Taybi.

Las microdeleciones que ocurren en el cromosoma X generalmente afectan a dos regiones del brazo corto del cromosoma X (Xp22.3 y Xp21), cada una de las cuales contiene varios genes. Las deleciones pueden ser de tamaño y localización diferentes dentro de cada una de estas dos regiones cromosómicas. El cuadro clínico, en cada caso, dependerá de los genes que estén incluidos en la microdeleción. En Xp22.3 están situados el gen de la sulfatasa esteroidea, cuya deficiencia conduce a ictiosis, un gen de la talla baja, el gen de la condrodisplasia *punctata*, el del síndrome de Kallman y el del albinismo ocular. En Xp21 se encuentra el gen de la distrofia muscular de Duchenne, el de la enfermedad granulomatosa crónica, un gen de la retinitis pigmentosa, el gen de la hipoplasia suprarrenal congénita, el de la deficiencia de glicerolcínasa, el del síndrome de McLeod y el del déficit de ornitín-descarboxilasa.

Las microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y son una importante causa de esterilidad en varones, en torno a un 15 % de varones con azoospermia y un 5-10 % de los que tienen oligospermia presentan estas microdeleciones.

Cromosomas marcadores

Este término se aplica a cualquier cromosoma que no pueda ser identificado. Habitualmente se trata de cromosomas pequeños supernumerarios que con frecuencia resultan de reordenamientos que involucran a las regiones satélites de los cromosomas acrocéntricos y/o a las regiones centroméricas y que, por ello, por lo general no pueden ser identificados con las técnicas citogenéticas convencionales, requiriendo para su identificación técnicas especiales como la FISH.

El riesgo de retraso mental o anomalías congénitas para un niño con un cromosoma marcador es mínimo en el caso de que el marcador esté presente también en alguno de los padres fenotípicamente normal. Sin embargo, el riesgo de que un marcador *de novo* produzca un fenotipo anormal está en torno al 13 %.

Lo que determina que un marcador tenga un efecto deletéreo es la presencia en él de eucromatina, pero otros factores como el *imprinting* también podrían estar relacionados(14).

La mayor parte de los cromosomas marcadores derivan de cromosomas acrocéntricos. Uno de los cromosomas marcadores más frecuente es una duplicación invertida de la región proximal del cromosoma 15. Este marcador se ha observado tanto en individuos sanos como en pacientes con anomalías. El tamaño del marcador está en relación con la importancia del fenotipo. Cuando el cromosoma

incluye la región de los síndromes de Prader-Willi (SPW) y Angelman (SA) (15q11-q13), que es una región sometida a mecanismo de *genomic imprinting*, el fenotipo no sólo está determinado por la extensión de la región duplicada, sino también por el origen, paterno o materno. La región del SPW estará activa en el cromosoma de origen paterno y la del SA en el de origen materno. Es más frecuente que estos marcadores sean de origen materno, si incluyen la región del SA habrá una tetrasomía de la misma. Ocasionalmente son de origen paterno, en estos casos los puntos de rotura suelen ser proximales a la región SPW/SA. Si un cromosoma marcador de origen paterno incluye la región SPW/SA es letal. Este marcador tendría la región del SPW activa y la región del SA inactiva, por tanto, múltiples copias de la región del SPW activas es probable que sean letales. Además de los loci de los SPW/SA pueden estar presentes otros loci no sometidos al mecanismo de *genomic imprinting* que también contribuirán al fenotipo de los pacientes.

Mosaicos

Un mosaico es la presencia en un mismo individuo de dos o más complementos cromosómicos distintos. Por lo general ocurre con las anomalías numéricas, pero también las anomalías estructurales pueden existir en mosaico.

La verdadera incidencia de las anomalías cromosómicas en mosaico es difícil de establecer, ya que la detección de un mosaico depende del tipo de anomalía, del número de células analizadas y de la distribución de los porcentajes de células con la anomalía en los distintos tejidos. Además, un mosaico encontrado en un único cultivo puede representar una anomalía de ese cultivo y no un verdadero mosaico en el individuo.

La repercusión clínica de las anomalías en mosaico depende del tipo de alteración cromosómica y del número de células que presenten la cromosomopatía. El grado de mosaicismo en el tejido analizado no siempre representa el porcentaje de mosaicismo que existe en otros tejidos. Así, por ejemplo, Graham et al informaron de un paciente con rasgos dismórficos, pero con inteligencia normal, que presentaba una trisomía 18 en línea única en linfocitos de sangre periférica; sin embargo, la trisomía 18 estaba presente en forma de mosaico en fibroblastos de piel. English et al en una paciente con diversas anomalías congénitas sin retraso mental, que presentaba un cariotipo normal en linfocitos de sangre periférica, encontraron una trisomía 12 en mosaico en el 9 y 13 % de los fibroblastos procedentes de dos biopsias de piel. Un estudio minucioso posterior en linfocitos de sangre periférica encontró dos células con trisomía 12 entre 500 metafases analizadas.

Los diferentes porcentajes de células con la anomalía cromosómica en los distintos tejidos pueden explicar algunas diferencias de fenotipo entre individuos con el mismo porcentaje de células con cromosomopatía en el cariotipo realizado en linfocitos de sangre periférica. Como ocurrió en los casos publicados por Costa et al⁶⁵ en una pareja de gemelos discordantes en el sexo fenotípico, ambos gemelos tenían un mosaico 45,X/46,XY en los linfocitos de sangre periférica, pero el gemelo con fenotipo femenino tenía un cariotipo 45,X en fibroblastos de piel y tejido gonadal y el gemelo con fenotipo de varón presentaba un cariotipo masculino normal (46,XY) en fibroblastos de biopsias de piel y en tejido conjuntivo adyacente a los vasos deferentes. Se han publicado más casos de discordancia en sexo fenotípico en gemelos explicables por la diferente proporción del mosaico en los distintos tejidos de cada uno de ellos.

III.II.III TRISOMIA 21:

La trisomía 21 es la anomalía cromosómica más frecuente de los autosomas, ya que su prevalencia es de 1 cada 700 nacidos vivos en las razas blancas o caucásicas (hay algunas diferencias entre poblaciones), sin distinción del ambiente geográfico o de la clase social. En cambio, es muy significativa la relación entre la edad materna durante la gestación y la frecuencia de la incidencia de esta y otras trisomías. La trisomía 21 produce el síndrome Down (“mongolismo”), descrito en 1866 por el médico de ese nombre. El 95% de los pacientes con este síndrome tiene una trisomía directa o libre del cromosoma 21, y el 5% restante presenta una traslocación cromosómica que determina una condición trisómica para el brazo largo del cromosoma 21 o para su parte distal. El mecanismo de origen es totalmente diferente en las trisomías y en las translocaciones, así como el riesgo de recurrencia (volver a dar a luz un niño con el síndrome) es distinto, por lo cual es fundamental el estudio cromosómico para determinar si es un síndrome de Down por trisomía o por translocación. La relación entre la edad materna y el riesgo de dar a luz a un trisómico está firmemente establecida: el riesgo aumenta alrededor de 40 veces entre la edad de 20 años y las edades mayores de 45 años. En efecto la trisomía 21 se origina de manera preponderante por una no disyunción en la meiosis de la madre.

La frecuencia de no disyunción aumenta correlativamente con la edad materna; en la mujer, todos los ovocitos ya están formados en el momento del nacimiento y algunos de ellos se van activando en los ciclos menstruales sucesivos hasta la menopausia. En contraposición, la producción de espermatozoides se continúa durante la vida adulta

del varón, lo cual no significa que el varón este totalmente libre de que ocurra no disyunción en sus espermatozoides. Si bien la mayoría (90%) de las trisomías 21 suceden a causa de una no disyunción materna, una minoría (<10%) se debe a una no disyunción en el padre (26).

La disyunción es esencialmente un suceso esporádico, de manera que si una mujer ha tenido un hijo con síndrome Down por trisomía, el riesgo de tener otro está relacionado solamente con su edad. En cambio, si una mujer ha tenido un niño enfermo por translocación, uno de los padres probablemente es portador de una translocación balanceada, y el riesgo de recurrencia es mucho mayor que el proporcional a su edad. Adicionalmente, es importante realizar el estudio del cariotipo porque hay un 2% de pacientes con mosaicismo, cuyo pronóstico es más benigno. El mosaicismo por lo común consiste en una línea celular con trisomía y una línea diploide normal.

Una trisomía 21 libre tiene un riesgo de recurrencia cercano al 1%. En las translocaciones Robertsonianas el riesgo de recurrencia es de 16% y 5% dependiendo si la madre o el padre respectivamente son portadores de la alteración. Cabe destacar el caso del Sd Down por una translocación Robertsoniana 21-21, de las cuales solo el 4% son heredadas, el progenitor portador de ella, en su descendencia sólo se producirán Monosomía 21 (letal) o trisomía 21 en el 100% de los casos

Los niños con Sd Down se caracterizan por presentar una gran hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa, leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto, los ojos son “almendrados”, y si el iris es azul suele observarse una

pigmentación moteada, son las manchas de Brushfield. Las hendiduras palpebrales siguen una dirección oblicua hacia arriba y afuera y presentan un pliegue de piel que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicanto). La nariz es pequeña con la raíz nasal aplanada. La boca también es pequeña y la protusión lingual característica. Las orejas son pequeñas con un hélix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho, manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas, (braquidactilia) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. Puede observarse un surco palmar único. En el pie existe una hendidura entre el primer y segundo dedo con un aumento de la distancia entre los mismos (signo de la sandalia). El tamaño del pene es algo pequeño y el volumen testicular es menor que el de los niños de su edad, una criptorquidia es relativamente frecuente en estos individuos. La piel es redundante en la región cervical sobretodo en el período fetal y neonatal. Puede observarse livedo reticularis (cutis marmorata) de predominio en extremidades inferiores. Con el tiempo la piel se vuelve seca e hiperqueratósica. El retraso mental es constante en mayor o menor grado.

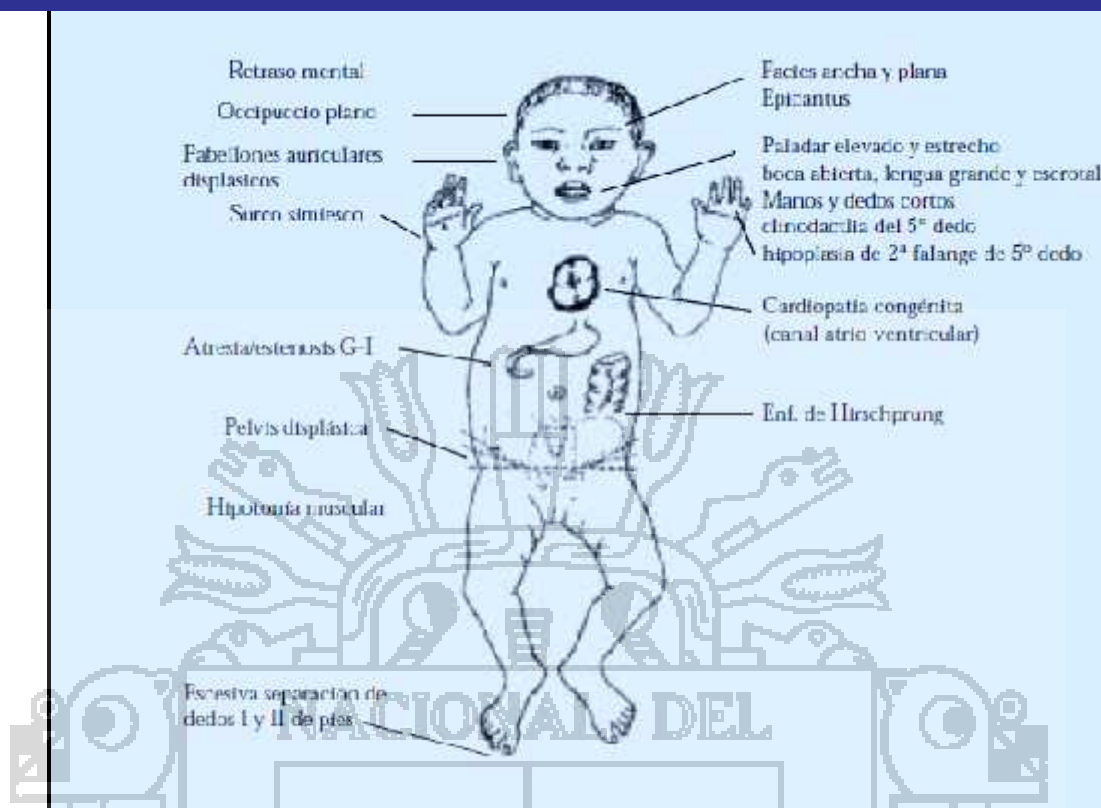


Figura 2. Fenotipo del Síndrome Down (trisomía 21)

III.II.IV TRISOMIA 18 o SÍNDROME DE EDWARDS

El síndrome de Edwards, descrito en 1960, es un síndrome polimalformativo, consecuencia de un imbalance cromosómico, debido a la existencia de tres cromosomas 18. Esta trisomía es aproximadamente diez veces menos frecuente que el síndrome Down ya que se presenta en 1 cada 6.000- 8.000 nacimientos. Como en el síndrome Down, hay una relación entre la edad materna y el riesgo de que ocurra esta trisomía en la descendencia, llega incluso a 1/500 a la edad de 43 años. Se da en todas las razas y zonas geográficas. Los recién nacidos generalmente afectados presentan un cuadro de malformaciones múltiples y graves.

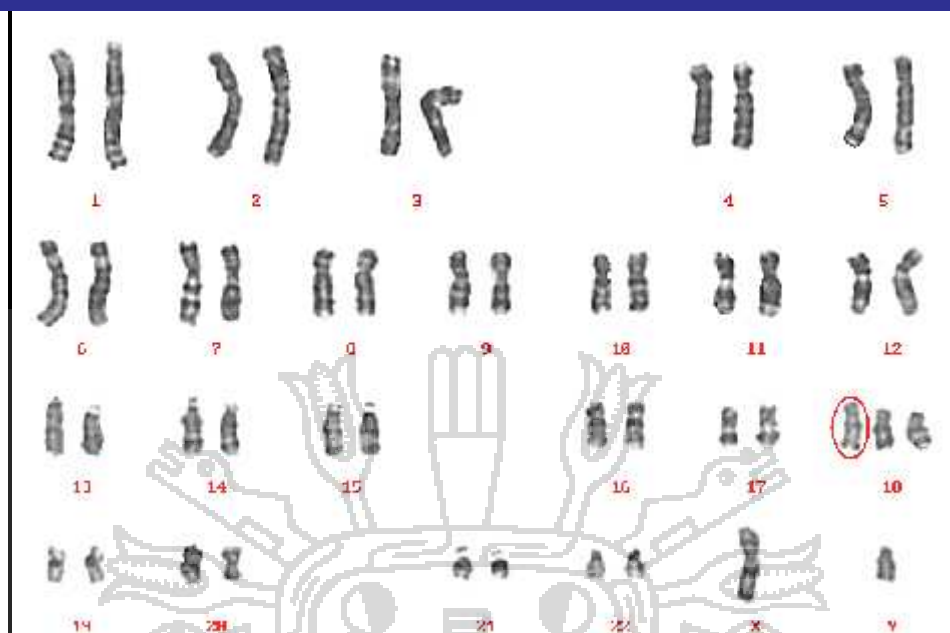


Figura 3. Cariotipo 47 ,XY, +18, el círculo señala el cromosoma extra

El 95-96% de casos corresponden a trisomía completa producto de no disyunción. Siendo el resto trisomía por translocación. La trisomía parcial y el mosaicismo para trisomía 18 suelen presentar un fenotipo incompleto, con ausencia de algunas de las anomalías típicas del síndrome de Edwards, aunque en algunos casos el fenotipo completo, típico, de trisomía 18 puede darse asociado a mosaicismo. No se ha identificado una región cromosómica única, crítica, responsable del síndrome aunque parece que es necesaria la duplicación de dos zonas, 18q12-21 y 18q23 para que se produzca el fenotipo típico de Sd. de Edwards, con una zona, 18q12.3-q21.1 con fuerte influencia en el retraso mental (28).

La mortalidad es del 60% en la primera semana de vida y alcanza el 94-95% entre el primer y segundo año de vida. Los casos con supervivencia más allá del primer-segundo año suelen sobrevivir más tiempo (la tasa de mortalidad en los supervivientes es del 2% a los 5 años de vida). Las niñas presentan mayor tasa de

supervivencia. Esta información es importante para los padres y para los pediatras ya que existe aún la idea preconcebida de que un recién nacido con trisomía 18 en el 100 % de casos vivirá muy poco tiempo (escasos días). En los últimos años se han publicado series de trisomía 18 con cifras medias de supervivencias a corto plazo ligeramente más prolongadas y muy relacionadas con la aplicación de terapia intensiva en el periodo neonatal, sin embargo sólo el 5-10% de los pacientes sobreviven al año de vida, sin que este dato se haya modificado con el tiempo (30).

No se conocen exactamente los factores que contribuyen a la supervivencia prolongada, en esos casos raros de mayor longevidad. Sólo se ha descrito que el sexo femenino y, en general, los niños de razas distintas a la blanca, tendrían una mayor tasa de supervivencia (4). Aunque parece razonable pensar que en los casos de mosaicismo la supervivencia sea mayor, esto no se ha demostrado (29). Sin embargo factores como el grado de cuidado y dedicación al niño, aspectos psicológicos y de apoyo social, probablemente sí podrían influir en su longevidad (31,32). Además es importante el tratamiento rehabilitador y dar un enfoque pluridisciplinario en casos de larga supervivencia con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente (33).

Las primeras causas de defunción no son sorprendentemente las cardiopatías congénitas, presentes en casi todos los casos, sino la apnea central o las neumonías (30). Muchos de los fallecimientos se relacionan con complicaciones secundarias a hipertensión pulmonar severa. Aunque el tema es controvertido, para algunos autores el tratamiento quirúrgico en cardiopatías graves no estaría justificado, dadas

las características del paciente, y porque esta actitud conservadora no pareció acortar su vida (4,19).

Si se considera el fenotipo, se observa que al nacer presentan retraso de crecimiento y de desarrollo neurológico, hipertonía muscular marcada, con las manos crispadas y el segundo y el quinto dedos superpuestos a los vecinos, sindactilia, dislocación de la cadera, malformaciones del pabellón de la oreja, hipoplasia del mentón(micrognatia), eventración o hernias abdominales, criptorquidia o hipoplasia de labios mayores y casi constantemente , malformaciones cardiovasculares (defectos en el tabique) y gastrointestinales(divertículo de Meckel, estenosis pilórica). Los patrones de dermatoglifos normales están significativamente alterados, con una elevada frecuencia de arcos en los dedos.

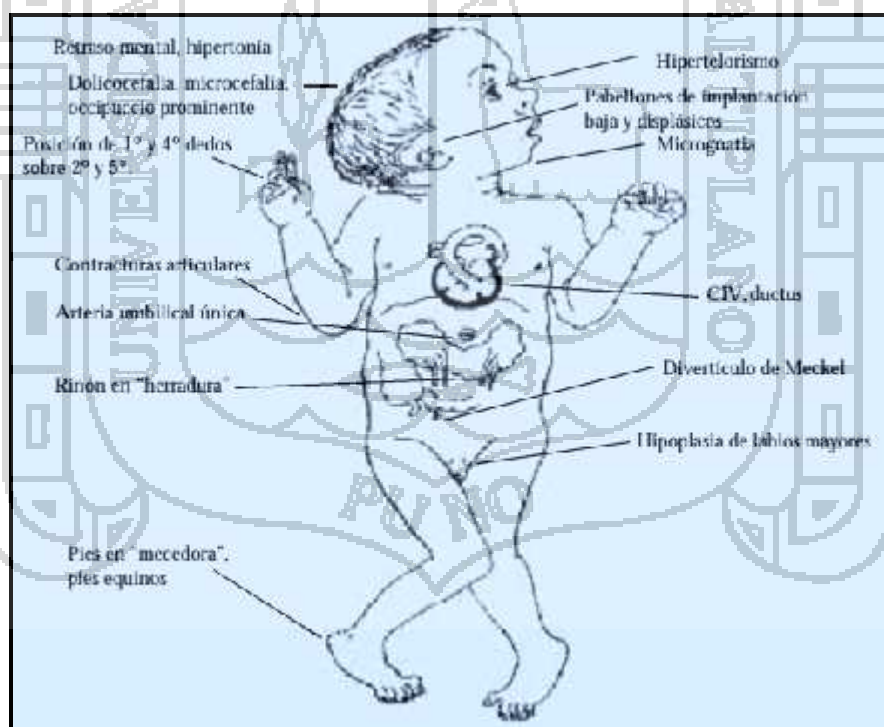


Figura 4. Fenotipo del S. de Edwards (Trisomía 18).

Durante la gestación y el parto hay ciertas características: es frecuente el polihidramnios y la placenta es de menor tamaño que el habitual; el feto es

postmaduro, de menor tamaño y es común la detección ecográfica de malformaciones, Los defectos cardíacos están presentes en el 95% de los casos (27). Las malformaciones encefálicas, en el 65% de los recién nacidos, mientras que el 70% necesita asistencia respiratoria, lo cual indica la extrema gravedad de esta trisomía. El diagnóstico prenatal es por ecografía, y su detección por este método oscila entre 70% y el 85% de certeza. Cuando no se tiene un diagnóstico prenatal y estos niños nacen vivos, se plantean dilemas éticos, dado el corto plazo de sobrevivencia que pueden tener aun con cuidados intensivos.

La trisomía 18 suele darse de forma aislada en familias por otra parte normales. En estos casos el riesgo de recurrencia estimado es del 0.55%. (29)

III.II.V TRISOMIA 13 o SINDROME DE PATAU

La trisomía libre del cromosoma 13 ocurre 1 vez cada 12 000 nacidos vivos y si se consideran también las trisomías por translocación es de 1 cada 8.000 nacimientos. La tasa de abortos espontáneos es elevada y representa alrededor del 1% del total de abortos espontáneos reconocidos. Existe un ligero exceso de casos del sexo femenino respecto al masculino. Esta trisomía, como la del 18, tiene mal pronóstico, con una mortalidad mayor del 90% en los primeros meses; también la mortalidad intrauterina es elevada.

El 75% de los pacientes presentan una trisomía de todo o de una gran parte del cromosoma 13. Al igual que otras trisomías humanas, se debe a una no disyunción cromosómica durante la meiosis, principalmente en el gameto materno. En estos embarazos la edad materna y paterna media están algo incrementadas (31,3 y 33,7

anos respectivamente). Aproximadamente un 20% de casos se deben a traslocaciones, siendo la t(13q14) la más frecuente. También se han descrito casos de mosaicismo (5%) de la trisomía 13, estos pacientes presentan un amplio rango fenotípico, que puede ir desde las malformaciones típicas hasta un fenotipo cercano a la normalidad, el grado de retraso mental es variable. En estos casos la supervivencia es mayor.

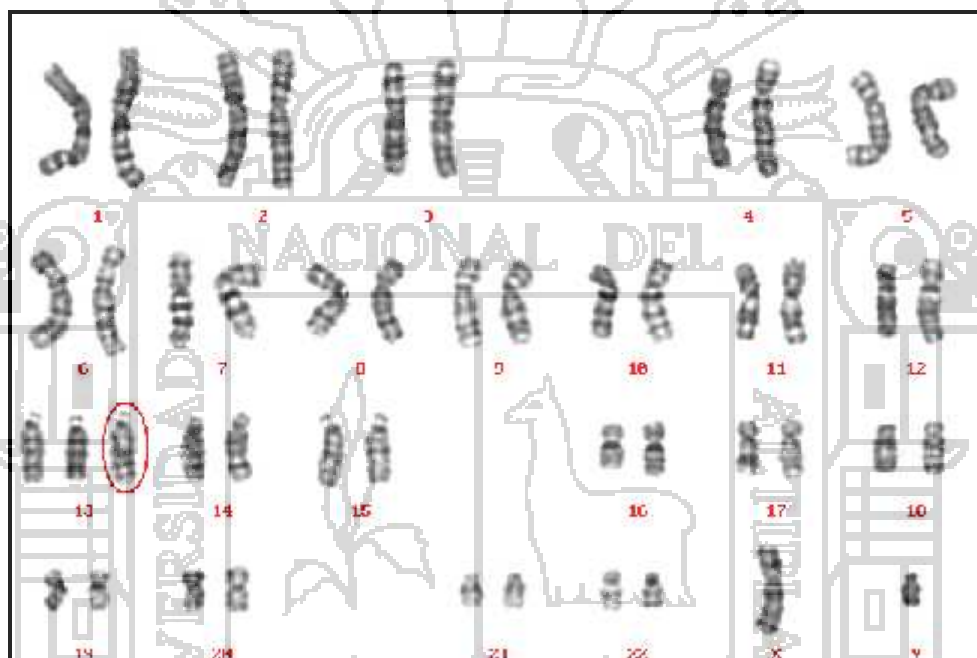


Figura 5. Cariotipo 47 ,XY, +13, el círculo señala el cromosoma extra

En su fenotipo muestran un conjunto de malformaciones características que permiten la sospecha clínica en el momento del nacimiento. Los hallazgos clínicos más frecuentes son las anomalías de las estructuras de la línea media, que incluyen holoprosencefalia (con diferentes grados de desarrollo incompleto de los nervios olfatorios y ópticos), labio leporino con o sin fisura palatina (60-80% de los pacientes) y onfalocele. El 80% de los pacientes presentan malformaciones cardíacas, como por ejemplo comunicación interventricular. También son comunes las anomalías de las extremidades (camptodactilia, polidactilia, pies zambos), alteraciones en la visión

(microftalmia, coloboma de iris, displasia retinal), malformaciones renales (rinon poliúístico), criptorquidia en varones y útero bicorne en las mujeres o la presencia de arteria umbilical única (34) .

Otra característica típica de estos individuos es el retraso de crecimiento postnatal. El retraso psicomotor grave es prácticamente constante y es evidente desde los primeros meses de vida. Existen otras anomalías menos frecuentes que afectan al sistema nervioso central (hipertonía, hipotonía, agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalo, hipoplasia cerebelar, meningomielocele), defectos del cuero cabelludo, microcefalia, micrognatia, anomalía de Dandy Walker, aumento de tamaño de la cisterna magna, trombocitopenia, defectos oculares (ciclopia, microftalmia con hipotelorismo ocular, ausencia de cejas) y exceso de piel en la zona posterior del cuello debido a edema o higroma quístico antenatal. Se ha descrito displasia pigmentaria(clasificada como de tipo 3 de Happle) en un paciente con mosaicismo. Los individuos con la traslocación t(13q14) presentan una nariz larga, con un labio superior pequeño, retromicrognatia, clinodactilia del 5º dedo y generalmente presentan un retraso mental grave .



Figura 6. Fenotipo del síndrome de Patau (trisomía 13)

Es frecuente el retraso de crecimiento intrauterino. La asociación de dichas anomalías es indicación obligada de cariotipo fetal a través de amniocentesis o vellosidades coriales. Aproximadamente un 30% de embarazos de trisomía 13 presentan polihidramnios u oligohidramnios.

El diagnóstico es ecográfico en la mayoría de los casos y se confirma con el estudio de cariotipo.

La principal causa de fallecimiento en estos pacientes son las complicaciones cardiopulmonares. Alrededor del 50% fallecen durante el primer mes de vida y a los 6 meses han fallecido el 70% de los nacidos vivos. La supervivencia de estos individuos por encima del año de vida suele ser inusual, y sobrepasar los 10 años excepcionales. Hasta la fecha sólo se han descrito siete pacientes por encima de

esta edad, tres de los cuales tenía más de 18 años. Se ha observado que la supervivencia es mayor en los casos de mosaicismos y translocación cromosómica.

El riesgo de recurrencia es bajo y se sitúa por debajo del 1% en los casos de trisomía 13 regular. En los pacientes con translocación el riesgo de un nuevo descendiente afectado es algo superior, llegando al 5%, siendo más frecuente la aparición de abortos espontáneos (20%)

Los recién nacidos con trisomía 13 suelen necesitar asistencia médica desde el mismo momento del nacimiento debido a que 2/3 de los casos obtienen puntuaciones inferiores a 7 en el test de Apgar al primer minuto, cifra que desciende a 1/3 a los 5 minutos de vida. Dado que las anomalías cardíacas representan la causa principal de morbimortalidad de la trisomía 13, se plantea el problema ético de si su reparación quirúrgica está indicada dado el pésimo pronóstico del cuadro tanto desde el punto de vista físico como intelectual. Alrededor de 2/3 de los pacientes son dados de alta y precisan de atención especializada en el domicilio, requiriendo la intervención de un equipo multidisciplinario. Los padres han de ser previamente entrenados para la realización de determinadas tareas y maniobras que pueden ser de importancia vital para la supervivencia del paciente.

III.II.VI METODO DE ESTUDIO DE LOS CROMOSOMAS

Es posible realizar un análisis cromosómico con una variedad de tejidos, pero la elección es el cultivo de linfocitos de sangre periférica. Este método es rápido, económico y provee un número adecuado de células en división. Se puede usar sangre venosa entera (1ml o menos) con 0.1ml de solución de heparina (500 UI), la

cual se emplea como anticoagulante; o alternativamente se puede centrifugar (a 115g) sangre heparinizada y separar la capa de leucocitos. En cualquiera de los casos, esta muestra se siembra en un frasco de cultivo, con un medio esencial mínimo y 10% de suero, o también en un medio de cultivo sintético con suplementos y se agregan antibióticos para garantizar que no haya contaminación bacteriana. Al cultivo se le incorpora fitohemaglutinina u otro mitógeno, que son glucoproteínas vegetales (lectinas), las cuales se acoplan a proteínas de la membrana de los linfocitos y estimulan su transformación en linfoblastos en las primeras 24 horas del cultivo; luego los propios linfocitos segregan interleucinas 2, que estimula su división. Los cultivos duran sólo 3 días (72 horas) y no requieren otra instalación que una estufa de 37°C. A su término, se agrega colchicina para detener las mitosis en metafase (debida a su acción antitubular), en baja concentración (0.1-0.5 µg/ml) durante una hora, con lo cual la mayoría de las células que entran en mitosis en ese lapso quedan detenidas en metafase y así se logra un número adecuado de ellas. Antes de realizar las preparaciones, se somete a las células a un “choque hipotónico” con CIK 0.0075M, con el objeto de que los cromosomas se separen entre sí para su mejor observación.

Los preparados se realizan utilizando un fijador para cromatina de las células (etanol 3 partes, ácido acético 1 parte) y luego se gotea la suspensión celular sobre un portaobjetos y se seca al aire. Estos preparados se pueden teñir con colorantes básicos el colorante de Giemsa, lo cual da una coloración homogénea de los cromosomas, o se pueden usar para cualquiera de los métodos de bandeado y también para el método HISYF.

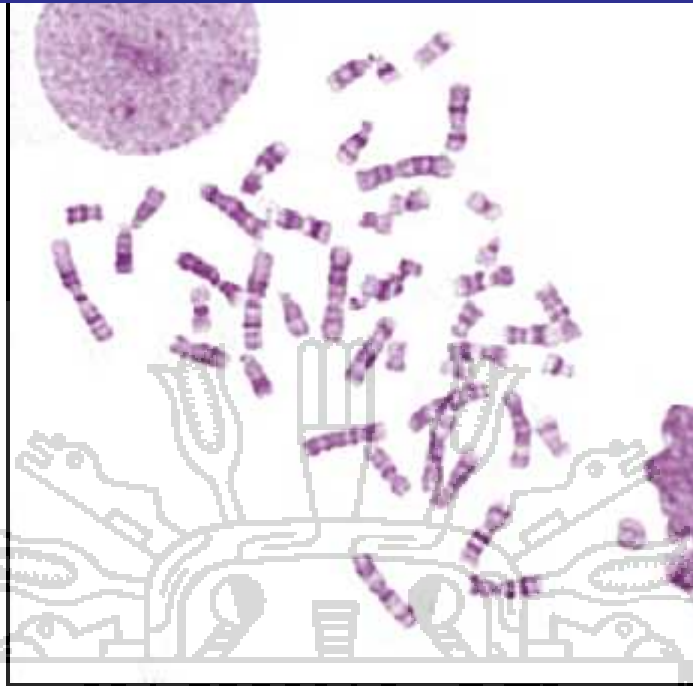


Figura 7. Cromosomas dispersos en linfocito

El objetivo de esta técnica de preparación es obtener el conjunto de todos los cromosomas humanos de la célula bien dispersados para que puedan ser contados y analizados sin superposiciones, conservando su morfología y dispuestos en un solo plano, de modo que en una única microfotografía se obtenga el total del conjunto cromosómico (cariotipo). Obviamente, la calidad de las preparaciones es vital para poder realizar el análisis del cariotipo. (8)



MATERIALES Y MÉTODOS

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

A. Ámbito de estudios ubicación en el tiempo y espacio

El estudio se llevo a cabo en el servicio de Genetica del hospital Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de recién nacidos atendidos entre enero 2011 y diciembre 2013.

B. Tipo de estudio

Se realizó un estudio tipo observacional descriptivo, retrospectivo de corte transversal .

C. Población y muestra

El universo de pacientes constó de 25, 393 recién nacidos registrados en el Sistema de Vigilancia Perinatal del HNERM, de los cuales 138 RN presentaron alguna alteración cromosómica. Adicionalmente hubo 51 recién nacidos referidos de otros Hospitales (con diagnóstico de cromosomopatía) para manejo de mayor complejidad, con lo que nuestra muestra constó de 189 recién nacidos con anomalías cromosómicas, detectada por estudio de cariotipo en el laboratorio de genética del HNERM.

D. Criterios de inclusión

- RN que hayan nacido en HNERM y que cuenten con cariotipo.
- RN que hayan sido transferidos al HNERM que presenten alguna cromosomopatía por cariotipo.

E. Criterios de exclusión

- RN que no cuenten con cariotipo

F. Operacionalización de variables

VARIABLES	ESCALA	INDICADOR	CATEGORIA
------------------	---------------	------------------	------------------



cromosomopatías	Cualitativo	Cariotipo	Alteraciones numericas - Poliploididias - Aneuploidias Alteraciones estructurales - Translocación - Deleciones - Duplicaciones - Inversiones - Cromosoma en anillo - Translocaciones - Inserción - Isocromosoma
Edad materna	Cuantitativo	años	20-50 años
Número de gestación	Cuantitativo	Numero de gestas	- Multigesta - Primigesta - Segundigesta
Abortos previos	Cualitativo	Abortos previos	Si No
Edad gestacional	Cuantitativo	Semanas	20-42sem
Procedencia	Cualitativo	Lugar de procedencia	- HNERM - Referencia
Peso al nacer	Cuantitativo	Gramos	- PEG - AEG - GEG
Malformaciones asociadas	Cualitativo	Malformaciones	- M. del SNC - M. cardiovasculares - M. gastrointestinales - M. genitourinarias - M. esqueléticas
Condición al alta	Cualitativo	Condición al alta	Vivo muerto

G. técnica y recolección de datos

- a) Se determinó que pacientes ingresan al estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.
- b) Se cumplió los requisitos para la aprobación del proyecto de tesis en la Oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del HNERM y se realizó la coordinación con el Jefe de División de Registros Médicos y Archivo de

Historias clínicas, que nos permitio acceder a las respectivas historias solicitadas, para su revisión.

- c) La información se obtuvo a través de la revisión meticulosa de las historias clínicas neonatales y revisión de la base de datos de cariotipo del servicio de Genética, en algunos casos donde no se pudo acceder a la misma, los datos se obtuvieron del Sistema de Vigilancia Perinatal del HNERM.
- d) La recolección de datos se hizo por medio de una ficha de recolección de datos detallada en el ANEXO 1.
- e) El estudio de cariotipo se realizó mediante técnica de citogenética.

H. técnica e instrumentos para procesar datos

- a) Toda la información recogida se incorporó dentro de una base de datos en el programa Exel 2013.
- a) Se utilizó estadística descriptiva de las distintas variables analizadas. La distribución de las variables cualitativas se representó según su frecuencia absoluta y porcentaje. Las variables cuantitativas se describieron mediante su media acompañada de la desviación estándar. El estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la chi-cuadrado. Para la determinación del tiempo de supervivencia se usó la curva de Kaplan-Meier. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS, versión 22.0



RESULTADOS

V. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, enero 2011 a diciembre 2013 ocurrieron 25 393 nacimientos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM); de ellos 25 086 fueron nacidos vivos y 307 mortinatos (mortinatalidad 1.2%).

Al revisar la base de datos del laboratorio de citogenética del HNERM, se identificaron 189 recién nacidos con alguna alteración cromosómica (tabla 3), de los cuales 138 (73%) nacieron en HNERM y el resto (51 pacientes) fueron transferidos de otros hospitales (tabla 4). Lo que corresponde a una prevalencia al nacimiento de 0,6% de alteraciones cromosómicas para los nacidos en el HNERM, observándose un 95,6%(n=132) de alteraciones numéricas y un 4,4% (n=6) de alteraciones estructurales (tabla 5).

Tabla 3. Número de Cromosomopatías por año en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Año	N	Porcentaje
2011	66	34,9
2012	54	28,6
2013	69	36,5
Total	189	100,0

Tabla 4. Procedencia de los recién nacidos con cromosomopatías en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Lugar de nacimiento	n	Porcentaje
HNERM	138	73,0
Referencia	51	27,0
Total	189	100,0

Tabla 5. Alteraciones cromosómicas en recién nacidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

HNERM	n	Porcentaje
Alteración numérica	132	95,6
Alteración Estructural	6	4,4
Total	138	100,0

La **figura 8** muestra la distribución por diagnósticos citogenéticos. El diagnóstico más frecuente fue el síndrome Down con 74,6%(n=141) seguido del síndrome de Edwards o trisomía 18 (13.23%) y el síndrome de Patau o trisomía 13 (5.82%).

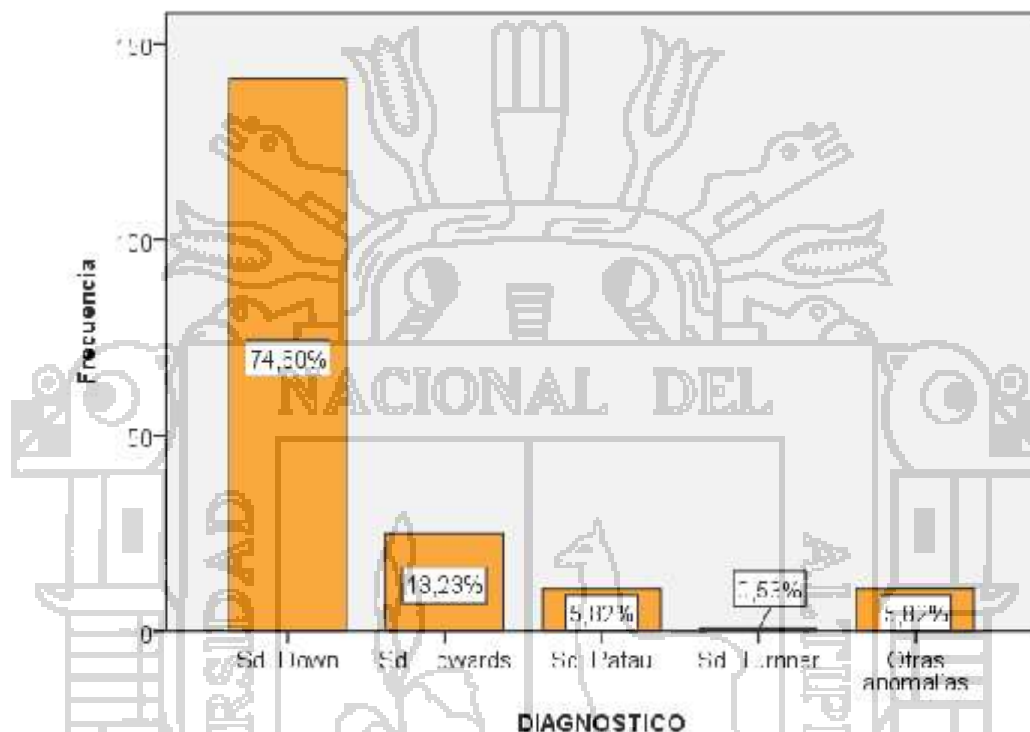


Figura 8. Distribución por diagnóstico citogenético.

De los 141 recién nacidos con Síndrome Down el 98,6% (n=139) corresponden a trisomía libre, el 0.7%(n=1) a trisomía por translocación 46,XY, der(14;21)(q10; q10), +21 y el 0.7%(n=1) correspondió a trisomía 21 en su forma mosaico. 46, XY/47XY, +21.Un caso de trisomía 21 libre estuvo asociada a una traslocación balanceada.

Tabla 6. Tipos de Síndrome Down

Síndrome Down	n	Porcentaje
---------------	---	------------

	47, XX, +21	74	
Trisomía Libre	47, XY, +21	64	98,6
	47,XX, t(7;13)(p14;q31) + 21	1	
Traslocación	46, XY, der(14;21)(q10;q10), +21	1	0,7
Mosaico	46, XY/47XY, +21	1	0,7

El segundo diagnóstico en frecuencia fue el Síndrome de Edwards o trisomía 18 con 13,2%(n=25), de los cuales un caso presentó adicionalmente inversión (16)(p13.3q13). El 5,8%(n=11) presentaron Síndrome de Patau o trisomía 13, de los cuales dos de ellas fueron trisomía por traslocación cuyos cariotipos fueron 46, XY, +13, der(13;13)(q10;q10) y 46, XY, +der(13;14)(q10;q10) respectivamente. Hubo un caso de trisomía 13 libre asociada a traslocación balanceada 47, XY, t(7,9)(p10,p10), +13.

Tabla 7. Tipo de síndrome de Edwards.

Síndrome Edwards	n	%	
47, XX, +18	16		
Trisomía Libre	47, XY, +18	8	100,0
	47, XY, + 18, inv(16)(p13.3q13)	1	

Tabla 8. Tipos de síndrome de Patau.

Síndrome Patau	n	%	
47, XX, +13	3		
Trisomía Libre	47, XY, +13	5	81.9
	47, XY, t(7,9)(p10,p10), +13.	1	
Traslocación	46, XY, +der(13;14)(q10;q10)	1	
	46, XY, +13, der(13;13)(q10;q10)	1	18.1

Un caso presentó síndrome de Turner o monosomía del cromosoma X (45, X) y otro presentó polisomía del cromosoma Y (XY/47XYY).

Tabla 9. Distribución de las cromosopatías por síndromes.

Diagnóstico	n	Porcentaje
Síndrome Down	141	74,6

Síndrome Edwards	25	13,2
Síndrome Patau	11	5,8
Síndrome Turner	1	0,5
Otras anomalías	11	5,8
Total	189	100,0

De los 141 casos de síndrome Down, ciento cinco nacieron en HNERM, de los 25 casos de síndrome de Edwards, diecisiete nacieron en el HNERM y de los 11 casos de síndrome de Patau, nueve nacieron en el HNERM. Siendo la tasa de frecuencia de 41,8 por 10,000 RN para la trisomía 21; 6,7 por 10,000 RN para la trisomía 18 y 3,5 por 10,000 para la trisomía 13. Osea 1/239 nacidos vivos presentan síndrome Down, 1/1475 nacidos vivos presentan Sd. de Edwards y 1/2787 nacidos vivos presentan Sd. de Patau.

El 5,32%(n=10) de recién nacidos presentaron anomalías estructurales no balanceadas, de los cuales sólo 6 nacieron en el HNERM, el resto (4 recién nacidos) fueron transferidos de otros hospitales para manejo de mayor complejidad. Dentro de estas anomalías estructurales se encontró un recién nacido con síndrome de wolf Hirschhorn 46, XX, del(4)(p15.2) (tabla 10)

**Tabla 10. Alteraciones estructurales en recién nacidos del Hospital Nacional
Edgardo Rebagliati Martins**

Cariotipo	n	%
46, XX, del(4)(p15.2)	1	0,5
46, XX, del(4)(q21.3q25)	1	0,5
46, XX, del(9)(p22)	1	0,5
46, XX, inv (19)(p13.11q13.41)	1	0,5
46, XX, inv(19)(p12q13.1)	1	0,5
46, XX, inv(9)(p11q22)	1	0,5
46, XY, add(16)(q24)	1	0,5
46, XY, del(2)(q13q14.3)	1	0,5

46, XY, del(21)(q21)	1	0,5
46, XY, inv(9)(p24q22)	1	0,5

De los 189 pacientes con alteraciones cromosómicas, el 51.9% (n=98) fueron de sexo femenino (Tabla 11). Observándose dicho predominio tanto para el síndrome Down como para el síndrome de Edwards. Hubo un predominio del sexo masculino para el síndrome de Patau (fig 3).

Tabla 11. Distribución por sexo del recién nacido

Sexo	n	%
Femenino	98	51,9
Masculino	91	48,1
Total	189	100,0

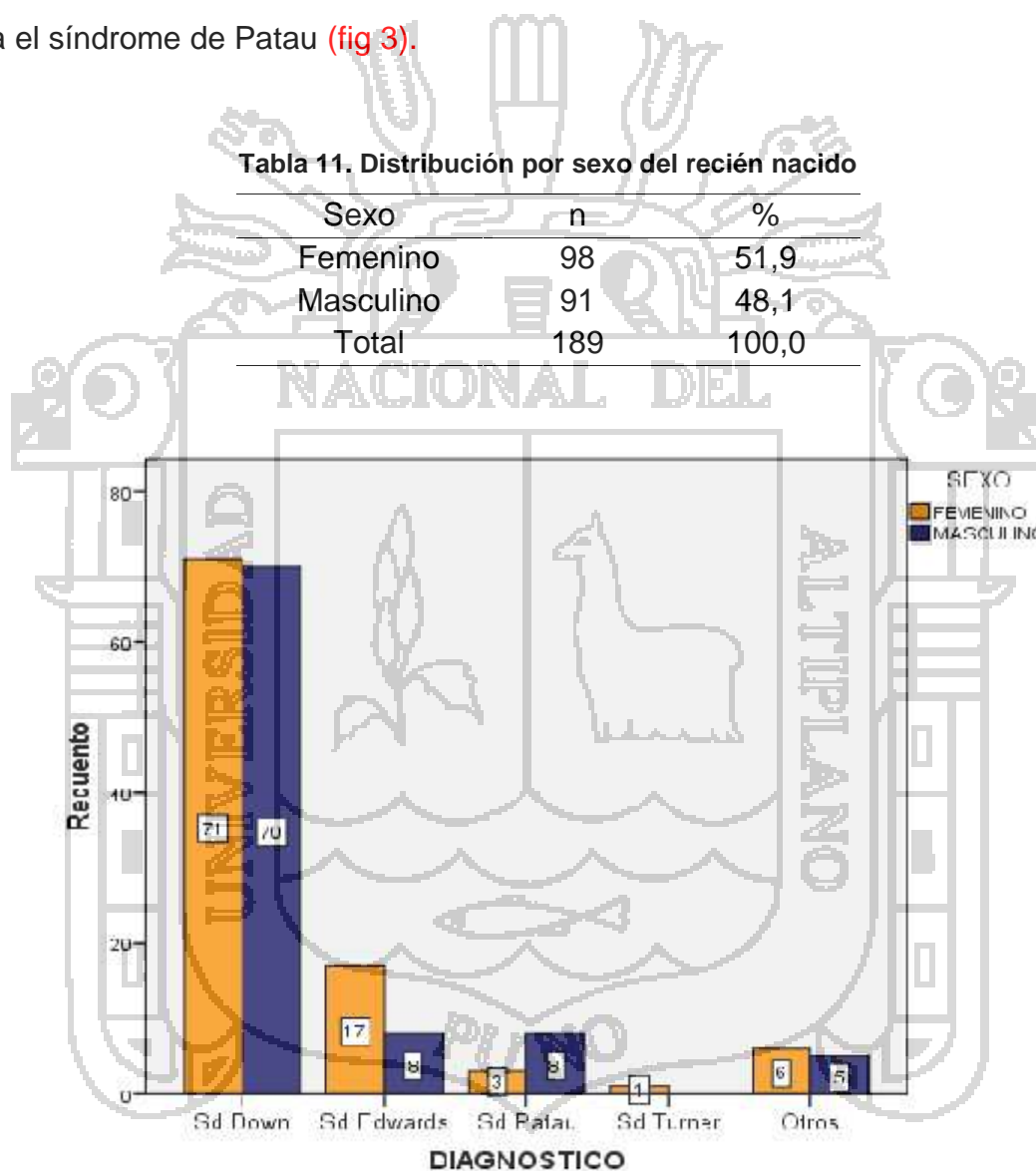


Figura 9. Distribución cromosomopatía según sexo del recién nacido

La media de la edad materna fue de 36,6 años [IC 95%: 35,6 -37,6]. Siendo la edad mínima de 20 años y la edad máxima de 47 años. La mayoría (65,6%) fue

producto de madres multigestas y solo el 17,5% fueron producto de primera gestación. El 16,9% fueron producto de segunda gestación. El 56,1% tuvo antecedentes de abortos previos.

El promedio de peso en los recién nacidos fue de 2730,2g habiendo diferencia estadísticamente significativa entre los recién nacidos con síndrome Down y las trisomía 18 y 13.

Se agrupó a los recién nacidos en tres categorías: adecuados (AEG), pequeños (PEG) y grandes para la edad gestacional (GEG). Encontrándose que la mayoría (62,5%) con síndrome Down eran AEG, mientras que la mayoría de recién nacidos con síndrome de Edwards y síndrome de Patau (87 y 80% respectivamente) fueron pequeños para la edad gestacional (PEG/RCIU) (χ^2 cuadrado, $p=0,000$)

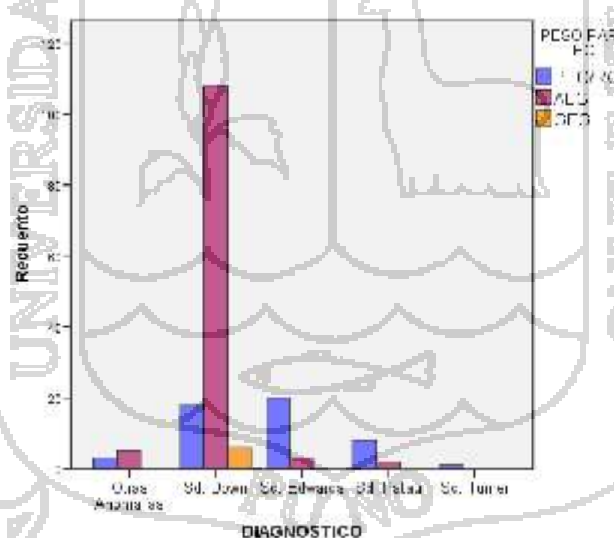


Figura 10. Distribución de cromosopatía según peso para la edad gestacional

El promedio de edad gestacional fue de 37,4 semanas con un rango entre 28 y 41 semanas.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa para las malformaciones del Sistema Nervioso Central (SNC) (χ^2 , 0,001) al comparar las trisomías 21,18 y 13.

No hubo diferencia estadísticamente significativa para las malformaciones cardiovasculares (CV), gastrointestinales (GI), genitourinarias (GU) y esqueléticas.

Tabla 12. Diferencias entre trisomías

	Síndrome Down	Sd. Edwards	Sd. Patau	Diferencia estadística
Edad materna	36,67	37,67	39,25	NS
IC 95%	35,51- 37,84	36,38-38,95	34,46-44,04	
Peso del RN	2976,79	1846,24	2177,20	S
IC 95%	2172,54- 3287,86	1614,99- 2077,49	1750,59- 2603,81	
Peso para la edad				
- PEG/ RCIU	13,6%	87,0%	80%	S
- AEG	62,5%	13%	20%	
- GEG	4,6%	0%	0%	
Edad gestacional	37,6	36,26	36	
IC 95%	37,66-38,00	34,89- 37,63	34,05-37,95	NS
Malformación SNC	0%	12,03%	18,2%	S
Malformación CV	68,8%	68,0%	54,5%	NS
Malformación GI	15,6%	20,0%	27,3%	NS
Malformación GU	14,2%	4,0%	9,1%	NS
Malformación Esquelética	5%	21,4%	14,3%	NS
Condición al alta				
- Vivo	92,9%	0%	0%	S
- Muerto	7,1%	100%	100%	

NS: No significativo; S: significativo

En la mayoría de los recién nacidos con alguna alteración cromosómica se encontró más de una malformación, siendo la cardiopatía congénita la más frecuente.

Tabla 13. Cardiopatías congénitas

Malformación	n	Porcentaje
Canal AV	1	0.53%
CIA	82	43.39%
CIV	39	20.63%
PCA	62	32.80%
COA	2	1.06%
FOP	8	4.23%

CCC	17	8.99%
T. FALLOT	3	1.59%
Estenosis Pulmonar	4	2.12%
Estenosis Tricuspeida	1	0.53%
Insuficiencia Tricuspeida	5	2.65%
Acabalgamiento de la Aorta	1	0.53%
Dextrocardia	1	0.53%
Hipoplasia de arco Aórtico	1	0.53%
E. Ebstein	1	0.53%

Tabla 14. Malformaciones gastrointestinales

Malformación	n	Porcentaje
MAR	10	5.29%
Estenosis duodenal	1	0.53%
Atresia duodenal	7	3.70%
Atresia esofágica	6	3.17%
Onfalocele	1	0.53%
Atresia Ileal	1	0.53%
Hernia diafragmática	3	1.59%
Hernia umbilical	3	1.59%
Páncreas anular	3	1.59%
Fisura labiopalatina	5	2.65%

Tabla 15. Malformaciones genitourinarias

Malformación	n	Porcentaje
Ectasia renal	6	3.17%
Criptorquidia	5	2.65%
Hidronefrosis	4	2.12%
Sd. Potter	2	1.06%
Poliquistosis renal	2	1.06%
Fimosis	1	0.53%
Hipospadias	1	0.53%

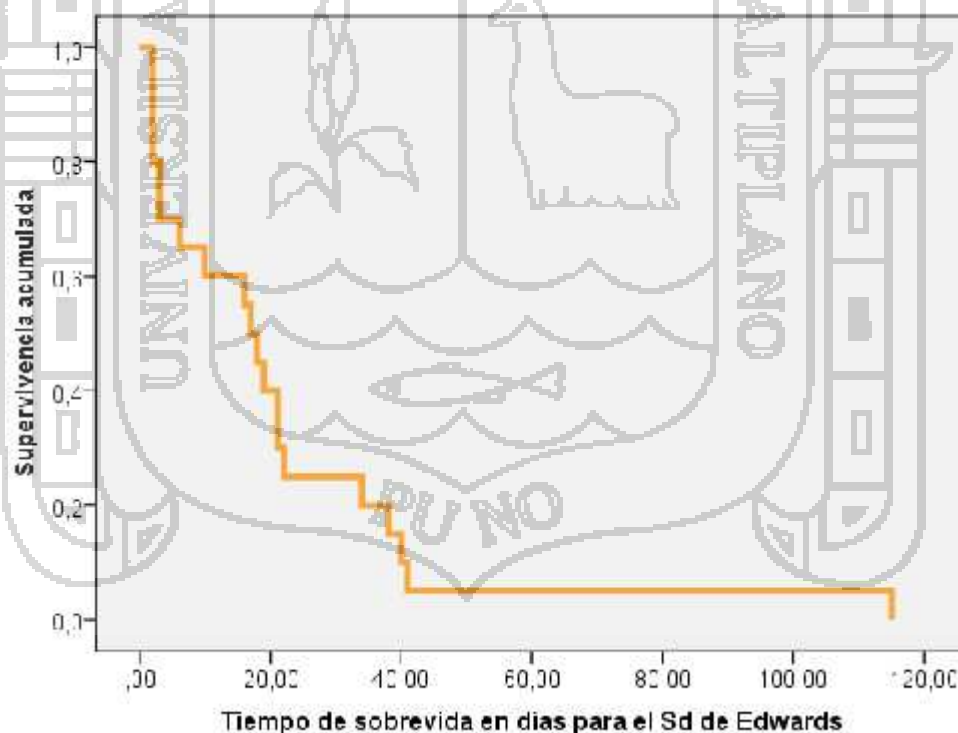
Tabla 16. Malformaciones del SNC

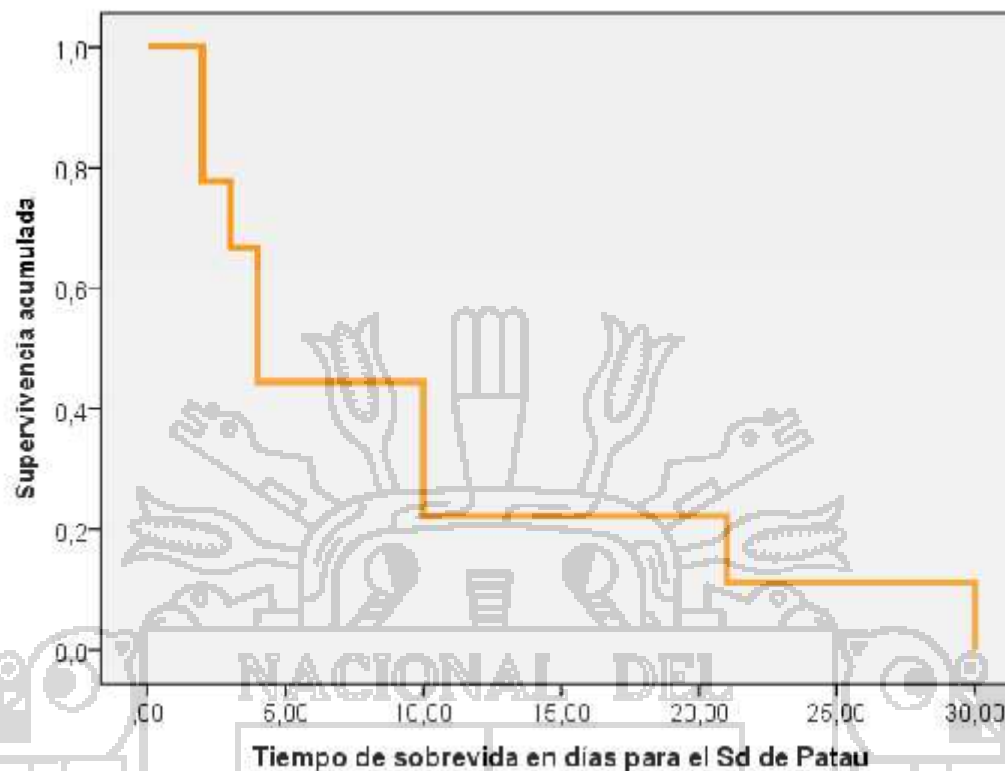
Malformación	n	Porcentaje
Sordera neuro sensorial	2	1.06%
Hidrocefalia	2	1.06%
Dilatación de ventrículo	2	1.06%
Malformación cerebral	2	1.06%
Agenesia de cuerpo calloso	2	1.06%
Quiste de plexo coroideo	1	0.53%

Tabla 17. Malformaciones musculo-esqueleticas

Malformación	n	Porcentaje
Clinodactilia	15	7.94%
Polidactilia	6	3.17%
Displasia de caderas	4	2.12%
Pie bot	2	1.06%
Diastasis rectos	1	0.53%
Agnesia de cúbito y radio	1	0.53%
Sindactilia	1	0.53%

De los 25 recién nacidos con síndrome de Edwards o trisomía 18 la mediana de supervivencia fue de 17 días (95 % intervalo de confianza [IC] : 12,6-21,3) y para los 11 recién nacidos con síndrome de Patau la mediana de supervivencia fue de 4 días (95% intervalo de confianza [IC] : 2,5-5,4), datos que fueron representados en la curva de supervivencia de Kaplan- Meier.





Se evidencio que los recién nacidos con síndrome de Edwards de sexo femenino sobrevivieron más tiempo que los del sexo masculino con una mediana de supervivencia de 19 para el sexo femenino y 3 para el masculino. Lo mismo sucedió con los recién nacidos con síndrome de Patau, las de sexo femenino sobrevivieron más tiempo que los del sexo masculino con una mediana de supervivencia de 10 para el sexo femenino y 4 para el masculino.

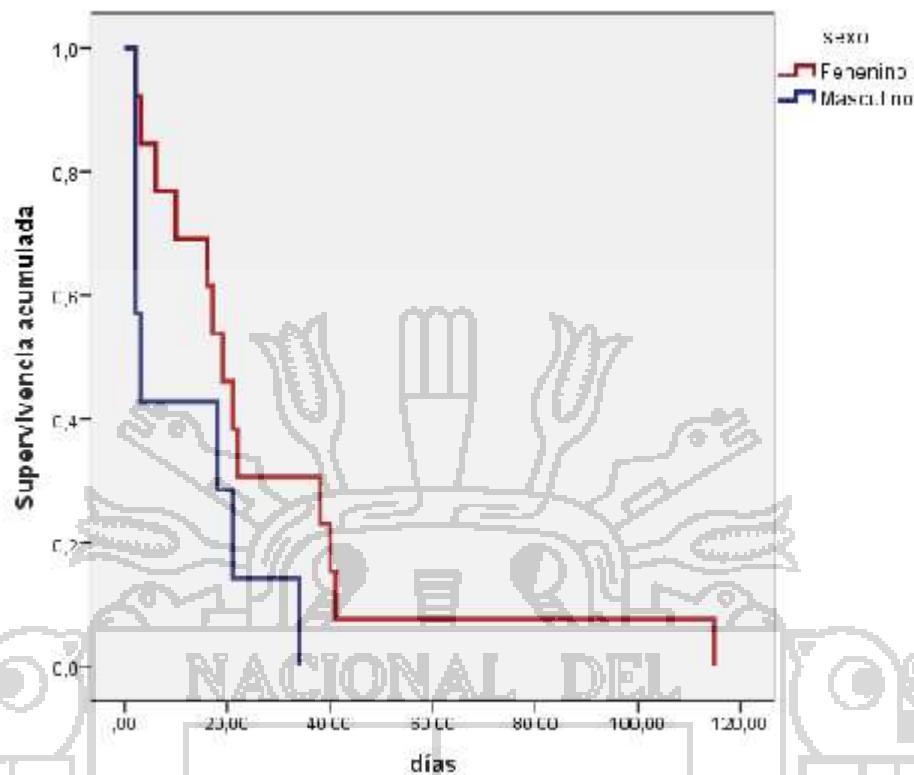


Figura 11. Curva de supervivencia del Sd de Edwards en relación al sexo

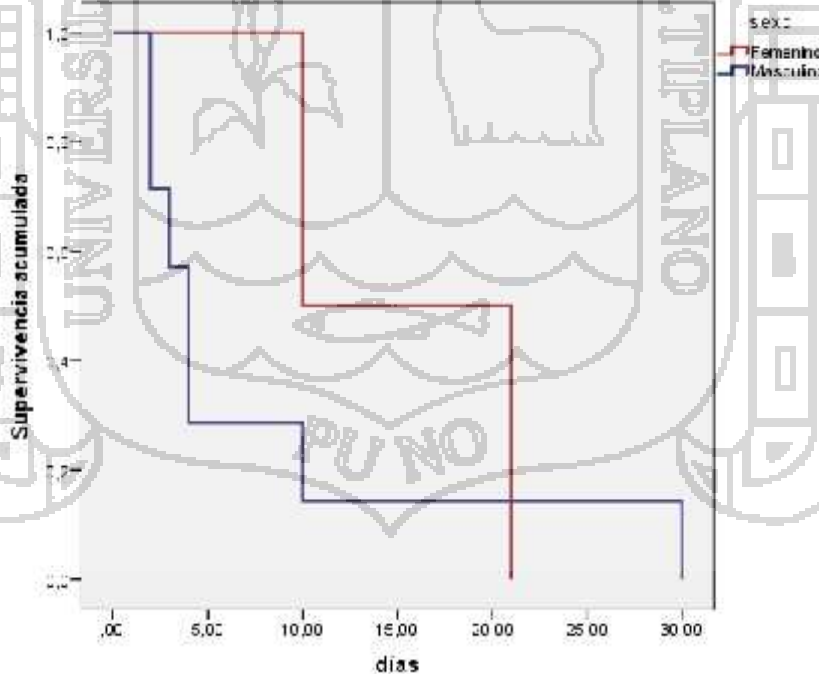


Figura 12. Curva de supervivencia de Sd de Patau en relación al sexo



DISCUSION

VI. DISCUSION

Es difícil comparar las frecuencias encontradas de anomalías cromosómicas en RN en el HNERM, con otros hospitales del Perú y de otros países, ya que es variable y restringido el acceso al estudio citogenético, además que no existen reportes previos sobre la prevalencia de anomalías cromosómicas en el Perú.

Las cifras que da la literatura médica de frecuencia de alteraciones cromosómicas al nacimiento varían entre 0,6 y 1,8% de los nacidos vivos. Esta detección es posible cuando se estudian todos los RN. La frecuencia encontrada en este estudio fue de 0.6%.

La prevalencia real de alteraciones cromosómicas en esta muestra no está fielmente representada ya que las alteraciones estructurales balanceadas y aneuploidias de cromosomas sexuales sin repercusión fenotípica no pudieron ser sospechadas y ellas al menos podrían duplicar la frecuencia encontrada.

De las alteraciones cromosómicas encontradas en los recién nacidos en el HNERM, el 95,6% son numéricas y el 4,4% son estructurales.

Las tasas por diagnósticos encontradas en esta revisión fueron muchísimo mayor que las encontradas por Julio Nazar 2003 y Centeno Malfaz 2001, siendo 41,8 por 10.000 contra 17,77 - 22,87 por 10,000 para el síndrome Down; 6,7 por 10.000 contra 1,8 - 4,0 por 10.000 para el síndrome de Edwards y 3,5 por 10.000 contra 0,6 - 1,2 por 10.000 para el síndrome de Patau. Esto podría ser porque la interrupción del embarazo cuando se detecta precozmente la cromosomopatía no está legalizada así como en otros países y además porque el Hospital Rebagliati es un hospital referencial.

Dentro de las alteraciones cromosómicas, la frecuencia fue la siguiente: Síndrome Down: 74,6%; síndrome de Edward, 13,23 %; síndrome de Patau, 5,8 %; síndrome de Turner 0,5%, Polisomía del cromosoma Y 0,5%, Centeno Malfaz en el 2001 encontró frecuencias relativas de 77% para síndrome Down; 7,8% para síndrome de Edwards; 2,6% par síndrome de Patau; 3,9% síndrome de Turner, 2,6% síndrome triple X, y síndrome de Klinefelter, tetraploidía y trisomía, 1,3% cada una de ellas.(15)

Se observaron 141 casos de síndrome Down, siendo la mayoría de las alteraciones detectadas, esto y la proporción entre trisomía 21 libre total (98,6%), trisomía 21 por traslocación (0.7%) y en mosaico (0.7%). es comparable a otros estudios realizados en población general (2, 19,35).

Aunque la trisomía 21 es fácilmente reconocible por el médico tratante, es muy importante hacer el estudio cromosómico a todos los recién nacidos con el fenotipo

sospechoso de este síndrome, principalmente porque esto permite confirmar la presencia de la alteración cromosómica y detecta aquellos casos potencialmente heredables, situación en la que se hace necesario estudiar a los progenitores.

Un hecho conocido es la influencia de la edad materna (1,2,4) avanzada en la etiología de estas afecciones. En nuestros casos el promedio de la edad materna fue de 36,6 años, con un rango entre 23 a 47 años. El mecanismo responsable de este efecto parece estar relacionado con el riesgo aumentado de no disyunción con la edad materna (4)

Otro Hallazgo importante fue que la mayoría con Síndrome Down (62,5%) fueron adecuados para la edad gestacional, mientras que la mayoría de recién nacidos con síndrome de Edwards y síndrome de Patau (87 y 80% respectivamente) fueron pequeños para la edad gestacional es decir que presentaron una restricción de crecimiento intrauterino (PEG/RCIU) (χ^2 cuadrado, $p=0,000$).

En lo referente al síndrome Down, se encuentra un predominio del sexo femenino (50,3%), contrariamente a lo descrito en la literatura (16,17).

La mediana de supervivencia para la trisomía 18 fue de 17 días y para la trisomía 13 de 4 días, para la trisomía 18 nuestro resultado fue mayor que los encontrados por Brewer et al (6días) y Rasumussen (14,5 días), sin embargo para la trisomía 13 fue similar al reportado por Wyllie et al (4 días) y por Goldstein y Nielsen (2,5 días). (37,38).

En nuestro estudio todos los RN con trisomía 18 y 13 murieron antes de los tres meses de vida; para la trisomía 18, la supervivencia mayor fue de 115 días y para la trisomía 13 fue de 30 días, valor menor que los reportados por otros autores (de 1 año) (2,19,20,21). Los que podrían sobrevivir y están reportados en la literatura

son mosaicos que incluso se ha visto que sobrevivieron hasta 15 años gracias a un buen tratamiento rehabilitador y manejo multidisciplinario (33). Sin embargo este tipo de patología no se vio en nuestro estudio. La trisomía pura es incompatible con la vida por las malformaciones complejas asociadas.

En el caso de trisomía 18; 35% falleció en la primera semana, y 75% el 1er mes, pero el 100% antes de los 3 meses. Para la trisomía 13, 66% falleció en la 1ra semana y el 100% en el primer mes. Dicha mortalidad está asociada a las malformaciones presentes.

Nuestro estudio sugiere que las mujeres con trisomía 18 y 13 sobreviven más tiempo que los hombres, que también se ha observado en otros estudios como el de Embleton , 1996 ; Rasmussen , 2003 .

La elevada frecuencia de malformaciones congénitas cardiovasculares halladas en este estudio coincide con lo reportado en la literatura médica (22,23), incluso algunos autores plantean que estas cardiopatías son más frecuentes en pacientes con anomalías cromosómicas que en la población general(24). Hay quienes señalan la posibilidad de que algunas de las malformaciones, fundamentalmente las del septum, sean consecuencia de alteraciones en los cromosomas, y que éstas se heredan con carácter autosómico recesivo (25).

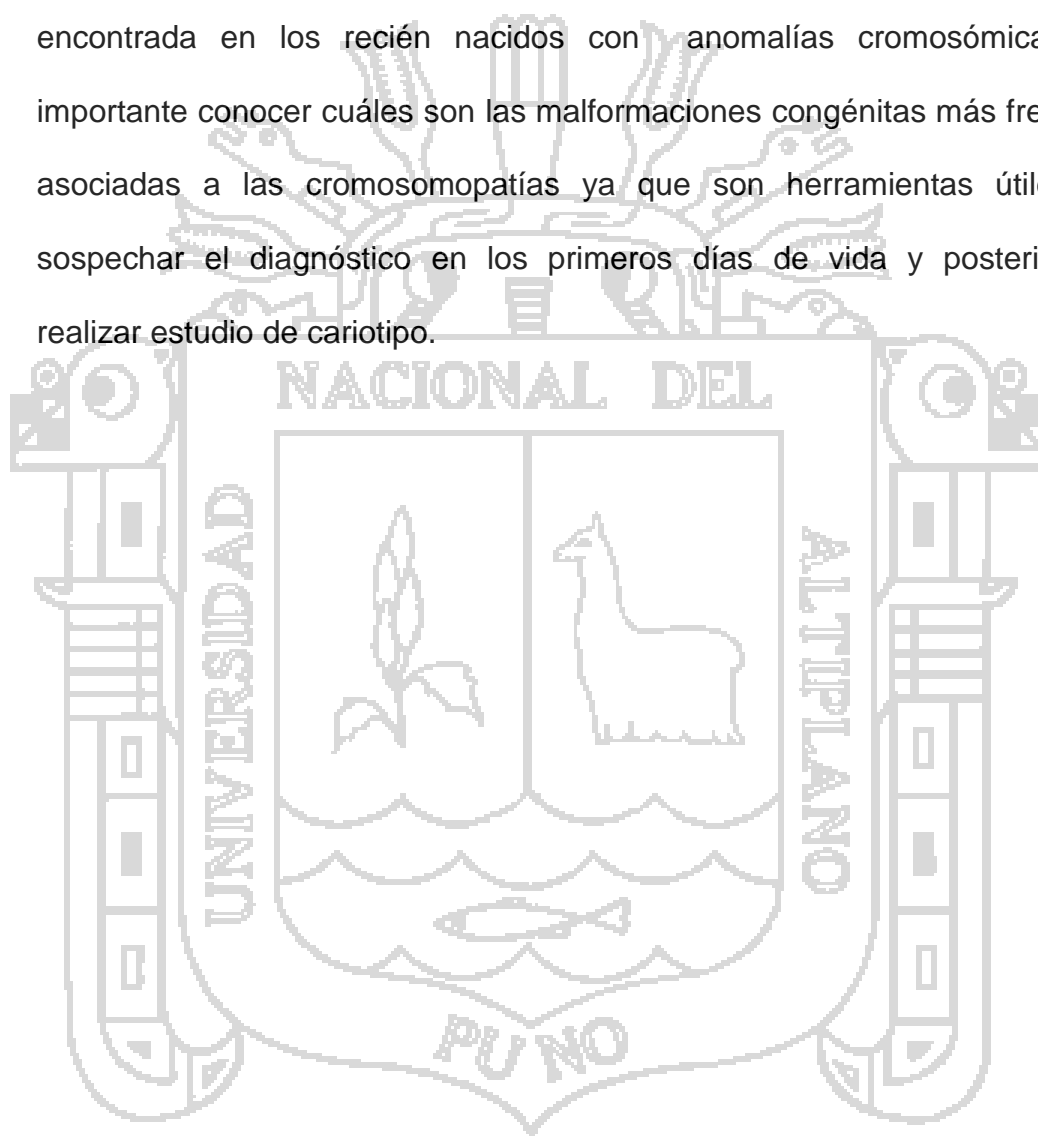


CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

VII. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Existe una prevalencia del 0.6% de alteraciones cromosómicas en los recién nacidos del HNERM, lo que enfatiza la necesidad de obtener cariotipo en recién nacidos malformados con el fin de apoyar a la madre, a la familia y proporcionar un asesoramiento correcto a los pacientes, ayudándolos a enfrentar el nacimiento de un hijo afecto.
- Existe una alta tasa de frecuencia de síndrome Down, síndrome de Edward y síndrome de Patau en los recién nacidos del HNERM. Es importante realizar el estudio de cariotipo e identificar qué tipo de alteración cromosómica presentan ya que de esto depende el pronóstico del recién nacido.

- Todos los recién nacidos con trisomía 13 fallecieron antes del mes y los con trisomía 18 fallecieron antes de los 3 meses. La trisomía pura es incompatible con la vida por las malformaciones complejas que conlleva.
- La cardiopatía congénita es la malformación congénita más frecuente encontrada en los recién nacidos con anomalías cromosómicas. Es importante conocer cuáles son las malformaciones congénitas más frecuentes asociadas a las cromosopatías ya que son herramientas útiles para sospechar el diagnóstico en los primeros días de vida y posteriormente realizar estudio de cariotipo.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huret JL, Dallaire L . Enfermedades Cromosómicas - Indicaciones de Carioti. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. September 2002 .
2. Julio Nazer H. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Clínico de la Universidad de Chile. Período 1990-2001 Hospital Rev. méd. Chile v.131 n.6 Santiago jun. 2003
3. Delia Aiassa. Prevalencia de anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la ciudad de Rio Cuarto.servicio de Dx Genético. 2010
4. Rasmussen SA, Wong LY, Yang Q, May KM, Friedman JM. Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. Pediatrics. 2003 Apr;111(4 Pt 1):777-84.
5. Trevisan P, Zen TD, Anormalidades cromossômicas entre pacientes com cardiopatia congênita, Arq. Bras. Cardiol., ahead of print Epub Oct 22, 2013
6. Simons A, Shaffer LG, Hastings RJ. Cytogenetic Nomenclature: Changes in the ISCN 2013 Compared to the 2009 Edition. Cytogenet Genome Res. 2013 Jun 28.

7. Wolstenholme J. An introduction to human chromosomes and their analysis. En: Rooney DE, Czepulkowski BH, editors. Human Cytogenetics. A practical approach. 1992.Vol. I. Constitutional analysis.
8. Solari, Genética Humana fundamentos y aplicaciones en Medicina, 4ta ed 2011
9. Arroyo Carrera, Clasificación de las alteraciones genéticas. *Pediatr Integral* 2006;X(8):543-554.
10. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangement and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: Clinical significance and distribution of break points. *J Med Genet.* 1999 April; 36(4): 271–278.
11. Villa A, Rodríguez Martínez L. Portadores de alteraciones cromosómicas balanceadas con fenotipo anómalo. *Anales de Pediatría* Vol. 61. Núm. 03. Septiembre 2004
12. Micic M, Micic S, Diklić V. Chromosomal constitution of infertile men. *Clin Genet* 1984;25:33-6.
13. Moreno García M, Barreiro E. Impronta genómica. *An Esp Pediatr* 1998;48:567-574.
14. Gravholt CH, Friedrich U. Molecular cytogenetic study of supernumerary marker chromosomes in an unselected group of children. *Am J Med Genet.* 1995 Mar 13;56(1):106-11.
15. Centeno Malfaz, Al Beltrán Pérez. Cromosomopatías en recién nacidos malformados. *Rev. Anales de Pediatría.* Vol. 54. Núm. 06. Junio 2001
16. Friedrich U, Nielsen J. Chromosome studies in 5049 consecutive newborn children. *Clin Genet.* 1973;4(4):333-43.
17. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14069 newborn infants. *Clin Genet.* 1975 Oct;8(4):223-43.
18. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet.* 1998;41(1):44-51.
19. Embleton ND, Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 18. *Arch Dis Child* 1996;75:F38-F41.
20. Lin H-Y, Lin S-P, Chen Y-J, Hung H-Y, Kao H-A, Hsu C-H, Chen M-R, Chang J-H, Ho C-S, Huang F-Y, Shyur S-D, Lin D-S, Lee H-C. 2006. Clinical

- characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988–2004. *Am J Med Genet Part A* 140A:945–951.
21. Niedrist D, Riegel M, Achermann J, Schinzel A. 2006. Survival with trisomy 18—Data from Switzerland. *Am J Med Genet Part A* 140A:952–959.
22. Howard PJ, Porteus M. Deletion of chromosome 1p: a short review. *Clin Genet* 1990;37(2):127-31
23. FONSECA HERNANDEZ, Mercedes; PINA COBAS, Bertha y ACEVEDO FONSECA, Raúl. Cardiopatías congénitas asociadas a cromosopatías. *Rev Cubana Pediatr*. 1997, vol.69, n.2
24. Ferencz C. Congenital cardiovascular malformation associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989;114(1):79-86
25. Nordenberg DF. Atrial septal defect, ventricular septal defect and coarctation of the aorta in sibs: an autosomal recessive disorder? *Am J Med Genet* 1989;32(2):182-3
26. Hulten MA, Patel SD et al. On the paternal origin of trisomy 21 Down. *Mol Cytogenetics* 2010; 3:4-8
27. Goc B, Walencka Z, et al. Trisomy 18 in neonates: prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcomes. *J Appl Genet* 2006;47:165-170.
28. Pérez Aytés A, Trisomía 18 (síndrome de Edwards). *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:96-100.
29. Baty BJ, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: I. Growth, physical assessment, medical histories, survival, and recurrence risk. *Am J Med Genet*. 1994;49:175-88.
30. Brewer CM, Holloway SH, Stone DH, Carothers AD, FitzPatrick DR. Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet*. 2002;39:54.
31. Morosini P, Verdura C, Paolillo F, Fornari M, Argentiero ML, Belloni C. La trisomia 18 (síndrome di Edwards): considerazioni su due casi. *Pediatr Med Chir*. 1992;14:75-7
32. Torres MC, Marugán JM, Rodríguez LM. Supervivencia de 14 años en un paciente con síndrome de Edwards. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63:457-68.



33. Simón-Bautista D, Melián-Suárez A, Santana-Casiano I, Martín-Del Rosario F, de la Peña-Naranjo E. Tratamiento rehabilitador del paciente con Síndrome de Edwards de larga supervivencia. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(3):301-15.

34. Ribate Molina MP, Pié Juste J, Puisac Uriel B, Tisomía 13 (síndrome de Patau). *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:91-95.

35. Santos M, Morizon G: Síndrome de Down. *Pediatría al día* 1999; *Pediatría al día*. 15: 29-33.

36. Brewer CM, Holloway SH, Stone DH, Carothers AD, FitzPatrick DR.. Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet*. 2002 Sep;39(9):e54.

37. Wyllie JP, Wright MJ, Burn J, Hunter S. Natural history of trisomy 13. *Arch Dis Child* 1994;71:343-5

38. Goldstein H, Nielsen KG. Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. *Clin Genet* 1988;34:366-72.

IX. ANEXOS I

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS


Nombre:			
Fecha de nacimiento: ____ / ____ / ____			
Precedencia: aquí			
Sexo: Femenino Masculino Intersexo			
CROMOSOMOPATÍAS:			
Alteraciones numéricas		Alteraciones estructurales	
Poliploidías	Aneuploidías:	Translocación	en
Triploidias	Trisomía 13	Deleción	
Tetraploidias	Trisomía 18	Duplicación	
	Trisomía 21	Inversión	
	Monosomía X	Cromosoma anillo	
	Cromosoma marcador	Inserción	
	Otro: _____	Isocromosoma	Otro: _____
FACTORES DE RIESGO			
Maternos : - Edad materna : _____ - Número de gestación : _____ - Número de abortos previos : _____ - Edad gestacional : _____ - Exposición a fármacos : _____ - Infecciones : _____		RN - Peso : _____gr - Talla: _____cm - PC : _____cm Peso para la edad: PEG/RCIU AEG	



				GEG
MALFORMACIONES ASOCIADAS				
SNC: hidrocefalia agenesia del CC otros: _____ _____	CV: CIA CIV PCA OTROS: _____ _____	GI Gastrosquisis Onfalocele MAR Atresia duodenal Hernia Diaf. Otros: _____	GU R. poliquístico Ectasia renal Otros: _____ _____	ESQUELETICO Mano trisómica Polidactilia Talón en mecedora Otros: _____
<p>CONDICIÓN AL ALTA Vivo Muerto: N° de días que vivió: _____ Días Fecha de alta o fallecimiento: ____ / ____ / ____</p>				



ANEXO II: RESOLUCION DE APROBACION PARA LA EJECUCION DEL TRABAJO DE INVESTIGACION "PREVALENCIA DE ANOMALIAS CROMOSOMICAS EN RECIEN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS"




PERU

Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo

Seguridad Social - EsSalud

Red Asistencial Rebagliati



EsSalud
Seguridad Social para todos

"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

RESOLUCION DE GERENCIA DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI N° 1462-GRAR-ESSALUD-2013

Lima, **12 0 DIC 2013**

VISTA:

La Carta N°4769-OCH-RAR-EsSalud-2013, mediante la cual se solicita a la Gerencia General de la Red Asistencial Rebagliati la aprobación y autorización para la ejecución del Proyecto de Investigación titulado: **"PREVALENCIA DE ANOMALÍA CROMOSÓMICA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS"**, aprobado por el Comité de Investigación;

CONSIDERANDO:

Que, la Oficina de Capacitación Investigación y Docencia de la Red Asistencial Rebagliati ha procedido a evaluar la pertinencia del Proyecto de Investigación, titulado: **"PREVALENCIA DE ANOMALÍA CROMOSÓMICA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS"**, presentado por la Interna de Medicina Megui Marilía Mansilla Gallegos, como Investigador Principal, en razón al cual ha sido **APROBADO** por el Comité de Investigación;

Que de conformidad con el numeral 1.2 del artículo 1° de la Ley N°27056, Ley de la Creación del Seguro Social, EsSalud tiene la finalidad de dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud;

Que, el literal d) del artículo 15° de la ley en mención, establece que toda persona usuaria de los servicios de salud, tiene derecho a no ser objeto de experimentación para la aplicación de medicamentos y tratamientos sin ser debidamente informada sobre las condiciones experimentales de éstos, de los riesgos que corre sin que medie previamente su consentimiento escrito o el de la persona llamada legalmente a darlo, si correspondiere o si estuviere impedida de hacerlo;

Que, con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 546-PE-EsSalud-2011 del 22 de julio del 2011, se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati y con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 341-PE-ESSALUD-2012, del 30 de marzo del 2012, se aprueba la modificación de la Estructura Orgánica de la Red Asistencial Rebagliati y la Micro Estructura Orgánica del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins";

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI
ESSALUD

12 DIC 2013

ROMULO POR TOCARRERO MESA
Fidatario Titular
Res. N° 1212-GRAR-ESSALUD 2012

www.essalud.gob.pe

Av. Rebagliati 490
Jesús María
Lima 11, Perú
T. 265-4901 / 265-4904



PERU

Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud

Red Asistencial Rebagliati



EsSalud
Seguridad Social para todos

"Año de la Inversión para el Desarrollo Rural y la Seguridad Alimentaria"

RESOLUCION DE GERENCIA DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI N° 1467-GRAR-ESSALUD-2013

Que de conformidad con los incisos i) y j) del artículo 7°. Capítulo I, Unidad Orgánica de la Dirección, del Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati, establece que la Gerencia Asistencial, tiene entre otras funciones la de conducir y gestionar la implementación y desarrollo de las actividades del Sistema de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente. Cautelar que las Guías de Práctica Clínica, Protocolos, Manuales, Guías de Procedimientos y demás instrumentos de gestión estén actualizadas para su operatividad asistencial y administrativa, así como aprobar, autorizar, determinar los diversos procesos de responsabilidad de la Red Asistencial, según correspondan, y establecer los mecanismos de información, control, medición, evaluación que correspondan;

Que, con Resolución de Gerencia N° 757-GG-ESSALUD-2009, se aprueba la Directiva N° 009-GG-ESSALUD-2009, Directiva de los Comités de Ética en Investigación de los Centros Asistenciales del Seguro Social de Salud - EsSalud;

Que, la Oficina de Capacitación Investigación y Docencia, de la Red Asistencial Rebagliati tiene como función de organizar, promover y evaluar el desarrollo de proyectos de investigación sobre los avances científicos-técnicos, de acuerdo a normatividad institucional vigente;

Que, con Resolución de Gerencia de la Red Asistencial Rebagliati N° 339-GRAR-EsSalud-2013, se reestructura el Comité de Investigación de la Red Asistencial Rebagliati, que tiene como función la de evaluar y aprobar los aspectos técnicos de los proyectos de investigación, de acuerdo a las prioridades sanitarias y objetivos estratégicos institucionales; así como establecer pautas para su autorización facilitando la investigación científica, orientada a mejorar las condiciones de salud de la población asegurada;

Que, con Resolución de Gerencia de la Red Asistencial N° 703-GRAR-ESSALUD-2011, modifica los integrantes del Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para el periodo 2011-2013, que tiene como función principal de evaluar los aspectos éticos, científicos-técnicos del proyecto, auditar la ejecución del estudio clínico según protocolo aprobado y hacer seguimiento y evaluación del desarrollo de las investigaciones con seres humanos a nivel nacional;

SE RESUELVE:

1° **APROBAR Y AUTORIZAR**, la Ejecución del Proyecto de Investigación titulado: "PREVALENCIA DE ANOMALIA CROMOSÓMICA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS", presentado por la Interna de Medicina Megui Marilía Mansilla Gallegos, como Investigador Principal.

REGISTRESE Y COMUNIQUESE

ESSALUD
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI - HNERM
Dr. Juan Vargas Díaz
Carp. 4709
Gerente (R) (H)

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI
ESSALUD

ROMULO POYOCARRERO MESIAS
Fubari (R) (H)
Res. N° 1212-GRAR-ESSALUD 2012

C.c: Gerencia General, Oficina de Capacitación, Investigador Principal y Archivo
NIT: 832-2013-1959

Av. Rebagliati 490
Jesús María
Lima 11, Perú
T. 265-4901 / 265-4904

www.essalud.gob.pe