

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
ESCUELA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA



TESIS

**CITOGENÉTICA DE PACIENTES CON FENOTIPO "SÍNDROME
DOWN" DIAGNOSTICADOS EN LA ESPECIALIDAD DE GENÉTICA
DEL HOSPITAL REGIONAL CUSCO**

PRESENTADA POR:

Bach. ROSEMEY MOLLAPAZA HUILLCA

PARA OPTAR AL TÍTULO

PROFESIONAL DE BIÓLOGO

ASESOR:

M. Sc. JORGE ACURIO SAAVEDRA

COASESOR:

Dr. EDWARD OCHOA VALLE

CUSCO – PERU

2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, Asesor del trabajo de investigación/tesistitulada: Citogenética de
Pacientes con Fenotipo "Síndrome Down" diagnosticados en
la especialidad de genética del Hospital Regional Cusco

Presentado por: Rosemey Mollapaza Huilca DNI N° 48979574

presentado por: DNI N°:

Para optar el título profesional/grado académico de Biólogo

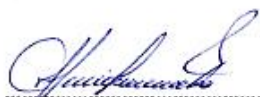
Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 02 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del **Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC** y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 3%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	☒
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	☐
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	☐

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto las primeras páginas del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 27 de Mayo de 2025.....



Firma

Post firma Jorge Acuña Saavedra

Nro. de DNI 73983840

ORCID del Asesor 0000-0001-9184-1662

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid: 2f259:461456343 ✓

Rosemey Mollapaza Huilca

CITOGENETICA DE PACIENTES CON SINDROME DOWN.pdf

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

tm:oid::27259:461456343

Fecha de entrega

22 may 2025, 12:44 p.m. GMT-5

Fecha de descarga

22 may 2025, 1:16 p.m. GMT-5

Nombre de archivo

CITOGENETICA DE PACIENTES CON SINDROME DOWN.pdf

Tamaño de archivo

4.3 MB

110 Páginas

18.199 Palabras

101.723 Caracteres

3% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

- ▶ Bibliography
- ▶ Quoted Text
- ▶ Cited Text
- ▶ Small Matches (less than 8 words)

Exclusions

- ▶ 194 Excluded Matches

Top Sources

- 2%  Internet sources
- 0%  Publications
- 2%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

1 Integrity Flag for Review

-  **Replaced Characters**
110 suspect characters on 17 pages
Letters are swapped with similar characters from another alphabet.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.

AGRADECIMIENTO

Mi primer agradecimiento a Dios que es mi Padre celestial por darme la oportunidad de desarrollar esta carrera profesional y poder concluirla con esta tesis, agradecer por su amor y gracia y que siempre estuvo conmigo cada día.

A mis padres y hermanos que me apoyaron y alentaron durante toda la carrera profesional a seguir adelante.

A mis asesores, al M. Sc. Jorge Acurio y Dr. Edward Ochoa por su apoyo en todo el proceso de este proyecto, la paciencia, dirección y las correcciones necesarias a lo largo de esta investigación, mencionando la colaboración en esta investigación a la Blga. Olga Cjuno por todo su apoyo.

A mis amigos Hesi! Manuela y Rubens por la amistad y la colaboración, por los momentos de alegría y trabajo y quedan los recuerdos inolvidables junto a ustedes.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE FIGURA	5
RESUMEN	7
INTRODUCCIÓN	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL:	14
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	14
HIPOTESIS	15
CAPITULO I: MARCO TEORICO	16
1.1. Antecedentes	16
1.1.1. Antecedentes internacionales	16
1.1.2. Antecedentes nacionales.....	19
1.1.3. Antecedentes locales.....	21
1.2. Generalidades	21
1.2.1. Cromosomas humanos	21
1.2.2. Estructura del cromosoma 21	25
1.2.3. Alteraciones cromosómicas.....	29
1.3. Reseña histórica del Síndrome Down.....	33
1.4. Concepto	34
1.5. Etiología.....	34
1.5.1. Trisomía 21, por falta de disyunción meiótica o trisomía 21 libre (Q90.0).	344
1.5.2. Trisomía 21, por mosaicismo (Q90.1).....	36
1.5.3. Trisomía 21, por translocación (Q90.2)	388

1.5.4. Isocromosoma del brazo largo del par 21 (Q90.9).....	400
1.5.5. Trisomía 21 parcial de la región 21q22.3 (Q90.9).....	411
1.6. Epidemiología.....	411
1.7. Características clínicas.....	433
1.8. Citogenética humana	488
1.9 Cultivo celular.....	49
1.10 Técnica de Bando cromosómico.....	500
1.11. Bando GTG.....	500
1.12. Cariotipo humano.....	511
1.13. Sistema internacional de nomenclatura citogenética humana (ISCN).....	522
CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS	555
2.1. Lugar de ejecución.....	555
2.1.1 Recolección de muestra	555
2.1.2 Procesamiento	555
2.1.3. Análisis del perfil citogenético.....	555
2.2. Materiales	555
2.2.1. Muestra biológica	555
2.2.2. Materiales de laboratorio.....	566
2.2.3. Consideraciones éticas para la toma de muestra.....	58
2.3. Metodología.....	58
2.3.1. Tipo de investigación.....	58
2.3.2. Flujograma de investigación	59
2.3.3. Universo muestral	600
2.3.4. Tamaño de muestra:.....	60
2.4. Procedimiento.	61
CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	65
3.1 RESULTADOS.....	65
3.2. DISCUSIÓN	78
CONCLUSIONES	84

RECOMENDACIONES.....	855
BIBLIOGRAFIA	866
ANEXOS.....	933

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1:	Tasas de prevalencia al nacimiento de Síndrome Down de los países sudamericanos del ECLAMC, Periodo 1998-2005.....	42
Tabla 2:	Manifestaciones clínicas más frecuentes según Hall.....	46
Tabla 3:	Datos de sexo y edad de los pacientes estudiados.	655
Tabla 4:	Porcentaje de las edades de los pacientes.....	666
Tabla 5:	Resultados generales de cariotipos de los 31 pacientes.....	677
Tabla 6:	Cariotipos obtenidos de los 31 pacientes.	722
Tabla 7:	Frecuencia de los tipos de Trisomía 21 entre masculinos y femeninos.....	73
Tabla 8:	Resultados de cariotipo de una familia.....	777

ÍNDICE DE FIGURA

Figura 1:	Estructura cromosómica	22
Figura 2:	Representación de los cromosomas según la posición del centrómero.....	23
Figura 3:	Clasificación de los cromosomas según sus grupos.....	25
Figura 4:	Representación del cromosoma 21 según bandeo GTG.	26
Figura 5:	Genes del cromosoma 21 HS21	28
Figura 6:	No disyunción en meiosis I y meiosis II.	30
Figura 7:	Cariotipo de un varón con trisomía 21 libre: 47; XY; +21	35
Figura 8:	No disyunción en meiosis I y II.....	36
Figura 9:	Mosaicismo por no disyunción meiótica.....	37
Figura 10:	Mosaicismo por no disyunción mitótica.	38
Figura 11:	Paciente varón que presenta Síndrome Down por translocación, 46; XY; t(14;21)(q10;q10),+21	39
Figura 12:	Translocación Robertsoniana.....	40
Figura 13:	Características fenotípicas del Síndrome Down.....	45
Figura 14:	Cromosomas con la técnica de Bando GTG.....	51
Figura 15:	Cromosomas metafasicos y cromosomas ordenados con su par homologo.....	52
Figura 16:	Representación de los cromosomas humanos con sus respectivas bandas según ISCN.....	53
Figura 17:	Representación idealizada del cromosoma 21, con diferente resolución de bandas.....	544
Figura 18:	Flujograma de investigación.....	59

Figura 19: Fotografía de metafase obtenida del microscopio y el cariotipo de un paciente masculino con trisomía 21 libre, XY,+21.....	688
Figura 20: Fotografía de metafase obtenida del microscopio y cariotipo de una paciente femenina con trisomía 21 libre 47,XX,+21.....	69
Figura 21: Fotografía de metafase obtenida del microscopio de una paciente femenina con trisomía por translocación robertsoniana, 46,XX, t(14,21)(q10,q10)+21.	700
Figura 22: Fotografía de metafase obtenida del microscopio de una paciente femenina con incremento de la heterocromatina del centrómero del cromosoma 16, 46, XX, 16qh+	711
Figura 23: Fotografía de la metafase obtenida del microscopio y cariotipo normal 46, XY del padre.....	744
Figura 24: Fotografía de metafase obtenida y cariotipo con translocación robertsoniana 45, XX, t(14,21) (q10,q10) de la madre.....	755
Figura 25: Fotografía de metafase obtenida y cariotipo con translocación robertsoniana 45, XX, t(14,21) (q10, q10) de la hermana.	766

RESUMEN

El Síndrome Down o trisomía 21 es la causa genética más frecuente de malformaciones congénitas y retraso mental, según la clínica se observa un fenotipo definido en los pacientes diagnosticados, pero generalmente no se realizan el cariotipo en nuestra ciudad. La determinación de la trisomía 21 y sus variantes son de gran utilidad en la confirmación del diagnóstico de este síndrome. El objetivo de esta investigación fue estudiar el perfil citogenético de los pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome Down y determinar la frecuencia de las variantes de trisomía 21. Se realizó el cariotipo humano y se determinó las variantes de la trisomía 21 a los pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome Down, la población estudiada estuvo constituido por 31 pacientes que fueron atendidos en el servicio de genética, Neonatología y Pediatría del Hospital Regional Cusco. Se obtuvo los cariotipos de los 31 pacientes de los cuales 30 presentaron alteraciones cromosómicas y 1 fue normal, para la trisomía 21 de tipo libre se presentó en 29 casos con una frecuencia de 93,6%, seguido de un caso con translocación robertsoniana representando el 3,2%. La importancia del estudio permite confirmar el diagnóstico clínico de estos pacientes, así como determinar las variantes de la trisomía 21 para dar un asesoramiento genético oportuno.

Palabras clave: Síndrome Down, trisomía 21, cariotipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome Down es la alteración cromosómica constitucional más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo. Es la primera alteración cromosómica descrita en el ser humano, fue descrito por John Langdon Down en 1866, mientras realizaba su propuesta de clasificación de individuos con discapacidad intelectual conforme a sus similitudes. Se asoció por primera vez con una alteración cromosómica en 1959, cuando Lejeune, Gautier y Turpin describieron 5 niños y 4 niñas con discapacidad intelectual y observaron 47 cromosomas en el cultivo de fibroblastos, siendo un cromosoma acrocéntrico pequeño el cromosoma extra (Díaz et al., 2016).

El factor etiológico del síndrome Down es una copia adicional completa o parte extra del cromosoma 21, según Garduño (2013) se conocen cinco variantes para el síndrome Down, trisomía 21 libre, translocación robertsoniana, mosaicismo, isocromosoma del brazo largo del par 21 y trisomía 21 parcial de la región 21q22.3 siendo más frecuentes las tres primeras. Describiendo estas alteraciones, aproximadamente en el 94% de los casos hay un cromosoma 21 completo adicional (trisomía 21), estas personas poseen un conteo total de 47 cromosomas ($2n+21$). El otro 3,3% corresponde a individuos con translocaciones y el 2,4% a mosaicismos resultados de una no disyunción poscigótica (Cruz et al., 2019).

Las translocaciones son cambios en la ubicación de segmentos de material genético de un brazo a otro o el cambio de brazos completos de cromosomas, estos tienen el número normal de 46 cromosomas en su cariotipo, pero tienen un cromosoma 21 extra translocado a otro cromosoma, la translocación más frecuente es $t(14,21)$, seguido de la $t(21,22)$, Aún se desconoce porque existe estos cambios, pero se conoce que los cromosomas se fragmentan con frecuencia

en la formación de espermatozoides y óvulos, las personas que presentan translocaciones en la mayoría de los casos no presentan manifestaciones clínicas, pero sus descendientes heredan estas translocaciones que provocan cromosomopatías (Powell, 2021).

También se describe en el síndrome Down el mosaicismo, las personas con síndrome Down en mosaico tienen dos líneas celulares, una con 46 cromosomas normales y otra con 47 cromosomas, algunas personas con síndrome Down en mosaico tienen signos clínicos muy sutiles y pueden tener una inteligencia normal, sin embargo, incluso las personas que no tienen mosaicismo detectable pueden tener manifestaciones clínicas muy variables (Gaytan, 2009).

Descubrir la dotación de cromosomas para el ser humano, ha sido fundamental para el hallazgo de estas alteraciones cromosómicas debido a la citogenética que estudia a los cromosomas en su estructura, morfología y número, usando técnicas de bandeo y coloración; la aplicación de este conocimiento permite identificar a los cromosomas cuando están alterados y así es posible diagnosticar enfermedades genéticas en fetos, recién nacidos con defectos congénitos, en abortos espontáneos, niños con discapacidad intelectual, adultos con esterilidad, etc., por ello la citogenética es necesaria en el diagnóstico de enfermedades con fenotipos anormales (Silva et al., 2008).

Esta investigación tiene como finalidad realizar un perfil citogenético a los pacientes con fenotipo de Síndrome Down diagnosticados en la especialidad de genética en el Hospital Regional del Cusco.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se calcula que cada año 276 000 recién nacidos fallecen durante las cuatro semanas de vida en el mundo. Los trastornos congénitos más frecuentes son las malformaciones cardíacas, los defectos congénitos del cerebro y el Síndrome Down. El síndrome Down es una alteración genética provocada por la existencia de material genético extra en el cromosoma 21 que se manifiesta por discapacidad intelectual, defectos congénitos cardíacos, también influye en el desarrollo del feto, entre otros. La incidencia estimada de Síndrome Down a nivel mundial se sitúa entre 1 de cada 1000 recién nacidos (Organización Mundial de la Salud, 2015).

La incidencia del Síndrome Down varía en cada país dependiendo de sus sistemas de salud, casos reportados, esperanza de vida, diagnósticos prenatales, etc., en Estados Unidos según Graaf et al. (2022) para el 2012, 1 de cada 790 nacidos vivos tienen Síndrome Down, en el caso de los países europeos, en el periodo 2011-2015, estimaron 7 800 nacimientos vivos con síndrome Down, que supone una prevalencia de 9,8 por 10 000 nacimientos vivos; en Latinoamérica se da más, en Chile con 24,7 de cada 10 000 nacidos, en Argentina y Paraguay 20,1 y 19,8 por cada 10 000 nacimientos respectivamente (Nazer & Cifuentes, 2011). En nuestro País, la primera encuesta fue realizada por la Encuesta Nacional Especializada sobre Discapacidad (ENEDIS, 2014) muestra una prevalencia del 5,7% de hogares que tienen algún miembro que presentan limitaciones intelectuales. Para el Registro Nacional de la persona con Discapacidad a cargo del Consejo Nacional para la Integración de la Persona con Discapacidad (CONADIS, 2015), tiene inscritas 8800 personas con Síndrome Down, siendo Lima la que más número de personas presenta con 3 766 (42,80%).

En la Región Cusco se registraron 238 casos (2,7%) con Síndrome Down. Dichas personas que tienen diagnóstico clínico de Síndrome Down de los cuales recién

nacidos, niños y adultos, solamente fueron diagnosticados de acuerdo a su fenotipo característico, no presentan un estudio de cariotipo requerido para su diagnóstico confirmatorio y el tipo de variantes de la trisomía 21. Por lo mencionado, es necesario realizar estudios cariotípicos en estos pacientes, para un seguimiento clínico oportuno. Por lo que se plantea la interrogante de investigación siguiente:

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál será el perfil citogenético que presentan los pacientes con fenotipo de Síndrome Down diagnosticados clínicamente en la especialidad de Genética del Hospital Regional de Cusco?

JUSTIFICACIÓN

El síndrome Down es la cromosomopatía más común del ser humano, las manifestaciones clínicas son muy variables y dependen, en gran parte, de la presencia de diversos factores genéticos como mosaicismo, translocaciones, cambios variables en el número de copias de cromosomas (Hulten, et al., 2008). La identificación de estas variantes o alteraciones cromosómicas ha generado diversidad de investigaciones y sobre todo en un examen de laboratorio para la confirmación de los diagnósticos clínicos (Silva et al., 2008).

La causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo, es el Síndrome Down. Las patologías congénitas que con más frecuencia se asocian a este Síndrome son la dificultad para el aprendizaje, cardiopatías congénitas representando en un 75% de los pacientes, seguido de las malformaciones gastrointestinales con un 9% de los casos donde la mayoría requiere intervención quirúrgica, las anomalías esqueléticas se manifiestan debido a la hipotonía y laxitud ligamentosa, anomalías genitourinarias, dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, enfermedades respiratorias, y leucemias (Cruz et al., 2015).

Por otro lado, muchas de las manifestaciones clínicas de los pacientes con síndrome Down son causadas por una variedad de alteraciones en los cromosomas, donde no existe un solo gen causal involucrado, sino un grupo de genes que interactúan entre sí y con el ambiente, lo cual confiere una alta complejidad a la fisiopatología en esta enfermedad (Díaz et al., 2016).

Las técnicas de citogenética convencional están diseñadas para la identificación de la mayoría de anomalías cromosómicas como las numéricas y las estructurales. El estudio de cariotipo se indica a todos los recién nacidos que presentan más de tres patologías congénitas, pero en nuestra región no se realizan este tipo de estudios (Dueñas et al., 2018).

El estudio de las alteraciones cromosómicas, de los pacientes con sospecha clínica de Síndrome Down, es fundamental para comprender las bases genéticas involucradas en estas variadas manifestaciones fenotípicas, por lo que, son necesarios estos estudios cariotípicos en pacientes de nuestra región. El diagnóstico del Síndrome Down, es clínico y se confirma por citogenética, y por ello es necesario realizar el estudio de cariotipo, y así confirmar que tipo de cromosomopatía presentan los pacientes y contribuir con el diagnóstico clínico que también conlleva a una atención sanitaria más individualizada, además de centrarse en los pacientes del Hospital Regional del Cusco implica un mejor manejo del cuidado de la salud a nivel local y así tener un adecuado seguimiento, con ello se proporciona datos específicos de la población atendida en esta institución

Es fundamental conocer el tipo de trisomía 21 de cada paciente para un asesoramiento genético a la familia y comprender adecuadamente la naturaleza de la condición lo que aporta una mejoría a la salud mental y también identificar el potencial comportamiento como portadores de cromosomas translocados a sus otros hijos que a la vez también sean portadores.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el perfil citogenético de pacientes con fenotipo de “Síndrome Down” diagnosticados clínicamente en la especialidad de Genética del Hospital Regional del Cusco.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Obtener los cromosomas metafásicos por el método de Bandeo GTG.
2. Identificar el tipo de variante de la Trisomía 21 presente en los pacientes con diagnóstico clínico de “Síndrome Down”, por el método de Bandeo GTG.
3. Determinar la frecuencia de las variantes de trisomía 21 en los pacientes con diagnóstico clínico de “Síndrome Down”.

HIPOTESIS

El perfil citogenético de los pacientes con fenotipo de Síndrome Down diagnosticados clínicamente en la especialidad de genética en el Hospital Regional del Cusco presentan las diferentes variantes de la trisomía 21.

CAPITULO I: MARCO TEORICO

1.1 Antecedentes

1.1.1. Antecedentes internacionales

Rojo et al. (2011). Realizaron una correlación del fenotipo y el cariotipo en pacientes pediátricos con malformaciones congénitas atendidos en el Hospital General de Culiacán en México en el periodo del 2005 hasta el 2008. Hicieron el análisis del fenotipo y del cariotipo a 126 niños con diagnóstico clínico de malformaciones congénitas, para el análisis de cariotipo se hizo el cultivo de linfocitos de sangre periférica seguida de la técnica de bandeo GTG. De los 126 pacientes 51 (40,5%) presentaron una a más alteraciones cromosómicas y de ellos 28 pacientes presentaron trisomía 21 libre, 1 con translocación y 1 con isocromosoma 21q, los restantes pacientes presentaron tanto anomalías cromosómicas y estructurales.

Kolgeci et al. (2013). Realizaron un estudio citogenético en niños con Síndrome Down en la población de Albanokosovar entre 2000 y 2010. Determinaron la frecuencia de los tres tipos básicos de Síndrome Down, evaluando también el efecto de la edad materna en la frecuencia de nacimientos de niños con Síndrome Down. En ese periodo de tiempo se realizaron el diagnostico citogenético en 305 niños con Síndrome Down. De los cuales en 285 niños (93,4%) se encontró trisomía 21 libre, en 17 niños (5,6%) se detectó trisomía 21 por translocación de este grupo 14 casos tenían una translocación de novo, y los 3 casos la translocación fue heredada. también 3 niños (1,0%) presentaron trisomía 21 en mosaico.

Cala (2013). El estudio consistió en caracterizar a una población de niños con diagnóstico de Síndrome Down con un enfoque clínico y epidemiológico en Pinar

del Río, Cuba en el año 2013. La población en estudio estuvo constituida por 110 pacientes de los cuales solo se le realizó el examen de cariotipo a 86 niños. Los resultados muestran que la trisomía 21 libre se presenta en la mayoría de los casos con 80 casos (93%), continuado por las translocaciones con 4 casos (4,6%), y como último el mosaico que presenta 2 casos (2,4%). Para el caso de las edades maternas al momento del nacimiento oscila entre 31 – 35 años.

Sierra et al. (2014). Estimaron la prevalencia de nacimientos con Síndrome Down a partir de bases de datos de todos los certificados de nacimientos vivos y de muerte fetal en el periodo 2008-2011, ocurridos en México a nivel nacional. Hubo 8 250 375 nacimientos ocurridos en el periodo 2008 al 2011, de los cuales 3 076 casos se diagnosticó Síndrome Down que representaron el 4,9% con relación al total de malformaciones congénitas, de estos el 96,6% fue en nacidos vivos y el 3,4% en muertes fetales. La prevalencia de Síndrome Down resulto de 3.73 por cada 10 000 nacimientos para el periodo de análisis. Los resultados por subcategoría mostraron en trisomía 21 por falta de disyunción meiótica 250 casos (8,1%), trisomía 21 mosaico por falta de disyunción mitótica 68 casos (2,2%), trisomía 21 por translocación 246 casos (8%) y Síndrome Down no especificado 2 512 casos (81%).

Flores et al. (2015). Realizaron un perfil citogenético a 1921 en pacientes que acuden al Hospital Infantil de Mexico Federico Gomez de 1992 a 2011, que presentan trisomía 21, con el objetivo de identificar el tipo, la frecuencia de las variantes citogenéticas y la influencia de la edad materna. Identificaron 2018 casos con diagnóstico clínico de trisomía 21, de los cuales 1787 (93,02%) eran trisomía 21 de tipo libre, en 92 casos (4,79%) translocaciones, en 31 casos (1,61%) mosaicos y 7 casos (0,36%) tenían otras alteraciones cromosómicas.

Belmokhtar et al. (2016). Realizaron un estudio citogenético del Síndrome Down en Algeria en el 2016, con el objetivo de confirmar el diagnóstico clínico de casos sospechosos con Síndrome Down a través del análisis citogenético. Se realizó el estudio de cariotipo a 22 pacientes usando la técnica de bandeo GTG y RTG. Sus resultados mostraron que 20 (91%) de ellos presentaron trisomía 21 libre, 1 (4,5%) caso presento trisomía 21 por translocación y 1 caso (4,5%) mosaicismo, la edad materna de los niños al nacer fue de 27,8 años.

Sotonica et al. (2016). Se realizó una investigación para determinar la frecuencia de los subtipos de Síndrome Down y su relación con la edad materna y paterna, en el País de Bosnia y Herzegovina en el periodo de enero 2010 a mayo de 2015, donde se registraron 127 niños con diagnóstico clínico de Síndrome Down. A todos los pacientes se les realizo el examen de cariotipo adicionado con la técnica de bandeo GTG. Los resultados indicaron que todos los casos fueron confirmados para trisomía 21 de los cuales la trisomía 21 libre fue la más frecuente con 110 niños (86,6%), seguido de la translocación con 9 niños (7,1%), y como último el mosaicismo con 8 niños (6,3%). Para la relación de las edades de las madres fue frecuente entre los 30 y 39 años.

Haider et al. (2017). Determinaron la frecuencia de subtipos de Síndrome Down mediante la elaboración de cariotipo y su relación con cardiopatías congénitas, este estudio transversal se realizó en el Departamento de Genética del Hospital Infantil de Lahore, Pakistán, de junio de 2016 a junio de 2017. Los pacientes atendidos tenían diagnóstico de Síndrome Down que eran menores de 15 años. Se estudiaron 160 casos que presentaron trisomía 21 de los cuales 154 (96,2%) presentaron trisomía 21 libre, translocación fueron 5 (3,1%) y mosaicismo 1 (0,6%).

Nigam et al. (2019). Realizaron un análisis citogenético a pacientes con diagnóstico de Síndrome Down en la ciudad de Uttar Pradesh en la India en el año 2019 donde los pacientes tenían edades de 2 a 20 años. Se realizó el estudio a pacientes con sospecha clínica de Síndrome Down para confirmar los casos. Se hizo el análisis de cariotipo también se evaluó los factores de riesgo que están relacionados con este Síndrome. El estudio estuvo conformado por 30 niños con diagnóstico clínico de Síndrome Down a los cuales se les realizó el cariotipo. Se determinó que de los 30 niños 16 de ellos se confirmó trisomía 21 y 14 dio como resultado cariotipos normales. La Trisomía 21 libre se presentó en un 93,75% de los niños, la translocación en un 6.25% y no se presentó pacientes con mosaico. La edad promedio de las madres al momento de nacer fue de 31,9 años.

1.1.2. Antecedentes nacionales

Mansilla (2014). Realizaron un estudio descriptivo retrospectivo en base a las historias clínicas de recién nacidos vivos que tuvieron diagnóstico de cromosopatía según el libro de registro del laboratorio de citogenética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del periodo enero 2011 – diciembre 2013, en ese periodo hubo 25 086 nacidos vivos. La cromosopatía más frecuente fue el Síndrome Down 74,6%, (n=139), seguido por el Síndrome de Edwards 13,2% (n=25) y Síndrome de Patau 5,8% (n=11) y hubo un caso de Síndrome de Turner. El 5.28% presentaron anomalías estructurales no balanceadas.

Cruz et al. (2015). Analizaron la incidencia hospitalaria del Síndrome de Down y describieron la asociación que tienen con anomalías congénitas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante noviembre 2012 – octubre 2013. Se presentaron 8541 nacidos vivos en donde 44 de ellos se

confirmó el diagnóstico de Síndrome Down, de los cuales el 100% presentaron trisomía 21 del tipo libre. Para el caso de la edad materna fue en promedio 36,9 años y las cardiopatías congénitas se presentaron en el 75%.

Afilar (2017). Realizaron la cariotipificación de recién nacidos que presentaron características clínicas de anomalías congénitas según la clasificación de enfermedades (CIE-10). Esta población fue atendida en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo de abril a setiembre de 2015, la población en estudio estuvo constituida por 36 recién nacidos, se realizó el cultivo de linfocitos en sangre periférica y la identificación por la técnica de bandeo GTG con resoluciones mayor a 450 bandas. Los resultados indicaron que 28 casos presentaron cariotipo normal, 46,XX (10 casos), 46,XY (18 casos), representa el 69,4%, de los 8 casos restantes las alteraciones cromosómicas numéricas son 47,XX+21 (02), 47,XY+21(05), 47,XY+18 (01), 07 casos relacionados a la trisomía 21 libre con característica clínica de Síndrome Down, y 1 caso de trisomía 18 libre característico del Síndrome de Edward. Estos 8 casos representan el 22,2% de la población de estudio. En su mayoría el diagnóstico clínico fue Síndrome Down y se demostró con el estudio cromosómico.

Ortiz (2018). Determinó la frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial en Lima de 2014. Estos 38 estudiantes teniendo el diagnóstico previo de discapacidad intelectual se les hizo un cultivo de sangre periférica y la técnica de bandeo G. Se observó que el 18.4% de los estudiantes presenta deficiencia intelectual por causa secular, ambiental o adquirida. El 23,7% por síndromes genéticos y el 57,9% debido a causas inespecíficas. De los que presentaron el cariotipo alterado, 8 (88,9%) corresponden a alteraciones numéricas en este caso fue la trisomía 21, mientras un caso (11.1%) presenta una alteración cromosómica estructural.

Ccoyllo (2022). Determino las alteraciones citogenéticas en pacientes con diagnóstico de Síndrome Down del Instituto Nacional de Salud del Niño durante el periodo de 2017 a 2019. En ese periodo se diagnosticaron con Síndrome Down a 436 pacientes en donde 4 (0,9) tuvieron un cariotipo normal y 432 tuvieron una alteración cromosómica. De los 432 pacientes que presentaron un cariotipo confirmado para Síndrome Down, 410 (94,9) presentaron trisomía 21 libre, seguidamente se presentó la translocación para 17 (3,9%) casos y finalmente 5 (1,2) pacientes que presentaron mosaicismo.

1.1.3. Antecedentes locales

Quispe (2023). Determino el cariotipo de niños con diagnóstico clínico de Síndrome Down en el Programa de Intervención Temprana (PRITE) del Hospital Regional – Cusco, con una población de 10 niños de los cuales todos presentaron trisomía 21 libre, también determino la edad materna con un promedio de 31,2%.

1.2. Generalidades

1.2.1. Cromosomas humanos

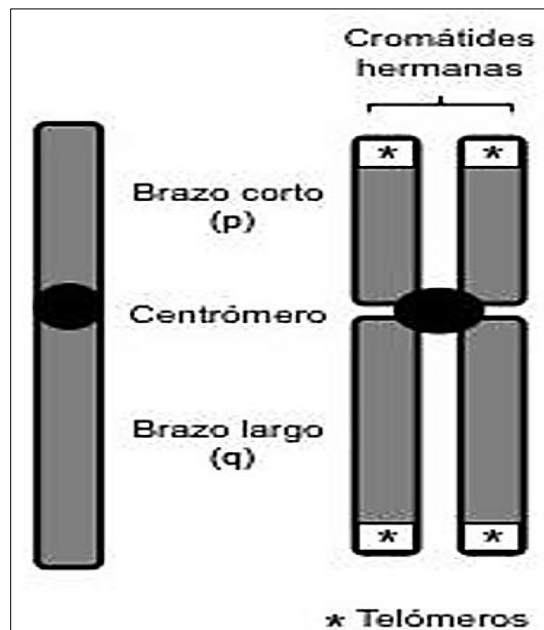
El hallazgo del número correcto de cromosomas humanos descubierto por Tjio y Levan en 1956, da un inicio a la citogenética humana moderna (Afler, 2017).

Los cromosomas pueden apreciarse en su estado de metafase, se observan sus dos brazos llamados cromatidas hermanas que se producen en la replicación del ADN en la interfase, y durante la metafase la cromatina llega a su máxima condensación, cada cromosoma contiene moléculas de ADN asociados a distintas proteínas como las histonas. Se observan dos brazos llamados brazo p que es el brazo corto y brazo q para el brazo largo que se encuentran unidos por el centrómero o constricción primaria. El centrómero es el punto de fusión de los

brazos como se observa en la figura 1, rodeando se encuentra el cinetocoro una estructura de naturaleza proteica en el cual se fija el huso mitótico durante la división celular. En su estructura están presentes las proteínas centroméricas que son esenciales en la segregación normal de los cromosomas para que al final de la mitosis cada célula posea el numero correcto de cromosomas (Nicoloff & Arcaute, 2021).

Figura 1:

Estructura cromosómica



Nota: Nicoloff & Arcaute, 2021.

También se observa en los cromosomas los telómeros que son los extremos terminales de los cromosomas, en estas regiones se encuentran ADN no codificante las secuencias de ADN simples de 100 a 300 kb que desempeñan funciones importantes como mantener la integridad del cromosoma y mantiene su estabilidad, si se pierde un fragmento o la totalidad del telómero el cromosoma es inestable y tiende a fusionarse con otros cromosomas que pueden estar fragmentados y generarse alteraciones cromosómicas como los anillos. A la vez

permite la replicación completa del cromosoma, la proliferación celular y a la vez regula la proliferación ilimitada en cada división celular acortándose de 50 a 100 pb en cada mitosis (Nicoloff & Arcaute, 2021).

Los cromosomas metafásicos se organizan conforme a la posición del centrómero y de allí corresponde la longitud de los brazos corto p y largo q como se ve en la figura 2.

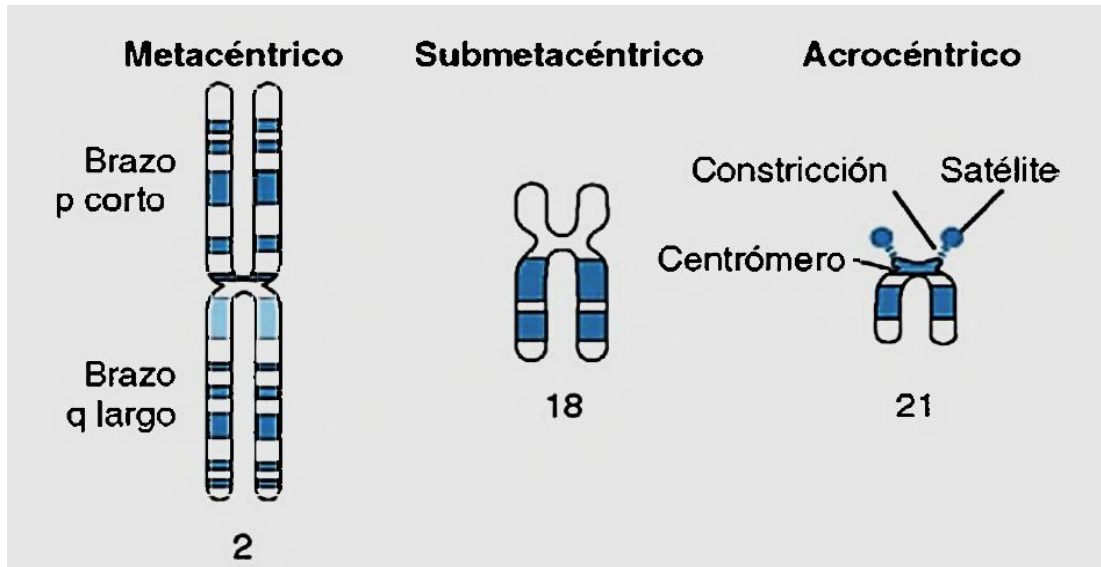
a. Metacéntrico: Se refiere a que el centrómero se ubica en la posición central en el cual los brazos p y q se encuentran a la misma distancia y poseen la misma longitud.

b. Submetacéntrico: Se refiere a que el brazo q es el más largo y p el pequeño porque el centrómero está más cercano al brazo corto.

c. Acrocéntrico: Se refiere al centrómero que se ubica en el extremo superior final del cromosoma y presentan satélites que contienen genes altamente repetitivos. (Ortega et al. 2018).

Figura 2:

Representación de los cromosomas según la posición del centrómero



Nota: Jorde et al., 2011.

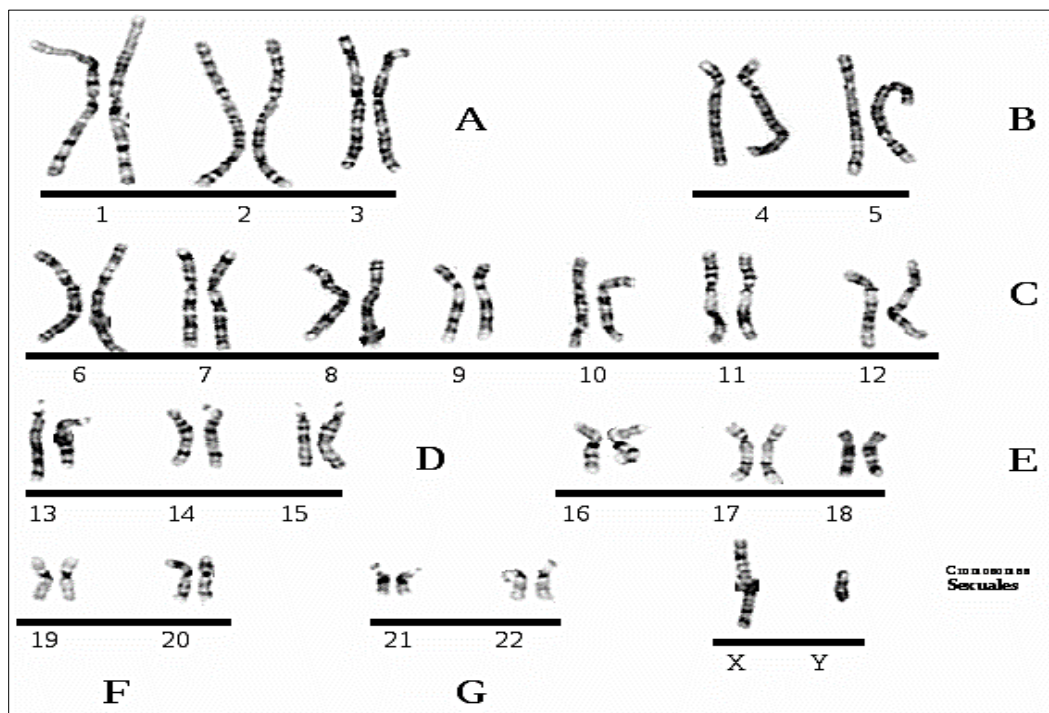
Los cromosomas metafásicos se ordenan en 6 grupos según su número, tipo y estructura como se ve en la figura 3. La clasificación está basada en el tamaño de los cromosomas y en la posición relativa del centrómero, si el centrómero es central el cromosoma es metacéntrico, cuando está cerca del extremo es acrocéntrico, los casos intermedios son los submetacéntricos, comprendiendo siete grupos (Mansilla, 2014).

- ❖ Grupo A: los pares cromosómicos 1-3. Son grandes y metacéntricos (1 y 3) y submetacéntricos (2).
- ❖ Grupo B: Los pares cromosómicos 4 y 5 son submetacéntricos grandes.
- ❖ Grupo C: Los pares cromosómicos 6-12 y X. Son submetacéntricos de tamaño mediano. El X es uno de los dos mayores del grupo.
- ❖ Grupo D: Los pares cromosómicos 13-15. Son acrocéntricos con satélites y la región del organizador nucleolar (NOR), de tamaño mediano.

- ❖ Grupo E: Los pares cromosómicos 16-18. Son cortos y submetacéntricos.
- ❖ Grupo F: Los pares cromosómicos 19-20. Son pequeños y metacéntricos.
- ❖ Grupo G: Los pares cromosómicos 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 3:

Clasificación de los cromosomas según sus grupos.



Nota: Bowles, 2020.

1.2.2 Estructura del cromosoma 21

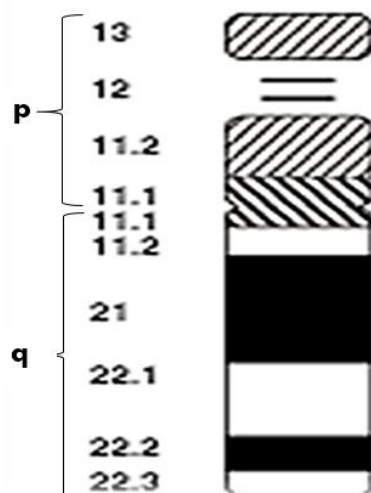
Se describe a este cromosoma como el más pequeño y se encuentra clasificado en el tipo de cromosoma acrocéntrico de acuerdo a la posición del centrómero, y pertenece al grupo G como se observa en la figura 4. Su brazo largo “q” tiene 2 regiones que a la vez esta región posee 2 bandas, la banda 1 es el más

observable de este cromosoma. Posee aproximadamente 46 millones de pares de bases a lo largo de su ADN y así representa el 1,5% de todo el genoma humano, las alteraciones en este cromosoma permiten en porcentajes considerables la supervivencia de los individuos afectados debido a que poseen escasos genes (Ccoyllo, 2022).

Tras los descubrimientos del proyecto genoma humano se pudo secuenciar casi completamente el cromosoma 21, dándose a conocer que el brazo largo (21q) está compuesto de 33 546 361 pares de bases y 281 116 pares de bases para el brazo corto, en las primeras publicaciones de las secuencias de HSA21 mostraron que existe 225 genes y en la versión actual de GENCODE versión 32, se enumera 233 genes que codifican proteínas, 423 genes no codificantes de proteínas y 188 pseudogenes, además que el 48% de HSA21 son elementos repetitivos (Antonarakis et al., 2021).

Figura 4:

Representación del cromosoma 21 según bandeo GTG.



Nota: ISCN, 2016.

Para poder entender las causas genéticas específicas de las características fenotípicas del Síndrome Down es muy complejo asociarlas solamente a determinados genes que se encuentran en el cromosoma 21q como se observa en la figura 5, al estar presente un tercer cromosoma que genera la sobreexpresión de genes de este cromosoma es un hecho plenamente aceptado, pero también se ha demostrado en diversas investigaciones que hay genes específicos de este mismo que causan en mayor intensidad la manifestación clínicas de este síndrome (Díaz et al., 2016).

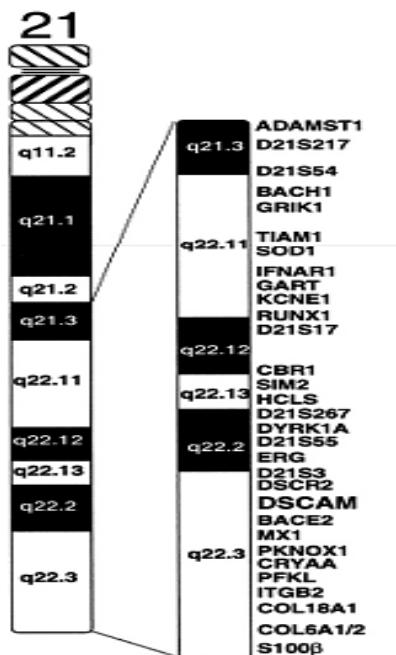
Para poder explicar las causas genéticas de este síndrome se argumenta el efecto de dosis génica, donde al presentarse un cromosoma extra o fracciones del cromosoma 21 humano HSA21 algunos genes trisómicos hace que haya un exceso de producción de proteínas como resultados de los genes extras presentes que codifican proteínas a los cuales se les denomina genes dosis - sensibles y entonces esta sobreexpresión da origen a las características fenotípicas del Síndrome Down. Este efecto ha sido evaluado en muchas investigaciones, demostrándose que la sobreexpresión de estos genes y por ende de proteínas se hagan manifiestas las características fenotípicas en estos individuos, pero también estos mismos genes dosis – sensibles no manifiestan las típicas características fenotípicas. Otras investigaciones dan a conocer también que los genes dísómicos es decir los que no se encuentran en el cromosoma 21, se ven alterados, esto da a entender que los genes trisómicos no solo alteran a sus propios productos que se generan por sus propios genes sino que también altera los mecanismos de funcionamiento de genes de otros cromosomas y esta es una de las razones por la cual es difícil establecer una relación del genotipo y su fenotipo correspondiente, porque su fenotipo no está determinado directamente solamente del cromosoma 21 sino de otras alteraciones que secundariamente ocurrirán del cromosoma 21 extra y también de otros genes de otros cromosomas. Así este efecto de dosis génica genera una influencia en el

fenotipo de cada individuo y es específico para cada paciente sin dejar de ser parte del espectro de las típicas características fenotípicas del Síndrome Down (Flores, 2016).

Los informes de trisomía 21 parcial o segmentaria describen que por la duplicación de determinadas regiones delimitadas de HSA21, han obtenido correlaciones genotipo – fenotipo para varias comorbilidades que se asocian con el Síndrome Down, como la hipotonía, cardiopatía congénita, leucemia megacarioblastica aguda y trastorno mieloproliferativo o enfermedades semejantes al Alzheimer, sin embargo aún no se ha podido confirmar la correlación de los genes específicos que se asocian directamente con la clínica de este Síndrome (Pelleri et al., 2022).

Figura 5:

Genes del cromosoma 21 HS21



Nota: Kaminker, 2008.

1.2.3. Alteraciones cromosómicas

Las alteraciones cromosómicas se clasifican en numéricas y estructurales pero que también se pueden presentar ambos simultáneamente.

1.2.3.1 Alteraciones numéricas

Involucran la ganancia o pérdida de uno o más cromosomas integrales, tanto como los autosomas o cromosomas sexuales. Al ganar un cromosoma tiene afectación leve o compleja en el individuo, pero si se pierde algún cromosoma causa la muerte del individuo, a excepción de la pérdida del cromosoma X que se presenta como monosomía del X o también llamado Síndrome de Turner (Gaytan, 2009).

a) Euploidia

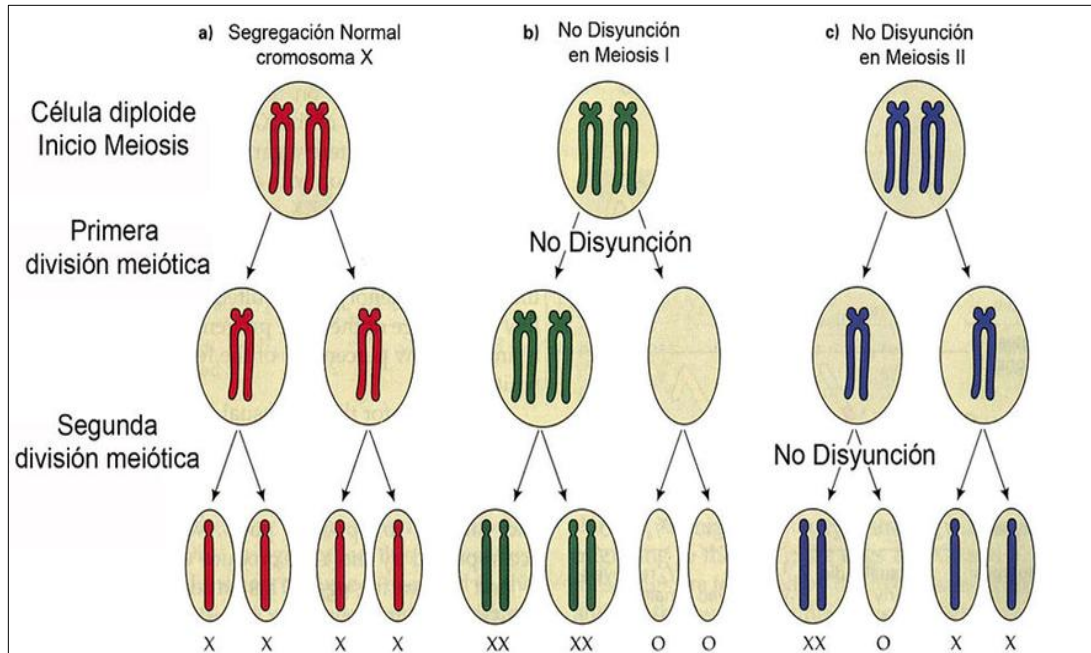
Se refiere al número total de un juego o dotación de cromosomas, los organismos contienen un conjunto de cromosomas único ya sean haploides o poliploides, en el caso de los seres humanos son diploides $2n$ pero solo los óvulos y los espermatozoides son haploides, también existen organismos triploides $3n$, tetraploides $4n$, etc. (Afiler, 2017).

b) Aneuploidia:

Se identifican al ganar o perder un cromosoma o varios del conjunto normal de una célula de un organismo. Esta ocurrencia puede ser para los autosomas y cromosomas sexuales. Se genera por la no disyunción en meiosis I o II o mitosis. La no disyunción se refiere en la no separación correcta de los cromosomas en el proceso de la mitosis o meiosis como se observa en la figura 6, (Ortega et al., 2018).

Figura 6:

No disyunción en meiosis I y meiosis II.



Nota: Sociedad Nacional de Síndrome Down, 2022

Las células resultantes de la no disyunción en ambos casos se presentan las nulisomias ($2n-2$) estas son letales para el ser humano.

Otras células resultantes son las monosomias ($2n-1$) que en general también son letales, como se mencionó anteriormente solo la monosomía del cromosoma X o síndrome de Turner es viable, pero mencionando que estos individuos que son mujeres, poseen anomalías con respecto a un individuo normal como talla baja, cuello corto, gónadas rudimentarias y son estériles.

Las trisomías ($2n+1$), se manifiestan con mayor frecuencia y son más viables, existen tres casos de trisomías de autosomas más comunes como la trisomía 21 que genera el Síndrome Down, la trisomía 18 que causa el Síndrome de Edward y la trisomía 13 que origina el Síndrome de Patau. Para el caso de los cromosomas sexuales el Síndrome triple X tiene una ocurrencia de 1 de cada 1000 mujeres

vivas, pero ellas presentan un fenotipo normal. También se conoce el Síndrome de Klinefelter cuyo cariotipo se representa 47, XXY, los hombres con esta trisomía presentan infertilidad, también existen otros casos como 47, XYY (Afilier, 2017).

1.2.3.2. Alteraciones estructurales

Como lo indica su nombre son arreglos que se presentan en su estructura donde existe ganancia y pérdida de fragmentos cromosómicos o cambios de brazos de los cromosomas con otros, se puede producir por rupturas o fusiones anormales de los cromosomas. Se describen cambios estructurales como las duplicaciones, deleciones, translocaciones e inversiones. (Nicoloff & Arcaute, 2021).

a) Duplicaciones

Una duplicación cromosómica se indica cuando existe un fragmento o una secuencia de genes iguales que se generan en el mismo cromosoma, al existir una copia doble en el individuo se observa una trisomía del segmento duplicado (Ortega et al., 2018).

b) Deleciones

También se observa las deleciones, donde hay pérdida de material genético o segmento del cromosoma, esto ocurre en las regiones terminales de los cromosomas o a lo largo de los brazos denominados intersticiales, cuando las deleciones ocurren en las regiones terminales, el cromosoma restante opta por unir sus extremos rotos y forma una estructura circular. En la mayoría de los casos estas deleciones solo afecta a algunos genes que se encuentran adyacentes a ellas (Gaytan, 2009).

c) Inversiones

Las inversiones en los cromosomas ocurren cuando hay dos roturas y este fragmento se reincorpora al cromosoma de manera invertida. Si los puntos de

ruptura ocurre tanto en el brazo largo y el brazo corto entonces el centrómero está involucrado a este cambio se le llama pericentrica, otro cambio que se observa es la inversión paracentrica cuando los puntos de rotura solo ocurre en un mismo brazo ya sea el corto o el largo por lo tanto el centrómero no participa en este cambio, al no existir perdida ni ganancia de material cromosómico los portadores no manifiestan ningún fenotipo alterado pero si problemas de fertilidad (Afilier, 2017).

d) Translocaciones

Se definen como el intercambio de segmentos entre dos o más cromosomas no homólogos, existen dos tipos de translocaciones las reciprocas y las robertsonianas que pueden ser balanceada o desbalanceadas, la primera se caracteriza por no haber perdida ni ganancia de material genético, este intercambio de segmentos, este tipo de alteración es más frecuente en los individuos y se les conoce como portadores con una prevalencia de 1 en 500 individuos (Gaytan, 2009).

Las translocaciones robertsonianas ocurren cuando dos cromosomas acrocentricos como el 13, 14, 15, 21 y 22 se fusionan entre ellos y se une un brazo largo completo a otro cromosoma, al momento de la unión pierden sus brazos cortos pero que no tienen implicación clinica en un individuo porque contienen copias repetidas de genes de RNA ribosómico el mismo que existe en los otros cromosomas acrocentricos. En este tipo de translocación se observa dos manifestaciones al momento de su conteo, uno de ellos presenta 45 cromosomas ya que al fusionarse dos cromosomas acrocentricos se genera un único cromosoma derivado, quedando solo un acrocentrico sin su par homologo, y al no existir ganancia ni perdida de material cromosómico no genera ningún fenotipo alterado en estos individuos. Pero ellos a la vez se vuelven en portadores

y pueden generar gametos desbalanceados, esto se traduce a células con monosomias y trisomías (Morales et al., 2019).

El otro tipo presenta 46 cromosomas, y se observa un cromosoma derivado por la fusión de los brazos largos de cromosomas acrocentricos, pero existe un cromosoma de más o triplicado y a ella se le conoce como translocación robertsoniana desbalanceada (Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, 2019).

1.3. Reseña histórica del Síndrome Down

Las primeras descripciones significativas del Síndrome Down fueron realizadas por el Médico Británico John Langdon Down en el año 1866 mientras trabajaba en un hospital para personas con trastornos mentales. En este año publicó su investigación sobre la clasificación de algunos rasgos físicos que eran comunes a algunos pacientes jóvenes, comenzó a medir el diámetro de las cabezas, las características faciales (Cammarata et al., 2010).

En el año 1956, los investigadores Tjio y Levan comprobaron que son 46 cromosomas para el ser humano y este acontecimiento llevó a Jerome Lejeune un genetista francés, descubrir que el Síndrome Down era ocasionada por un cromosoma extra pequeño (Kaminker, 2008).

En 1965 se busca dar una denominación o nomenclatura correcta a estos pacientes, la OMS aprueba el nombre oficial de “Síndrome de Down”, pero también se hace la propuesta de denominarla como trisomía 21, después de su descubrimiento de que el cromosoma adicional era el 21 (Cammarata et al., 2010).

Actualmente se sugiere el uso de “Síndrome Down” donde se omite el adverbio de pertenecía en el uso de epónimos como en este caso, en el que se busca uniformidad global en las publicaciones científicas (Jana et al., 2009).

1.4. Concepto

El Síndrome Down se puede definir como una alteración cromosómica del par 21 ya sea numérica en este caso una aneuploidia o estructural como las translocaciones, donde hay una manifestación desequilibrada en la constitución total o parcial del cromosoma 21 (Pelleri et al., 2019).

1.5. Etiología

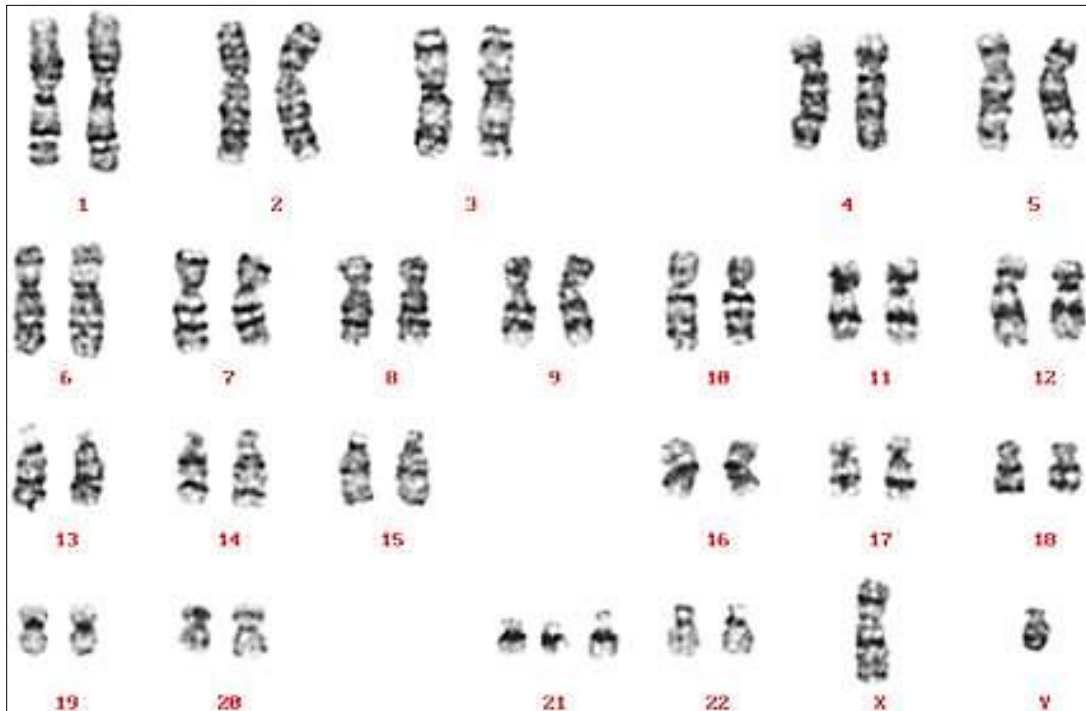
El Síndrome Down es causado por la alteración del cromosoma 21 en sus diferentes tipos o variantes. Según la clasificación internacional de enfermedades CIE 10 en el capítulo Q90 se describe los tipos de anomalías cromosómicas que causan el Síndrome Down (Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, 2019).

1.5.1. Trisomía 21, por falta de disyunción meiótica o trisomía 21 libre (Q90.0).

Esta es la alteración más frecuente presentándose aproximadamente en un 94% - 96% de los casos, se clasifica como una anomalía cromosómica de tipo numérico, siendo específicamente una aneuploidia donde en su constitución se presenta 3 cromosomas 21 en lugar de los 2 habituales, este cromosoma 21 adicional se encuentra de manera libre y completamente replicado como se observa en figura 7. Para esta trisomía tiene su nomenclatura correspondiente, que es 47, XY, +21 en caso de un varón y 47, XX,+21 en caso de una mujer (Afiler, 2017).

Figura 7:

Cariotipo de un varón con trisomía 21 libre: 47, XY, +21

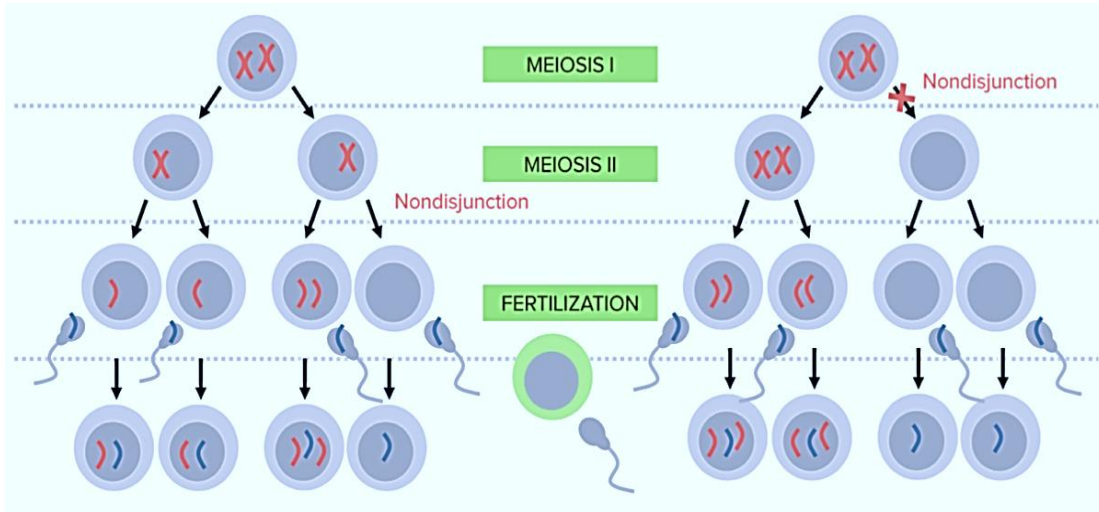


Nota: Instituto Nacional de Salud del Niño de San Borja INSN-SB (2019).

Esta ocurrencia es debida a la ausencia de disyunción en la meiosis, en la que hay un error en la segregación de los cromosomas homólogos, y por ende se presenta un desbalance en el número de cromosomas ya sea mayor o menor de lo normal. Para este padecimiento se indica que hay un 80% en los casos para meiosis materna, para la meiosis I representa un 70% y 30% para la meiosis II. Para el caso paterno se presenta una no disyunción meiótica en un 20%. Estudios revelan que esta alteración se presenta en casos de madres con edades avanzadas (mayores de 35 años), aunque no es una generalidad para todos los casos (Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, 2019).

Figura 8:

No disyunción en meiosis I y II.



Nota: Cereda, 2012.

1.5.2. Trisomía 21, por mosaicismo (Q90.1)

El mosaicismo cromosómico es una anomalía genética en el cual se presenta dos o más líneas celulares que coexisten en un mismo individuo (Cabrejas et al., 2017).

Para trisomía 21 un porcentaje de células presentara un cariotipo normal y otro con trisomía 21 (Garduño et al., 2013).

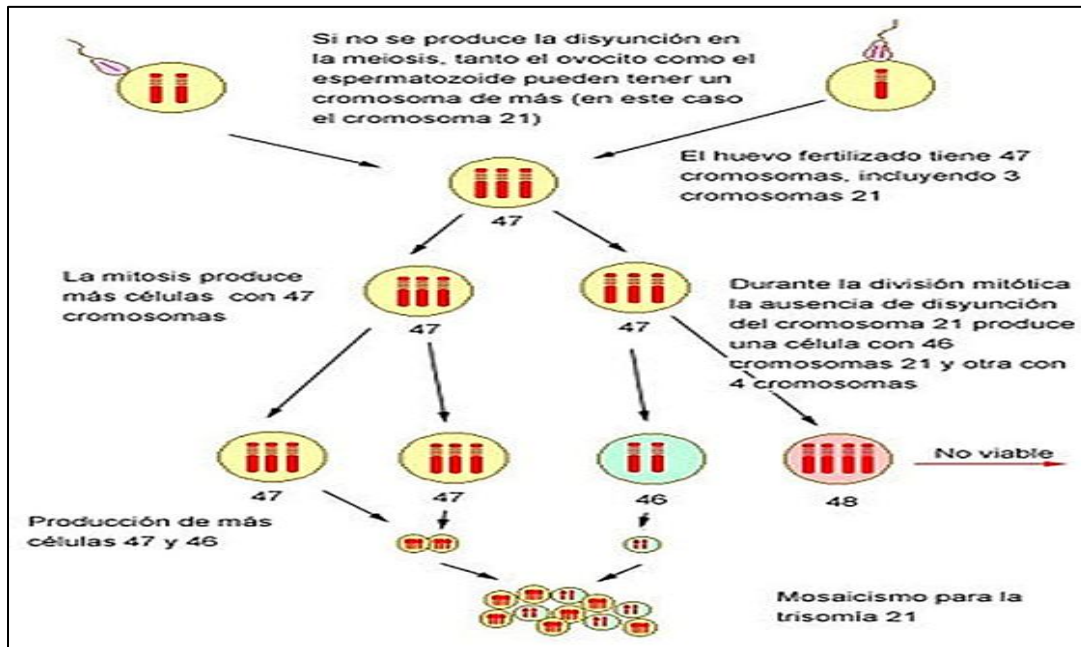
Algunos estudios anteriores indican que la ocurrencia de esta alteración está presente en los padres y hermanos de los individuos con este síndrome. Las características fenotípicas para este caso son variables desde los casos donde se observa aspectos normales y también se presentan casi todo el espectro de rasgos típicos de este síndrome. Los casos de mosaico se presentan aproximadamente de un 1 a 3%, que se ve influenciada por la edad avanzada de las madres (mayores de 35 años) (Parra, et al., 2016).

El origen de los mosaicos se manifiesta de dos maneras, la primera existe un error en la primera división meiótica por lo cual resultan células trisómicas, pero en

sucesivas divisiones celulares se pierde el tercer cromosoma generándose una nueva línea celular normal como se ve en la figura 9 (Ramírez et al., 2020).

Figura 9:

Mosaicismo por no disyunción meiótica

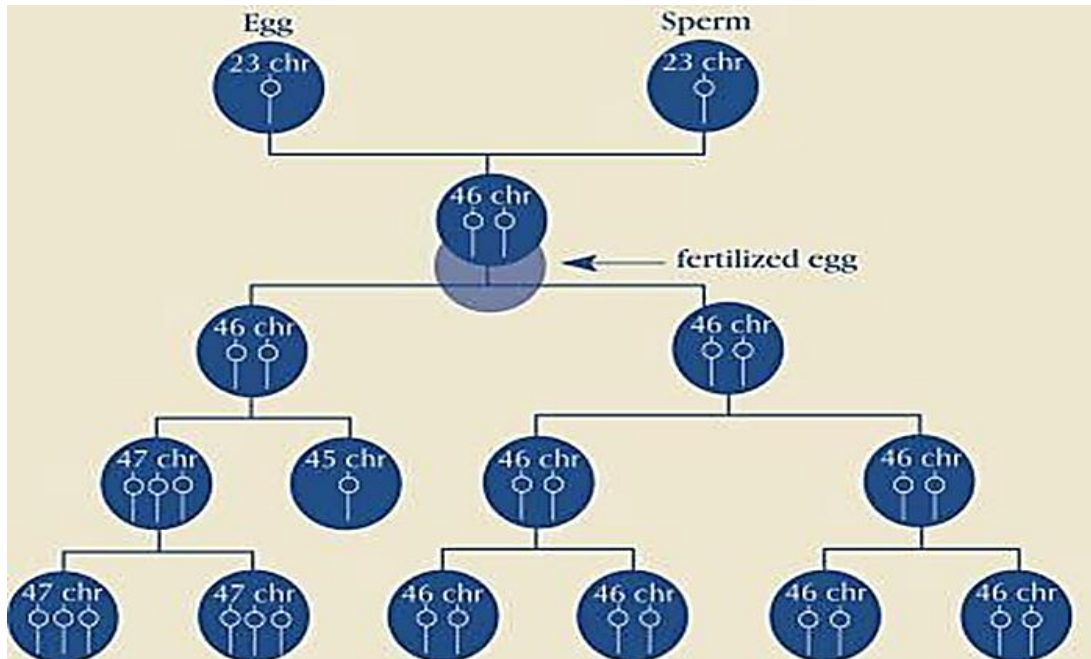


Nota: Sociedad Nacional de Síndrome Down, 2022

La segunda manera es cuando las divisiones celulares posteriores a la fecundación ocurren una no disyunción y se genera tres líneas celulares como se observa en la figura 10, uno normal, una trisomía y la otra monosómica donde esta no es viable. La nomenclatura asignada a este caso es 47, XY,+21/46, XY para un varón y 47, XX,+21/46, XX para una mujer (Turleau & Vekemans, 2010).

Figura 10:

Mosaicismo por no disyunción mitótica.



Nota: Sociedad Nacional de Síndrome Down, 2022

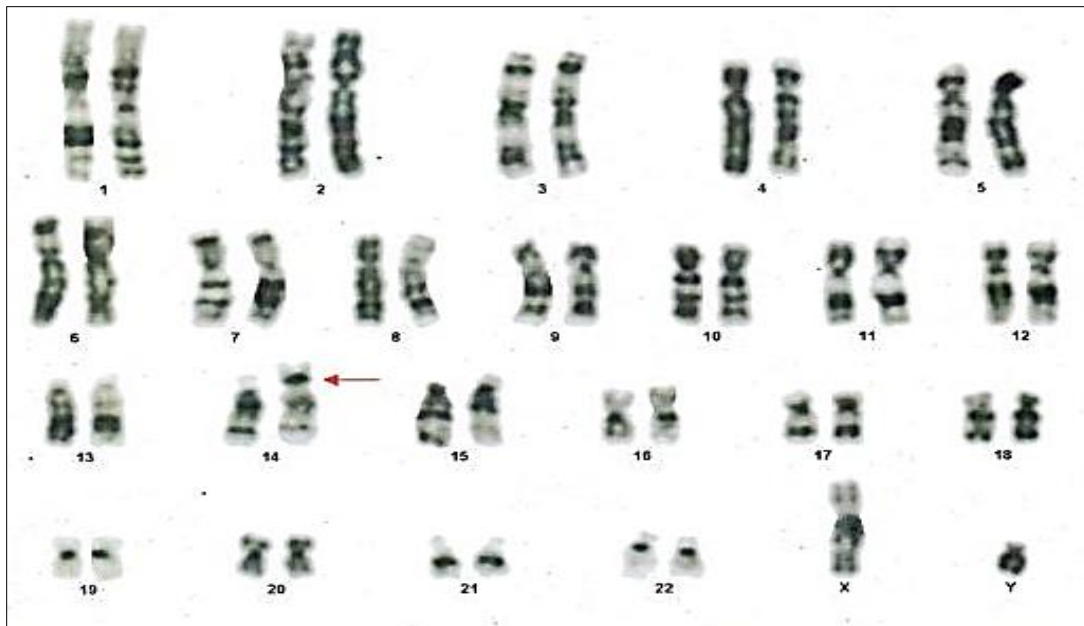
1.5.3. Trisomía 21, por translocación (Q90.2)

En este tipo de variante se observa que existe un intercambio de fracciones cromosómicas y su ocurrencia es generalmente en cromosomas no homólogos. Se manifiestan dos tipos las translocaciones recíprocas y robertsonianas, en este último el intercambio ocurre entre dos cromosomas acrocéntricos como el 13, 14, 15, 21 y 22 donde pierden el brazo corto y se fusionan por el centrómero y al perder este material génico no tiene implicancia clínica, existe dos variantes de translocaciones con más predominio y se presenta en el cromosoma 13 con 14 y 14 con 21. Para el caso del Síndrome Down la translocación robertsoniana implica al cromosoma 21q que se fusiona a otro cromosoma acrocéntrico como el 13, 14, 15 o 22, pero se resalta que la más frecuente ocurre con el cromosoma

14 como se observa en la figura 11 siendo su nomenclatura 46, XX o XY, $t(14,21)(q10,q10),+21$ (Nussbaum et al., 2008).

Figura 11:

Paciente varón que presenta Síndrome Down por translocación, 46, XY, $t(14,21)(q10,q10),+21$



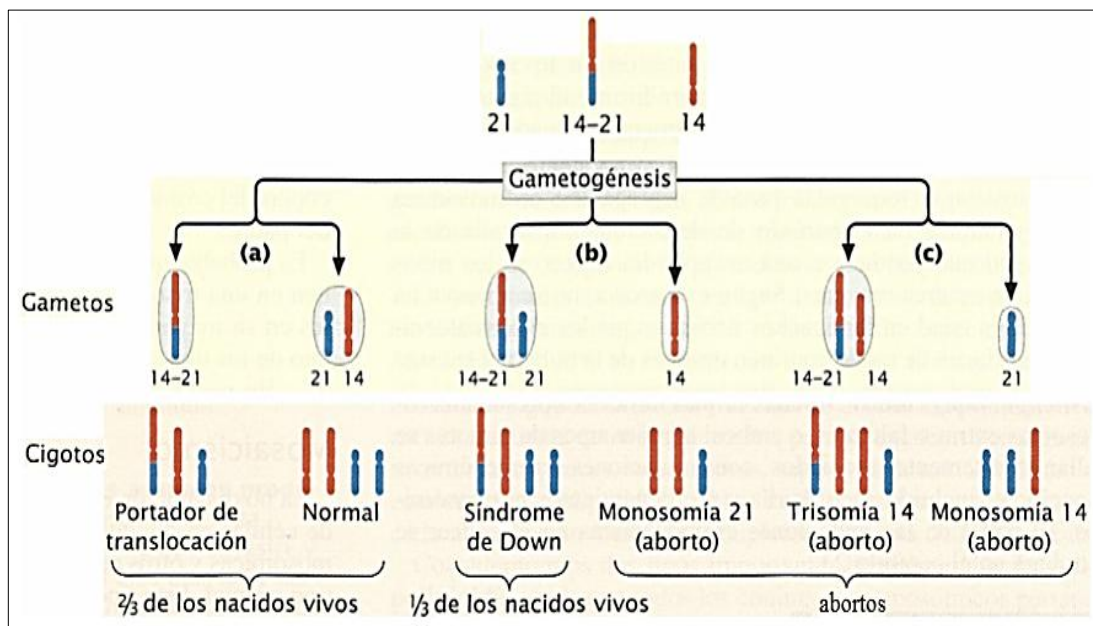
Nota: ISCN, 2016

Las translocaciones se generan como resultado de herencia parental, cuando uno de los padres son portadores de una translocación balanceada con solo 45 cromosomas donde hay fusión del 21q con otro acrocéntrico, pero ello a la vez no presenta significancia clínica por lo que los padres son fenotípicamente normales y a la vez generan gametos desbalanceados, en la situación de una translocación balanceada como se observa en la figura 12 conciben seis tipos de gametos, tres que no son viables y tres que si los son, de estos viables uno de ellos origina la trisomía 21 (Nussbaum et al., 2008).

También existe translocaciones de *novο* que no son heredadas sino generadas arbitrariamente en los individuos. La frecuencia de esta alteración se registra de un 2 a 4 % de los casos, la nomenclatura asignada para estos casos es 46, XY, t(14,21),+21 para un varón y 46, XX, t(14,21),+21 para una mujer. Las características fenotípicas en los individuos con translocaciones no se pueden distinguir de los que presentan trisomías libres (Morales et al., 2019).

Figura 12:

Translocación Robertsoniana



Fuente: Docplayer, 2013

1.5.4. Isocromosoma del brazo largo del par 21 (Q90.9)

Existen casos excepcionales de reordenamientos de fragmentos para el cromosoma 21, como los isocromosomas de brazos largos del par 21, debido a la división transversal del centrómero donde se pierde uno de los brazos y se duplique otros cuyo cariotipo es 46,XX o XY, +21, i(21)(q10) (Garduño et al., 2013).

1.5.5. Trisomía 21 parcial de la región 21q22.3 (Q90.9)

Es la duplicación de la región 21q22, que está vinculada directamente con el fenotipo característico de este síndrome y los casos reportados son por debajo del 1% cuyo cariotipo es 46,XX o XY, dup(21)(q22.3) (Garduño et al., 2013).

1.6. Epidemiología

La frecuencia de malformaciones congénitas llega a afectar de un 6 a 7 % en la población de niños incluyendo a los recién nacidos. Una de las etiologías conocidas son las anomalías cromosómicas tanto como las numéricas y estructurales. La incidencia del Síndrome Down es de 1 en 1000 nacimientos alrededor del mundo, también este síndrome se presenta en un 5% de los abortos espontáneos (Organización Mundial de la Salud, 2015).

La incidencia del Síndrome Down, en cada país está muy relacionada con sus sistemas de salud, los casos que son registrados, la esperanza de vida, los diagnósticos prenatales, etc. (Guano & Riera, 2022).

Para el caso de Europa en el lapso de 2011 – 2015, se estimó 8031 casos de nacimientos vivos que presentaron Síndrome Down donde se observó una prevalencia de 1,1 por 1000 nacimientos vivos para los casos que se daban interrupciones voluntarias del embarazo, la prevalencia en los casos donde no hay abortos voluntarios fue alrededor de 2,17 por 1000 nacidos vivos. (Graaf et al., 2022).

En el caso de Latinoamérica existe una gran incidencia de Síndrome Down, como lo muestra Benavides y Barboza (2019) donde la incidencia es de 1,16 y 1,49 x 1000 nacimientos representando la octava anomalía congénita con más frecuencia en Costa Rica según los estudios del Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC).

También vemos el caso de Ecuador con una incidencia de 1 de cada 550 nacidos vivos para mujeres entre 20 a 25 años, según la organización de las naciones unidas (Perez et al., 2022).

Los estudios de Donoso et al. (2017) en Chile, muestran una prevalencia de 2,47 por cada 1000 nacimientos y los estudios con el ECLAMC indican que en el periodo de 1982 – 2001 presento un porcentaje de 1,63 por 1000 y en el periodo de 1995 – 2008, presenta una prevalencia de 1,9 por 1000 nacimientos. Pero se observa un resumen en la tabla 1 de las prevalencias del Síndrome Down en los diferentes países latinoamericanos.

Tabla 1:

Tasas de prevalencia al nacimiento de Síndrome Down de los países sudamericanos del ECLAMC, Periodo 1998-2005

País	Tasa por 1000 nacimientos
Chile	2,47
Argentina	2,01
Paraguay	1,98
Brasil	1,72
Colombia	1,72
Venezuela	1,49
Ecuador	1,48
Uruguay	1,32
Bolivia	1,55

Nota: Nazer et al., 2011.

Para nuestro País no se cuenta con estudios o data bien establecida para estimar correctamente la incidencia del Síndrome Down, sin embargo, se tiene algunos estudios sobre ello.

Según el informe de Castro y Rivera (2016) se inscribieron 141 731 personas con alguna discapacidad en el CONADIS (2016) de las cuales 8800 presentan Síndrome Down, donde representa el 6,21% del total de las personas registradas. El 44,7% son femeninos y el 55,3% son masculinos. Con respecto a las edades las personas registradas entre 6 y 13 años de edad se presentan en un 34,97%, a continuación del grupo de 18 a 29 años con 23,72%, seguido en edades de 0 a 5 años con 15,01%. Para las personas registradas la mayor densidad de población con Síndrome Down se encuentra en la ciudad de Lima con 3766 inscritos (42,08%). En la Región Cusco se registraron 238 casos (2,7%) con Síndrome Down.

Para Cruz et al. (2015) la incidencia de Síndrome de Down fue de 5,1 por 1000 nacidos vivos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo de noviembre 2012 – octubre 2013. Esta incidencia alta está asociada con la atención de gestantes de alto riesgo que se concentran mayormente en este Hospital de Referencia.

Al comparar los datos de prevalencia de países latinoamericanos con los europeos en los últimos años se han marcado diferencias, en los países europeos hay una disminución en la incidencia como el caso de España que presenta una prevalencia de 0,3 por 1000 nacimientos, estos datos son resultado de la legalización del aborto elegible, debido a las mejoras en las técnicas de diagnóstico prenatal por lo cual las madres aprueban esta opción, a comparación de los países latinoamericanos donde el aborto no es legal. (Nazer & Cifuentes, 2011).

1.7. Características clínicas

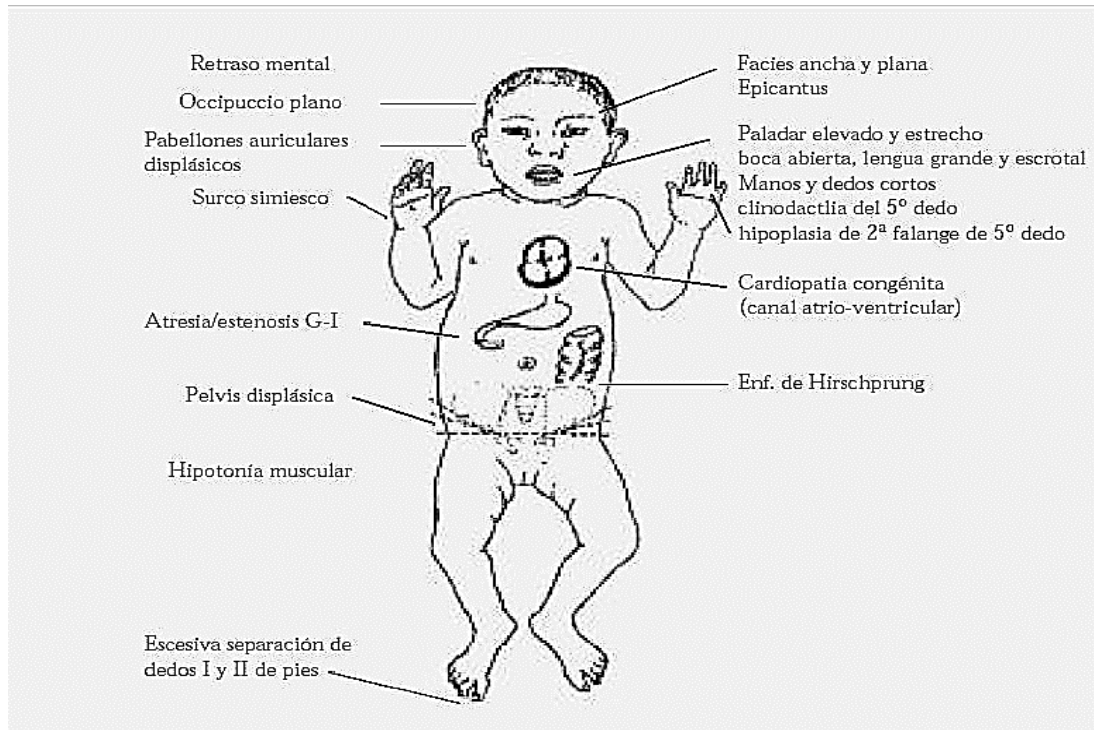
Existen diferentes manifestaciones clínicas que se asocian al Síndrome Down, muchos órganos y sistemas son afectados, estos pacientes presentan aspectos visibles notables desde su nacimiento como sus rasgos faciales característicos, son frecuentes el occipital aplanado, la microcefalia y piel redundante alrededor

de la nuca. Los ojos presentan una forma oblicua hacia arriba, y suele haber pliegues epicánticos en los ángulos internos etc. (Powell, 2021).

Todo este conjunto de rasgos permite en primera instancia dar el diagnóstico, se reporta principalmente en los recién nacidos y niños como se observa en la figura 13.

- a. Cabeza y cuello: leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto.
- b. Cara: 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 helix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.
- c. Manos y pies: manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5° 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).
- d. Piel y faneras: 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 (Artigas, 2005).

Figura 13:
Características fenotípicas del Síndrome Down.



Nota: Artigas, 2005.

El cuadro clínico para estos pacientes permite emitir un diagnóstico clínico, basados en las características clínicas de los pacientes. Para ello se plantea un cuadro con las manifestaciones clínicas más frecuentes según Hall organizado en la tabla 2.

Tabla 2:

Manifestaciones clínicas más frecuentes según Hall.

Características	Porcentaje de aparición	Características	Porcentaje de aparición
Retraso mental	100%	Microdoncia total o parcial	60%
Retraso del crecimiento	100%	Puente nasal deprimido	60%
Dermatoglifos atípicos	90%	Clinodactilia del 5° dedo	52%
Diástasis de músculos abdominales	80%	Hernia umbilical	51%
Hiperlaxitud ligamentosa	80%	Cuello corto	50%
Hipotonía	80%	Manos cortas/braquidactilia	50%
Braquicefalia/región occipital plana	75%	Cardiopatía congénita	45%
Genitales hipotróficos	75%	Pliegue palmar transversal	45%
Hendidura palpebral	75%	Macroglosia	43%
Extremidades cortas	70%	Pliegue epicántico	42%
Paladar ojival	69%	Estrabismo	40%
Oreja redonda de implantación baja	60%	Manchas de Brushfield (iris)	35%

Fuente: Corregter et al 2005.

Cardiopatía congénita

Los defectos cardíacos congénitos son la causa común y principal que se asocia a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con trisomía 21 durante los 2 primeros años de vida, la incidencia de cardiopatía coronaria en estos bebés es de un 50%. Debido a la alta prevalencia de cardiopatía coronaria, se sugiere que los pacientes se realicen un ecocardiograma en los días iniciales de vida (Akhtar & Bokhari, 2023).

Anormalidad del tracto digestivo

Los pacientes con trisomía 21 presentan trastornos estructurales y funcionales del tracto gastrointestinal y pueden ocurrir desde la boca hasta el ano, los defectos como atresia o estenosis duodenal, páncreas anular, ano imperforado y enfermedad de Hirschsprung son más recurrentes en pacientes con esta condición. Aproximadamente el 12% de los casos con enfermedad de

Hirschprung tienen Trisomía 21, se caracteriza por una obstrucción funcional del intestino inferior en la que células neuronales no migran al segmento distal del recto lo que provoca una falla del reflejo de defecación normal que causa obstrucción funcional. Además presentan también reflujo gastroesofágico, diarrea intermitente y enfermedad celiaca en un 5% de los pacientes (Akhtar & Bokhari, 2023).

Anormalidades hematológicas

Se presentan varios trastornos hematológicos en un recién nacido con este síndrome como la neutrofilia, trombocitopenia y policitemia que se manifiesta en el 80%, 66% y 34% de los bebés con síndrome de Down, respectivamente. También tienen un riesgo de desarrollar leucemia, como la leucemia linfoblástica y mieloide agudas pediátricas. (Kaminker & Armando, 2008).

Trastornos neurológicos

La trisomía 21, se asocia con un volumen cerebral reducido, aproximadamente entre el 5% y 13% presentan convulsiones como los espasmos infantiles, actividad difusa lenta y actividad difusa local.

Estos pacientes también desarrollan la enfermedad de Alzheimer con más probabilidades que la población normal. La proteína precursora amiloide está asociada con la enfermedad la cual se codifica en HSA21 y al estar triplicada es responsable de una mayor frecuencia de demencia en pacientes con Trisomía 21. Es muy característico la discapacidad de aprendizaje en estos pacientes este presente de una manera leve a moderada (Akhtar & Bokhari, 2023).

Trastornos endocrinológicos

Existe una disfunción de la glándula tiroides, principalmente se manifiesta el hipotiroidismo que puede ser congénito o adquirirse en cualquier etapa de vida, aproximadamente la mitad de los pacientes expresan hipotiroidismo subclínico

con valores de TSH elevadas y valores normales de tiroxina. Para el hipotiroidismo congénito se registró que los anticuerpos antitiroideos están en un 13% - 34% de los pacientes con Síndrome Down que habían adquirido hipotiroidismo y la concentración de estos anticuerpos incremento después de los 8 años de vida. Se observa que también están presentes las anomalías en el desarrollo sexual con pubertad tardía en ambos sexos, con hipogonadismo primario. (Rivero et al., 2012).

Trastornos musculoesqueléticos

La hipotonía en los recién nacidos, que se caracteriza por la disminución de la resistencia al estiramiento muscular pasivo y causa también retraso del desarrollo motor, así como la laxitud articular, displasias esqueléticas. Los pacientes son propensos a una disminución de la masa ósea, que provoca fracturas recurrentes y dislocaciones (Kaminker & Armando, 2008).

1.8. Citogenética humana

La citogenética se entiende como una rama de la genética que estudia a los cromosomas desde su estructura, morfología, número y cómo se comporta el ADN ya condensado en el proceso de la división celular. Tiene aplicaciones en las disciplinas de la taxonomía, aspectos evolutivos de animales y vegetales, pero su mayoritaria aplicación es el diagnóstico en medicina, realizando estudios en tejidos, médula ósea y sangre, al observar tanto la estructura, número y morfología de los cromosomas se puede identificar anomalías que muestran patologías como la diversidad de Síndromes y cáncer (Nicoloff & Arcaute, 2021). Para los análisis prenatales, postnatales, estudios que se asocian al cáncer, estudios para el diagnóstico de enfermedades genéticas de origen cromosómico que permiten detectar alteraciones cromosómicas constitucionales como los síndromes, malformaciones congénitas y adquiridas como las hemato-

oncológicas, es indispensable el uso de la citogenética convencional (Torres, 2018).

Se considera que entre 1959 y 1961 se produjeron importantes descubrimientos que dieron bases para la citogenética médica, en 1959 Jerome Lejuene y Martha Gauthier hicieron públicos sus hallazgos sobre la primera anomalía cromosómica que provocaba un Síndrome en el humano y este era el Síndrome Down que se debía a un cromosoma extra del par 21 así quedaba confirmada la etiología de la trisomía 21. Posteriormente se evidenciaban otras anomalías como translocaciones, deleciones y mosaicismos. La descripción citogenética de Síndrome Down fue el primer estudio de los cromosomas que se le dio como agente causal de un fenotipo que presentaba retraso mental, rasgos faciales distintivos, también lo asociaron con cardiopatías congénitas, hipotonía y leucemias (Cedeño, 2010).

1.9 Cultivo celular

Para el análisis de cariotipo se realiza el cultivo celular de algún tejido del individuo en estudio. El tejido más accesible es la sangre periférica debido a que son pacientes con patología cromosómica constitucional por lo cual se especifica como cultivo celular de linfocitos. (Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, 2022). Los linfocitos son células maduras y se encuentran en fase de no división por lo cual tienen que ser estimuladas para dividirse, en este caso para los linfocitos T se utiliza la fitohemaglutinina (PHA) (Aiasaa et al., 2015).

Una vez estimulados los linfocitos para la división celular con el mitogeno, se agrega un antimitótico como el Colcemid (colchicina) que actúa despolimerizando los microtubulos del huso mitótico, responsables de separar las cromatides y así obtener los cromosomas metafásicos. Posterior a ello las células son expuestas a un choque hipotónico con cloruro de potasio (KCl) que por acción osmótica la membrana citoplasmática se tensiona y los cromosomas empiezan a separarse

entre ellas. Para prefijar las células y extenderlas en una lámina posteriormente, se agrega una solución fijadora como el Carnoy, para lisar y eliminar los eritrocitos, romper las membranas celulares y fijar los cromosomas. Estas láminas se dejan secar o envejecer para realizar el bandeo y tinción (Carbonell et al., 2000)

1.10 Técnica de Bando cromosómico

El descubrimiento de las bandas transversales que están presentes en todos los cromosomas ha permitido un avance significativo en el diagnóstico de enfermedades con etiología de anomalías cromosómicas. Al generarse patrones identificables en los cromosomas metafásicos por medio de técnicas de coloración permiten definir y clasificar a cada cromosoma y estudiar su estructura. Cada cromosoma tiene un patrón de bandas característico lo que también permite localizar acertadamente los puntos de ruptura de los rearrreglos estructurales y esclarecer los cromosomas involucrados en dicho cambio (Drets, 2002).

Gracias a estos descubrimientos se ha podido determinar y describir una variedad de casos a nivel de diagnóstico clínico como los diferentes síndromes de malformaciones congénitas, retrasos mentales y ciertos tipo de cáncer como los de tipo hemato-oncológicos (Silva et al., 2008).

1.11. Bando GTG

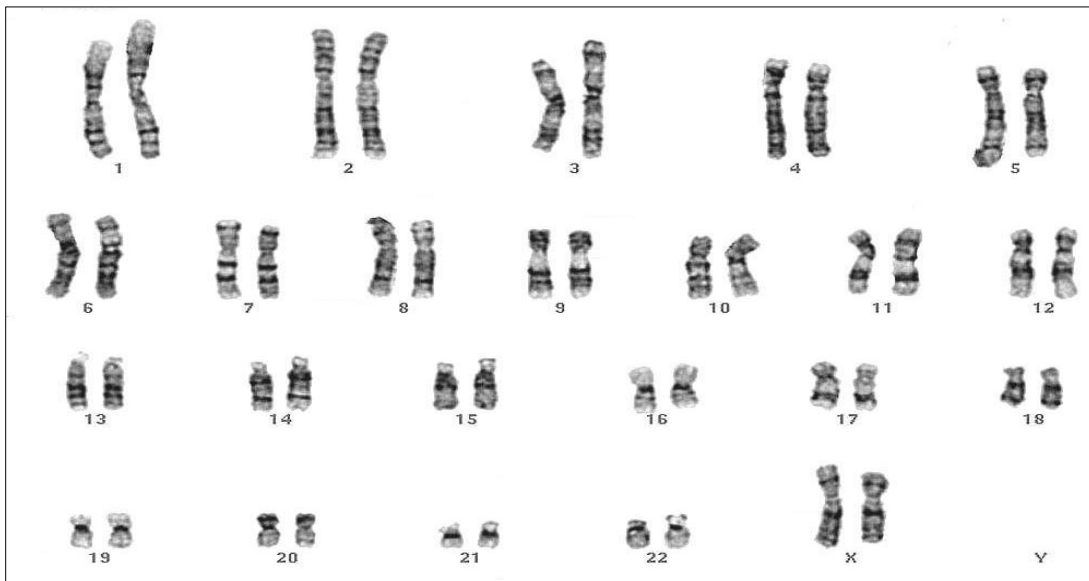
Una banda es una parte de un cromosoma que se distingue claramente de los segmentos adyacentes y aparece más clara u oscura dependiendo de la técnica de bandeo como se observa en la figura 14, (Afler, 2017).

El bandeo GTG es una técnica de tinción que se lleva a cabo con colorante Giemsa, con un tratamiento previo de los cromosomas con una enzima proteolítica como la tripsina, que lisa ciertas proteínas donde deja un patrón de bandas claras y oscuras características, donde las bandas oscuras contienen ADN rico en bases A-T (adenina-timina) y las bandas claras contienen ADN rico en G-C (guanina-citocina), es aquí donde el colorante Giemsa se une al ADN y aparecen zonas bien

teñidas. Esto permite visualizar y clasificar a cada uno de los 46 cromosomas, así también observar las anomalías y rearrreglos cromosómicos con la elaboración de un cariotipo como se observa en la figura 14 (Silva et al., 2008).

Figura 14:

Cromosomas con la técnica de Bandeado GTG.



Nota: (Horwitz, 1997)

1.12. Cariotipo humano

Un cariotipo es la organización de los cromosomas metafásicos de una especie, célula, órgano, tumor etc., permite conocer el número y la estructura de los cromosomas (Torres, 2018).

Para el estudio de cariotipo humano se ordenan los cromosomas metafásicos de acuerdo a los patrones de bandas según al Sistema internacional de nomenclatura citogenética humana (ISCN) en la figura 15, luego de enumerados y ordenados los cromosomas con su par homólogo se clasifican si presentan alguna alteración cromosómica y se le asigna su nomenclatura correspondiente (Nussbaum et al., 2008).

Figura 15:

Cromosomas metafásicos y cromosomas ordenados con su par homólogo.



Nota: Ortega et al., 2018.

Es importante en genética clínica el diagnóstico de síndromes y patologías que implican anormalidades dentro de los cromosomas, que pueden causar o no fenotipos determinados. Los cariotipos son importantes para el médico genetista, porque les permite diagnosticar síndromes con anomalías numéricas y estructurales, de esta manera un cariotipo constituye un importante examen para el diagnóstico, manejo clínico y consejo genético de los pacientes (Ortiz, 2018).

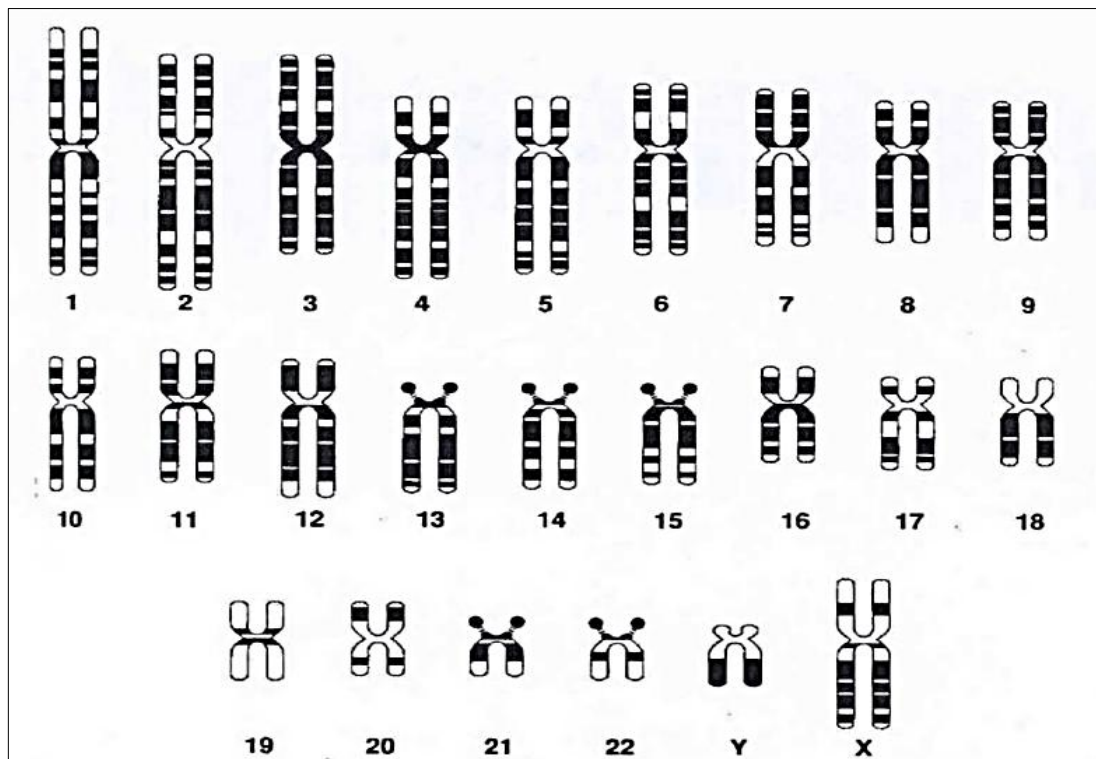
1.13. Sistema internacional de nomenclatura citogenética humana (ISCN).

El Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana (ISCN) es un estándar internacional para la nomenclatura cromosómica humana, que incluye

identificar las bandas y regiones de los cromosomas y de acuerdo a ello asignarle símbolos y términos abreviados para determinar a cada par cromosómico y con ello analizar las anomalías cromosómicas que se presentan. El ISCN, ha servido como referencia para identificar y describir a los cromosomas desde 1960 y se han desarrollado muchos cambios de este sistema a través de los años con los nuevos hallazgos (McGowan J., 2016). En la figura 16 se observa la representación idealizada de cada cromosoma ordenado desde el primer hasta el cromosoma 22 y los cromosomas sexuales con sus respectivas bandas ordenadas según el ISCN.

Figura 16:

Representación de los cromosomas humanos con sus respectivas bandas según ISCN.

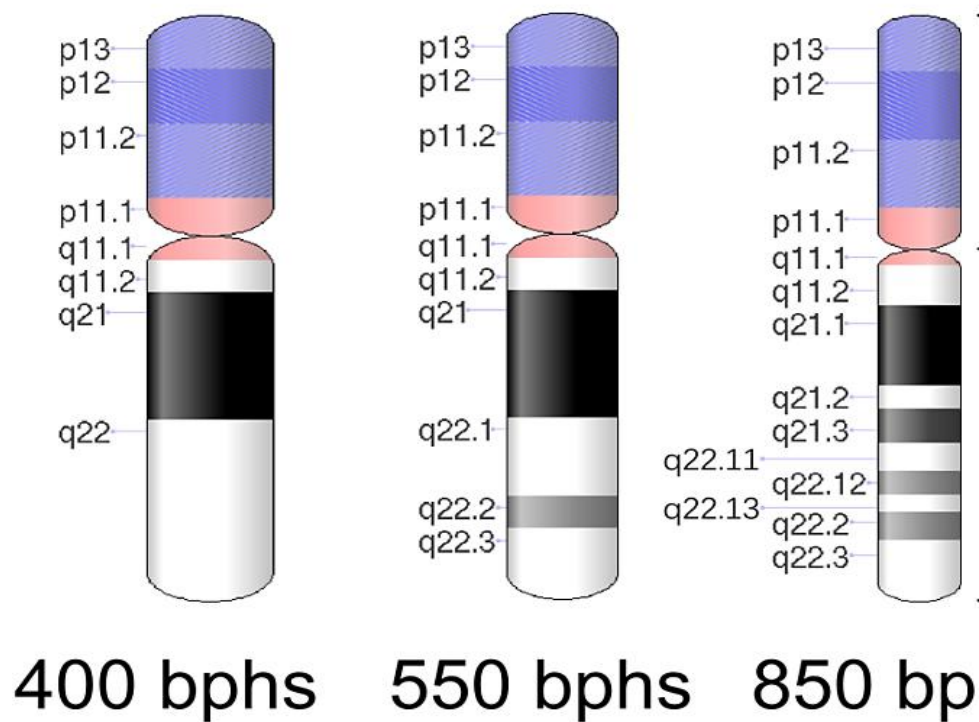


Nota: García, 2014.

En la figura 17 se observa el cromosoma 21 con su diferente resolución o número de bandas, la resolución depende de la acción de la colchicina aplicado en el cultivo. Para la descripción de un cariotipo primeramente debe asignarse el número de cromosomas incluyendo los cromosomas sexuales seguidos de una coma, los autosomas son específicos únicamente cuando una anomalía está presente. Para los casos de cariotipos normales son 46, XY de un hombre normal y 46, XX de una mujer normal (Carbonell et al., 2021).

Figura 17:

Representación idealizada del cromosoma 21, con diferente resolución de bandas.



Nota: ISCN, 2016

CAPITULO II: MATERIALES Y METODOS

2.1. Lugar de ejecución

Según las fases de la investigación se tuvieron las locaciones tanto para la recolección de muestra, el procesamiento y análisis del perfil citogenético. Los pacientes fueron atendidos en el Hospital Regional del Cusco, en el Servicio Externo de Genética, en el área de Neonatología y Pediatría conforme a ello la locación fue diferente, como se detalla a continuación.

2.1.1 Recolección de muestra

Las muestras fueron recolectadas en el Laboratorio de Genética y Genética Molecular de la UNSAAC para los pacientes que fueron atendidos en el Servicio Externo de Genética, pero a los recién nacidos y pacientes hospitalizados las muestras fueron tomadas en el área de Neonatología y Pediatría en el Hospital Regional del Cusco, en un periodo de 5 meses de marzo a julio de 2023.

2.1.2 Procesamiento

Las muestras que fueron recolectadas en el Laboratorio Institucional de Genética y Genética Molecular de la UNSAAC, fueron procesadas en el mismo lugar, pero las muestras recolectadas tanto en el área de Neonatología y Pediatría en el Hospital Regional del Cusco, fueron trasladadas al laboratorio para su correspondiente procesamiento.

2.1.3. Análisis del perfil citogenético

El análisis de los resultados como la observación al microscopio óptico de las metafases, identificación de los cromosomas fue realizado en el Laboratorio Institucional de Genética y Genética Molecular de la UNSAAC.

2.2. Materiales

2.2.1. Muestra biológica

Muestra de sangre periférica del paciente, que se recolecto en un tubo con heparina con litio, debidamente rotulado y codificado.

2.2.2. Materiales de laboratorio

Aparatos y equipos

- ❖ Incubadora (memmert)
- ❖ Cámara de flujo laminar (BIOBASE)
- ❖ Centrifuga (memmert)
- ❖ Vortex (Thermo SCIENTIFIC)
- ❖ Microscopio óptico (ZEISS)
- ❖ Potenciómetro (HANNA)
- ❖ Horno (memmert)
- ❖ Destiladora de agua (GFL)
- ❖ Refrigeradora de -30°C. (Thermo SCIENTIFIC)
- ❖ Refrigeradora de -8°C. (Thermo SCIENTIFIC)
- ❖ Baño María (memmert)
- ❖ Balanza analítica (H.W. Kessel. S.A.)
- ❖ Balanza de precisión (A&D)
- ❖ Cronometro

Reactivos y medios de cultivo

- ❖ Medio de cultivo karyotyping PB-MAX (gibco)
- ❖ Colchicina (0.01%) (gibco)
- ❖ Colorante Giemsa (4%)
- ❖ Carnoy (metanol y ácido acético) (3:1)
- ❖ Solución hipotónica (KCl 0,075 M) (MERK)
- ❖ Tripsina (0,05%) (SIGMA)
- ❖ Colorante Giemsa

Material de vidrio

- ❖ Frascos de vidrio estériles con tapa de 100 ml.
- ❖ Laminas portaobjetos
- ❖ Coupling
- ❖ Matraz de 100 ml
- ❖ Probeta de 50 ml

Otros materiales

- ❖ Micropipetas de 100 – 1000 u
- ❖ Micropipetas de 10 – 100 u
- ❖ Puntas de micropipetas
- ❖ Pipetas Pasteur de 3 ml
- ❖ Tubos cónicos para centrifuga Falcon de 15 ml
- ❖ Mechero
- ❖ Rotuladores
- ❖ Transportador con refrigerantes
- ❖ Aguja hipodérmica 21 G
- ❖ Tubos con heparina de litio
- ❖ Algodones
- ❖ Ligadores
- ❖ Lapiceros
- ❖ Cuadernos
- ❖ Fichas de consentimiento informado.
- ❖ Guantes de nitrilo.
- ❖ Aceite de inmersión
- ❖ Alcohol isopropílico
- ❖ Alcohol comercial

- ❖ Frascos de plástico de 100 ml
- ❖ Gradillas
- ❖ Papel aluminio
- ❖ Tijeras
- ❖ Cinta blanca
- ❖ Parafilm

2.2.3. consideraciones éticas para la toma de muestra.

- ❖ Autorización del Director del Hospital Regional del Cusco para la aplicación de instrumento de investigación en pacientes atendidos en la especialidad de Genética. (Anexo 2)
- ❖ Autorización del Comité de Bioética Institucional y Sub Comités de Bioética de la UNSAAC. (Anexo 3)
- ❖ Dar a conocer los beneficios de los estudios de cariotipo humano a los apoderados y firma correspondiente del consentimiento informado. (Anexo 1)

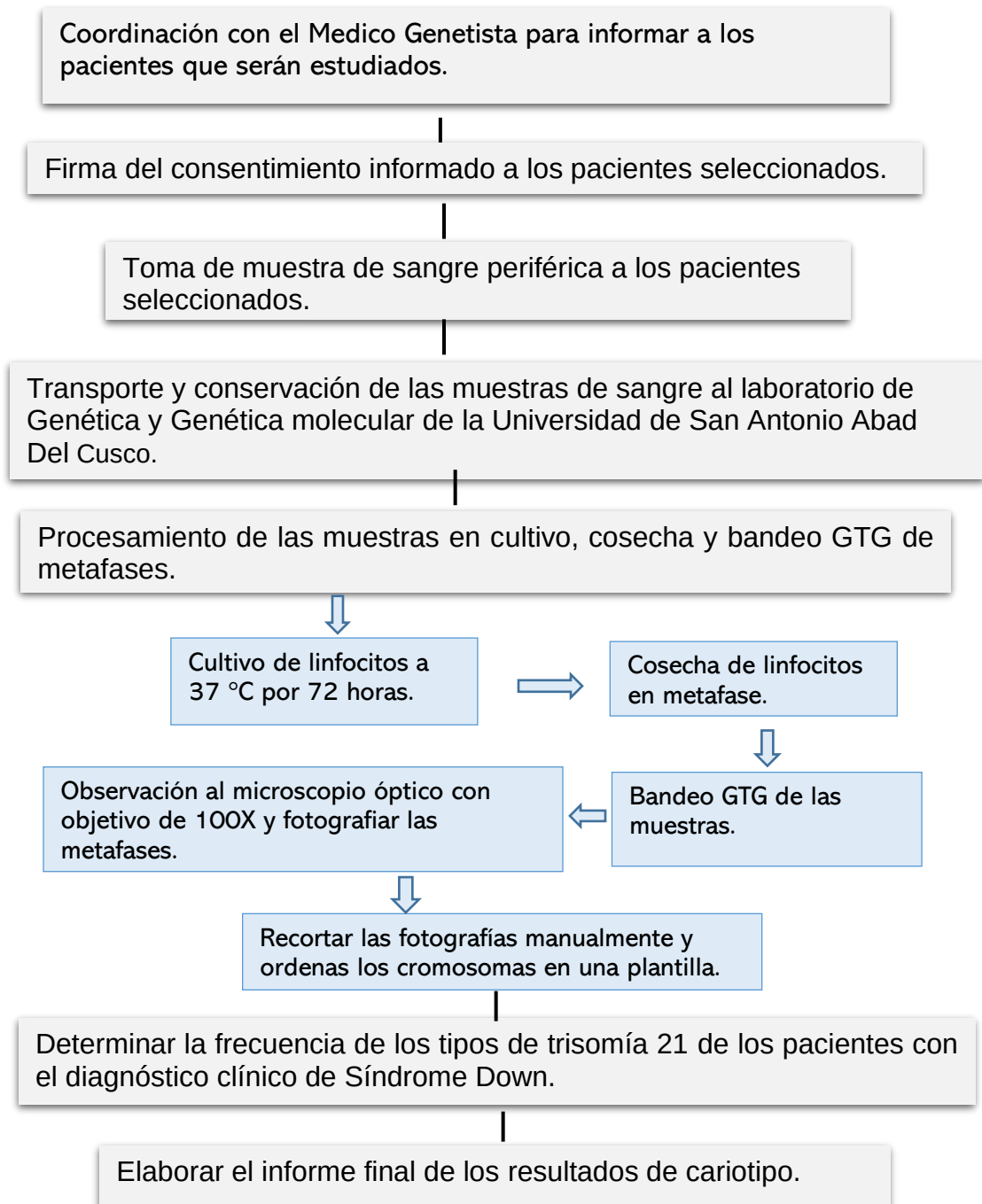
2.3. Metodología

2.3.1. Tipo de investigación.

Esta investigación corresponde a un estudio descriptivo de corte transversal, en un periodo de 5 meses de marzo a Julio de 2023, los pacientes fueron seleccionados por criterios de inclusión y exclusión.

2.3.2. Flujograma de investigación

Figura 18: Flujograma de investigación



2.3.3. Universo muestral

Está constituido por pacientes de 0 a 30 años (niños, adolescentes, jóvenes y adultos) con diagnóstico clínico de “Síndrome Down” atendidos en el área de Neonatología, Pediatría y consultorio externo de Genética del Hospital Regional Cusco, también se incluyó en este estudio, realizar el cariotipo a una familia (constituida por el padre, madre y hermano) correspondiente al resultado de una paciente con resultado de translocación robertsoniana para determinar el origen paternal o maternal.

Criterios de inclusión:

- Los participantes fueron pacientes atendidos en los servicios de Neonatología, Pediatría o Consultorios Externos de Genética en el Hospital Regional del Cusco.
- Los pacientes fueron atendidos por el medico genetista que estableció el diagnóstico clínico de Síndrome Down.
- Las edades de los pacientes fueron de 0 a 30 años.

Criterio de exclusión:

- No se realizó el estudio a pacientes que no presentaron el diagnóstico clínico de Síndrome de Down.
- No se realizó el estudio a pacientes que no quisieron participar de la investigación.

2.3.4. Tamaño de muestra:

Este estudio estuvo conformado por 31 pacientes, los cuales estuvieron hospitalizados o acuden a consulta externa de los servicios de Genética del Hospital Regional de Cusco, los pacientes con el fenotipo fueron seleccionados para realizar el estudio de cariotipo de acuerdo al número de pacientes del día, las muestras fueron procesadas en el transcurso no mayor de 2 horas.

2.4. Procedimiento.

a. Toma de muestra:

Las muestras de sangre periférica fueron recolectadas en tubos con heparina de litio, el lugar de la toma de muestras fue realizado por el investigador en el laboratorio de Genética y Genética Molecular de la UNSAAC, pero a los recién nacidos y pacientes hospitalizados las muestras fueron tomadas por el personal de enfermería en el área de Neonatología y Pediatría del Hospital Regional por el personal de área, los cuales fueron trasladados al laboratorio para su respectivo procesamiento. Cada muestra recolectada se tomó en cuenta todos los estándares de bioseguridad.

Todos los pacientes seleccionados eran menores de edad, por lo cual fueron a los padres a quienes se les brindo toda la información concerniente a la investigación recapitulando en los riesgos y los beneficios del análisis, ya con toda la información y coordinaciones los Padres autorizaron y firmaron los documentos del consentimiento informado que aprueba el Comité de Bioética de la UNSAAC.

Algunos requisitos para una muestra optima:

- El volumen fue de 3 ml en un tubo con heparina con sodio o con litio.
- Las muestras no estuvieron hemolizadas, ni tuvieron coágulos.
- El tubo estuvo debidamente rotulada y codificada.

Una vez obtenidas las muestras fueron sembradas en un lapso no mayor de 2 horas, y al finalizar la siembra los tubos con heparina de litio que contenían la muestra de sangre periférica, fueron debidamente descartadas.

b. Etapa previa al cultivo:

Antes de iniciar la siembra se esterilizó con luz UV en la cámara de bioseguridad por 30 minutos todos los materiales involucrados.

El personal se colocó debidamente el mandil, gorra, mascarilla y guantes quirúrgicos.

Se retiró del congelador el medio de cultivo kariotyping PB-MAX a temperatura ambiente para su uso.

Se rotuló y codificó los tubos de falcone de 15 ml con los nombres correspondientes del individuo a investigar.

Se precalentó la incubadora a 37°C para la siembra.

Los tubos con las muestras fueron centrifugadas a 2000 rpm por 10 minutos para obtener la fase intermedia donde se encuentran mayoritariamente los leucocitos.

c. Siembra de sangre periférica:

Todo el proceso de siembra fue realizado en la cabina de bioseguridad.

Una vez que se obtuvo la fase intermedia de la sangre periférica se agregó a los tubos de falcone el medio Kariotyping PB-MAX en la proporción de 5 ml y 1 ml de muestra, la incubación de la muestra fue a 37 °C por 72 horas.

d. Cosecha de linfocitos en metafase:

Las muestras fueron cosechadas posterior a las 72 horas, donde se realizaron las siguientes etapas.

- ❖ Se añadió 100 u de colchicina al tubo con el cultivo homogenizando cuidadosamente por 20 minutos a 37 °C.
- ❖ Se centrifugó la muestra a 1700 rpm por 10 minutos y luego se eliminó el sobrenadante con la pipeta descartable.
- ❖ Se resuspendió el pellet con la pipeta descartable y se añadió 8 ml de KCl de 0.075 M, se colocó en baño maría a 37 °C por 25 minutos.
- ❖ Se añadió 1 ml de Carnoy para perfijar la muestra.
- ❖ Se centrifugó la muestra a 1700 rpm por 10 minutos y luego se eliminó el sobrenadante.
- ❖ Se añadió 5 ml de Carnoy para fijar la muestra y se deja por 15 minutos a temperatura ambiente.

- ❖ Se centrifugó la muestra a 1700 rpm por 10 minutos y luego se elimina el sobrenadante.
- ❖ Se realizó diferentes lavados de 3 a 4 veces con Carnoy, hasta obtener un pellet limpio.
- ❖ Se re suspendió el pellet en 1ml de Carnoy y se homogenizo.
- ❖ Se limpió con alcohol y rotulo las láminas portaobjetos con los nombres del paciente.
- ❖ Se extendió 35 u de la muestra fijada por goteo en la lámina portaobjetos inclinada para lograr un buen extendido.
- ❖ Se colocó las láminas en el horno a 37 °C por 24 horas para su envejecimiento.
- ❖ Se retiró las láminas envejecidas del horno y se dejó a temperatura ambiente para su posterior bandeado y tinción.

e. Bando GTG.

- ❖ Se precalentó el baño maría a 37 °C.
- ❖ Se precalentó la solución de tripsina al 0,05% en baño maria a 37°C por 15 minutos.
- ❖ Se preparó el colorante Giemsa de trabajo mezclando 1 ml de solución Giemsa con 9 ml de buffer fosfato.
- ❖ Se hidrató la lámina en solución fisiológica de 2 a 4 minutos.
- ❖ Se realizó el bando sumergiendo las láminas ya hidratadas en el coupling con la tripsina por 10 segundos.
- ❖ Inmediatamente se enjuago las láminas en la solución fisiológica.
- ❖ Se colorearon las láminas con el colorante Giemsa por 8 minutos, se lavó y se dejó secar.

f. Observación microscópica y elaboración de cariotipo:

- ❖ Las láminas listas fueron observadas al microscopio a un objetivo de 100X en aceite de inmersión para identificar los cromosomas metafásicos.
- ❖ Se realizó un recuento de 20 metafases por cada caso.
- ❖ Para los casos de sospecha de trisomía 21 por mosaicismo se realiza un recuento de 50 metafases.
- ❖ Se tomó fotografías de las metafases más representativas.
- ❖ Se imprimió las fotografías y manualmente se ordenó en la hoja y se procedió a cortar cada cromosoma seleccionado respectivamente.
- ❖ Se ordenó los cromosomas con su par homólogo y según su patrón de bandas en una plantilla impresa de armado de cariotipo.

f. Interpretación de resultados

- ❖ El investigador recibió previa capacitación en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas INEN para realizar los siguientes pasos.
- ❖ Se identificó y clasificó los cromosomas metafásicos para determinar las alteraciones cromosómicas, correspondientes a numéricas y estructurales de los pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome Down Según el manual de ISCN (Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana).
- ❖ Se determinó la frecuencia de los tipos de trisomía 21.
- ❖ Se elaboró el informe final de cariotipo.
- ❖ Los informes finales de resultados fueron entregados directamente al Médico especialista para su respectivo seguimiento y monitoreo de los pacientes.

CAPITULO III: RESULTADOS Y DISCUSION

3.1 RESULTADOS

El número total de pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome Down fue de 31 personas, y sus datos se registran en la tabla número 3, ellos fueron diagnosticados y atendidos en el área de Neonatología, pediatría y en el consultorio externo de Genética en el Hospital Regional del Cusco, a todos los pacientes seleccionados se les realizó el examen de cariotipo humano y las edades de los pacientes estuvieron comprendidas entre recién nacidos o neonatos hasta los 10 años.

Tabla 3:

Datos de sexo y edad de los pacientes estudiados.

Pacientes	Sexo	Edad
Nº 1	Femenino	7 años
Nº 2	Femenino	7 años
Nº 3	Femenino	5 años
Nº 4	Femenino	9 años
Nº 5	Masculino	2 años
Nº 6	Masculino	8 años
Nº 7	Masculino	3 meses
Nº 8	Femenino	Neonato
Nº 9	Femenino	3 años
Nº 10	Masculino	3 meses
Nº 11	Masculino	2 años
Nº 12	Femenino	9 meses
Nº 13	Masculino	4 meses
Nº 14	Masculino	5 meses
Nº 15	Femenino	Neonato
Nº 16	Masculino	Neonato
Nº 17	Femenino	1 año

Nº 18	Femenino	1 año
Nº 19	Femenino	1 año
Nº 20	Masculino	Neonato
Nº 21	Femenino	Neonato
Nº 22	Masculino	3 años
Nº 23	Femenino	Neonato
Nº 24	Femenino	4 meses
Nº 25	Femenino	5 meses
Nº 26	Femenino	4 meses
Nº 27	Masculino	5 meses
Nº 28	Masculino	Neonato
Nº 29	Masculino	2 años
Nº 30	Femenino	2 años
Nº 31	Femenino	Neonato

Los pacientes en su mayoría tuvieron edades de 2 años a 10 años con 12 casos (38,7%), seguido de los recién nacidos y de los de 1 mes a 12 meses ambos con 8 casos (25,8%) como se observa en la tabla número 4. La mayor edad fue representada por una niña de 9 años.

Tabla 4:

Porcentaje de las edades de los pacientes.

Pacientes	Masculino	Femenino	Total	Porcentaje%
Recién nacidos	3	5	8	25,8
De 1 mes a 12 meses	4	4	8	25,8
13 meses a 24 meses	0	3	3	9,6
25 meses a 120 meses	5	7	12	38,7

En la tabla 5 vemos los resultados generales de los cariotipos, del total de los 31 pacientes, 30 fueron alterados o anormales y 1 fue normal, pero con presencia de heterocromatina del centrómero del cromosoma 16, de los cuales fueron 13 masculinos y 18 femeninos.

Tabla 5:

Resultados generales de cariotipos de los 31 pacientes.

Cariotipo	Masculino	Femenino	Total
Normal	0	1	01
Anormal	13	17	30
Total	13	18	31

Al obtener las láminas finales después de envejecerlas se procedió a la técnica de Bando GTG, para poder identificar y clasificar los cromosomas correspondientes. Para lo cual se usó el manual del Sistema internacional de nomenclatura de citogenética humana (ISCN) conforme a ello se pudo confirmar o no la sospecha clínica de Síndrome Down, y posteriormente emitir los resultados observados. Se elaboró para cada paciente su cariotipo correspondiente las mismas que se presentan en el anexo 5 y las siguientes figuras. En la figura 19 un cariotipo que representa a los pacientes masculinos con trisomía 21 libre, en la figura 20 un cariotipo que representa a las pacientes mujeres con trisomía 21 libre, la figura 21 es el caso del cariotipo con translocación robertsoniana y la figura 22 es el caso de un cariotipo normal.

Figura 19:

Fotografía de metafase obtenida del microscopio y el cariotipo de un paciente masculino con trisomía 21 libre, 47,XY,+21



Muestra: Sangre periférica

N° de metafases: 20

Tipo de bandeo: GTG

Resolución: 400 bandas

Cariotipo: 47,XY,+21

O.M: 1000X

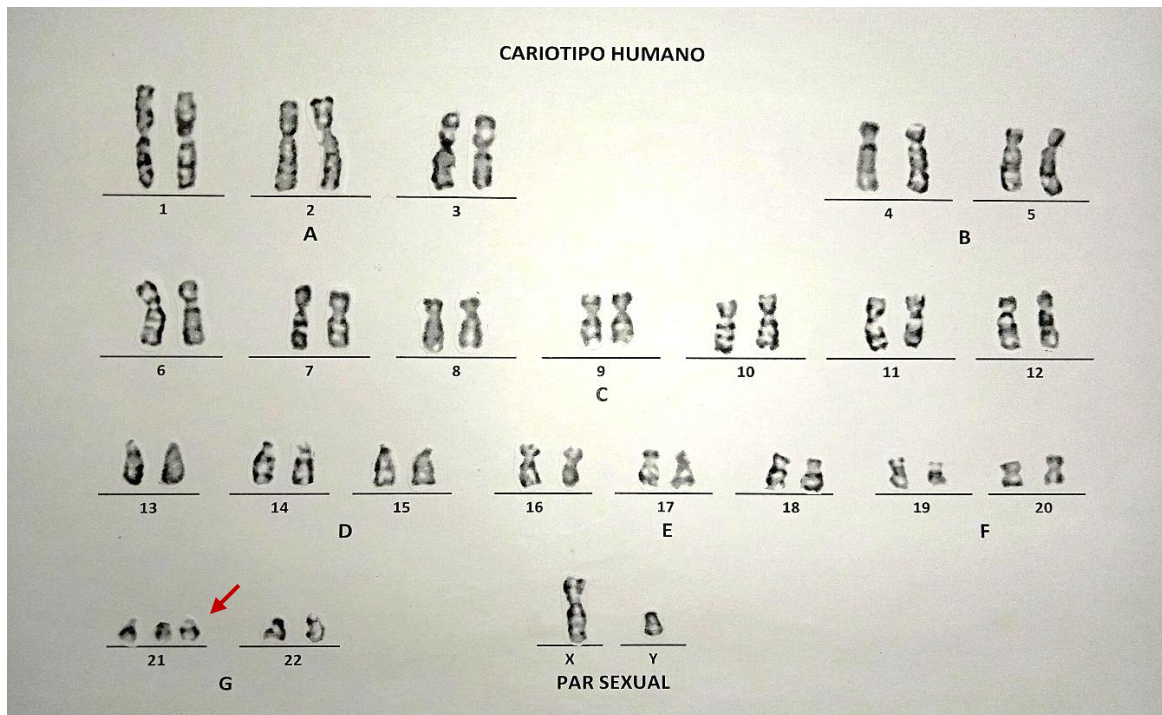


Figura 20:

Fotografía de metafase obtenida del microscopio y cariotipo de una paciente femenina con trisomía 21 libre 47,XX,+21.



Muestra: Sangre periférica

Nº de metafases: 20

Tipo de bandeo: GTG

Resolución: 400 bandas

Cariotipo: 47,XX,+21

OM: 1000X

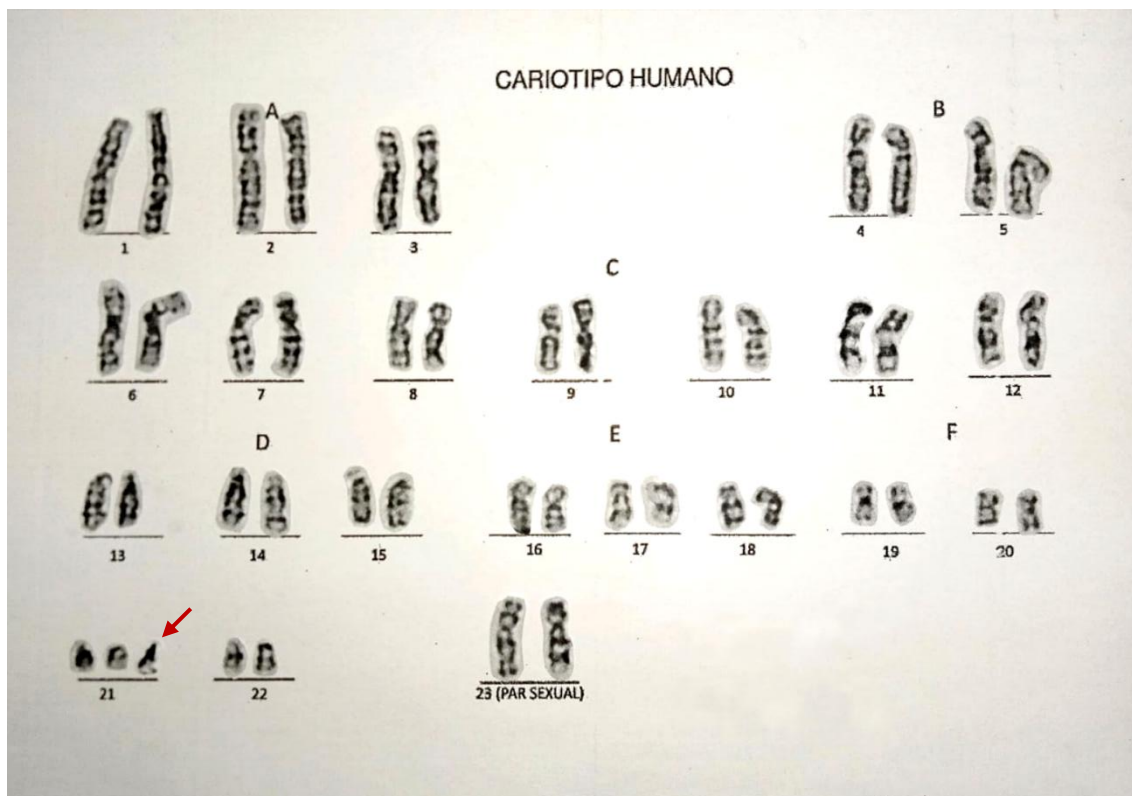
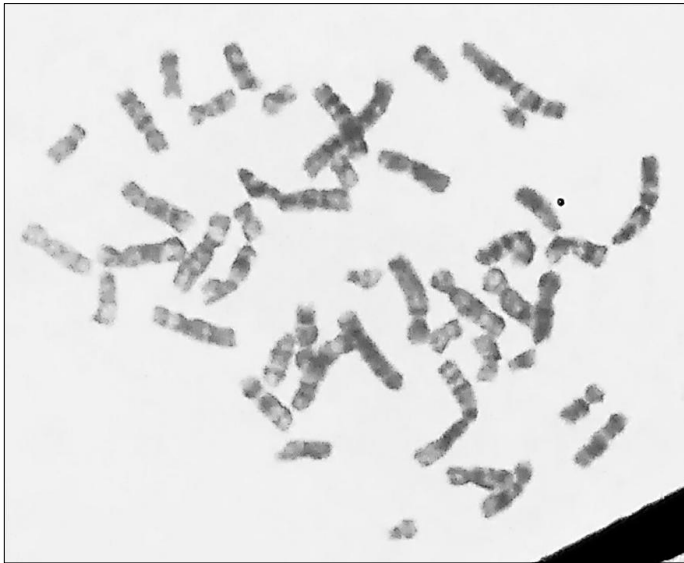


Figura 21:

Fotografía de metafase obtenida del microscopio de una paciente femenina con trisomía por translocación robertsoniana, 46,XX, t(14,21)(q10,q10)+21.



Muestra: Sangre periférica

Nº de metafases: 20

Tipo de bandeo: GTG

Resolución: 400 bandas

Cariotipo:

46,XX, t(14,21)(q10,q10)+21

OM: 1000X



Figura 22:

Fotografía de metafase obtenida del microscopio de una paciente femenina con incremento de la heterocromatina del centrómero del cromosoma 16, 46, XX, 16qh+



Muestra: Sangre periférica

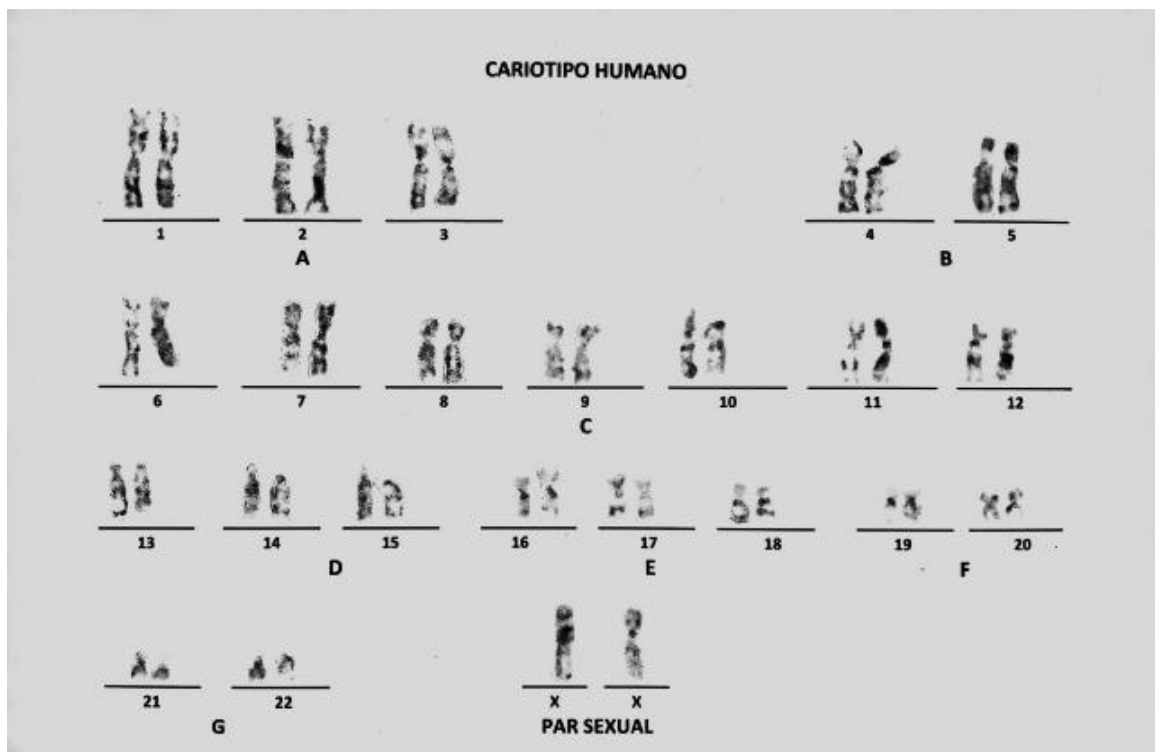
Nº de metafases: 20

Tipo de bandeo: GTG

Resolución: 400 bandas

Cariotipo: 46,XX, 16qh+

OM: 1000X



De los 31 pacientes según su sexo fueron 13 masculino y 18 femeninos, de los cuales 29 presentaron el tipo de trisomía 21 libre, 1 presentó del tipo translocación, 1 fue normal, pero presentó aumento de heterocromatina del centrómero del cromosoma 16, lo cual se ve en la tabla 6.

Tabla 6:

Cariotipos obtenidos de los 31 pacientes.

Tipos de trisomía 21	Cariotipo	Número de casos
Trisomía 21 libre	Masculino 47, XY,+21	13
	Femenino 47, XX,+21	16
Translocación	Masculino 46, XY, t(14,21)(q10,q10),+21	0
	Femenino 46, XX, t(14,21)(q10,q10),+21	1
Mosaico	Masculino 47, XY; +21/46, XY	0
	Femenino 47, XX, +21/46, XY	0
Isocromosoma del brazo largo	46,XX o XY,+21, i(21)(q10)	0
Trisomía 21 parcial de la región 21q22.3	46, XX o XY, dup(21)(q22.3)	0
Normal	46, XY o 46, XX	1
Total		31

En la tabla 7, se observa la frecuencia de los tipos de trisomía 21 en el cual se presentaron 29 casos con trisomía 21 del tipo libre entre masculinos y femeninos, representando el 93.6% de los casos y solo 1 caso de trisomía 21 del tipo translocación robertsoniana en una niña representando el 3,2%. También se observó 1 caso normal, pero se observó heterocromatina del centrómero en el cromosoma 16 representando el 3,2%.

Tabla 7:

Frecuencia de los tipos de Trisomía 21 entre masculinos y femeninos.

Tipos de Síndrome Down	Masculino	%	Femenino	%	Total
Trisomía 21 libre	13	45,2	16	48,4	93,6
Translocación	0		1	3,2	3,2
Mosaico	0		0		0
Isocromosoma del brazo largo	0		0		0
Trisomía 21 parcial de la región 21q22.3	0		0		0
Normal	0		1	3,2	3,2
Total	13		18		100

En la investigación también se incluyó realizar el cariotipo que corresponde a una paciente con resultado de translocación robertsoniana para determinar su origen por vía materna o paterna. En la figura 23 se observa el cariotipo del padre que es normal, en la figura 24 se observa el cariotipo de la madre con translocación

robertsoniana y en la figura 25 se observa el cariotipo de la hermana que también presenta una translocación robertsoniana.

Figura 23:

Fotografía de la metafase obtenida del microscopio y cariotipo normal 46, XY del padre.



MUESTRA: SANGRE PERIFERICA

Nº DE METAFASES: 20

TIPO DE BANDEO: GTG

RESOLUCION: 400 BANDAS

CARIOTIPO: 46, XY

OM: 1000X

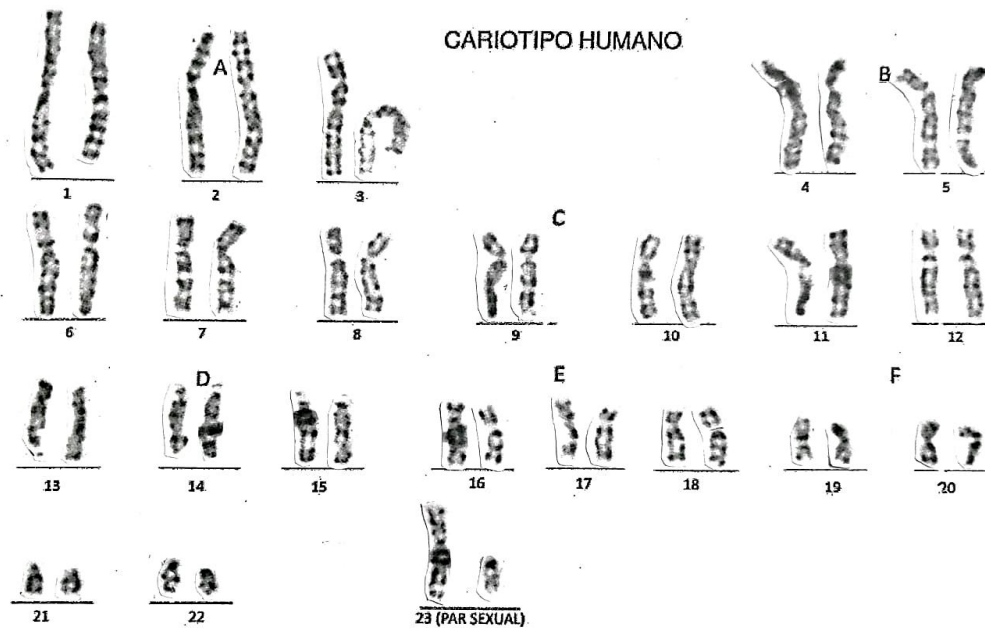
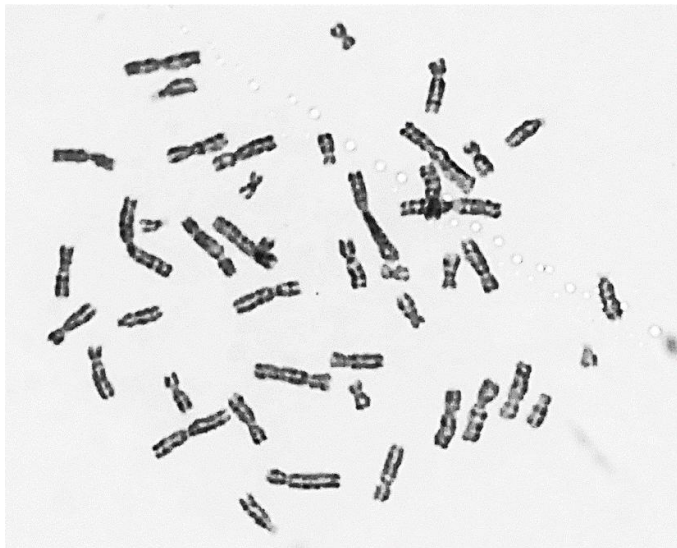


Figura 24:

Fotografía de metafase obtenida y cariotipo con translocación robertsoniana 45, XX, t(14,21) (q10,q10) de la madre.



MUESTRA: SANGRE
PERIFERICA

TIPO DE BANDEO: GTG

NUMERO DE METAFASES: 20

RESOLUCION: 400 BANDAS

RESULTADO CROMOSOMICO:
45, XX, t(14,21) (q10, q10)

OM: 1000X

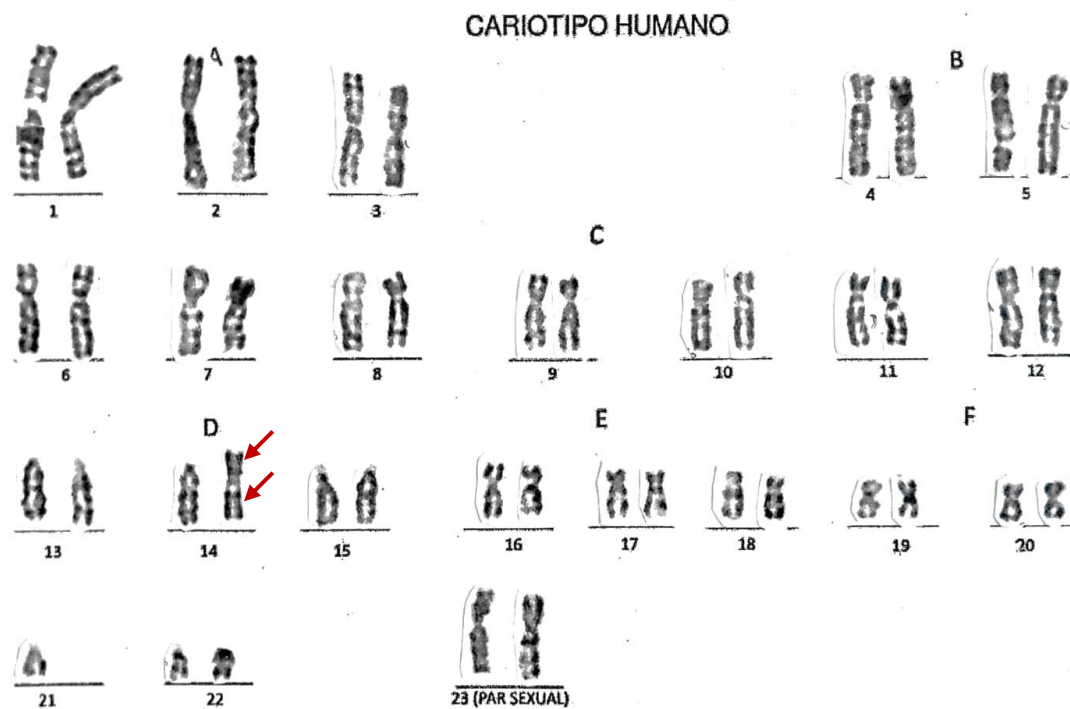
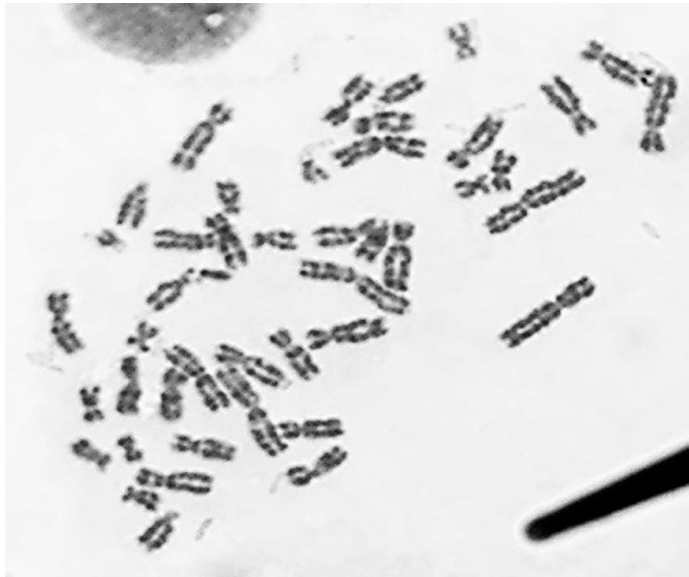


Figura 25:

Fotografía de metafase obtenida y cariotipo con translocación robertsoniana 45, XX, t(14,21)(q10, q10) de la hermana.



MUESTRA: SANGRE
PERIFERICA

TIPO DE BANDEO: GTG

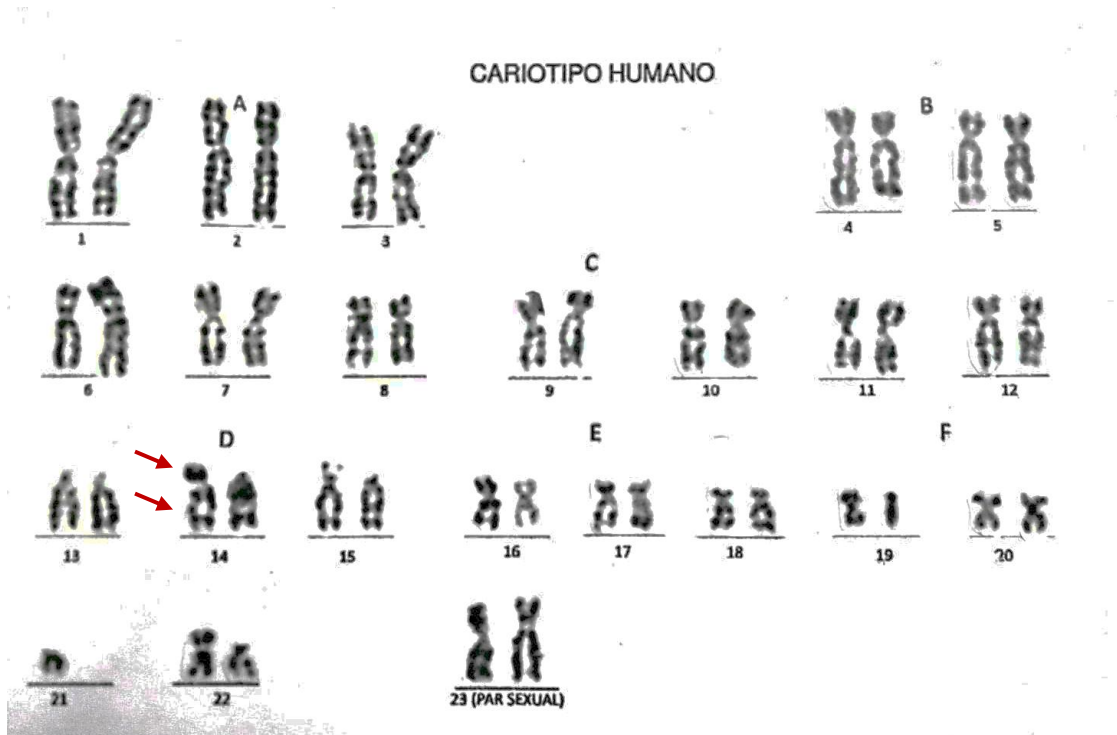
NUMERO DE METAFASES: 20

RESOLUCION: 400 BANDAS

CARIOTIPO:

45, XX, t(14,21)(q10, q10)

OM: 1000X



El resumen de los resultados de la familia investigada (padre, madre y las dos hermanas se presenta en la tabla 8.

Tabla 8:

Resultados de cariotipo de una familia

Miembros de la familia	Resultado de cariotipo
Padre	46, XY
Madre	45, XX, t(14,21)(q10,q10)
Primera descendencia	45, XX, t(14,21)(q10,q10)
Segunda descendencia	46, XX, t(14,21)(q10,q10),+21

3.2. DISCUSION

El Síndrome Down representa la anomalía cromosómica constitucional más frecuente en los casos con diagnóstico de malformaciones congénitas, es por ello la importancia de realizar exámenes de cariotipo a los pacientes con este diagnóstico como lo muestran los estudios realizados por Rojo et al (2011) en los análisis de cariotipo a 126 niños con malformaciones congénitas de los cuales 51 (40,5%) casos presentaron alteraciones cromosómicas y de este grupo 30 casos confirmaron para trisomía 21, representando 58,8% de este grupo.

En el estudio realizado por Mansilla (2014) también dio resultados similares al elaborar cariotipos a recién nacidos con diagnóstico de anomalías cromosómicas en el laboratorio de citogenética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins del periodo enero 2011 – diciembre 2013, se determinó la anormalidad cromosómica más frecuente fue el Síndrome Down con un 74,6 % de los casos.

Por su parte Sierra et al. (2014) resalta la importancia de tener datos epidemiológicos del recién nacido con Síndrome Down, donde muestra 3076 casos con Síndrome Down, que represento el 4, 9% del total con relación a los recién nacidos con malformaciones congénitas, también muestra una prevalencia de 3.73 por cada 10 000 nacimientos durante ese periodo.

Así mismo Cruz et al. (2015) al analizar la incidencia del Síndrome Down con relación a anomalías congénitas en recién nacidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el transcurso de noviembre 2012 – octubre 2013, se confirmaron que presentaban trisomía 21 en 44 de los casos.

Para el caso de Afiler (2017) sus resultados se acercan también a estos anteriores mencionados, en sus estudio de los 36 casos de recién nacidos con anomalías

congénitas, 8 presentaron anomalías cromosómicas y de ellos 7 presentaron trisomía 21 libre, indicando que la trisomía 21 de tipo libre es la más frecuente.

Conforme a los resultados observados en este estudio, el tipo de trisomía más frecuente fue la trisomía 21 de tipo libre presentándose en 29 casos siendo un 93,6%. Estos resultados se acercan en comparación a los estudios retrospectivos de casos clínicos, donde su importancia se manifiesta en mostrar la frecuencia y prevalencia de pacientes con resultados confirmatorios para el Síndrome Down y sus tipos, como los estudios realizados por Kolgeci et al. (2013) que durante el periodo del 2000 al 2010 al realizar el examen citogenético a 305 niños con diagnóstico clínico de Síndrome Down, con una frecuencia del 93,4% con 285 casos fue trisomía 21 de tipo libre.

Así mismo para Cala (2013) con un total de 86 niños a los cuales también se les realizó el examen de cariotipo y se representa con 93% con 80 casos fue de trisomía 21 del tipo libre. Lo cual también se refleja en los estudios de Flores et al. (2015) la trisomía 21 de tipo libre que fue del 93,02% con 1787 casos de una población total de 1921 casos, estos pacientes fueron atendidos durante el periodo de 1992 a 2010.

En el caso de Sotonica et al. (2016) de una población total de 127 niños con el diagnóstico Síndrome Down, la trisomía 21 libre representó el 86,6% con 110 niños.

Estos estudios de una escala mayor en número de pacientes, revelan al igual que este trabajo que la trisomía 21 libre es la más frecuente.

En los estudios descriptivos de corte transversal, para el caso de Nigan et al. (2019) su población de estudio estuvo conformado por 30 niños con diagnóstico clínico de Síndrome Down en el cual 16 confirmaron para trisomía 21 de los cuales el 93,75% fue del tipo trisomía 21 libre con 15 casos. Así mismo para Belmokhtar et al. (2016) sus resultados indicaron un 91% para trisomía 21 de

tipo libre con 20 casos de una población total de 22 pacientes que necesitaban confirmar su diagnóstico clínico de Síndrome Down.

También en los estudios realizados por Haider et al. (2021) que al determinar la frecuencia de los subtipos de Síndrome Down en pacientes con este diagnóstico investigaron un total de 160 casos de los cuales 154 (96,2%) presentaron trisomía 21 libre.

Para el estudio de Ortiz (2018) al determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad intelectual se halló que la trisomía 21 de tipo libre fue la más frecuente, este hallazgo es significativo porque confirma que la trisomía 21 es la anomalía cromosómica más frecuente en pacientes con retraso intelectual.

Para el caso específico de Síndrome Down por translocación, en este estudio se presentó un caso representando el 3,4% del total de pacientes, estos resultados son similares a los indicados en estudios retrospectivos como el de Cala (2013) que presentó un 4,6% del total y a la vez muy similar a lo reportado por Flores et al. (2015) con un 4,79%. Para el caso de Kolgeci et al. (2013) presentaron un porcentaje de 5,6% del total para las translocaciones, presentando un porcentaje un poco más elevado se observa la situación de Sotonica et al. (2016) con 7,1% de los casos de su población de estudio.

Con referencia a los estudios descriptivos de tipo transversal se indica que los porcentajes de trisomía 21 por translocación están alrededor de un 4 al 6%, en los resultados de Belmokhtar et al. (2016) da a conocer un 4,5% de la población total de 22 pacientes con un resultado confirmatorio para la translocación. A sí mismo en las investigaciones de Nigam et al. (2019) indicaron que dio resultado positivo para translocación en un caso del total de 16 pacientes y que representa el 6,25%.

Según la bibliografía las anomalías cromosómicas por translocaciones suelen ser el tipo más común de reordenamiento de los cromosomas no homólogos y la translocación robertsoniana representa el 5% aproximadamente para los casos de Síndrome Down, y el más frecuente es la translocación entre el cromosoma 14 y 21, además el origen de estos reordenamientos tienen en su mayoría de origen materno a diferencia del paterno, también el origen de estas alteraciones son en 50% de origen genético y los demás casos son de novo (Berend et al., 2003). El presente estudio se realizó los cariotipos a la familia de la paciente, donde incluyo al Padre, la madre y la primera hija de los padres. El padre presento un cariotipo normal 46; XY, la madre presento una translocación balanceada entre el cromosoma 14 y 21; 45, XX, t(14,21),+21, la primera descendencia o primera hija presento también una translocación balanceada entre el cromosoma 14 y 21; 45, XX, t(14,21),+21. Aquí se observa translocación de origen parental, originado por parte materna como lo refiere Berend et al. (2013) en el cual la mayoría de translocaciones de novo tienen un origen materno.

Según Nussbaum et al. (2008) existe seis formas de gametos, para tres de los casos se manifiesta generación viable y las otras tres no existe descendencia y se producen en la mayoría de situaciones abortos espontáneos, de las tres situaciones viables se presenta uno balanceado, uno no balanceado y uno normal. Para este estudio se presentó dos casos, uno balanceado para la primera descendencia donde la paciente no presenta algún fenotipo alterado o riesgo en su salud, pero es portadora potencial de estos reordenamientos cromosómico a su descendencia, para lo cual se sugiere el asesoramiento genético y vigilancia correspondiente, y el otro caso no balanceado o translocación robertsoniana. La detección de la trisomía 21 por translocación y este caso específico la robertsoniana o también denominada no balanceada, hace resaltar la importancia

de realizar estudios de cariotipo a los padres y familia, al ser portador uno de ellos hay riesgo de recurrencia en su descendencia.

Para el tipo de trisomía 21 en mosaico no se presentó ningún caso, estos resultados son similares a los reportados por Nigam et al. (2019) que reportan ningún caso de tipo mosaico, esto puede ser debido al tamaño muestral que no es muy extenso como en las investigaciones previas.

Para el caso que no presento trisomía 21 pero se observó heterocromatina del centrómero en el cromosoma 16 (46,XX,16qh+) se le considera como un variante polimórfica y en los estudios de Reinko (2021) sobre alteraciones cromosómicas de pacientes neonatos y pediátricos hubo 19 casos que presentaron fenotipos alterados y en su cariotipo presentaron heterocromatina incrementada y este resultado supondría un riesgo para la aparición de estas alteraciones en su fenotipo pero que aún faltan investigaciones para determinar estos datos, más el autor considera a estos pacientes como cariotipos normales porque no afectan en el fenotipo según la bibliografía, más para Moya et al. (2022) señalan que un 16% de sus estudios de alteraciones cromosómicas en pacientes con diagnóstico de infertilidad, presentan alteraciones en la heterocromatina del cromosoma 16 que estuvieron relacionadas con diagnóstico de infertilidad y el aborto, entonces agrega que estas variables heterocromaticas se relacionan con los procesos epigeneticos que cambian la expresión de genes.

En este estudio la paciente tenia sospecha de trisomía 21 de tipo mosaico, pero al no confirmarse este resultado se puede referir para otro estudio como el CGH array debido a la alta sospecha de trisomía 21 parcial, porque estaría duplicado uno o varios segmentos de los genes que se encuentran en la denominada región critica de la trisomía 21.

Con estos resultados, se determina la importancia de los estudios de cariotipo para confirmar el diagnóstico clínico de los pacientes para colaborar con el manejo y seguimiento adecuado de esta población vulnerable.

CONCLUSIONES

1. Se determinó el perfil citogenético de los pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome Down del Hospital Regional Cusco a partir del cultivo de linfocitos de sangre periférica por la técnica de Bandeio GTG
2. Se identificó las variantes de trisomía 21 en los 31 casos estudiados, en los cuales se observó la variante de tipo libre en 29 casos, translocación robertsoniana en 1 caso y se presentó 1 caso con cariotipo normal.
3. Se determinó la frecuencia de las variantes de Trisomía 21. La trisomía 21 de tipo libre se presentó en un porcentaje mayor con un 93,6% de los 31 casos estudiados, seguidamente se presentó un caso de translocación robertsoniana representando el 3,2% de los casos, no se presentó trisomía 21 de tipo mosaico, también se observó un caso que no presento trisomía 21, pero si un incremento de la cromatina del centrómero del cromosoma 16, representando el 3,2% de los casos.

RECOMENDACIONES

- Al confirmarse la trisomía 21 por translocación, se sugiere que también se realice los exámenes de cariotipo a sus padres y familia.
- Se recomienda hacer estudios de FISH o CGH array, para confirmar los casos que den resultados no confirmatorios de trisomía 21 con alta sospecha en su diagnóstico.
- Implementación de laboratorios de citogenética en el Hospital Regional del Cusco.
- Realización de cariotipo a pacientes con trisomía 21 o con malformaciones congénitas.
- Fortalecer los servicios de genética en el Hospital Regional del Cusco.
- Sensibilización a otras especialidades médicas de la importancia de realizar el cariotipo para este síndrome.
- Realizar el estudio de cariotipo en los tres Hospitales de referencia de la ciudad del Cusco.
- Hacer un estudio de factores asociados para este Síndrome como la edad materna.

BIBLIOGRAFIA

- Afilar, M. (2017). *Cariotipificación en recién nacidos con anomalías congénitas atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, de abril a setiembre 2015*. Tesis para optar el grado de Doctora en Ciencias Biomedicas., Universidad Nacional de Trujillo., Escuela de Posgrado.
- Akhtar, F., & Bokhari, S. (2023). Síndrome de Down. StatPearls. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
- Antonarakis, S., Skotko, B., Rafii, M., Strydom, A., Pape, S., Bianchi, D., . . . Reeves, R. (2021). Down Syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1). doi: doi:10.1038/s41572-019-0143-7.
- Artigas, M. (2005). Síndrome De Down (Trisomia 21). *Asociacion Española de Pediatría*, 37-43.
- Belmokhtar, F., Belmokhtar, R., & Kerfouf, A. (2016). Cytogenetic Study of Down Syndrome in Algeria: Report and Review. *J Med Sci*, 36(2), 46-52. Obtenido de https://www.jmedscindmc.com/temp/JMedSci36246-8125055_223410.pdf
- Benavides, A., & Barboza, M. (2019). Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. *Acta Médica Costarricense*, 61(4), 177-182. Obtenido de <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v61n4/0001-6002-amc-61-04-177.pdf>
- Berend, S., Page, S., Atkison, W., McCaskill, C., Lamb, N., Sherman, S., & Shaffer, L. (2003). Intercambio obligatorio de brazo corto en la formación de translocación robertsoniana de novo influye en la ubicación de cruces en la no disyunción del cromosoma 21. *Soy Hum Genet*, 488-495. doi:doi: 10.1086/367547
- Cabrejas, M., Fuentes, C., Perez, L., Gonzales, N., & Diez, I. (2017). Mosaicismo XYY/XO. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 64(2), 118-119. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-mosaicismo-xyy-xo-S2530016417300046#:~:text=Un%20mosaicismo%20cromos%C3%B3mico%20es%20una,1>.
- Cala, O. (2013). Caracterización del Síndrome de Down en la población pediátrica. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 17(4), 33-44. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v17n4/rpr05413.pdf>
- Cammarata, F., Da Silva, G., Cammarata, G., & Sifuentes, G. (2010). Historia del síndrome de Down. Un recuento lleno de protagonistas. *Humanidades en*

- Pediatría*, 34(3), 157-159. Retrieved from
file:///C:/Users/usuario/Downloads/Dialnet-HistoriaDelSindromeDeDown-3719661.pdf
- Ccoyllo, M. (2022).) *Alteraciones citogenéticas en pacientes con diagnóstico de Síndrome Down en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante el periodo 2017-2019*. Tesis de pregrado para optar el grado de Licenciada en Tecnología., Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima.
- Cedeño, R. (2010). La trisomía 21: 50 años después de Lejeune. *Gac Méd Caracas*, 2013-2011. Retrieved from
http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/18139/144814484549
- CONADIS. (2016). Informe Temático N° 2 “Síndrome de Down en el Perú”.
- Cruz, E., Liñan, A., Protzel, A., Mayorga, G., Ota, A., Gamarra, N., & Dueñas, M. (2015). Incidencia y Patologías asociadas del Síndrome Down en recién nacidos de Hospital Edgardo Rebagliati Martins, noviembre 2012 - octubre 2013. *Revista Médica Basadrina*, 9(1), 15-19. Retrieved from
<http://www.revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rmb/article/view/572/584>
- Díaz , C., Yokoyama, E., & Del Castillo, V. (2016). Genómica del síndrome de Down. *Acta pediátrica de México*, 37(5), 289-296. Retrieved from
<https://www.scielo.org.mx/pdf/apm/v37n5/2395-8235-apm-37-05-00289.pdf>
- Donoso , A., Montes, S., Neuman, M., Ulloa, D., Contreras, D., & Arriagada, D. (2017). El niño con Síndrome de Down en la unidad de cuidados intensivos. *Revista Chilena de Pediatría*, 88(5), 668-676.
doi:10.4067/S0370-41062017000500016
- Drets, M. (2002). Una saga citogenética: El descubrimiento de los métodos de bandeado cromosómico. Significado y proyección bio-médica. *Revista Médica de Uruguay*, 18(2), 107-121.
- Dueñas, M., Mansilla, M., Flores, M., Collazos, M., Velarde, L., Quispe, E., . . . Protzel, A. (2018). Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Revista Peruana de Pediatría*, 70(1), 10-18. Retrieved from
<https://pediatria.org.pe/wp-content/uploads/2019/08/REVISTA-SPP-N%C2%B0-01-2018.pdf#page=10>
- ENEDIS. (2014). Primera Encuesta Nacional especializada sobre Discapacidad. Lima, Peru.

- Flores. (2016). Genes del cromosoma 21. *Fundación Iberoamericana Down 21*. Retrieved from <http://www.downciclopedia.org/images/neurobiologia/Genes-cromosoma-21-dc.pdf>
- Flores, F., Palacios, C., Garcia, D., Morales, A., Arias, C., Cervantes, A., & Moran, V. (2015). Perfil citogenetico en 1921 casos de Trismomia 21. *Arc Med Res*, 46(6), 484-489. Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314225/>
- Garduño, L., Giammatteo, L., Kofman, S., & Cervantes, A. (2013). Prevalencia de mosaicismo para la trisomía 21 y análisis de las variantes citogenéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome de Down. Revisión de 24 años (1986-2010) del Servicio de Genética del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". *Bol Med Hosp Infant Mex*, 70(1), 31-36. Obtenido de <https://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v70n1/v70n1a7.pdf>
- Gaytan, M. (2009). *Estudio del cariotipo humano. Aplicacion en la vida prenatal y postnatal en una clinica de reproduccion asistida*. Reporte de trabajo profesional para obtener el titulo de Biologo., Universidad Nacional Autonoma de Mexico., Facultad de Ciencias.
- Graaf, G., Buckley, F., & Skotko, G. (2022). Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *European Journal of Human Genetics*(29), 402-410. Obtenido de <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00748-y>
- Guano, I., & Riera, D. (2022). *Prevalencia del Síndrome de Down wn Sudamerica*. Tesis de pregrado para la obtencion de titulo de Licenciatura en Enfermeria, Universidad Estatal de Milagro, Facultad de Salud y Servicios Sociales.
- Haider, A., Khan, S., Taweez, R., & Shahid, M. (2021). Estudio citogenético de subtipos de Síndrome Down y su relación con patrón de defectos cardíacos congénitos. *JPM*(73). doi:<https://doi.org/10.47391/JPM.5422>
- Hulten, M., Patel, S., Tankimanova, M., Westgren, M., Papadogiannakis, N., Jonsson, A., & Iwarsson, E. (2008). On the origin of trisomy 21 Down syndrome. *BioMed Central*, 1(10), 1-10. doi:doi:10.1186/1755-8166-1-21
- Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. (2019). Guía de Práctica Clínica de Síndrome de Down. Lima.
- Jana, N., Barik, S., & Arora, N. (2009). Current use of medical eponyms – a need for global uniformity in scientific publications. *BMC Medical Research*

- Methodology*, 9(18). Obtenido de
file:///C:/Users/usuario/Downloads/1471-2288-9-18.pdf
- Jorde, L., Carey, J., & Banshad, M. (2011). *Genetica Medica* (Vol. Cuarta edicion). Elsevier España.
- Kaminker, P. (2008). Síndrome de Down, Aspectos genéticos.
- Kaminker, P., & Armando, R. (2008). Síndrome de Down, Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch Argent Pediatría*, 106(3), 249-259.
- Kolgeci, S., Kolgeci, J., Azemi, M., Shala, R., Gashi, Z., & Sopjani, M. (2013). Cytogenetic Study in Children with Down Syndrome Among Kosova Albanian Population Between 2000 and 2010. *Mat Soc Med.*, 25(2), 131-135. Obtenido de
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769083/pdf/Mater-Sociomed-25-2-15.pdf>
- Mansilla, M. (2014). *Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins*. Tesis para optar el grado de Médico Cirujano, Universidad Nacional del Altiplano, Facultad de Medicina Humana.
- Morales, A., Bracho, A., Urdaneta, K., Machin, E., & Morales, A. (2019). Translocación robertsoniana balanceada en parejas con aborto recurrente. *Rev Obstet Ginecol Venez*, 79(1), 29-36.
- Moya, J., Vega, R., Rojas, V., & Contreras, H. (2022). Alteraciones citogenéticas en pacientes con diagnóstico de infertilidad en Lima, Perú. *Revista Chilena de Obstetricia Y Ginecología*, 87(2).
doi:10.24875/RECHOG.M22000046
- Nazer, J., & Cifuentes, L. (2011). Estudio epidemiológico global del Síndrome de Down. *Revista Chilena de Pediatría*, 82(2), 105-112. Obtenido de
<https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v82n2/art04.pdf>
- Nicoloff, N., & Arcaute, R. (2021). *Introducción a la Citogenética*. Argentina: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata.
- Nigam, N., Tripathi, S., Kumar, P., & Pandey, A. (2019). Cytogenetic Analysis of Down Syndrome Patients in Eastern Uttar Pradesh. *International Journal of Contemporary Medical Research*, 6(10), 2-5. Obtenido de
https://www.researchgate.net/profile/Shalini-Tripathi-3/publication/337144883_Cytogenetic_Analysis_of_Down_Syndrome_Patients_in_Eastern_Uttar_Pradesh/links/5ef9eacaa6fdcc4ca43a3f4c/Cytogenetic-Analysis-of-Down-Syndrome-Patients-in-Eastern-Uttar-Pradesh.pdf

- Nussbaum, R., McInnes, R., & Willard, H. (2008). *Genética en medicina*. Elsevier Masson.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Naciones Unidas*. Obtenido de <https://www.un.org/es/observances/down-syndrome-day#:~:text=El%20s%C3%ADndrome%20de%20Down%20es,de%20cada%201.100%20reci%C3%A9n%20nacidos>.
- Ortega, M., Osorio, J., & Torres, J. (2018). *Fundamentos de citogenética humana y animal*. Bogotá: Sello editorial UNAD.
- Ortiz, T. (2018). *Frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a centros de educación básica especial, Lima*. Tesis de pregrado para optar el grado de Licenciada en Tecnología Médica., Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina.
- Parra, B., Quispe, S., Pinto, C., Sullcahuaman, Y., Cruzate, V., & Castro, M. (2016). Síndrome de Down mosaico y leucemia linfoblástica aguda de células B: reporte de un caso. *latrea*, 29(4), 498-502. Retrieved from <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180547317012.pdf>
- Pelleri, M., Locatelli, C., Mattina, T., Bonaglia, M., Piazza, F., Magini, P., . . . Caracausi, M. (2022). Partial trisomy 21 with or without highly restricted Down syndrome critical region (HR-DSCR): report of two new cases and reanalysis of the genotype–phenotype association. *BMC Medical Genomics*, 15(266), 1-12. Retrieved from <https://doi.org/10.1186/s12920-022-01422-6>
- Pelleri, M., Locatelli, C., Mattina, T., Bonaglia, M., Piazza, F., Magini, P., . . . Caracausi, M. (2019). Trisomía parcial 21 con o sin región crítica del síndrome de Down altamente restringida (HR-DSCR) reporte de dos nuevos casos y reanálisis de la asociación genotipo-fenotipo. *Mol Genet Genomic Med.*, 7(797). Retrieved from <https://doi.org/10.1002/mgg3.797>
- Perez, C., Herrera, Z., Cañizares, D., García, J., & Nieto, F. (2022). Incidencia de Síndrome de Down en la sala de Neonatología. *Revista Universidad y Sociedad*, 14(2), 328-335. Obtenido de <http://scielo.sld.cu/pdf/rus/v14n2/2218-3620-rus-14-02-328.pdf>
- Powell, N. (2021). Síndrome de Down - TRISOMIA 21. *Sidney Kimmel Medical College*.
- Prieto, M., Arteaga, M., Fernández, I., Lechtig, S., Ciro, C., Maldonado, V., & Celis, G. (2020). Detección de un mosaico de trisomía 21 en líquido amniótico. *Nova*, 18(33), 35-42. Retrieved from

<http://www.scielo.org.co/pdf/nova/v18n33/1794-2470-nova-18-33-35.pdf>

- Ramirez, C., Sarmiento, M., Quezada, M., & Orellana, J. (2020). Síndrome de Down por mosaico, reporte de caso Ecuador. *Revista Ciencia Medica*, 23(2), 267-270. Retrieved from http://www.scielo.org.bo/pdf/rccm/v23n2/v23n2_a20.pdf
- Reinko, I. (2021). *Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes neonatos y pediátricos afiliados al IPS remotos al Laboratorio de Citogenética y Genética humana*. Tesis de Maestría presentada para obtener el título de “Magíster en Salud Pública y Enfermedades Transmisibles”, Universidad Nacional de Misiones, Secretaría de Investigación y Postgrado.
- Rivero, M., Cabrera, R., García, A., & León, N. (2012). Hipotiroidismo primario en pacientes con síndrome de Down. *Revista Cubana de Pediatría*, 84(2), 146-154. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v84n2/ped04212.pdf>
- Rojo, N., Sainz, S., Correa, A., Hernández, M., Monzón, A., Rodríguez, A., . . . Picos, V. (2011). Correlación fenotipo-cariotipo de pacientes pediátricos con Malformaciones Congénitas atendidos en el Hospital General de Culiacán. *Imbiomed*, 5(2), 37-41. Retrieved from <https://biblat.unam.mx/hevila/ArchivosdesaludenSinaloa/2011/vol5/no2/2.pdf>
- Sierra, M., Navarrete, E., Canun, S., Reyes, A., & Valdes, J. (2014). Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín Médico del Hospital de México*, 71(5), 292-297. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2014.09.002>
- Silva, C., Contreras, N., & Fonseca, D. (2008). Utilidad de la citogenética en la medicina actual. *Acta Médica Colombiana*, 33(4). Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/amc/v33n4/v33n4a9.pdf>
- Sotonica, M., Mackic, M., Hasic, S., Kiseljakovic, E., Jadric, R., & Ibrulj, S. (2016). Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. *Med Arch.*, 70(2), 88-91. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4851533/pdf/MA-70-88.pdf>
- Torres, E. (2018). Ventajas y limitaciones de la citogenética en la medicina actual. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 16(2), 107-112. Retrieved from <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v16n2/1812-9528-iics-16-02-107.pdf>

Turleau, C., & Vekemans, M. (2010). Trisomie 21 : 50 ans entre médecine et science. *Medecine-Ciences*, 3(26), 267-272. Retrieved from <https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/pdf/2010/04/medsci2010263p267.pdf>

ANEXOS

1. Modelo de consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACION

CITOGENETICA DE PACIENTES CON FENOTIPO “SINDROME DOWN” DIAGNOSTICADOS EN LA ESPECIALIDAD DE GENETICA DEL HOSPITAL REGIONAL CUSCO

Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco	Dr. EDWARD OCHOA
Facultad de ciencias	M. Sc. JORGE ACURIO
Escuela profesional de Biología	Bla. OLGA LIBIA CJUNO
Investigadores: Bach. Rosemey Mollapaza	

Propósito de la investigación

El propósito es investigar y realizar el cariotipo humano de pacientes con fenotipo “SINDROME DOWN” diagnosticados clínicamente y atendidos en el hospital Regional Cusco, con el fin de determinar la anomalía cromosómica de estos pacientes.

Criterios de inclusión:

Los participantes en esta investigación son pacientes que acuden al Hospital Regional de Cusco, para su atención médica e incluye cualquier paciente que tenga las características fenotípicas del Síndrome Down, como neonatos, niños, jóvenes y adultos (edad de 0 a más años).

Criterio de exclusión:

No se realizará este estudio a pacientes que no tengan el diagnóstico clínico de Síndrome Down.

Procedimientos:

Esta investigación se realizará en el laboratorio de Genética Molecular de la UNSAAC, para ello se obtendrá muestra de sangre periférica para el cultivo de linfocitos. El análisis que se realizará consiste en la identificación y ordenamiento de los cromosomas metafásicos y nos indicará el tipo de anomalía cromosómica causante del Síndrome Down y no de otro tipo de enfermedades genéticas o multifactoriales. La duración prevista de la investigación será de 3 semanas a 2 meses.

Riesgos para los participantes:

Para la investigación también se indica que existe un riesgo mínimo en el momento de toma de muestra de sangre periférica, porque se trata de un procedimiento invasivo pero que se tomarán todas las precauciones y medidas de bioseguridad pertinentes al procedimiento.

Beneficios para los participantes:

Este estudio tiene beneficios directos para usted en determinar la anomalía cromosómica que padece usted o su apoderado. En este sentido, producto de su participación no se generan incentivos económicos de ningún tipo. Cabe destacar también que su participación en este estudio tampoco tiene asociado ningún tipo de inversión económica para usted.

Alternativas:

Su participación en este estudio como apoderado (menor de edad) es de carácter libre y voluntario, pudiendo solicitar ser excluido de esta investigación y que sus intervenciones no sean consideradas en esta investigación sin justificación previa ni perjuicio para usted.

Confidencialidad de la información:

Toda la información y datos que deban recabarse como consecuencia de este estudio, serán tratados con absoluta confidencialidad. Dichos datos e información solo serán conocidos por aquellas personas que se encuentran autorizadas para ello y que de algún modo tienen participación necesaria en el estudio. La misma será utilizada únicamente para los propósitos y objetivos del estudio y solo podrá ser revelada a terceros con el consentimiento previo.

Problemas o preguntas:

Si se generara alguna controversia o molestia producto de alguna pregunta o reflexión durante su participación el investigador responsable procurará contener emocionalmente y brindar la asistencia requerida al participante. Usted podrá consultar la información que se ha generado en cualquier momento durante la ejecución del proyecto previa solicitud al investigador responsable del estudio, quien se compromete a brindar cooperación.

Consentimiento/autorización:

Declaro conocer los términos de este consentimiento informado, los objetivos de la investigación, las formas de participación, de los costos y riesgos implicados, y del acceso a la información y resguardo de información que sea producida en el estudio.

Reconozco que la información que provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y anónima. Además, esta será usada solo con fines de difusión científica.

Datos del paciente:

Nombre completo: _____

DNI: _____

Fecha de nacimiento: _____

Ciudad o provincia: _____

Datos de los apoderados:**Datos del Padre:**

Nombre completo: _____

DNI: _____

Edad: _____

Ciudad o provincia: _____

Firma: _____

Datos de la Madre:

Nombre completo: _____

DNI: _____

Edad: _____

Ciudad o provincia: _____

Firma: _____

ANEXO 2: Autorización para la aplicación de instrumentos de investigación del Hospital Regional Cusco.



"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"



Cusco, 05 JUL 2022

PROVEIDO N° 091 2021-GORE CUSCO/DIRESA/HRC/CDI

Visto, el Expediente N° 8326 seguido por la **Br. Rosemey MOLAPAZA HUILLCA** de la Escuela Profesional de Biología de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco, quien solicita autorización para aplicación de instrumento de investigación en pacientes atendidos en la especialidad de Genética del Hospital Regional de Cusco(30-40) del proyecto investigación, titulado "*Citogenética de pacientes con fenotipo "Síndrome Down" diagnosticados en la especialidad de Genética en el Hospital Regional*".

La presente petición, fue calificado por el Jefe del servicio de Genética y el coordinador de investigación del Hospital dando por: "*Aprobado el inicio de estudio de investigación*".

En ese sentido esta Dirección **Autoriza** la aplicación del instrumento de investigación para lo cual anexa el Consentimiento Informado y la muestra biológica más los reactivos de cultivo corren a cuenta de la investigadora y el procesamiento lo realizara en el laboratorio de la UNSAAC, para lo cual se den las facilidades se adjunta el Recibo N° 004457.

Atentamente.



C.E. Archivo
JGT/SAP



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL CUSCO
Med. José Pinedes Valencia
DIRECTOR EJECUTIVO
CMP 44214 RNE 23649

ANEXO 3: Autorización del comité de Bioética y Sub Comités de Bioética de la UNSAAC.



Comité de Bioética Institucional y Sub Comités de Bioética de la UNSAAC

-Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional-

Cusco, 06 de enero de 2023

Oficio virtual N° 001-2023-CBI-UNSAAC

Srta. Bach. ROSEMEY MOLLAPAZA HUILLCA

Escuela Profesional de Biología de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco.

ASUNTO : Informe final sobre aspectos bioéticos del proyecto de investigación.

Ref : Exp. 439496

De mi mayor consideración:

Previo un cordial y atento saludo, el presente es para remitir a usted el informe CBI-UNSAAC2023-001 de la revisión final de los aspectos bioéticos al trabajo de investigación "Citogenética de pacientes con fenotipo Síndrome Down diagnosticados en la especialidad de genética en el Hospital Regional Cusco".

En la revisión del trabajo de investigación han participado los miembros del CBI-UNSAAC y los miembros del Sub Comité de Bioética en ensayos clínicos, estudios clínicos epidemiológicos en seres humanos.

A su vez, hacer de su conocimiento que una vez concluida la ejecución del trabajo de investigación antes indicado, debe de remitir al CBI-UNSAAC una copia del informe final y/o publicación.

Sin otro particular, uso de la ocasión para expresar las consideraciones de nuestra estima personal.

Atentamente,

Fdo. Mg. Tatiana Del Castillo de Loayza.
Presidente del Comité de Bioética Institucional de la UNSAAC
comite.bioetica@unsaac.edu.pe

C.C. VRIN
/Archivo
/JLCY



Código: CBI-UNSAAC2023-001

INFORME FINAL DE ASPECTOS BIOÉTICOS DEL PROYECTO

Datos del Investigador que solicita la opinión del CBI-UNSAAC

Nombre: Bach. ROSEMEY MOLLAPAZA HUILLCA.

Facultad: Ciencias.

Departamento académico: Biología.

Universidad: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco

Correo electrónico: 101732@unsaac.edu.pe

Teléfono:

Datos del Proyecto de investigación

Título: "Citogenética de pacientes con fenotipo Síndrome Down diagnosticados en la especialidad de genética en el Hospital Regional Cusco"

Fecha de ingreso: 03-08-2022

Fecha de emisión de informe final: 06-01-2023

Resultado de la evaluación a aspectos bioéticos y metodológicos: APROBADO.

Observaciones: El proyecto presentado a consideración del Comité de Bioética Institucional en Investigación de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco (CBI-UNSAAC), ha sido evaluado por el CBI-UNSAAC, quienes formulan observaciones sobre autorizaciones de las instituciones donde se ejecutará el proyecto, así como aspectos de bioseguridad durante su ejecución, los cuales fueron absueltos.

Atentamente,

Mg. Tatiana Del Castillo de Loayza.



UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABADEL CUSCO
COMITÉ DE BIOÉTICA
Tatiana Del Castillo de Loayza
DRA. TATIANA DEL CASTILLO DE LOAYZA
PRESIDENTE

Presidente del Comité de Bioética Institucional de la UNSAAC
comite.bioetica@unsaac.edu.pe

Anexo 4: Recolección de datos

Datos	Paciente	Lugar de toma de muestra
Numero		
Código		
Nombre		
Edad (días, meses y años)		
Sexo		

Anexo 5: Fotografías directas del microscopio óptico con objetivo de 100X de las metafases obtenidas de los 31 pacientes.

Paciente N°1



Paciente N°2



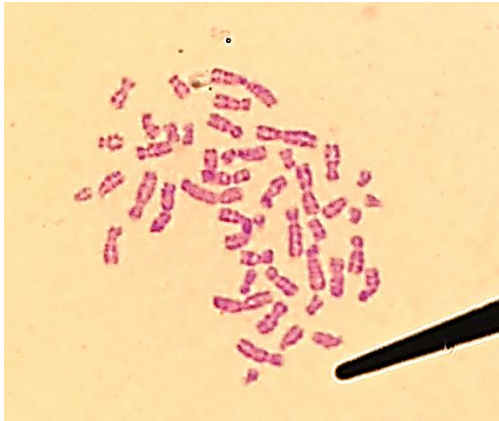
Paciente N°3



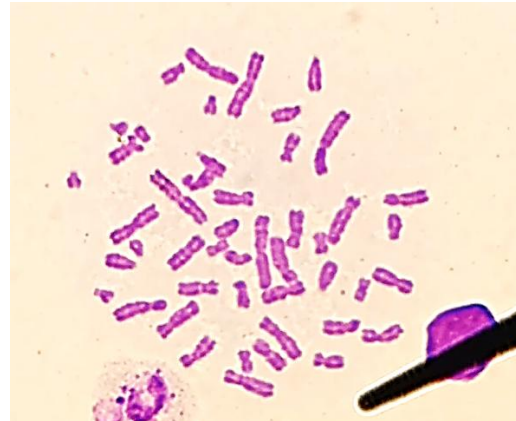
Paciente N°4



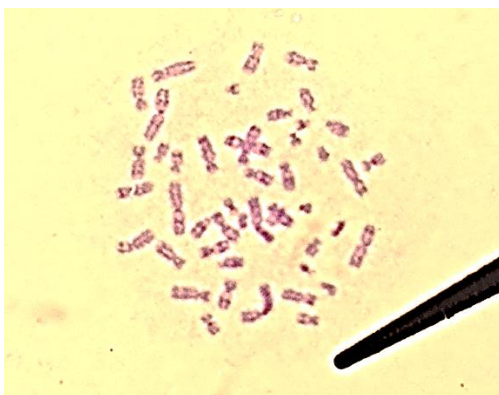
Paciente N°5



Paciente N°6



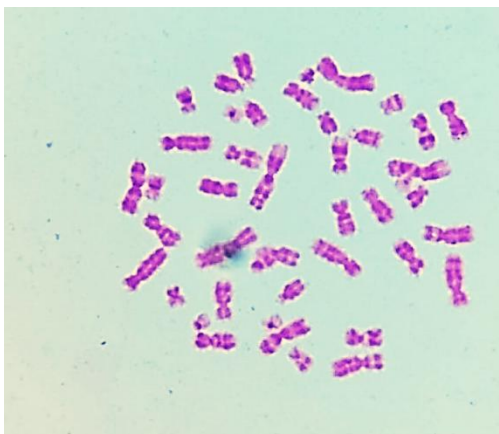
Paciente N°7



Paciente N°8



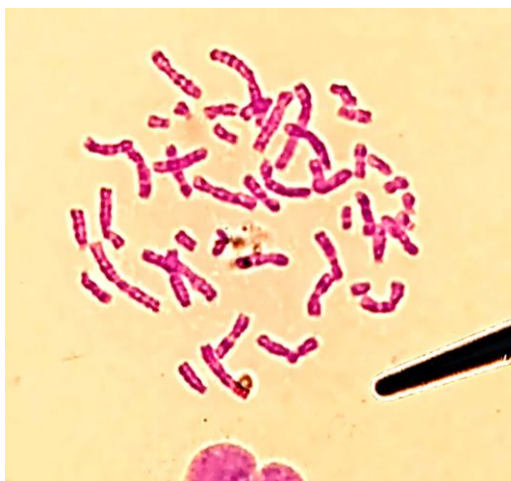
Paciente N°9



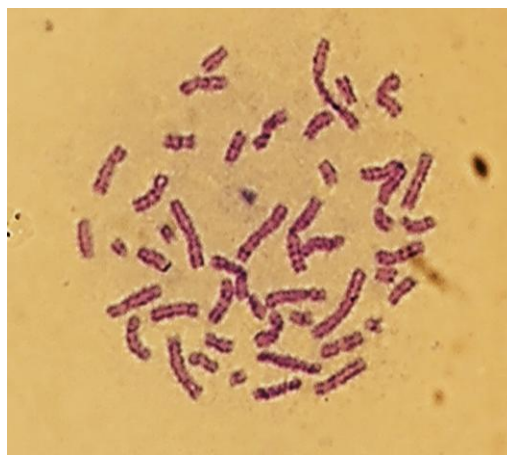
Paciente N°10



Paciente N°11



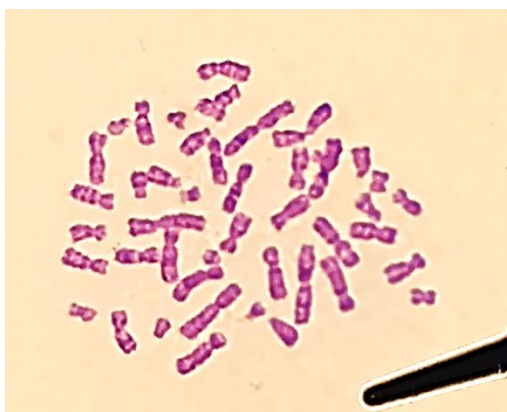
Paciente N°12



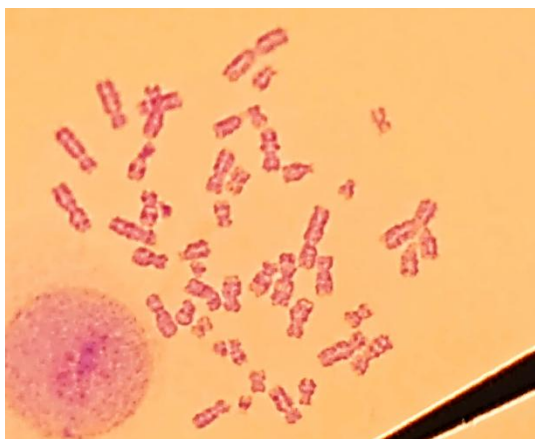
Paciente N° 13



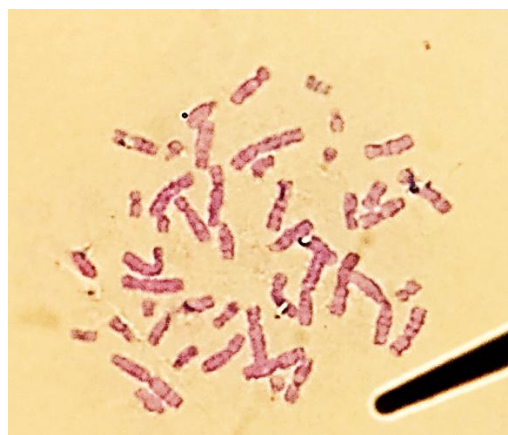
Paciente N°14



Paciente N°15



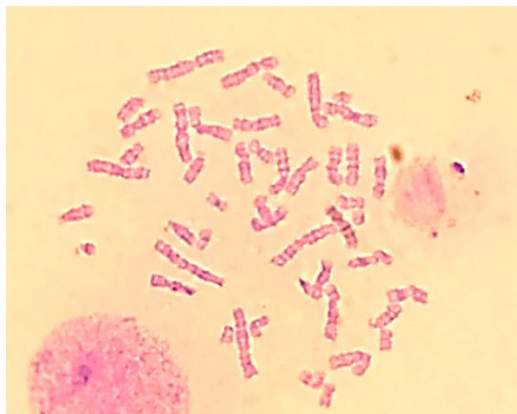
Paciente N°16



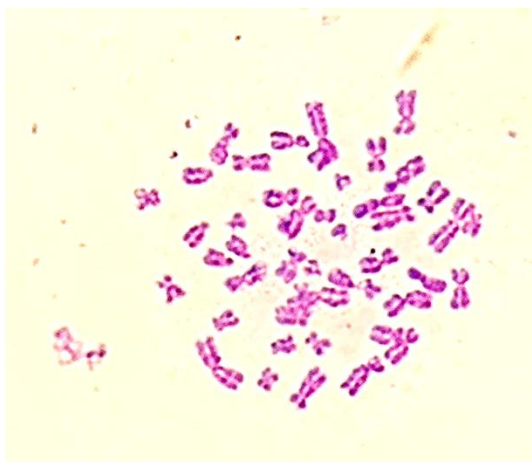
Paciente N°17



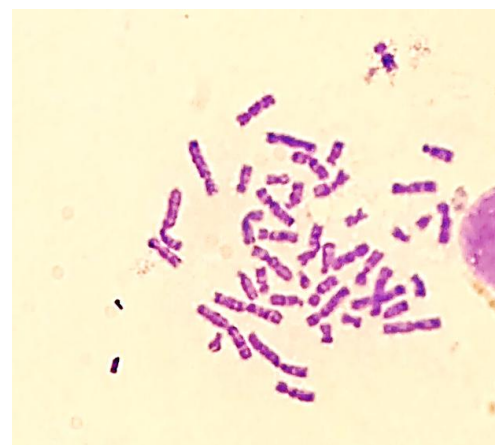
Paciente N°18



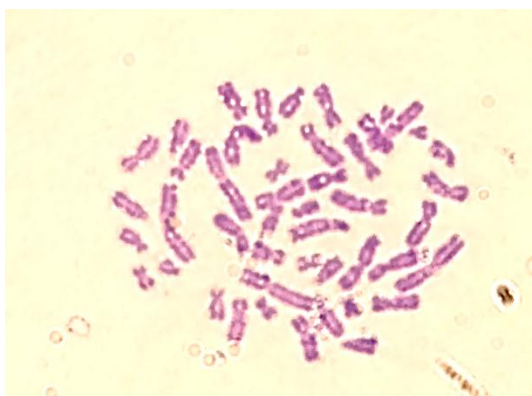
Paciente N°19



Paciente N°20



Paciente N°21



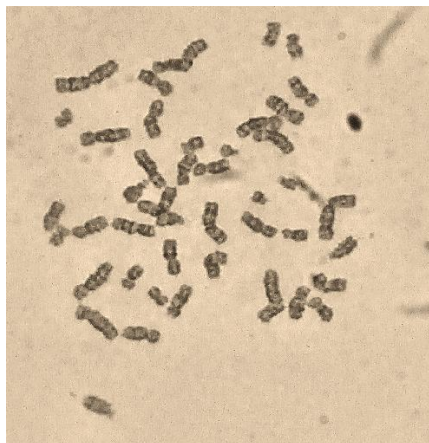
Paciente N°22



Paciente N°23



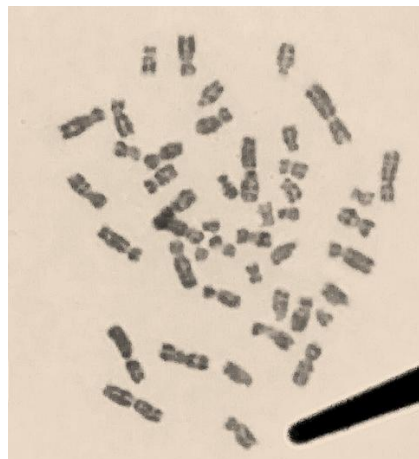
Paciente N°24



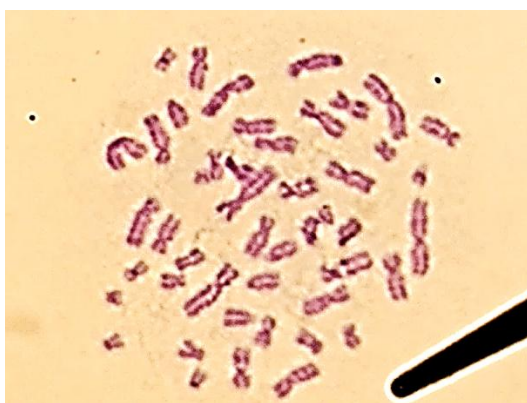
Paciente N°25



Paciente N°26



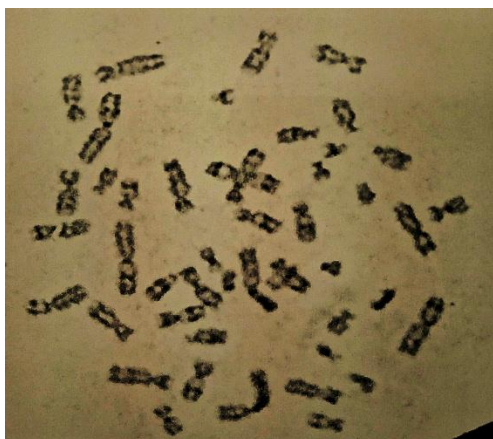
Paciente N°27



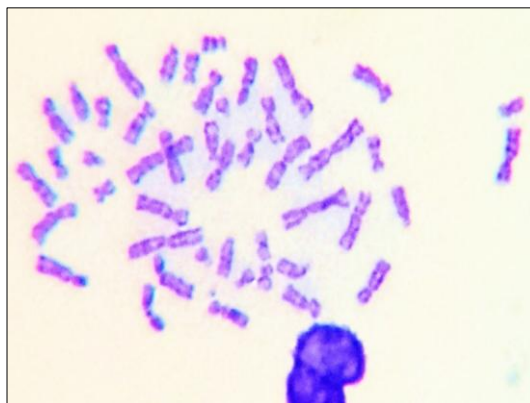
Paciente N°28



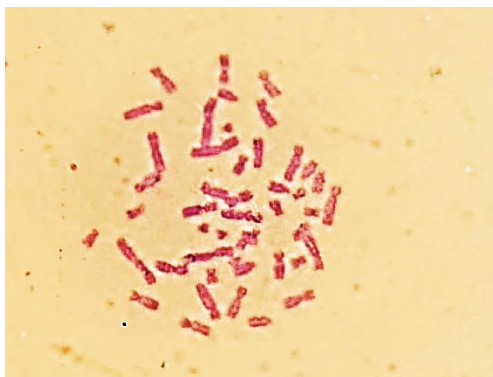
Paciente N°29



Paciente N°30



Paciente N°31



Anexo 6: Informes de resultados

LABORATORIO DE CITOGENETICA

ESTUDIO DE CARIOTIPO

Nombre del paciente: _____

DNI: _____

Fecha de nacimiento: _____

Ciudad o provincia: _____

Nombre del Padre: _____

DNI: _____

Ciudad o provincia: _____

Nombre de la Madre: _____

DNI: _____

Ciudad o provincia: _____

MUESTRA: _____

CONTENEDOR: _____

VOLUMEN TOTAL: _____

PROCEDENCIA: _____

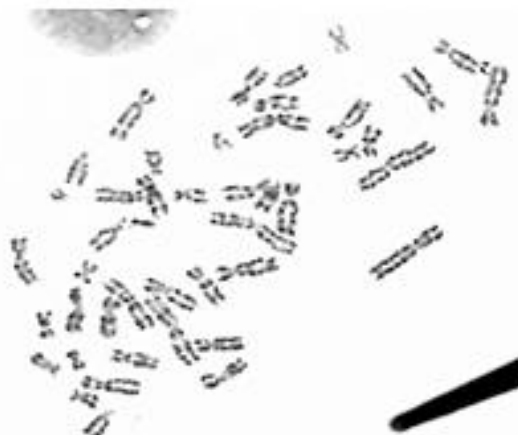
SOLICITADO POR: _____

CULTIVO			
Fecha	T. de incubación	Volumen	Observaciones

COSECHA		Validación de laminas	
Fecha	T. de incubación	Calidad de metafases	Observaciones

Nº de lamina	Nº	Metafasas	Observaciones
	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
	9		
	10		
	11		
	12		
	13		
	14		
	15		
	16		
	17		
	18		
	19		
	20		
Resultado			

REPORTE DE ANALISIS CROMOSOMICO



NOMBRE: NICOLE SALAS FERRO

DNI: 61057745

EDAD: 15 años

MUESTRA: SANGRE PERIFERICA

TIPO DE BANDEO: GTG

NUMERO DE METAFASES: 20

RESOLUCION: 480 BANDAS

FECHA DE INGRESO: 24/05/2023

RESULTADO CROMOSOMICO:

45; XX; t (14,21) (q10; q10)



El análisis citogenético en las 30 metafases observadas con 400 bandas cromosómicas de resolución que provienen de un cultivo celular de la muestra recolectada, evidencia un cariotipo de una persona de sexo femenino de 45 cromosomas que presenta un translocación balanceada entre el cromosoma 14 y 21, resultando de ello el siguiente cariotipo, 45; XX; t (14,21) (q10; q10)



GOBIERNO REGIONAL DEL CUSCO
GERENCIA REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Bicentenario del Perú: 200 Años de Independencia"



INFORME DE EXAMEN CITOGENÉTICO

El paciente....., de años, tiene el diagnóstico clínico de Trisomía 21, cumpliendo los criterios clínicos para la realización del estudio citogenético denominado cariotipo (Estudio de cromosomas).

El paciente fue incluido en el Estudio "CITOGENÉTICA DE PACIENTES CON FENOTIPO SÍNDROME DOWN DIAGNOSTICADOS CLÍNICAMENTE EN LA ESPECIALIDAD DE GENÉTICA DEL HOSPITAL REGIONAL CUSCO", el examen citogenético fue realizado en el Laboratorio de Genética Molecular de la Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco, previa firma de consentimiento informado por parte del Sr(a)..... en su condición dedel paciente.

ESTUDIO GENÉTICO REALIZADO

Cariotipo en Sangre periférica

RESULTADO:

El resultado del estudio citogenético es, lo que corresponde a una persona de sexo, que tiene **TRISOMÍA 21 O SÍNDROME DOWN** de tipo **LIBRE**.

INTERPRETACIÓN

El resultado del estudio de cromosomas del paciente, confirma que tiene el Síndrome de Down o trisomía 21, y este es de tipo libre.

El Síndrome de Down es una de las alteraciones cromosómicas más comunes y afecta aproximadamente a uno de cada 800 recién nacidos.

Los cromosomas son estructuras celulares importantes para la herencia, organizadas en pares, cada persona tiene 23 pares de cromosomas (46 cromosomas en total), 23 cromosomas provienen del óvulo de la madre y 23 del espermatozoide del padre, de forma tal que la unión de un óvulo y un espermatozoide da como resultado un óvulo fertilizado con 46 cromosomas.

La causa del Síndrome Down en su tipo libre y las características clínicas que presentan, se deben a la presencia de un cromosoma extra en el par 21.

No se descartan alteraciones génicas o submicroscópicas, no detectables por esta metodología.

RECOMENDACIÓN

El síndrome Down, conlleva la necesidad de un plan de manejo integral a lo largo del tiempo, por lo que se recomienda acudir al consultorio de genética, para completar la evaluación clínica y elaborar este plan.

Cusco,.....

DR. EDWARD OCHOA VALLE
MÉDICO GENETISTA
CMP: 38095 – RNE: 38553

ROSEMEY MOLLAPAZA
TESISTA FACULTAD BIOLOGÍA
UNSAAC