



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

FACULTAD DE CIENCIAS E INGENIERÍA

**“FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS  
DETECTADAS EN PACIENTES DEL ÁREA DE CITOGENÉTICA  
HUMANA DEL HOSPITAL NACIONAL RAMIRO PRIALE PRIALE  
DURANTE EL 2021-2022.”**

Trabajo de suficiencia profesional para optar el Título Profesional de Licenciado  
en Biología

Autor

Miguel Angel Sifuentes Poma

Asesor

**Dr. Jorge Enrique Rodriguez Bailon**

Lima, Perú

**2024**

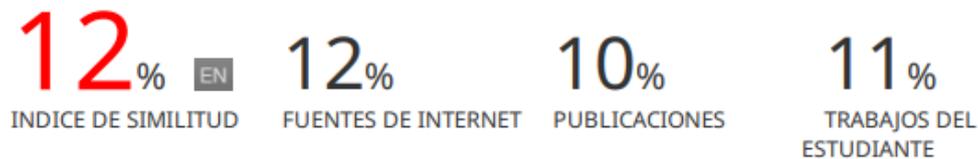
**Revisores**

Dr. Jose Ronald Espinoza Babilon

Mg. Irene Rosa Maria Delgado de la Flor Montauban

# FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS DETECTADAS EN PACIENTES DEL ÁREA DE CITOGENÉTICA HUMANA DEL HOSPITAL NACIONAL RAMIRO PRIALE PRIALE DURANTE EL 2021-2022.

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://www.pure.ed.ac.uk">www.pure.ed.ac.uk</a> Fuente de Internet	1%
2	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Fuente de Internet	1%
3	Submitted to National School of Healthcare Science Trabajo del estudiante	1%
4	Submitted to University of Dundee Trabajo del estudiante	1%
5	Submitted to University of Western Australia Trabajo del estudiante	1%
6	Submitted to The University of Manchester Trabajo del estudiante	1%
7	<a href="http://revistas.unheval.edu.pe">revistas.unheval.edu.pe</a> Fuente de Internet	1%

[som.ucdenver.edu](http://som.ucdenver.edu)

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
<b>II. ESTADO DEL ARTE.....</b>	<b>5</b>
a. European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) .....	6
b. Prevalencia de anomalías cromosómicas – Hospital Rebagliati – Perú .....	6
c. Instituto de genética - Universidad Mayor de San Andrés – Bolivia.....	7
<b>III. OBJETIVOS Y ANTECEDENTES.....</b>	<b>8</b>
a. Objetivo general.....	8
b. Objetivos específicos .....	8
c. Antecedentes .....	8
<b>IV. METODOLOGÍA.....</b>	<b>11</b>
a. <b>Tipo de Estudio:</b> .....	11
b. <b>Población de estudio:</b> .....	11
c. <b>Análisis de Cariotipo:</b> .....	12
d. <b>Variables recolectadas:</b> .....	13
e. <b>Análisis de datos</b> .....	14
<b>V. RESULTADOS .....</b>	<b>16</b>
<b>VI. DISCUSIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>VII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>24</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>25</b>

## I. RESUMEN

En el 2021 se implementó el laboratorio de Citogenética Humana en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale (HNRPP) en la ciudad de Huancayo, a 3,240 m.s.n.m, siendo este el primer laboratorio de citogenética del país ubicado sobre los 3,000 m de altura para pacientes de la Red Asistencial Junín, que abarca geográficamente el centro del país. Entre el 2021 y 2022 se realizaron 268 cariotipos de los cuales 33 indicaron la presencia de una aberración cromosómica, en orden de frecuencia: Síndrome de Down 75% en trisomía libre, 6% en mosaicismo, Síndrome de Turner 6% en monosomía, 9% en mosaicismo y Síndrome de Edwards 3%.

En los registros de partos en el mismo periodo, se diagnosticaron entre diversos laboratorios, incluyendo el del HNRPP, 14 pacientes con Síndrome de Down y 2 con Síndrome de Edwards de 4462 nacidos vivos, indicando una frecuencia de 31 y de 4 por cada 10,000 nacimientos respectivamente, frecuencia mayor a la reportada internacionalmente para Síndrome de Down, pero menor a la reportada en otras regiones del Perú. Los casos de Síndrome de Down se asociaron con la edad materna avanzada ( $\geq 35$  años) obteniendo una tasa de riesgo de 5.6 (IC del 95%: 1.7 – 17.8,  $p < 0.01$ ).

En conclusión, se reportaron los resultados obtenidos por el laboratorio de Citogenética Humana, indicando las aberraciones cromosómicas encontradas, principalmente los casos de Síndrome de Down y su asociación con la edad materna.

Palabras Clave: Aberraciones Cromosómicas, Cariotipo, Edad Materna, Síndrome de Down, Altitud.

## **II. ABSTRACT**

In 2021, the Human Cytogenetics Laboratory was implemented at the Hospital Nacional Ramiro Priale Priale (HNRPP) in Huancayo, at an altitude of 3,240 meters above sea level. This is the first cytogenetics laboratory in the country located above 3,000 meters for patients from the “Red Asistencial Junín”, which geographically covers the central region of the country. Between 2021 and 2022, 268 karyotypes were performed, of which 33 indicated the presence of a chromosomal aberration, in order of frequency: Down Syndrome 75% in free trisomy, 6% in mosaicism; Turner Syndrome 6% in monosomy, 9% in mosaicism; and Edwards Syndrome 3%.

During the same period, birth records from the hospital identified 14 patients with Down Syndrome and 2 with Edwards Syndrome diagnosed by various laboratories, including the HNRPP. Out of 4,462 live births, this indicates frequencies of 31 and 4 per 10,000 births, respectively. These frequencies are higher than those reported internationally for Down Syndrome but lower than those reported in other regions of Peru. Down Syndrome cases were associated with advanced maternal age ( $\geq 35$  years), with a risk rate of 5.6 (95% CI: 1.7 – 17.8,  $p < 0.01$ ).

In conclusion, the results obtained by the Human Cytogenetics Laboratory are reported, highlighting the chromosomal aberrations found, particularly Down Syndrome, and its association with maternal age.

Keywords: Chromosomal Aberrations, Karyotype, Maternal Age, Down Syndrome, Altitude.

## II. INTRODUCCIÓN

El cariotipo es la visualización de los cromosomas condensados del genoma de un individuo, presentan un número y estructuras establecidas de acuerdo al consenso internacional.<sup>1,2</sup> El cariotipo puede presentar alteraciones visibles en su estructura y número, debido a variaciones genómicas estructurales macroscópicas como deleciones, inversiones, translocaciones, fusiones y fisiones.<sup>2</sup> Las variaciones estructurales pueden ser parte de la variabilidad natural entre individuos de una especie, pero generalmente causan enfermedades congénitas complejas con efectos fenotípicos que se categorizan como síndromes.<sup>1,3,4</sup>

Hay pocos reportes de tamizaje de cariotipos de pacientes habitantes en los Andes y ninguno en los Andes Peruanos.<sup>5,6</sup> Este tipo de estudio es de relevancia para un adecuado registro y control epidemiológico de las enfermedades congénitas ocasionadas por aberraciones cromosómicas.<sup>3,4,7</sup> El análisis de cariotipo suele realizarse solamente en Lima, la capital del Perú, requiriéndose implementar laboratorios de citogenética y personal entrenado en todas las regiones andinas del país para un adecuado tamizaje por cariotipo de los recién nacidos con enfermedades congénitas.<sup>8,9</sup>

Se ha establecido una asociación entre la edad materna y la frecuencia de aberraciones cromosómicas numéricas, siendo otros factores que también pueden contribuir a la presencia de estas aberraciones: la ingesta y metabolismo del ácido fólico, el hábito de fumar y el estado socioeconómico. Estos factores adicionales aún están siendo investigados.<sup>3,7,10</sup>

Las trisomías son síndromes que cobran importancia actual debido al aumento de su frecuencia con la mayor edad materna, siendo el Perú no una excepción a tal asociación, pues se reporta un incremento en el registro de pacientes con síndrome de Down en el país.<sup>11,12</sup> La supervivencia de pacientes con trisomías constituye una carga tanto para los padres como para el sistema de salud.<sup>13</sup> En ciertos países se opta por el aborto terapéutico, el cual es causal de una seria controversia de carácter ético y humano.<sup>7</sup>

Otro factor poco estudiado es el efecto de la altura sobre la frecuencia de las aberraciones cromosómicas en las poblaciones nativas habitantes de las zonas altoandinas. La población nativa de los Andes peruanos ha vivido en condiciones de altura por miles de años.<sup>14,15</sup> Se conoce que tanto la altura como enfermedades congénitas producto de aberraciones cromosómicas incrementan el riesgo de presentar problemas cardiorrespiratorios.<sup>3,4,16</sup>

Este proyecto realizó el estudio de pacientes atendidos para un análisis de cariotipos en el Área de Citogenética Humana del Hospital Nacional Ramiro Priale Priale (HNRPP), ubicado en la ciudad de Huancayo, a 3,240 m.s.n.m. Este Hospital presta servicios de atención de salud a los asegurados de la Red Asistencial Junín, la cual abarca geográficamente el departamento de Junín, ubicado en centro del país. También se atiende a pacientes de departamentos aledaños en casos de emergencia.

### III. ESTADO DEL ARTE

El estudio de cariotipo es un campo en constante desarrollo, en el cual se implementan nuevas tecnologías para mejorar la capacidad de detección de aberraciones cromosómicas.<sup>2,17</sup> Sin embargo, las limitaciones en costo y disponibilidad de personal calificado limitan los estudios de tamizaje de aberraciones cromosómicas a países o regiones desarrolladas.<sup>17,18</sup>

Las tecnologías más utilizadas para la realización de un estudio de cariotipo son; tinción de Giemsa, Hibridación Fluorescente *in situ* (FISH) y microarreglos.<sup>2,17,18</sup> La tinción de Giemsa es el método más utilizado debido a su bajo costo, pero limitada con una resolución de 5-10 mega pares de bases (Mb) y la disponibilidad de personal calificado para la tinción y visualización del cariotipo.<sup>17</sup> La tinción de Giemsa es por tanto utilizada solo en menos del 10% de las aberraciones cromosómicas, en especial en aberraciones cromosómicas numéricas.<sup>18</sup> El método FISH utiliza sondas fluorescentes de ADN logrando una mayor resolución de 3 Mb permitiendo la detección de microdeleciones (definidas como deleciones <5 Mb causantes de síndromes) y variaciones de número de copia.<sup>2,17</sup> El método de microarreglos de ADN utiliza secuencias específicas de ADN para detectar variaciones en el número de copias permitiendo una mayor resolución de pocas kilo pares de bases.<sup>17,18</sup> Las limitaciones del método de microarreglos son; no poder detectar mosaicismo en porcentaje menor al 5-20%, aberraciones estructurales balanceadas ni el lugar y dirección de duplicaciones e inserciones.<sup>18</sup>

Los principales estudios de tamizaje poblacional relacionados al presente estudio son:

a. European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT)

Es el registro más detallado sobre trastornos de los cromosomas. Iniciado originalmente sobre la relación entre contaminantes ambientales y anomalías congénitas, tiene actualmente registro de enfermedades congénitas de origen genético. En particular para este estudio son las trisomías +21, +18, +13 correspondiente al síndrome de Down, Edwards y Patau respectivamente. La principal característica que divide a este registro de otros es la inclusión de abortos terapéuticos llamados “Termination of pregnancy for congenital anomaly”, pues sin ellos no se entendería como la prevalencia de trastornos de los cromosomas se ha mantenido constante a lo largo de los años a pesar del incremento de embarazos con edad materna avanzada.<sup>7</sup>

b. Prevalencia de anomalías cromosómicas – Hospital Rebagliati – Perú

El principal reporte de aberraciones cromosómicas realizado en un laboratorio peruano fue hecho en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). Este se trata del hospital más grande del seguro social del país y se encuentra en la capital, Lima. No publica tasa de prevalencia ajustada por edad materna, pero si por nacimientos vivos, donde como indica se obtuvo una prevalencia de 0.6%, mayor a la reportada en publicaciones anteriores. Una explicación que los autores dan al respecto es que el hospital al ser referencial, recibe gestante con partos complicados de su red asistencial, lo cual incluye madres de edad avanzada. El HNRPP, donde se realizará el presente estudio cuenta con una situación similar, recibiendo pacientes de su red asistencia.<sup>9</sup>

c. Instituto de genética - Universidad Mayor de San Andrés – Bolivia

Este estudio fue realizado en La Paz, ciudad que se encuentra en promedio a 3,640 m.s.n.m. Cuenta con una población nativa que ha estado presente en condiciones de la altura numerosas generaciones, similar al presente estudio. Sin embargo, el reporte solo incluye datos del propio laboratorio, no ofrece frecuencia de aberraciones por nacimientos ni tampoco relación a la edad materna avanzada.<sup>5</sup>

#### IV. OBJETIVOS Y ANTECEDENTES

##### a. Objetivo general

- Determinar la frecuencia de aberraciones cromosómicas numéricas diagnosticadas en pacientes atendidos en el Área de Citogenética Humana del HNRPP durante el 2021 y 2022.

##### b. Objetivos específicos

1. Identificar los motivos de referencia para la solicitud de análisis de cariotipo en pacientes atendidos en el Área de Citogenética Humana del HNRPP durante el 2021 y 2022.
2. Identificar los tipos de aberraciones cromosómicas presentes en pacientes atendidos en el Área de Citogenética Humana del HNRPP durante el 2021 y 2022.
3. Analizar la relación de la edad materna con la presencia de Síndrome de Down en recién nacidos vivos en el HNRPP durante el 2021 y 2022.

##### c. Antecedentes

Las aberraciones cromosómicas se clasifican en aberraciones numéricas y estructurales, siendo las aberraciones cromosómicas numéricas (aneuploidías) las que más han sido estudiadas.<sup>2,18,19</sup> Las aneuploidías presentes en individuos pueden ser; monosomías, un único cromosoma X; trisomías, tres cromosomas somáticos o sexuales; siendo las tetrasomías y en adelante solo de cromosomas sexuales.<sup>6</sup> En monosomía X, el cromosoma

restante es de origen materno en un 60-80% de todos los casos.<sup>4</sup> En trisomías, el cromosoma extra es de origen materno el 84%, de origen paterno el 11% y de origen cigótico el 5% de todos los casos.<sup>19</sup> Por tanto, los estudios de factores asociados con la frecuencia de trisomías han sido realizados en la madre, siendo la edad materna el principal factor.<sup>7,10,19</sup> La relación de la frecuencia de trisomías con la edad materna está dada por una curva que presenta un mínimo en el rango de edad entre los 20 a 35 años e incrementándose posteriormente de forma exponencial.<sup>7,20</sup>

Dentro de las trisomías más comunes reportadas se encuentran la trisomía del cromosoma 21 (Síndrome de Down), trisomía del cromosoma 18 (Síndrome de Edwards), trisomía del cromosoma 13 (Síndrome de Patau), trisomías de cromosomas sexuales como; XXY (Síndrome de Klinefelter), XYY (Síndrome de Jacobs) y XXX (Síndrome triple X). Mientras que la única monosomía observada en individuos es la monosomía X (Síndrome de Turner).<sup>2,3,4</sup>

El Síndrome de Down es el trastorno de origen genético más ampliamente reconocido, esto debido a una alta frecuencia al nacer y la presencia de discapacidad mental.<sup>3</sup> Se reporta una frecuencia por cada de 10,000 nacidos vivos de 12.8 en Estados Unidos y de 11.2 en Europa, esta última incrementándose a 22.0 cuando se incluye natimuecos, abortos espontáneos y abortos terapéuticos.<sup>3,7</sup> En el Perú se reporta una frecuencia de 41.8 casos de Síndrome de Down por cada 10,000 nacidos vivos en un Hospital referencial (HNERM), siendo la única publicación por nacidos vivos en el país.<sup>9</sup>

En Europa, el síndrome de Edwards y el síndrome de Patau tienen una frecuencia reportada de 1.04 y 0.48 casos por cada 10,000 nacidos vivos, respectivamente.<sup>7</sup> El Síndrome de Turner no tiene una frecuencia por nacimientos establecida debido al sub diagnóstico durante los primeros años de edad y solo se tiene una estimación de 4 a 5 por cada 10,000 nacidos vivos femeninos.<sup>4</sup> El síndrome de Klinefelter y de Triple X tienen una frecuencia estimada de 7 y 14 respectivamente por cada 10,000 nacimientos vivos, pero debido a la baja severidad de la enfermedad, estas no suelen ser diagnosticadas ni presentar un cariotipo confirmatorio.<sup>2</sup>

## V. METODOLOGÍA

### a. Tipo de Estudio:

Estudio descriptivo retrospectivo.

### b. Población de estudio:

El HNRPP atiende a pacientes asegurados de la red asistencial Junín y en situaciones de emergencia a pacientes fuera de esta red. Los análisis de cariotipo son realizados localmente en el Área de Citogenética y externamente en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Yrigoyen. Para el estudio de frecuencias de aberraciones cromosómicas numéricas se utilizaron los registros de los pacientes atendidos para análisis de cariotipo en el Área de Citogenética Humana durante los años 2021-2022. Mientras que para análisis de variables se utilizó la población de recién nacidos vivos en el Hospital durante el mismo periodo, excluyendo a pacientes que si bien fueron atendidos en el Área de Citogenética Humana para análisis de cariotipo no nacieron en el Hospital durante ese periodo.

Se utilizó la base de datos del sistema EsSalud Servicio de Salud Inteligente (ESSI) y registros propios del hospital para pacientes registrados con algún tipo de trastorno de los cromosomas. Esto se realizó tanto si tienen un diagnóstico por cariotipo o solo un diagnóstico presuntivo. Se encontró un subregistro en el sistema ESSI con respecto a los registros escritos, por lo que se decidió tomar los casos de trastornos de los cromosomas de los registros escritos y dar la frecuencia por nacidos vivos total. Debido a que en muchas enfermedades la cantidad de

casos es mínima, solo se realizó el conteo, mas no análisis estadísticos subsecuentes.

**c. Análisis de Cariotipo:**

Los pacientes referidos al Área de Citogenética Humana son referenciados por médicos, cuyo diagnóstico escapa a su capacidad y por médicos que buscan confirmación a trastornos de los cromosomas comunes. Estos pasaron por la revisión de un médico Genetista quien da un diagnóstico presuntivo el cual es corroborado por un análisis de cariotipo, microarreglos o secuenciamiento de exoma. Tecnólogos médicos colectaron muestras de sangre periférica mayores a 5ml. Las muestras fueron procesadas para un cultivo de leucocitos y posterior bandeo GTG. Debido a condiciones cambiantes de humedad, el protocolo preciso varía por decisión del Tecnólogo Médico a cargo del laboratorio. Finalmente, Médico genetista, Tecnólogos Médicos y practicantes visualizaron el cariotipo al microscopio realizando el reporte previa revisión de responsable de laboratorio.<sup>2,7</sup> El reporte fue realizado utilizando la nomenclatura ISCN 2020.<sup>21</sup> Durante la instancia en el laboratorio, se demostró las competencias obtenidas durante los estudios de biología, mejorando la capacidad de atención a pacientes, absolución de preguntas e interpretación de análisis de laboratorio en el Área de Genética Humana. Asimismo, se realizó la visualización, interpretación, emisión de reportes y la creación de una base de datos referente a aberraciones cromosómicas.

**d. Variables recolectadas:**

Se utilizaron las siguientes variables para el presente estudio que se presentan en el siguiente cuadro:

Variable	Definición operacional	Tipo	Escala
Edad	Cronológica	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Masculino o femenino.	Cualitativa	Nominal
Motivo de referencia	Razón por la cual se solicita un análisis de cariotipo.	Cualitativa	Nominal
Fecha de toma de muestra	Día en que la muestra de sangre periférica fue tomada.	Cuantitativa	Ordinal
Diagnóstico presuntivo	Diagnóstico sin confirmación por cariotipo.	Cualitativo	Nominal
Diagnóstico por Cariotipo	Cariotipo normal o con presencia de aberraciones cromosómicas.	Cualitativo	Nominal
Edad materna	Edad de la madre al momento del parto	Cuantitativo	Discreto
Edad materna avanzada	Edad materna mayor a 35 años.	Cualitativa	Ordinal

Centro de salud de origen	Centro de salud previa referencia al Hospital.	Cualitativa	Nominal
Diagnóstico al alta	Supervivencia o fallecimiento del paciente.	Cualitativa	Nominal

**e. Análisis de datos**

Se utilizó programación en R en su versión 4.3.3 en conjunto con el paquete “ggplot2” en su versión 3.5.0 y “epitools” en su versión 0.5.10.1 para la realización de gráficas y pruebas estadísticas.<sup>22,23</sup>

Se describieron los resultados de los pacientes por sus variables demográficas, motivos de referencias y tipos de aberraciones cromosómicas en caso de encontrarse. Se realizaron pruebas estadísticas para encontrar diferencias significativas entre: Sexo, Motivo de referencia, Diagnóstico de Síndrome de Down, año de nacimiento, Edad materna y Centro de salud de origen.

Las variables cuantitativas fueron sujetas a pruebas de ajuste a normalidad y homogeneidad de varianzas mientras que las variables cualitativas fueron evaluadas por medio de una prueba de asociación por  $\chi^2$  y posteriormente por un cálculo de tasa de probabilidades (odds) o riesgo.<sup>23</sup> Para el análisis de la relación entre la edad materna y la presencia de Síndrome de Down, se realizó una regresión logarítmica y de Poisson junto a una prueba de asociación por  $\chi^2$ .<sup>22,23</sup>

Debido a que se encontró un subregistro de nacimientos en el sistema ESSI del

33.87% con respecto a los registros escritos, se tomaron los casos de Síndrome de Down de los registros escritos y se simuló la población control usando la distribución de los nacimientos registrados en el sistema ESSI mediante la función “sample” de R.<sup>22</sup>

## VI. RESULTADOS

Entre el año 2021 y 2022 se registró 371 tomas de muestra de sangre periférica, de las cuales se realizaron 268 cariotipos (Figura 1). De estos, el 29.4% (79 cariotipos) se realizaron antes del primer año de edad y el 72% (193 cariotipos) antes de la mayoría de edad. El principal motivo de referencia para la toma de muestra fue el diagnóstico de enfermedad congénita, 72.7% (195 cariotipos), estos se encuentran agrupados principalmente en recién nacidos y menores de edad, pero continúan siendo motivo de referencia en todos los grupos etarios. Además, se observó otro cúmulo de pacientes alrededor de los 30 años de edad, estos fueron referenciados debido a problemas de infertilidad, 8.2% (22 cariotipos), y a filiación con otro paciente menor de edad, 6.3% (17 cariotipos).

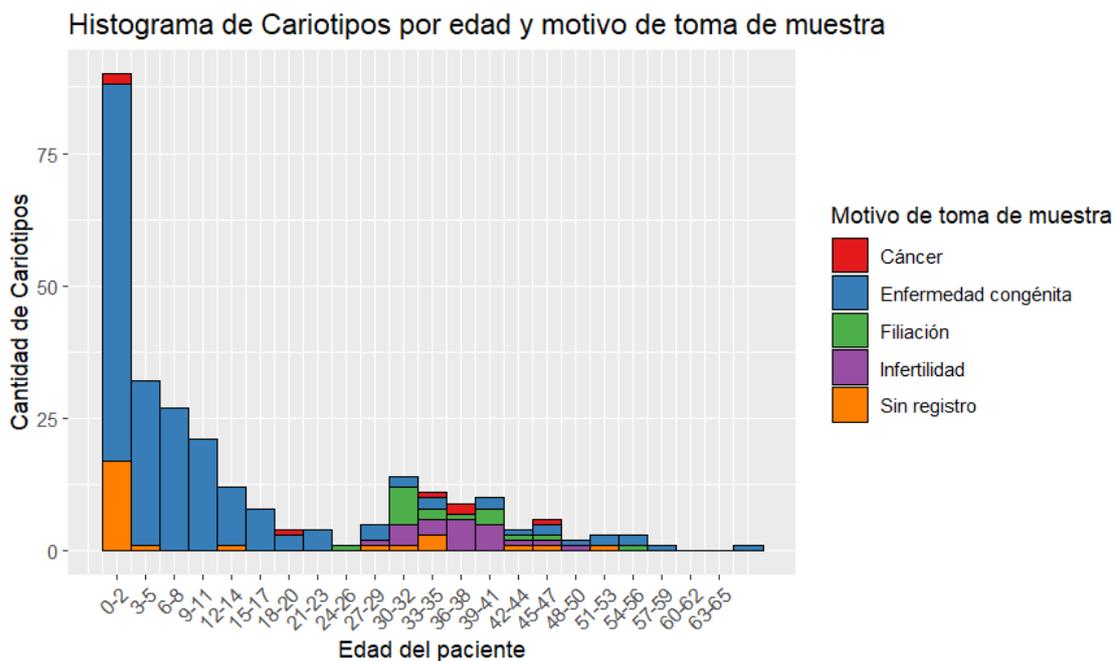


Figura 1. Relación de motivo de toma de muestra para análisis de cariotipo con la edad del paciente.

Los tipos de enfermedad congénita referidos fueron: Aberración Cromosómica (20%), Enfermedad del sistema nervioso (20%), malformación del sistema óseo (14.8%), enfermedades dermatológicas (6.1%), enfermedades metabólicas (5.1%), déficit de crecimiento (4.6%) y otras enfermedades congénitas (29.4%). Del total de enfermedades congénitas, un 11.2% presentó más de una enfermedad. De los casos analizados, el 55.8% fueron hombres y 44.2% mujeres. En los hombres, el 94.5% correspondió a menores de edad, mientras que en el caso de las mujeres, el 79% correspondió a menores de edad. En los casos de enfermedades congénitas, las afecciones del sistema nervioso fueron más recurrentes en hombres en todas las edades que en mujeres, con un valor de odds ratio de 2.72 (IC del 95%: 1.27-6.26, p=0.01).

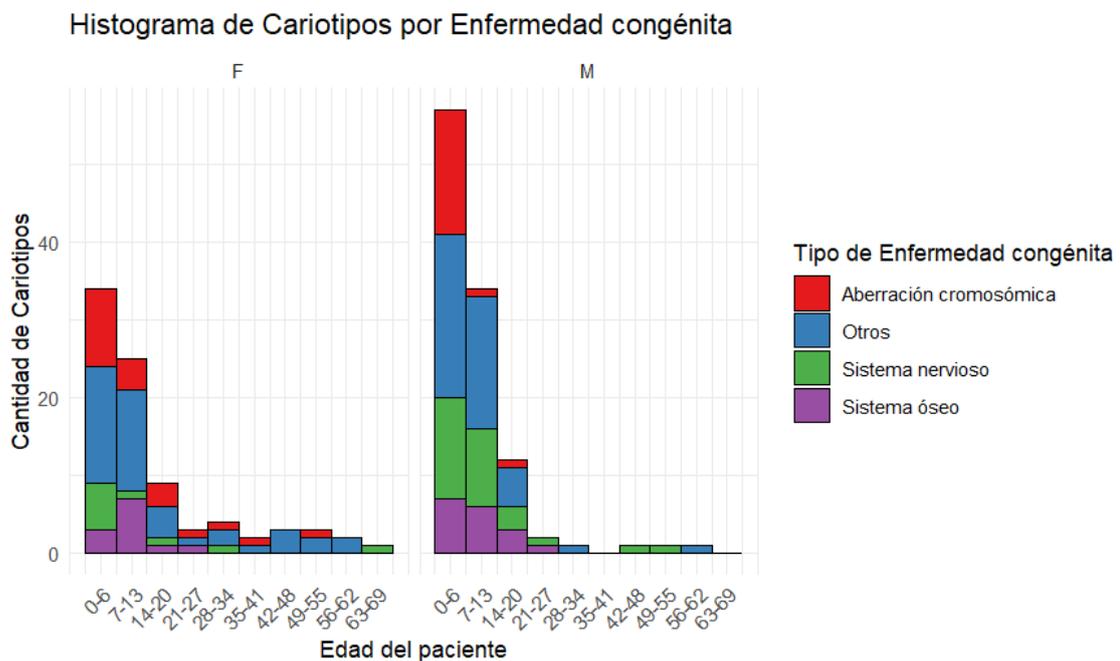


Figura 2. Cariotipos realizados para pacientes referenciados por enfermedad congénita, en función de la edad y sexo.

Se observó la presencia de 33 aberraciones cromosómicas numéricas distribuidas en 18 mujeres y 15 hombres, la descripción de las aberraciones encontradas se detalla en la tabla 1. La aberración cromosómica más común fue el Síndrome de Down, con un 81.82% (en trisomía libre y en mosaicismo) diagnosticadas en los primeros años de edad. La segunda aberración más común fue el Síndrome de Turner con un 15.15% (en monosomía y en mosaicismo), Se encontró también un cariotipo de un paciente con Síndrome de Edwards, el cual falleció posteriormente. En cuanto a la edad de los pacientes con aberraciones cromosómicas al momento de diagnóstico, se observa que la mayoría se encuentra en los primeros años de edad, con la excepción de Síndrome de Turner (mediana 17, rango intercuartil 27.5). Particularmente se observó que un par de cariotipos son provenientes de pacientes de 30 años de edad.

Tabla 1. Número y frecuencia de aberraciones cromosómicas.

<b>Aberración cromosómica</b>	<b>Cariotipo</b>	<b>Nº/Total de casos</b>	<b>Frecuencia relativa</b>
<b>Síndrome de Down</b>		27/33	81.82%
• Trisomía Libre	46, XX, +21	13/27	48.15%
	46, XY, +21	12/27	44.44%
• Mosaico	47, XY, +21 / 46, XY	2/27	7.41%
<b>Síndrome de Turner</b>		5/33	15.15%
• Monosomía	45, X	2/5	40%
• Mosaico	45, X / 46 XX	3/5	60%
<b>Síndrome de Edwards</b>		1/33	3.03%
• Trisomía Libre	47, XY, +18	1/1	100%

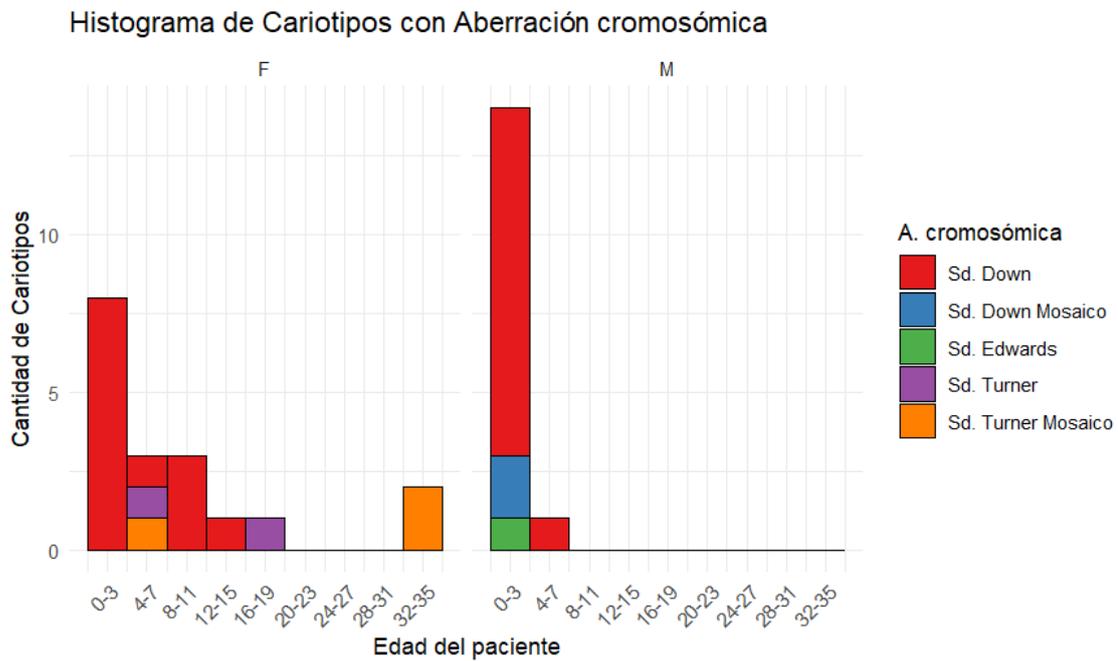


Figura 3. Cariotipos con aberraciones cromosómicas numéricas, en función de la edad y sexo.

En cuanto al número de aberraciones cromosómicas en recién nacidos, se obtuvo registro escrito de 14 nacidos vivos con Síndrome de Down y 2 con Síndrome de Edwards entre 2014 y 2448 nacidos vivos en el 2021 y 2022 respectivamente. La frecuencia para Síndrome de Down encontrada fue de 31 por cada 10,000 nacidos vivos. Mientras que en el sistema ESSI, no se tiene un registro completo de los partos, encontrándose solo 7 partos con Síndrome de Down y 2927 partos en total. Esto indica un subregistro en el sistema ESSI de 33.87% con respecto a la cantidad real de partos. No se creó una nueva base de datos tomando los registros escritos debido a la poca practicidad por el número elevado de datos, y se prosiguió el análisis estadístico con la base de datos ESSI.

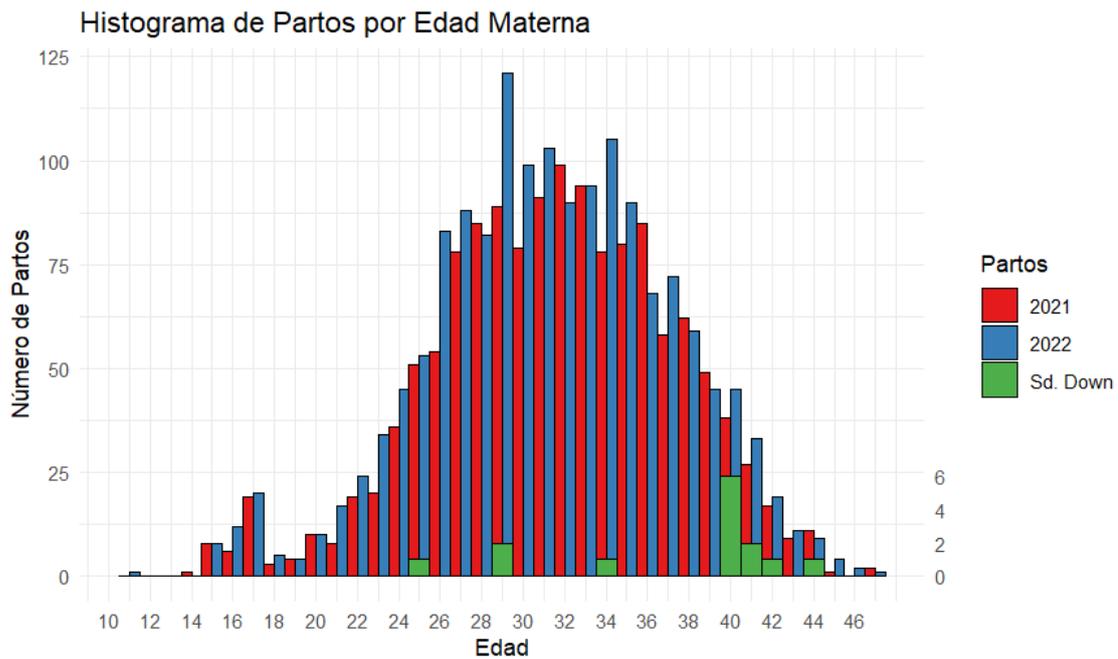


Figura 4. Número de partos registrados en el sistema ESSI durante el 2021 y 2022 distribuidos por edad materna. Se incluyen los partos con Síndrome de Down en registros escritos.

La distribución de edades materna no se ajusta a una distribución normal ( $p < 10^{-12}$ ) por lo que se analizó utilizando pruebas no paramétricas de Mann-Whitney U y Kruskal-Wallis. No se encontraron diferencias en cuanto al lugar de origen de la referencia ( $p > 0.1$ ) indicando, la ausencia de un sesgo con la edad materna dependiendo del origen, o que pacientes referidos de otros hospitales presenten una edad materna mayor a la de los referidos por policlínicos o centros de atención primaria. No se encontraron diferencias entre el 2021 y 2022 ( $p = 0.07$ ), ni tampoco diferencias entre todas las semanas de ambos años ( $p = 0.16$ ). Esto indica que no se puede concluir que en el 2021 y el 2022 la distribución de edades fue alterada al salir recientemente de la pandemia de COVID-19.

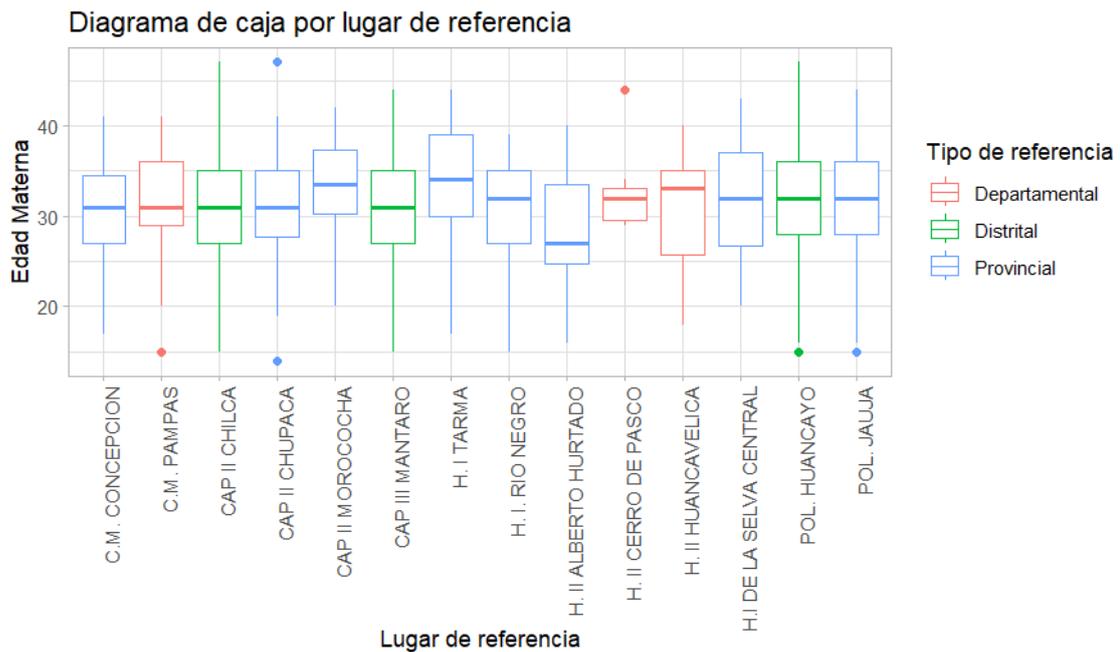


Figura 5. Registro de partos con más de 5 entradas para Lugar de Referencia: Tanto las referencias Distritales (76.2%) como Provinciales (19.5%) forman parte de la Red Asistencial Junín, mientras las referencias Departamentales (4.2%) forman parte de otras redes. C.M = Centro Médico, CAP = Centro de Atención Primaria, Pol = Policlínico y H = Hospital.

Se confirmó la asociación entre Síndrome de Down y la edad materna mediante el método de regresión de Poisson y regresión logarítmica, obteniendo en ambos valores de  $p < 0.01$ . Con los 14 registros de Síndrome de Down en una distribución simulada de 4462 nacidos vivos con base en la distribución de ESSI, se obtuvo una tasa de riesgo por  $\chi^2$  con corrección de Fisher de 5.6 (IC del 95%: 1.7 – 17.8,  $p < 0.01$ ) de presentar Síndrome de Down en edad materna avanzada.

## VII. DISCUSIÓN

El síndrome de Down es la aberración cromosómica numérica más frecuente en poblaciones humanas.<sup>3,24</sup> Diferentes autores reportan una frecuencia aproximada del 50% de todas las aberraciones cromosómicas.<sup>7,24</sup> Sin embargo, esto no es reflejado en los resultados obtenidos, reportando un 82% de todos los casos reportados. Lo observado no puede ser explicado solo por la inclusión tardía de pacientes de Síndrome de Down, ya que el estudio incluyó además diagnósticos tardíos de Síndrome de Turner. Una explicación es la baja frecuencia de Síndrome de Edwards y la ausencia de Síndrome de Patau, síndromes con una baja tasa de supervivencia tanto durante el embarazo como posterior al parto.<sup>2,25</sup> Un estudio realizado en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de Lima reportó una tasa de supervivencia a los 30 días cercana al 10% para los Síndromes de Edwards y Patau.<sup>9</sup> Mientras que en un estudio en Bolivia solo se registró 1 caso de Síndrome de Edwards de 1070 cariotipos analizados.<sup>5</sup> Esto sugiere que la baja tasa de supervivencia no permite realizar un análisis de cariotipo a tiempo para estos trastornos, quedando fuera del conteo y disminuyendo la frecuencia reportada. Finalmente, otra explicación puede estar dada por desconocimiento médico de trastornos de los cromosomas que no sean Síndrome de Down, pues al no conocer su etiología genética, no son derivados al área de genética para un diagnóstico confirmativo.<sup>2,24,25</sup>

La frecuencia de Síndrome de Down en nacidos vivos, reporta un valor de 31 por cada 10000, siendo el doble de reportado por otros autores a nivel mundial, pero menor al reportado en Lima.<sup>3,7,9</sup> El argumento propuesto por un estudio realizado en el Hospital Rebagliati es que al ser un hospital referencial de alta complejidad, recibe pacientes de su red asistencial, generando un sesgo hacia casos complicados, los cuales incluyen madres

de elevada edad.<sup>9,26</sup> Otros centros de salud, como el Hospital Ramiro Priale Priale, presenta características similares a los reportados en este informe, con la excepción de ser el único Hospital del Seguro Social en la ciudad de Huancayo.<sup>26</sup> Sin embargo, también absorbe pacientes del sistema privado y de hospitales del ministerio de salud, sugiriendo validez a la hipótesis de un sesgo etario.<sup>9,26</sup>

La asociación de la presencia de Síndrome de Down con la edad materna avanzada también ha sido reportada en múltiples estudios.<sup>3,7,19</sup> Ciertas limitaciones son detectadas en la evaluación de datos, en el caso de la frecuencia de Síndrome de Down en función de cada grupo etario, esta se encuentra limitada por la baja cantidad de casos evaluados, lo que hace imposible un reporte significativo a esta escala.<sup>7</sup>

Las causas del subregistro del sistema ESSI observado y si este presenta algún sesgo significativo no han podido ser dilucidadas.

En cuanto al Síndrome de Turner, se obtuvo más casos mosaicos que monosomías. Particularmente, en el año 2021 se diagnosticó a un par de pacientes de 31 y 32 años de edad. Siendo una posible explicación la exclusividad en el diagnóstico en hospitales en Lima, limitando el acceso a pacientes, así como la presencia de aberraciones en mosaico que producen un cuadro clínico no tan severo y complica el diagnóstico definitivo.<sup>2,4</sup>

## VIII. CONCLUSIONES

1. El motivo de referencia más común para análisis de cariotipo en menores de edad es la presencia de enfermedad congénita, mientras que en adultos son la filiación a hijos con enfermedades congénitas y problemas de infertilidad con abortos recurrentes.
2. Se reportó el hallazgo de 33 aberraciones cromosómicas de 268 cariotipos realizados, conformadas principalmente por Síndrome de Down en trisomía libre y Síndrome de Turner en mosaico.
3. La frecuencia de Síndrome de Down en nacimientos vivos es de 31 por cada 10,000 nacidos vivos y de Edwards de 4 por 10,000.
4. La edad materna avanzada incrementa la tasa de riesgo de presentar Síndrome de Down en 5.6 (IC del 95%: 1.7 – 17.8).

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Ye CJ, Stilgenbauer L, Moy A, Liu G, Heng HH. What is karyotype coding and why is genomic topology important for cancer and evolution?. *Frontiers in Genetics*. 2019 Nov 1;10:1082.
2. Bhat TA, Wani AA, editors. *Chromosome structure and aberrations*. Springer; 2017 Feb 8.
3. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020 Ene;6(1):9.
4. Huang AC, Olson SB, Maslen CL. A review of recent developments in Turner syndrome research. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2021 Oct 23;8(11):138.
5. Contreras Castro Darinka T, Luna Barrón Beatriz, Taboada López Gonzalo, Rada Tarifa Ana, Lafuente Álvarez Erika. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en pacientes del instituto de genética- UMSA período 2011 - 2015. *Cuadernos Hospital de Clínicas*. 2017. 58(2): 14-19.
6. Araque D, Cammarata-Scalisi F, Lacruz-Rengel MA, López F. Hallazgos citogenéticos en los pacientes de la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes en Mérida, Venezuela. *Avances en Biomedicina*. 2013;2(3):121-6.
7. Loane M, Morris JK, Addor M-C, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of down syndrome and other trisomies in Europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*. 2012;21(1):27–33. doi:10.1038/ejhg.2012.94

8. Guio H, Poterico JA, Levano KS, Cornejo-Olivas M, Mazzetti P, Manassero-Morales G, et al. Genetics and genomics in Peru: Clinical and research perspective. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*. 2018;6(6):873–86. doi:10.1002/mgg3.533
9. Dueñas-Roque, Milagros, et al. Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Revista Peruana de Pediatría*, 2018, 70, p. 10
10. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Archives of toxicology*. 2016 Dec;90(12):2917-29. doi: 10.1007/s00204-016-1843-3
11. Molina-García L, Hidalgo-Ruiz M, Cocera-Ruiz EM, Conde-Puertas E, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Galiano JM. The delay of motherhood: Reasons, determinants, time used to achieve pregnancy, and maternal anxiety level. *PLOS ONE*. 2019;14(12). doi:10.1371/journal.pone.0227063
12. Castro Vela, G., Rivera Carbajal, J. "Síndrome de Down en el Perú", Consejo Nacional para la Integración de la Persona con Discapacidad, 2016, Informe Temático N° 2.
13. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: A systematic analysis for the global burden of disease study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi:10.1016/s0140-6736(20)30925-9
14. Homburger JR, Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Nelson D, Sanchez E, Ortiz-Tello P, Pons-Estel BA, Acevedo-Vasquez E, Miranda P, Langefeld CD, Gravel S. Genomic insights into the ancestry and demographic history of South America. *PLoS genetics*. 2015 Dic 4;11(12):e1005602.
15. Gazal S, Espinoza JR, Austerlitz F, Marchant D, Macarlupu JL, Rodriguez J, Ju-Preciado H, Rivera-Chira M, Hermine O, Leon-Velarde F, Villafuerte FC. The genetic

- architecture of chronic mountain sickness in Peru. *Frontiers in Genetics*. 2019 Jul 30;10:690.
16. Bloom JL, Furniss A, Suresh K, Fuhlbrigge RC, Lamb MM, Rosenberg S, Edwards A, O'Leary ST. The Impact of Altitude at Birth on Perinatal Respiratory Support for Neonates with Trisomy 21. *American Journal of Perinatology*. 2021 Oct 21.
  17. Vermeesch JR, Fiegler H, de Leeuw N, Szuhai K, Schoumans J, Ciccone R, et al. Guidelines for molecular karyotyping in constitutional genetic diagnosis. *European Journal of Human Genetics*. 2007 Jul 18;15(11):1105–14. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201896
  18. Mantere T, Neveling K, Pebrel-Richard C, Benoist M, van der Zande G, Kater-Baats E, Baatout I, van Beek R, Yammine T, Oorsprong M, Hsoumi F. Optical genome mapping enables constitutional chromosomal aberration detection. *The American Journal of Human Genetics*. 2021 Aug 5;108(8):1409-22.
  19. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*. 2020 Jul 1;785:108320.
  20. Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, Blanshard R, Capalbo A, Cimadomo D, Nikiforov D, Chan AC, Newnham LJ, Vogel I, Scarica C. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):1466-9.
  21. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S. *ISCN 2020: an international system for human cytogenomic nomenclature (2020)*. 2020.
  22. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing*. Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2024.
  23. Aragon TJ. *Epitools: Epidemiology Tools*. R package version 0.5-10.1. 2020 Mar 22.

24. Bradley-Smith G. Oxford handbook of genetics. Oxford University Press, USA; 2010.
25. Rosa RF, Rosa RC, Zen PR, Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18: review of the clinical, etiologic, prognostic, and ethical aspects. *Revista paulista de pediatria*. 2013;31:111-20.
26. Flores KS, Goyzueta AG, Brandán JR. Avance en los sistemas de Referencia y Contrarreferencia en EsSalud. *HAMPI RUNA*. 2016 Aug 26;14(1):63-82.