

**ARTÍCULO ORIGINAL**

***Resultados en el diagnóstico prenatal citogenético en Pinar del Río***

***Results of the Prenatal Cytogenetic Diagnosis in Pinar del Río***

**Irenia Blanco Pérez<sup>1</sup>, María del Carmen Mitjás Torres<sup>2</sup>, Sahily Miñoso Pérez<sup>3</sup>, Caridad Barroso Gázquez<sup>4</sup>, Ada Socarrás Gámez<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Licenciada en Educación. Especialidad Biología. Especialista en Citogenética. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. Correo electrónico: irenia09@princesa.pri.sld.cu

<sup>2</sup>Licenciada en Educación. Especialidad Química. Especialista en Citogenética. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. Correo electrónico: marymt@princesa.pri.sld.cu

<sup>3</sup>Licenciada en Educación. Especialidad Biología. Especialista en Citogenética. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. Correo electrónico: sahilyp@princesa.pri.sld.cu

<sup>4</sup>Licenciada en Laboratorio Clínico. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. Correo electrónico: carybg@princesa.pri.sld.cu

<sup>5</sup>Licenciada en Enfermería. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río. Cuba. Correo electrónico: laurylucy@princesa.pri.sld.cu

***Aprobado:*** 16 de julio del 2013.

**RESUMEN**

**Introducción:** el Diagnóstico Prenatal Citogenético utilizando las células del líquido amniótico, constituye, la principal modalidad en Cuba para realizar los estudios cromosómicos prenatales en aquellas embarazadas con riesgos de tener un niño afectado.

**Ojetivo:** describir las principales alteraciones cromosómicas detectadas en el diagnóstico prenatal citogenético en la Provincia de Pinar del Río a partir de enero del año 2007 hasta Diciembre del 2012.

**Material y método:** se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en 2777 pacientes que fueron remitidos al Centro Provincial de Genética Médica para estudios prenatales. Los datos recopilados fueron: motivos de indicación, número y tipo de aberraciones cromosómicas detectadas y embarazadas con un diagnóstico prenatal de defectos congénitos que decidieron continuar el embarazo.

**Resultados:** durante esta etapa se realizaron un total de 2777 estudios cromosómicos prenatales; el motivo de indicación que más prevaleció fue la avanzada edad materna (75.62 % del total de los casos). Se diagnosticaron un total de 43 fetos con anomalías cromosómicas, incluyendo 28 casos con aneuploidías, 12 con reordenamientos estructurales y 3 mosaicos cromosómicos.  
**Conclusiones:** se trabajó con los criterios técnicos y diagnósticos establecidos internacionalmente para este tipo de estudios, el por ciento de positividad fue de 1.54 y los resultados obtenidos fueron similares a los reportados por otros estudios.

**DeCS:** Diagnóstico prenatal, Aberraciones cromosómicas sexuales, Translocación genética, Mosaicismo.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** the Cytogenetic Prenatal Diagnosis using amniotic liquid cells constitutes the main resource in Cuba to carry out chromosomal studies in pregnant women with risk of having an affected baby.

**Objective:** to describe main chromosomal disorders detected in the cytogenetic prenatal diagnosis in Pinar del Río Province from January 2007 to December 2012.

**Material and method:** a descriptive, retrospective study was carried out of 2,777 patients referred to the Province Center of Medical Genetics for prenatal studies. Compiled data were: referral causes, number and types of detected chromosomal disorders, and pregnant women with a prenatal diagnosis of congenital malformations, who decided for complete gestation.

**Results:** during that period a sheer number of 2,777 prenatal chromosomal studies were carried out. The prevalent referral cause was advanced maternal age (75.62% of all cases). A total of 43 fetuses with chromosomal abnormalities, including 28 cases with aneuploidies, 12 with structural reorderings and 3 chromosomal mosaics.

**Conclusions:** the work was done under diagnostical and technical internationally established criteria for these types of studies, the positiveness percentage was 1.54 and the results obtained were similar to those reported by other studies.

**DeCS:** Prenatal diagnosis, Sex chromosome aberrations, Genetic translocation, Mosaicism.

---

## INTRODUCCIÓN

Los defectos cromosómicos son una causa importante de enfermedad y mortalidad en el feto, ya que producen abortos espontáneos, óbitos, muerte neonatal, malformaciones congénitas, así como retraso mental; Por lo que es de vital importancia el diagnóstico precoz de cualquier defecto cromosómico en el feto ya que así se podrá valorar la posibilidad de tratamiento intrauterino, interrupción del embarazo o preparación del núcleo familiar y del personal de salud, para la atención óptima del neonato afectado, con el fin de minimizar el daño y mejorar el tratamiento o la rehabilitación.<sup>1,2,3,4</sup>

El Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) utilizando las células del líquido amniótico, constituye, la principal modalidad en Cuba para realizar los estudios

cromosómicos prenatales en aquellas embarazadas con riesgos de tener un niño afectado con algún desorden cromosómico.<sup>1-3,5</sup>

Este programa se introduce en Cuba en la década del 80, al iniciarse en 1984 el Subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) que se extiende a finales de esa década a la provincia de Villa Clara, y ofrece cobertura, además, a Cienfuegos y Sancti Spíritus.<sup>1,2,6</sup>

El DPC de cromosopatías, incluye dos pasos fundamentales: la identificación de las gestantes con riesgo y la aplicación de la prueba diagnóstica a través de procedimientos invasivos, para la obtención de las células fetales. Su objetivo es establecer de forma precoz la existencia de una anomalía cromosómica fetal.<sup>7-9</sup>

En la provincia de Pinar del Río no existía un laboratorio de citogenética por lo que el Centro Provincial de Genética Médica (CPGM) trasladaba las muestras a la Ciudad de La Habana. En el año 2005 se inaugura el Laboratorio de Citogenética en la provincia y en el 2007 se consolida el diagnóstico citogenético.

Después de cinco años de funcionamiento del Laboratorio, se hace un análisis de los principales resultados alcanzados en el DPC en la provincia de Pinar del Río.

## **MATERIAL Y METODO**

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo de los resultados del DPC en líquido amniótico en el período de 2007- 2012, a partir de los Registros del Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Pinar del Río. Los datos recopilados fueron: Número de diagnósticos prenatales realizados mediante la amniocentesis, se colectaron los datos de: motivos de indicación para la remisión de los casos al laboratorio, número y tipo de aberraciones cromosómicas detectadas y embarazadas con un DPC positivo que decidieron continuar el embarazo.

Los embarazos de riesgo para enfermedades cromosómicas fueron detectados en el nivel primario de atención, se remitieron por los médicos de la familia hacia el servicio municipal de genética médica donde se evaluaron por los asesores genéticos y según criterios de riesgos genético se remitieron hacia el CPGM para evaluación, confirmación diagnóstica y asesoramiento genético.

Las indicaciones de estudio para el DPC realizados fueron:

- Avanzada edad materna (37 años y más).
- Un progenitor portador de reordenamiento cromosómico balanceado.
- Hijo previo con síndrome de Down u otras enfermedades cromosómicas.
- Historia familiar de malformaciones congénitas y otras alteraciones de etiología supuestamente cromosómica.
- Diagnóstico del sexo fetal en mujeres portadoras de enfermedades ligadas al sexo.
- Hallazgos ultrasonográficos de defectos congénitos fetales compatibles con alteraciones cromosómicas.

Los estudios cromosómicos se realizaron a partir de células fetales contenidas en el líquido amniótico, obtenido por amniocentesis practicada a las gestantes entre las 16-20 semanas de gestación. Los cultivos fueron realizados de acuerdo con los

métodos convencionales. En todos los casos se realizaron las tinciones cromosómicas de rutina con bandas GTG, analizándose al menos 10 metafases de diferentes frascos de cultivos en casos normales. Otras técnicas de bandedo (C y NOR) fueron utilizadas en casos necesarios, de acuerdo con los hallazgos individuales.

Los resultados fueron enviados a las áreas de salud a través de la red de genética provincial. En caso de detectarse anomalías cromosómicas fetales, ellas se informaron a las parejas en consulta de Asesoramiento Genético por médicos especialistas en Genética Clínica. La decisión sobre la interrupción de embarazo fue tomada libremente por las parejas.

Los fetos abortados fueron examinados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Docente Abel Santamaría Cuadrado, contando con la participación de los especialistas en Genética Clínica, con vistas a la confirmación clínica del diagnóstico.

## RESULTADOS

En el periodo 2007-2012 se realizaron 2777 diagnósticos prenatales en líquido amniótico donde predominó como motivo de indicación la avanzada edad materna (EMA) con el 75,62% de los casos. Dentro de la indicación *otros* estuvieron incluidos los casos remitidos al laboratorio por alteraciones en los marcadores bioquímicos en suero materno que daban un riesgo elevado de Síndrome Down, las gestaciones en adolescentes, determinación del sexo en enfermedades ligadas al cromosoma X y la ansiedad materna. Tabla 1

**Tabla 1.** Indicaciones para los estudios prenatales del DPC

Modalidad de DPC	AEM	%	Hallazgos ecográficos	%	Antecedentes familiares	%	Estudios moleculares	%	Otros	%
Cultivo de líquido amniótico	2100	75.6	226	8.1	322	11.6	62	2.2	67	2.4

En los 2777 diagnósticos prenatales realizados en este periodo de tiempo se obtuvo un índice de positividad general del 1.54%. En aquellos casos donde predominó la EMA, para el estudio prenatal, el índice de positividad estuvo en un rango entre el 1-2%.

Durante el periodo analizado se detectaron un total de 43 casos positivos de los cuales 28 (65.1%) correspondieron a aneuploidías cromosómicas, y de ellas el 71.4% fueron casos con Síndrome Down. Tabla 2.

**Tabla 2.** Aneuploidías detectadas en el DPC mostrando el por ciento de aparición de cada una

Trisomía 21	20	71.4 %
Trisomía 18	5	17.8%
Trisomía 13	2	7.14%
47,XXY	1	3.57%
Total de aneuploidías en el DPC	28	65.1

Se detectaron 12 casos con aberraciones cromosómicas estructurales de los cuales el 66% (8/12) fueron aparentemente balanceadas y el 33%(4/12) fueron desbalanceadas. Se detectaron 3 casos de mosaicismo cromosómicos, dos casos con trisomía, una del cromosoma 12 y otra del 20 y un caso de monosomía del cromosoma 6 para un 0.10% (3/2777).Tabla 3

**Tabla 3.** Anomalías cromosómicas estructurales y mosaicos cromosómicos detectados.

<b>Anomalías estructurales</b>	<b>Mosaicos cromosómicos</b>
46,XY, der(14),t(13;14)+13	45,XX - 6[8] /46, XX[15]
46,XY, t( 1;7)(q23;p12)	47,XY +20[2] / 46,XY[10]
45,XX, t(15;21)(q10;q10)	47,XX +12[8] / 46,XX[12 ]
45,XX, t(13;14)(q10;q10)	
46,XX, t(9;10)(p24;q22) pat	
45,XX, t(18;22)(q10;q10)	
45,XY, t(15;22)(q10;q10)	
46,XY, t(6;13)(q21;q34) mat	
46,XY, der(14),t(14;21)+21 mat	
46,XX, t(2;12)(q35;q15) pat	
46,X, i(X)(q10)	
46,XX, add(22)(p)	

Los casos con aberraciones cromosómicas estructurales aparentemente balanceadas continuaron la gestación. Las parejas con las aberraciones estructurales desbalanceadas y los casos de aneuploidías autosómicas, optaron por la interrupción del embarazo como conducta reproductiva.

## DISCUSIÓN

El motivo de indicación más frecuente para el DPC fue la avanzada edad materna. Numerosos estudios muestran la relación que existe entre ésta y el riesgo de nacimiento de un niño con alguna cromosomopatía, sobre todo el síndrome de down, <sup>6,7,9,10</sup> por lo que, desde la implementación del DPC, las mujeres de avanzada edad en el momento de la gestación constituyeron la mayoría de las gestantes a las que se les realizó el estudio. <sup>6,7,9,10,11</sup> De ahí la importancia de tomar ácido fólico para garantizar un embarazo saludable, ya que constituye una herramienta útil en la prevención de este síndrome y de algunos defectos congénitos. <sup>12,13</sup>

La anomalía cromosómica que se encontró con mayor frecuencia fue la trisomía 21, que comprendió el 48, 83 %, algo superior a lo encontrado en Cienfuegos con un <sup>1</sup> y algo superior a lo encontrado en Camagüey con un 42, 66 % del total de casos positivos detectados, <sup>10</sup> y al 39 % encontrado en México en el 2009. <sup>7</sup>

La no disyunción, principalmente en la primera división de la meiosis durante la gametogénesis materna es la causa más común del predominio de trisomías 21 libres; la correlación entre la avanzada edad materna y la aparición de trisomías ha sido ampliamente demostrada por otros estudios, reconociendo entre las más frecuentes la de los cromosomas 13,18 y 21; <sup>1,2,7,9,10,11</sup> planteamiento que se corrobora en los resultados del estudio en la provincia, en la que las trisomías libres sumaron el 65, 1 %, inferior, al reportado en Camagüey <sup>10</sup> y en Cienfuegos. <sup>1</sup>

Las aberraciones estructurales son aquellas que se producen por alteración de la secuencia normal de los fragmentos génicos que componen un cromosoma. Se producen como consecuencia de roturas cromosómicas seguidas de reconstitución, dando lugar a una combinación anómala; Existen dos tipos de aberraciones estructurales: las balanceadas, que mantienen el complemento cromosómico normal, es decir, no se pierde ni se gana material genético y las desbalanceadas donde existe pérdida o ganancia de material genético. En el laboratorio se diagnosticaron ambos tipos aberraciones, entre las que se encuentran: las translocaciones, isocromosomas y deleciones; <sup>7,10</sup> de ellas, 4 fueron heredadas (2 de origen materno y 2 paterno).

Las alteraciones de los cromosomas sexuales solo fue diagnosticada en una paciente, por lo que el por ciento de aparición fue muy inferior a lo reportado por otros estudios. <sup>7,10</sup>

El mosaicismo cromosómico es la presencia de 2 ó más líneas celulares, con distintos complementos cromosómicos en un mismo individuo, Siempre es el resultado de un acontecimiento postcigótico, que puede sobrevenir en cualquier momento del desarrollo embrionario, fetal, o de la vida postnatal, y tener lugar en cualquier tipo celular. <sup>7,10</sup>

Es válido destacar la baja frecuencia de aparición en el estudio, inferior a lo reportado por otros estudios; <sup>7,10</sup> en este caso el pronóstico de la persona afectada depende de la proporción existente entre las células aberradas y las células normales. <sup>7,10,15</sup> En grandes estudios realizados en décadas pasadas en laboratorios de citogenética de Europa, Canadá, New York y Estados Unidos, se concluyó que la incidencia del mosaicismo verdadero fluctúa en un rango entre 0,10% al 0,30%. <sup>14,15</sup> En Cuba se realizó un primer trabajo donde los por cientos fueron superiores a lo reportado. En este estudio, 0.10% de los fetos presentaron un mosaicismo cromosómico, por lo que se encuentra en el rango reportado internacionalmente. <sup>14,15</sup>

Se trabajó con los criterios técnicos y diagnósticos establecidos internacionalmente para este tipo de estudios, el por ciento de positividad fue de 1.54 y los resultados obtenidos fueron similares a los reportados por otros estudios.<sup>1,7,10,14</sup>

El DPC continúa siendo un importante programa en la detección precoz de cromosomopatías, proporcionando un punto de partida para un adecuado asesoramiento genético a la familia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Díaz Véliz Jiménez PA, Garrido Martínez Y, Guerra Jorge A, Vidal Hernández B. Diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos entre los años 2007 y 2010. Medisur. 2012; 10(5).
- 2- Méndez Rosado LA, Morales Rodríguez E, Quiñonez Maza O, Barrios Martínez A, Oliva Rodríguez JA, Nodarse Rodríguez A, et al. Aniversario 30 del Diagnóstico Prenatal Citogenético en La Habana. Cuba: Memorias Convención Internacional de Salud Pública; 2012.
- 3- González García R, Maza Blanes MA, Oliva López Y, Menéndez García R. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río. 2013; 17(3).
- 4- Hernández Triguero Y, Suárez Crespo M, Rivera Esquivel MC, Rivera Esquivel VC. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río. 2013; 17(3).
- 5- Hijona JJ, Zorrilla A, Frutos FJ, Contreras A, Pallarés C, Torres Martí J. Amniocentesis genéticas durante los últimos 6 años en nuestro hospital. Clin Invest Gin Obst. 2011; 38(2).
- 6- Pereda Chávez H, Delgado Aguiar F, Morejón MC, Pérez Expósito Y, Hernández Fernández LM. Comportamiento de los defectos congénitos en San Luis. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río. 2012; 16(4).
- 7- Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez Nájara A. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3,081 casos. Ginecol Obstet Mex. 2009; 77(4).
- 8- Marcheco Teruel B. El Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos de Cuba: 1981-2009. Rev Cubana Genet Comunit. 2009; 3(2-3).
- 9- Martínez de Santelices Cuervo A, Rizo López D, Amor Oruña MT, Fuentes Smith LE. Eficiencia del subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético en Ciudad de La Habana en el período 2005-2006. Rev Cubana Genet Comunit. 2010; 4(3):49-53.
- 10- Pimentel Benítez HI, García Borrego A, Martín Cuesta N, Alonso Barba Y, Torres Palacios M, Suárez Mayedo U. Diagnóstico Prenatal Citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años. Rev Cubana Genet Comunit. 2008; 2(3).

11- Medina Castro D, Castro Llamas J, Grether González P, Aguinaga Ríos M. Alteraciones genéticas y estrategias diagnósticas en muerte fetal. Ginecol Obstet Mex. 2012; 80(5).

12- Rodríguez Domínguez PL, Collazo Cantero I. Embarazo y uso del ácido fólico como prevención de los defectos del tubo neural. Rev Med Electrón. 2013; 35(2).

13- Cortés F, Hirsch S, de la Maza MP. Importancia del ácido fólico en la medicina actual. Rev Méd Chile. 2000; 128(2).

14- Méndez Rosado LA. Mosaicismo cromosómico en el diagnóstico prenatal citogenético por cultivo de amniocitos [Internet]. Ciudad de La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Centro Nacional de Genética Médica; 2009.

15- Méndez Rosado LA, Lantigua Cruz A, Quiñones Maza O, Barrios Martínez A, Soriano Torres M, González García N, et al. Aplicación de una estrategia en el diagnóstico prenatal del mosaicismo cromosómico para la eliminación de falsos positivos. Rev Cubana Genet Comunit. 2011; 5(1).

---

**Irenia Blanco Pérez.** Licenciada en Educación. Especialidad Biología. Especialista en Citogenética. Correo electrónico: irenia09@princesa.pri.sld.cu

---