



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

**Frecuencia de cariotipos con marcadores
cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional del
Niño de Breña del 2010 -2020**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología
Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Paolo José LLASACA AGUILAR

ASESOR

Mg. Eduardo Augusto VERÁSTEGUI LARA

Lima, Perú

2023



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Llasaca P. Frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional del Niño de Breña del 2010 -2020 [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2023.

Metadatos complementarios

Datos de autor 1	
Nombres y apellidos	Paolo José Llasaca Aguilar
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	77015857
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Eduardo Augusto Verástegui Lara
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	10686383
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-8165-2419
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Martin Gaspar Magallanes Sebastián
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	21811014
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Miguel Arturo Vasquez Mendoza
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	10049097
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Boris Moisés Valdivia Vizarraga
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	25557178

Datos de investigación	
Línea de investigación	B. Ciencias de la Salud - Genética
Grupo de investigación	No aplica
Agencia de financiamiento	Autofinanciamiento
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Breña Calle: Av. Brasil N°600 Latitud: -12.06531 Longitud: -77.04632
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2022 - 2023
URL de disciplinas OCDE	Bioquímica, Biología molecular https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.03 Genética, Herencia https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#1.06.07



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú, Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

“Año de la unidad, la paz y el desarrollo”



Firmado digitalmente por SANDOVAL VEGAS Miguel Hernan FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 04.12.2023 15:46:35 -05:00

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO(A) EN TECNOLOGÍA MÉDICA EN EL ÁREA DE LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Dr. Martin Gaspar Magallanes Sebastián

Miembros: Mg. Miguel Arturo Vasquez Mendoza

Lic. Boris Moisés Valdivia Vizarraga

Asesor(a): Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 30 de noviembre del 2023, siendo las 08:45 horas, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado **“Frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional del Niño de Breña del 2010 -2020”**, para optar el Título Profesional de Licenciado en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica del Señor:

Paolo José Llasaca Aguilar

Habiendo obtenido el calificativo de:

.....17.....

(En números)

.....Diecisiete.....

(En letras)

Que corresponde a la mención de:Muy Bueno.....

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

Presidente

Dr. Martin Gaspar Magallanes Sebastián

D.N.I: 21811014

Miembro

Mg. Miguel Arturo Vasquez Mendoza

D.N.I: 10049097

Miembro

Lic. Boris Moisés Valdivia Vizarraga

D.N.I: 25557178

Asesor(a) de Tesis

Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara

D.N.I: 10686383



Firmado digitalmente por IZAGUIRRE SOTOMAYOR Manuel Hernan FAU 20148092282 soft Motivo: Soy el autor del documento Fecha: 05.12.2023 11:59:34 -05:00

Av. Grau N° 755. Apartado Postal 529 – Lima 100 – Perú.

Central (511) 619-7000 - IP 4609. Email: eptecnologiamed.medicina@unmsm.edu.pe

Portal Web: <http://medicina.unmsm.edu.pe>



CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo Eduardo Augusto Verástegui Lara en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Decanal N°003858-2021-D-FM/UNMSM de la tesis, cuyo título es **Frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional del Niño de Breña del 2010 -2020** presentado por el bachiller **Paolo José Llasaca Aguilar** para optar el título de Licenciado en Tecnología Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 13 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional**.

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

DNI: 10686383

Eduardo Augusto Verástegui Lara



DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi abuela Gertrudis, a mi madre Paola, mi hermana Nicole y a mi abuelo Augusto que me apoya desde el cielo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco mis abuelos Octavio e Hilda, a las Licenciadas Cristina Aranda y Jenny Manrique, que me han apoyado durante este largo proceso.

ÍNDICE

Lista de tablas	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
CAPÍTULO I	1
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	2
1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES	2
1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN	5
1.3 OBJETIVOS	5
1.3.1 Objetivo general	5
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 BASES TEÓRICAS	5
1.4.1 BASE TEÓRICA	5
1.4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS	10
1.4.3 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	10
CAPÍTULO II	11
MÉTODOS	11
CAPÍTULO II: MÉTODOS	12
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO	12
2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	12
2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	12
2.1.3 POBLACIÓN	12
2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO	13
2.1.5 VARIABLES	13
2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS	13
2.1.7 PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS	14
2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
CAPÍTULO III	15
RESULTADOS	15

CAPÍTULO III: RESULTADOS	16
3.1 FRECUENCIA DE CARIOTIPOS CON MARCADORES CROMOSÓMICOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA 16	
3.2 FRECUENCIA DE PACIENTES CON MARCADORES CROMOSOMICOS SEGÚN SEXO.....	16
3.3 FRECUENCIA DE PACIENTES CON MARCADORES CROMOSOMICOS SEGÚN EL SEXO Y LA COMPLEJIDAD DE LA ANOMALIA CROMOSOMICA.....	17
CAPÍTULO IV	18
DISCUSIÓN	18
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	19
CAPÍTULO V	22
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	22
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	23
5.1 CONCLUSIONES	23
5.2 RECOMENDACIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS	28

Lista de tablas

Tabla 1. Frecuencia de marcadores cromosómicos en cariotipos	16
Tabla 2. Clasificación de las muestras de los pacientes según el sexo.....	16
Tabla 3. Clasificación de las muestras de los pacientes según la complejidad de la anomalía cromosómica	17

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña. **Métodos:** El presente estudio según enfoque es cuantitativo, según la finalidad es pura, de tipo básico, descriptivo y vertical. **Resultados:** La frecuencia cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña del 2010 – 2020 fue de 0,54%. La mayor cantidad de pacientes fueron del sexo femenino, que representan el 78%; y el 22% restante, del sexo masculino. El 25% de los pacientes presentaron solo marcador cromosómico y el otro 75% presentaron mosaicismos. De los que solo presentan marcador cromosómico, el porcentaje de pacientes femeninos fue 70%, frente al porcentaje de pacientes del sexo masculino que fue 30%. De los que presentan mosaicismos, el 80% de las muestras pertenecen a pacientes del sexo femenino y el 20% a pacientes masculinos. **Conclusiones:** Los marcadores cromosómicos afectan más a los pacientes del sexo femenino que al masculino, tanto en mosaicismo como en aneuploidía única; y por la complejidad del diagnóstico además de realizar el cariotipo, también aplicar oportunamente pruebas complementarias para hallar este tipo de cromosomopatía.

Palabras clave: marcador cromosómico, cariotipo, anomalía cromosómica, aneuploidía.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of karyotypes with chromosomal markers in patients from the Instituto Nacional de Salud del Niño in Breña. **Methods:** The present study according to the approach is quantitative, according to the purpose it is pure, of a basic, descriptive and vertical type. **Results:** The frequency of karyotypes with chromosomal markers in patients at the Instituto Nacional del Niño de Breña from 2010 - 2020 was 0.54%. The largest number of patients were female, representing 78%; and the remaining 22%, male. 25% of the patients presented only chromosomal marker and the other 75% presented mosaicisms. Of those who only presented a chromosomal marker, the percentage of female patients was 70%, compared to the percentage of male patients, which was 30%. Of those with mosaicism, 80% of the samples belong to female patients and 20% to male patients. **Conclusions:** Chromosomal markers affect female patients more than male patients, both in mosaicism and in single aneuploidy; and due to the complexity of the diagnosis, in addition to performing the karyotype, it is also timely to apply complementary tests to find this type of chromosomal disease.

Keywords: chromosome marker, karyotype, chromosome abnormality, aneuploidy.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

Para el presente trabajo de investigación se tomaron como referencia los siguientes estudios y artículos:

- **Crolla y col.** “Marcadores supernumerarios del cromosoma 15: un acercamiento clínico, molecular y FISH para el diagnóstico y pronóstico”.
Objetivos: Evaluar a pacientes con presencia de marcadores cromosómicos supernumerarios y determinar el origen de esta anomalía cromosómica.
Métodos: Se utilizaron las técnicas de FISH (Hibridación Fluorescente in situ), Southern blotting y Reacción en cadena de la polimerasa multiplex (PCR multiplex) en pacientes del Laboratorio de Genética Clínica Regional de Wessex, Reino Unido. Resultados: Los resultados muestran que, de un total de 17 pacientes, el 59% (10 personas) pertenecen al sexo femenino y el 41% restante (7 voluntarios) eran del sexo masculino. En cuanto a la complejidad de la cromosomopatía, del total de pacientes del estudio, el 76% (13 pacientes) presentaban cariotipo homogéneo y el 24% (4 personas) padecían de mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, 62% (8 voluntarias) eran pacientes femeninos y 38% (5 voluntarios) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 50% (2 pacientes) pertenecían al sexo femenino y el otro 50% (2 pacientes), al sexo masculino. (1)
- **Woo H. y col.** “Cromosomas marcadores en pacientes coreanos: incidencia, identificación y enfoque diagnóstico”.
Objetivos: Determinar la presencia y origen de marcadores cromosómicos en pacientes de Centro médico de Samsung. Métodos: Se utilizó la técnica de FISH en sangre periférica. Resultados: De un total de 10 pacientes, el 80% (8 personas) pertenecían al sexo femenino y el 20% restante (2 pacientes) eran del sexo masculino. Por la complejidad de la cromosomopatía, el 60% (6 pacientes) del total presentaban cariotipo homogéneo y el 40% (4 personas) presentaban mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, el 66% (4 pacientes) eran del sexo femenino

y el 33% restante (3 paciente) era un paciente masculino; y de los pacientes con mosaicismos, el 100% (4 paciente) pertenecía al sexo femenino y ningún paciente, al sexo masculino. (2)

- **Bartsch O. y col.** “Cuarenta y dos cromosomas marcadores supernumerarios (SMC) en 43 273 muestras prenatales: distribución cromosómica, hallazgos clínicos y estudios de UPD”. Objetivos: Identificar el origen de marcadores cromosómicos en muestras de pacientes prenatales en Alemania en 11 años (1993 – 2003). Métodos: Se realizaron las técnicas de Cariotipo y FISH en 42 casos. Resultados: Los resultados de esta investigación referida evidencia que, de un total de 43273 pacientes de diversos laboratorios de genética de Alemania, se hallaron 42 pacientes con esta anomalía cromosómica, determinando una frecuencia de 0.097%. De las 42 muestras halladas, el 38% (16 muestras) pertenecen a pacientes femeninas y el 62% (26 muestras) pertenecen a pacientes masculinos. En cuanto a la complejidad de la cromosomopatía, del total de muestras, 55% (23 muestras) tenían cariotipo homogéneo y el 45% (19 muestras) presentaban de mosaicismo. De las muestras con cariotipo homogéneo, el 17% (4 muestras) pertenecían a pacientes femeninos y 83% (19 muestras) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 63% (12 muestras) pertenecían a pacientes del sexo femenino y el 37% restante (7 muestras), a pacientes del sexo masculino. (3)
- **Xue H. y col.** “Identificación citogenética molecular de pequeños cromosomas marcadores supernumerarios mediante análisis de microarrays cromosómicos”. Objetivos: Evaluar la viabilidad del análisis de microarrays cromosómicos (CMA) para la detección de marcadores cromosómicos. Métodos: Se realizaron las técnicas de Cariotipo, CMA y FISH (Hibridación fluorescente in situ) en 33 casos prenatales y posnatales diagnosticados con marcador cromosómico del Laboratorio Provincial de Diagnóstico Prenatal e Investigación de Defectos Congénitos del Fujian. Resultados: Los resultados de la investigación de Xue muestran que, de un total de 31 muestras, el 71% (22 muestras) pertenecen a pacientes femeninas y el 29% restante (9 muestras) pertenecen a pacientes del sexo masculino. En cuanto a la complejidad de la cromosomopatía, del total de

muestras, 19% (6 muestras) tenían cariotipo homogéneo y el 81% (25 muestras) padecían de mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, 67% (4 muestras) eran pacientes femeninos y 33% (2 muestras) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 72% (18 muestras) pertenecían al sexo femenino y el 28% (7 muestras), al sexo masculino. (4)

- **Manolakos y col.** “Caracterización de 23 cromosomas marcadores supernumerarios pequeños detectados en el diagnóstico prenatal: El valor de la hibridación fluorescente in situ.” Objetivo: Demostrar la efectividad del método FISH para clasificar marcadores cromosómicos. Métodos: una variedad de métodos de FISH: FISH multicolor específico de centrómero, FISH multicolor específico acrocéntrico, FISH multicolor específico de subcentrómero y FISH multicolor con sondas de pintura de cromosomas completos. Resultados: De un total de 28000 muestras, se registraron 23 casos, obteniendo una frecuencia de 0.088%. De estos 23 casos, el 43% (10 muestras) de estas pertenecían al sexo femeninas y el 57% (13 muestras) restante, a pacientes del sexo masculino. En cuanto a la complejidad de la cromosopatía, del total de muestras, 48% (11 muestras) tenían cariotipo homogéneo y el 52% (12 muestras) padecían de mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, 45% (5 muestras) eran pacientes femeninos y 55% (6 muestras) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 42% (5 muestras) pertenecían al sexo femenino y el 58%, (7 muestras) al sexo masculino. (5)

El marcador cromosómico, también denominado cromosoma marcador, es un pequeño fragmento cromosómico libre en el núcleo (Anexo 1), siendo su tamaño y heterogeneidad de síntomas lo que dificulta su diagnóstico oportuno (6). Por tal motivo, el trabajo plantea la siguiente pregunta:

¿Cuál es la frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional del Niño de Breña del 2010 al 2020?

1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

La importancia del presente estudio radica en determinar la frecuencia de cariotipos de marcadores cromosómicos en un Instituto de Salud de Lima, observar si esta frecuencia se encuentra dentro o fuera de los rangos referenciales que nos muestra la teoría, que sexo podría ser el más afectado de ambos y dejar evidencia de un estudio en el ámbito de la genética peruana, siendo el marcador cromosómico un tema poco estudiado en el país y en el continente por el bajo número de casos.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo general

Determinar la frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña del 2010 - 2020.

1.3.2 Objetivos específicos

Determinar la frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos de acuerdo con el sexo de los pacientes.

Determinar la frecuencia de cariotipos con presencia de marcador cromosómico homogéneos o mosaicos en los pacientes dónde se hallaron marcadores cromosómicos.

1.4 BASES TEÓRICAS

1.4.1 BASE TEÓRICA

1.4.1.1 Marcadores cromosómicos

El cromosoma es una estructura conformada por ADN y proteínas ligadoras, condensados a modo de madeja de hilo, se encuentra en el núcleo celular y su función es permitir la transmisión de la información genética. Las anomalías cromosómicas son fenómenos de ganancia o pérdida de ADN, pueden ocurrir

accidentalmente en la formación del óvulo, el esperma o durante las etapas tempranas del desarrollo fetal y es causado por factores como la edad de la progenitora y ciertos factores del medio ambiente. Estas son la causal de enfermedades congénitas entre 0.7 y 1.5% de los neonatos y se clasifican en anomalías numéricas, que implican ganancia o pérdida de algún cromosoma; y estructurales, donde el cambio se ve en la formación y estructura de uno o varios cromosomas. De estas dos clasificaciones, la más común es la anomalía cromosómica numérica, también denominada aneuploidía, y es una de estas, la que se expone en el presente trabajo de investigación, el marcador cromosómico. (6,7)

El marcador cromosómico, también conocido como cromosoma marcador, cromosoma supernumerario humano (HSC) o pequeño marcador cromosómico supernumerario (sSMC), es un diminuto fragmento cromosómico que se puede encontrar al realizar un cariotipo, mayormente conformado por heterocromatina centromérica, pero puede llegar a contener parte de algún gen. Su identificación, por su tamaño, es normalmente compleja y dificulta la evaluación clínica, el diagnóstico oportuno y el consejo genético. Su hallazgo en el cariotipo se determina bajo la nomenclatura “+mar” (Ejemplo: 46, XX, +mar). Actualmente las nuevas técnicas de pintado cromosómico FISH y pruebas moleculares como los Microarrays han ayudado en su identificación, pero pueden llegar a incrementar el coste económico y de tiempo. (8)

La frecuencia de esta aneuploidía varía de 0,014 a 0.072% y aproximadamente el 40% tienen un origen familiar. Las correlaciones fenotípicas de estas anomalías representan solo el 33%, ya que los signos y síntomas son muy heterogéneos; y la gravedad de los efectos fenotípicos dependen de factores como: tamaño del marcador cromosómico, presencia de mosaicismo, origen de novo o antecedentes familiares y posibilidad de disomía uniparental. La mayoría de los marcadores cromosómicos humanos se originan a partir de cromosomas acrocéntricos pequeños, como los cromosomas 15 y 22, aproximadamente un 60% todos los casos.(8,9)

Los síndromes que produce un marcador cromosómico es frecuentemente el que ya esté relacionados a su cromosoma de origen. La presencia de un marcador cromosómico con origen en el cromosoma 15 produce dos síndromes y ambas con la

misma causa específica: una inversión y duplicación del brazo largo del cromosoma 15 (q) desde el centrómero hasta la banda 12 o 13, formándose un marcador cromosómico isodicéntrico cuya nomenclatura es 47, XX + dic 15 (q12 o q13). Estos síndromes donde se implica este cromosoma son: el síndrome de Prader-Willi, cuyas características son hipotonía severa, hiperfagia, hipogonadismo y retraso mental; y el síndrome de Angelman, caracterizado por presentar déficit o ausencia de lenguaje, convulsiones, microcefalia y retraso mental. (10)

En el caso del marcador cromosómico con origen en el cromosoma 22, también se producen dos síndromes: el síndrome de Emmanuel, cuya causa específica implica también al cromosoma 11. La formación de este cromosoma marcador proviene de la fusión de la región q23 del cromosoma 11 y q11 del cromosoma 22, siendo su nomenclatura 47, XX, +der (22) t(11,22) (q23, q11) y el cuadro clínico de este síndrome es severa deficiencia de desarrollo pre y posnatal, microcefalia, hipotonía, anomalías del oído, fosas preauriculares, paladar hendido o arqueado alto, insuficiencia renal e hipogonadismo en los hombres; y el síndrome de Schmid-Fraccaro, también denominado Síndrome de Ojo de Gato, cuya causa específica es la trisomía o tetrasomía parcial del cromosoma 22, el o los marcadores cromosómicos estarán formados por el brazo corto del cromosoma 22 (p) y una parte del brazo largo (q) que podría llegar hasta la banda 11. En este síndrome, el paciente presenta colobomas oculares, atresia anal, defectos cardíacos congénitos, malformaciones renales, anomalías craneofaciales (p. ej., marcas y fosas cutáneas preauriculares), hipogonadismo masculino, y retraso mental de leve a moderado. (10)

Otro caso resaltante es la presencia de marcadores cromosómicos con origen de un cromosoma sexual produciendo en síndrome de Turner teniendo dos variantes: el síndrome de Turner 45, X/46, X +mar X, donde el marcador cromosómico será inactivado si este aun presenta el gen XIST (transcripto específico del cromosoma X inactivo) y el paciente presentará el cuadro clínico del síndrome de Turner, paladar arqueado, cuello alado, baja estatura, malformaciones cardíacas congénitas e hipogonadismo; en caso no exista el gen XIST, el paciente, además del cuadro clínico clásico del síndrome, presentará anencefalia, malformaciones cardiovasculares complicadas, agenesia del cuerpo calloso y sindactilia en los pies.

En la segunda variante, el marcador cromosómico se origina en el cromosoma Y, con nomenclatura 45, X/ 46, X + mar (Y), donde el paciente presenta baja estatura, ambigüedad genital, ambigüedad en características sexuales secundarias y disgenesia gonadal, esta última capaz de producir un gonadoblastoma. (10, 11)

1.4.1.2 Cariotipo

La citogenética es la rama de la genética encargada de estudiar a los cromosomas, tanto en estructura como en número. Se inicio a fines del siglo XIX, específicamente en 1882 cuando Walther Fleming luego de sus observaciones al microscopio, publica las primeras ilustraciones del cromosoma humano, el cual no era conocido así sino hasta el año 1888, cuando Heinrich Wilhelm Gottfried von Waldeyer-Hartz introdujo el término “cromosoma” que etimológicamente significa “cuerpo coloreado”. Esto generaba la interrogante de cuantos cromosomas tiene el humano exactamente, si el número variaba por raza, sexo o ubicación geográfica. Es así como, en el siguiente siglo, en el año 1921, Theophilus Painter descubre el cromosoma Y en testículos humanos, mencionando que el número total de cromosomas en el humano era 48. Pero, es en el año 1956, cuando Albert Levan y Joe Hin Tjio realizan la primera prueba de cariotipo como la conocemos actualmente y descubriendo que el número correcto de cromosomas humanos es 46, describiendo y diferenciando los cromosomas por sus características morfologías claras. En el año 1960, en el congreso de Citogenética de Denver se propone agrupar a los cromosomas en 7 grupos denominadas con letras del alfabeto de la A hasta la G Finalmente en La conferencia de Londres de 1963 y en La Conferencia de Chicago de 1966 se acepta organizar a los cromosomas en 23 pares. (12)

Gracias al hallazgo y las observaciones de Levan y Tjio, se define el cariotipo como la organización de los cromosomas de acuerdo con el tamaño de sus brazos y la posición del centrómero. El análisis cromosómico requiere de células en metafase, para una mejor clasificación y evaluación de los cromosomas; la obtención de células en esta fase requiere de un tejido con gran número de células en división: los linfocitos de sangre periférica, los fibroblastos, las células del líquido amniótico y

células de algunos tumores, las cuales deben ser cultivadas bajo ciertas condiciones in vitro para obtener un número suficiente de células en división. (12,13)

1.4.1.3 Prueba de cariotipo

Las pruebas genéticas sirven principalmente para determinar si una persona padece alguna enfermedad genética o las probabilidades de desarrollar una en el futuro e iniciar un tratamiento, igualmente para tomar medidas preventivas. La determinación del tipo de anomalía cromosómica es una herramienta diagnóstica que permite la confirmación del diagnóstico de dichas enfermedades y además el correcto asesoramiento genético del paciente y sus familias. En una prueba genética se analiza un tejido o la sangre de una persona para determinar si existe alguna modificación en su mapa genético. (7)

La prueba tomada en cuenta para la obtención de resultados en este trabajo de investigación es la prueba de Cariotipo, realizada en base al Manual Interno de Procedimientos de Cariotipo en Sangre Periférica del Instituto Nacional del Niño de Breña, como se muestra en el Anexo 2. Para realizar este examen, la muestra consta de células humanas en división, por ejemplo, células de la medula ósea (en casos de leucemia), del líquido amniótico (para descarte prenatal), pero por disponibilidad y accesibilidad se usan los leucocitos, particularmente los linfocitos T. (13)

En este proceso, las células serán cultivadas en el medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) con estimulantes mitóticos como la fitohemaglutinina, la cual convierte a los linfocitos periféricos en células parecidas a blastos capaces de realizar la mitosis. Una vez se obtienen células mitóticas, se debe seguir el curso hasta llegar a la metafase y detener el proceso usando colchicina, quien inhibe la formación del huso acromático y promueve a la contracción de los cromosomas, permitiendo una mejor delineación. Luego, para asegurar la dispersión homogénea de las células, estas son expuestas a solución salina hipotónica (en este caso, Cloruro de Potasio 0.075M) y se extiende la muestra sobre una lámina portaobjetos, a esta lamina se le agrega la enzima tripsina que permite observar las bandas G, para finalmente ser coloreados con Giemsa y analizados al microscopio y organizados por pares. (13)

1.4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

- Aneuploidía: Constitución cromosómica de células que se desvían de la norma mediante adición o pérdida de cromosomas o pares de cromosomas. (6)

- Cariotipo: Colección de cromosomas de un individuo. El término también se refiere a una técnica de laboratorio que produce una imagen de los cromosomas de un individuo. (14)

- Cromosoma: Paquete ordenado constituido por una molécula de ADN que mantiene su estructura e integridad con la ayuda de otras moléculas. Se encuentra en el núcleo celular y tiene la función de permitir la transmisión de la información genética a la descendencia. (6)

- Cromosopatía: Padecimientos que resultan de una cantidad mayor o menor de material hereditario y son causa de anomalías congénitas. (6)

- Gen: Unidad física básica de la herencia. Los genes se transmiten de los padres a la descendencia y contienen la información necesaria para precisar sus rasgos. (15)

- Marcador Cromosómico: Pequeño fragmento de cromosoma libre en el núcleo celular formado por reordenamientos complejos, que se puede encontrar al realizar un cariotipo. (8)

1.4.3 FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

Existe una alta frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña.

CAPÍTULO II

MÉTODOS

CAPÍTULO II: MÉTODOS

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio según su enfoque es cuantitativo, según la finalidad es del tipo básico, por su alcance es descriptivo y por el periodo de tiempo es vertical. (16)

- **Cuantitativo:** Porque los resultados se basan en el número de pacientes de acuerdo con sus características. (16)
- **Básica:** porque busca aumentar los conocimientos teóricos, sin interesarse directamente en sus posibles aplicaciones o consecuencias prácticas. (16)
- **Descriptivo:** ya que se quiere ver cómo es o cómo se manifiestan determinados fenómenos. (16)
- **Vertical:** porque las variables se miden una sola vez para el estudio. (16)

2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El presente estudio fue observacional retrospectivo.

- **Observacional:** Porque se observan y registran las historias clínicas sin intervenir en los resultados. (16)
- **Retrospectivo:** porque se usaron historias clínicas con diagnóstico confirmado. (16)

2.1.3 POBLACIÓN

La población estuvo constituida por pacientes con historias clínicas del Servicio de Genética y Errores Innatos del metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña del 2010 – 2020 a los que se le haya practicado la prueba de cariotipo.

2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO

- MUESTRA

Estuvo conformado por 40 historias clínicas de pacientes que presentan cariotipos con marcadores cromosómicos en el Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña del 2010 -2020.

- MUESTREO

En esta tesis se aplicó un muestreo no probabilístico por conveniencia.

2.1.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyeron para este estudio, las historias clínicas de pacientes que presentan cariotipos con marcadores cromosómicos.

2.1.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron las historias clínicas de los pacientes que tengan historias clínicas incompletas.

2.1.5 VARIABLES

Las variables principales fueron “Marcador Cromosómico”: Variable del tipo cualitativa definida como Presencia de marcadores cromosómicos y “Pacientes”: Variable del tipo cuantitativa definido como Pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña.

Cuadro de operacionalización de variables en el Anexo 3.

2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se solicitó el permiso a las autoridades correspondientes del Instituto Nacional de Salud del Niño para el recojo de información de las historias clínicas con una ficha de recolección de datos (Anexo 4).

2.1.7 PROCEDIMIENTOS Y ANÁLISIS DE DATOS

Este trabajo de investigación obtuvo la aprobación del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña (INSN), mediante el formato único de trámite a la Dirección del INSN como se muestra en el Anexo 5. Y se procedió con la ejecución.

Para la ejecución, fueron seleccionadas aquellas historias clínicas que presentaron marcadores cromosómicos; y estos datos fueron registrados de acuerdo con el Instrumento de recolección de datos (Anexo 3).

El análisis estadístico de los resultados se realizó con la ayuda de los softwares Microsoft Excel y Microsoft Word para el registro y organización de los datos.

2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los procedimientos del presente estudio preservaron la integridad y los derechos fundamentales de los sujetos a investigar, siguiendo los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica. Para cumplir con las normas y aspectos éticos de la investigación, el presente estudio realizó los siguientes procesos (17):

- Se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos para no vulnerar la privacidad de los resultados de laboratorio de cada paciente que sea incluido en este estudio; por lo cual se trabajó con códigos internos para mantener en reserva los nombres y demás datos de los sujetos de estudio. (17)
- El uso del consentimiento informado no fue necesario para la realización de este proyecto debido a que no hubo participación directa con seres humanos, todos los datos fueron extraídos de historias clínicas. (17)
- Para la ejecución del presente trabajo de investigación, fue necesario solicitar la autorización y la supervisión de la Dirección del Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña para garantizar el uso correcto de los datos y su confidencialidad. (Anexo 5)

CAPÍTULO III

RESULTADOS

CAPÍTULO III: RESULTADOS

3.1 FRECUENCIA DE CARIOTIPOS CON MARCADORES CROMOSÓMICOS EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO DE BREÑA

La frecuencia de la presencia de marcadores cromosómicos en pacientes del INSN de Breña se halla en base al total de pacientes a los que se le realizó la prueba de cariotipo y el número de pacientes que presentaron marcadores cromosómicos. Por medio de la tabla 1, se observa que el número de pacientes con cariotipos +mar son 40, mientras que el total de pacientes a los que se le realizó la prueba citogenética son un total de 7447 pacientes, resultando una frecuencia de 0.54%.

Tabla 1. Frecuencia de marcadores cromosómicos en cariotipos.

	Presencia de +mar	Total de pacientes	Frecuencia
Número	40	7447	0.54%

Fuente: Propia

3.2 FRECUENCIA DE PACIENTES CON MARCADORES CROMOSOMICOS SEGÚN SEXO

Mediante la tabla 2, donde se muestran 40 pacientes como el total, la mayoría son pacientes mujeres, las cuales representan el 78% (31 pacientes), y el 22% restante pertenecen al sexo masculino (9 pacientes).

Tabla 2. Clasificación de las muestras de los pacientes según el sexo (n=40)

Sexo	N (%)
Masculino	9 (22)
Femenino	31 (78)

Fuente: Propia

3.3 FRECUENCIA DE PACIENTES CON MARCADORES CROMOSOMICOS SEGÚN EL SEXO Y LA COMPLEJIDAD DE LA ANOMALIA CROMOSOMICA

De acuerdo con la tabla 3, los muestras que presentan solo marcador cromosómico son el 25% (10 pacientes) y el 75% restante (30 pacientes) se observan mosaicismos.

En cuanto al grupo que solo presenta marcador cromosómico (cariotipo homogéneo), el porcentaje de pacientes femeninos es del 70% (7 pacientes), frente al porcentaje de pacientes del sexo masculino quienes representan el 30% (3 pacientes).

De los pacientes que presentan también otras anomalías cromosómicas además del marcador cromosómico (mosaicos), el 80% de las muestras (24 pacientes) pertenecen a pacientes del sexo femenino y el 20% (6 muestras) a pacientes masculinos.

Tabla 3. Clasificación de las muestras de los pacientes según la complejidad de la anomalía cromosómica (n=40).

Cariotipos	N(%)
Cariotipo Homogéneo	10 (25%)
Masculino	3 (7%)*
Femenino	7 (18%)*
*Porcentaje parcial perteneciente al grupo de cariotipo homogéneo	
Mosaicismo	30 (75%)
Masculino	6 (15%)**
Femenino	24 (60%)**
**Porcentaje parcial perteneciente al cariotipo con mosaicismos	

Fuente: Propia

CAPÍTULO IV

DISCUSIÓN

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

La Frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña del 2010 – 2020 fue de 0.54%, el cual está por encima del rango que se muestra en la tesis de Hernando Davalillo titulado “Caracterización De Anomalías Cromosómicas en Diagnóstico Prenatal Y Postnatal mediante Técnicas De Citogenética Molecular”, donde indica que la frecuencia de los marcadores cromosómicos en recién nacidos es de 0,014% a 0,072%. (9) La explicación de los resultados con mayoría femenina puede ser explicado analizando los datos demográficos recogidos por el Instituto Nacional de Estadística e informática del Perú, que muestra que, Lima, departamento donde se desarrolla este trabajo de investigación, presenta un mayor número de nacimiento de mujeres que de hombres. (18)

Los resultados de este estudio muestran que la mayoría de los 40 pacientes pertenecientes a este trabajo que padecen de cariotipo con marcadores cromosómicos son del sexo femenino, ya sea solo esta anomalía o que presenten mosaicismo, lo cual es similar al estudio realizado por Huili Xue, con un total de 31 muestras, el 71% (22 muestras) pertenecen a pacientes del sexo femenino y el 29% restante (9 muestras) pertenecen a pacientes del sexo masculino. En cuanto a la complejidad de la cromosomopatía, del total de muestras, 19% (6 muestras) tenían cariotipo homogéneo y el 81% (25 muestras) padecían de mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, 67% (4 muestras) eran pacientes femeninos y 33% (2 muestras) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 72% (18 muestras) pertenecían al sexo femenino y el 28% (7 muestras), al sexo masculino. (4). La similitud entre el estudio de Huili y el presente trabajo de investigación es esa notoria mayoría femenina entre los que padecen de marcadores cromosómicos, el cual podría explicarse en base a datos demográficos de China. Aunque en la población total de China entre los años 2010 y 2020 ha tenido como mayoría al sexo masculino (19), la abolición de la “Política del hijo único” permitió desde el 2015 el nacimiento de más mujeres, por lo cual también aumentaría los casos de marcadores cromosómicos en fetos del sexo femenino y que se evidenció para los años 2018 y 2019 cuando esta publicación de Xue estuvo desarrollándose. (20)

Otro estudio con resultados parecidos es el realizado por Crolla, donde se observa que, de un total de 17 pacientes, el 59% (10 personas) son del sexo femenino y el 41% restante (7 voluntarios) eran del sexo masculino. En cuanto a la complejidad de la cromosomopatía, del total de pacientes del estudio, el 76% (13 pacientes) presentaban cariotipo homogéneo y el 24% (4 personas) padecían de mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, 62% (8 voluntarias) eran pacientes femeninos y 38% (5 voluntarios) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 50% (2 pacientes) pertenecían al sexo femenino y el otro 50% (2 pacientes), al sexo masculino. (1) En este caso, la explicación podría ser la Natalidad del Reino Unido, donde la tasa de natalidad femenina ha sido mayor que la masculina durante muchos años resultando en una mayoría femenina afectada por la presencia de marcadores cromosómicos. (21)

Terminando con los antecedentes de resultados similares a los del presente estudio, tenemos el trabajo realizado por Woo en Corea del Sur. Lo que evidencia en sus resultados es que, de un total de 10 pacientes, el 80% (8 personas) pertenecían al sexo femenino y el 20% restante (2 pacientes) eran del sexo masculino. Por la complejidad de la cromosomopatía, el 40% (4 pacientes) del total presentaban cariotipo homogéneo y el 60% (6 personas) presentaban mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, el 67% (4 pacientes) eran del sexo femenino y el 33% restante (2 pacientes) era un paciente masculino; y de los pacientes con mosaicismos, el 100% (4 paciente) pertenecía al sexo femenino y el ninguno, al sexo masculino. (2) A diferencia de los trabajos de Crolla y Xue, no hay un dato demográfico que explique por qué hay más pacientes femeninas afectadas.

Los resultados del presente trabajo de investigación difieren de los resultados del estudio realizado por Manolakos, el cual muestra proporciones distintas de acuerdo con el sexo en pacientes con marcadores cromosómicos. La frecuencia obtenida en este trabajo fue de 0.082%, hallando 23 casos en un total de 28000 casos de cuatro laboratorios de Grecia entre los años 2010 y 2015. De las 23 muestras halladas con marcadores cromosómicos, el 43% (10 muestras) de estas pertenecían a pacientes femeninas y el 57% (13 muestras) restante, a pacientes del sexo masculino. En cuanto a la complejidad de la cromosomopatía, del total de muestras, 48% (11

muestras) tenían cariotipo homogéneo y el 52% (12 muestras) padecían de mosaicismo. De los pacientes con cariotipo homogéneo, 45% (5 muestras) eran pacientes femeninos y 55% (6 muestras) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 42% (5 muestras) pertenecían al sexo femenino y el 58%, (7 muestras) al sexo masculino.(5) La diferencia en las frecuencias de acuerdo con el sexo, se explican observando la tasa de natalidad de Grecia, la cual muestra que al año nacen más mujeres que hombres, lo cual aumentaría la frecuencia de cromosoma marcador en pacientes del sexo femenino. (22)

Finalmente, el último antecedente referido es el trabajo realizado por Bartsch donde al igual que Manolakos, se observan resultados diferentes al de la tesis presente. Los resultados de esta investigación de Bartsch evidencian que, de un total de 43273 pacientes de diversos laboratorios de genética de Alemania, se hallaron 42 pacientes con esta anomalía cromosómica, determinando una frecuencia de 0.097%. De las 42 muestras halladas, el 38% (16 muestras) pertenecen a pacientes femeninas y el 62% (26 muestras) pertenecen a pacientes masculinos. En cuanto a la complejidad de la cromosopatía, del total de muestras, 55% (23 muestras) tenían cariotipo homogéneo y el 45% (19 muestras) presentaban de mosaicismo. De las muestras con cariotipo homogéneo, el 17% (4 muestras) pertenecían a pacientes femeninos y 83% (19 muestras) eran pacientes masculinos; y de los pacientes con mosaicismos, el 63% (12 muestras) pertenecían a pacientes del sexo femenino y el 37% restante (7 muestras), a pacientes del sexo masculino. (3) La explicación a esta diferencia también va a ser un resultado de la mayoría de los nacimientos del sexo masculino en Alemania, mayoría que se ha sostenido por los últimos casi 30 años. (23)

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

De los resultados se concluye del presente trabajo de investigación que la frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña del 2010 - 2020 es alta.

También, se concluye que existe una mayor frecuencia de marcadores cromosómicos en pacientes del sexo femenino que del sexo masculino.

Otra conclusión que se extrae es que existe una mayor frecuencia de pacientes que padecen mosaicismo frente a los que presentan un cariotipo homogéneo.

Finalmente, se concluye que existe una mayor frecuencia de marcadores cromosómicos en pacientes del sexo femenino que del sexo masculino, tanto en el grupo de pacientes con mosaicismo como en el grupo de pacientes con cariotipo homogéneo.

Un aspecto importante del estudio y que lo diferencia de los antecedentes citados, es que estas pruebas practicadas en el Laboratorio de Citogenética del Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo, se realizaron en pacientes vivos y de corta edad, como se muestra en el anexo 6, porque el objetivo principal de nuestra carrera es promover la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, en este caso, de las enfermedades cromosómicas, además de dejar una base para futuros estudios donde se apliquen también otras pruebas citogenéticas y moleculares para afrontar esta anomalía cromosómica u otras cromosomopatías.

5.2 RECOMENDACIONES

Se recomienda, a partir de los resultados de este trabajo de investigación, aplicar otras pruebas de laboratorio, genéticas y moleculares, para detectar el origen de estas

anomalías cromosómicas, así como evaluar los antecedentes familiares realizando pruebas citogenéticas a los progenitores. También, se sugiere realizar estudios parecidos con otras poblaciones, ya sea en otros hospitales de Lima u otras regiones del país para diagnosticar la presencia de marcadores cromosómicos, así como ver diferencias o similitudes entre poblaciones, además de observar algún aumento en la frecuencia de marcadores cromosómicos a lo largo del tiempo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

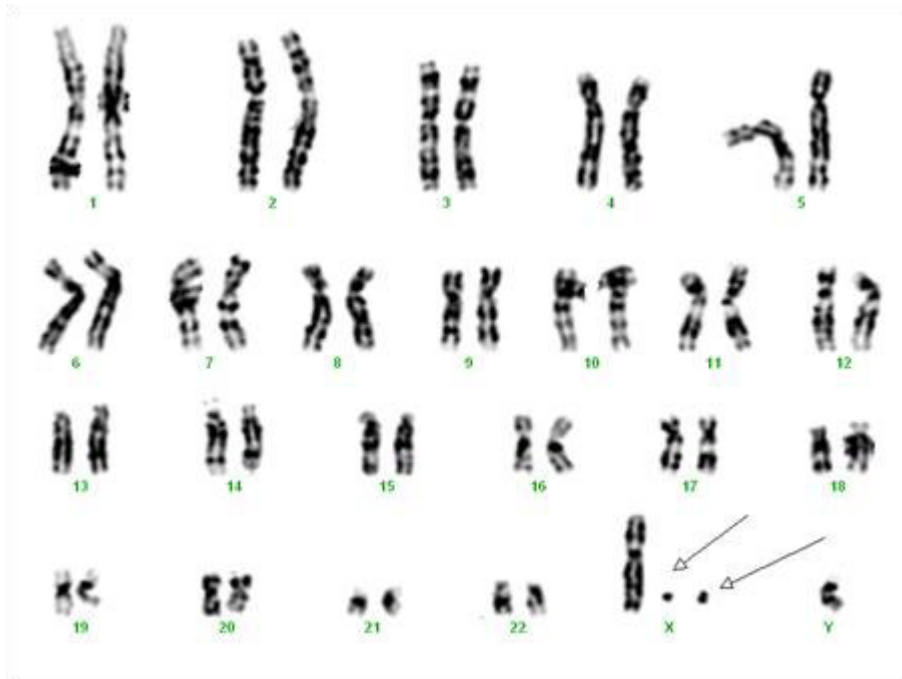
1. Crolla J., Harvey J., Stich F. Supernumeraria marker 15 chromosomes: a clínica, molecular and FISH aproche to diagnosis and prognosis. Hum. Genet. 1995
2. Woo HY, Cho HJ, Kong SY. Marker Chromosomes in Korean Patients: Incidence, Identification and Diagnostic Approach. The Korean Academy of Medical Sciences. 2003
3. Bartsch O, Lubitsch A, Kozlowski P, Mazauric M-L, Hickmann G. Forty-two supernumerary marker chromosomes (SMCs) in 43 273 prenatal samples: chromosomal distribution, clinical findings, and UPD studies. European Journal of Human Genetics. el 3 de agosto de 2006;(2005):13.
4. Xue H, Huang H, Wang Y, A G, Zhang M, Xu L, et al. Molecular cytogenetic identification of small supernumerary marker chromosomes using chromosome microarray analysis. Mol Cytogenet [Internet]. 2019;12(1):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13039-019-0425-5>.
5. Manolakos E, Kefalas K, Neroutsou R, Lagou M, Kosyakova N, Ewers E, et al. Characterization of 23 small supernumerary marker chromosomes detected at prenatal diagnosis: The value of fluorescence in situ hybridization. Mol Med Rep [Internet]. 2010;3(6):1015–22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2010.358>.
6. Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Carlos Huicochea-Montiel J, Aráujo-Solís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp171g.pdf>
7. Genetic Alliance, New York-Mid-Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services. Cómo entender la genética: una guía para pacientes y profesionales médicos en la región de Nueva York y el Atlántico Medio. Washington (DC): Genetic Alliance; 2009.

8. Espinosa DC et al., Los marcadores cromosómicos, un reto de la genética contemporánea [Internet]. Medigraphic.com. [Cited 2021 Oct 27]. Available from : <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2014/mul141m.pdf>
9. Hernando Davalillo C. CARACTERIZACIÓN DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN DIAGNÓSTICO PRENATAL Y POSTNATAL MEDIANTE TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA MOLECULAR [Internet]. Tdx.cat. [citado el 28 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/3761/chd1de1.pdf>
10. Jafari-Ghahfarokhi H, Moradi-Chaleshtori M, Liehr T. Small supernumerary marker chromosomes and their correlation with specific syndromes. *Advanced Biomedical Research*. el 24 de noviembre de 2014; 4:140.
11. Coral A, Bonis B, González Casado I. Síndrome de Turner [Internet]. Aeped.es.
12. Silva CT, Contreras NC, Fonseca DJ. Utilidad de la citogenética en la medicina actual. Visión histórica y aplicación. *Acta Med Colomb*. 2008;33(4):309–16.
13. Castro-Llamas J, Llano-Rivas I, Aguinaga-Ríos M, Ibáñez-Salvador JC, Segundo-Juan JM, Beltrán-Montoya JJ, et al. Estandarización del procedimiento de toma de muestra y cultivo para estudio citogenético de tejido de abortos del primer trimestre del embarazo. *Perinatol Reprod Hum*. :8.
14. Torres, M. J. O., Romero, J. C. T., & Osorio, J. Á. (2018). Capítulo 3: Cariotipo Humano. Libros Universidad Nacional Abierta y a Distancia, 34–64. <https://hemeroteca.unad.edu.co/index.php/book/article/view/3134>
15. Gen [Internet]. Genome.gov. [citado el 1 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Gen>
16. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P, Méndez Valencia S, Mendoza Torres CP. Metodología de la investigación. México, D.F.: McGrawHill; 2014.

17. De la, A., & Edimburgo, E. (s/f). Declaración de Helsinki: principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos. Conicyt.cl. Recuperado el 14 de agosto de 2023, de <https://scielo.conicyt.cl/pdf/abioeth/v6n2/art10.pdf>
18. Carhuavilca, D., Sanchez, A., & Gutierrez, C. (2021). Perú, natalidad nupcialidad y mortalidad 2020 (Departamento, provincia, distrito).
19. China - Población [Internet]. Datosmacro.com. 2023 [citado el 29 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/poblacion/china>.
20. BBC News Mundo. La abrupta caída de la natalidad en China y por qué es una amenaza para su poderosa economía. BBC [Internet]. el 17 de enero de 2020 [citado el 28 de septiembre de 2023]; Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-51156541>
21. Reino Unido - Natalidad [Internet]. Datosmacro.com. 2023 [citado el 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/natalidad/uk>
22. Grecia - Natalidad [Internet]. Datosmacro.com. 2023 [citado el 27 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/natalidad/grecia>
23. Alemania - Natalidad [Internet]. Datosmacro.com. 2022 [citado el 22 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://datosmacro.expansion.com/demografia/natalidad/alemania?anio=2021>

ANEXOS

Anexo 1: Cariotipo del ser humano (Masculino) con cromosoma marcador



Descripción: Cromosomas identificados y agrupados en pares mostrando los 44 autosomas y los dos cromosomas sexuales XX además de dos marcadores cromosómicos

Fuente: Cytogenis: Cromosomi marker.

Disponible en: <http://www.cytogenis.ro/informatii-pentru-pacienti/anomaliile-cromosomice-structurale/anomali-cromosomice-structurale-neechilibrate/cromosomi-marker/>

Anexo 2: Protocolo de la Prueba de Cariotipo del INSN de Breña

Protocolo de la prueba de Cariotipo

1. TOMA DE MUESTRA

a) Materiales:

- Tubos vacutainer al vacío de 4 ml. tapa verde con heparina de sodio
- Aguja hipodérmica 21 x 1”
- Plumón indeleble
- Algodón
- Alcohol
- Ligadura
- Vendita (curita)
- Gradilla
- Orden médica (solicitud de examen)
- Etiquetas con código de paciente
- Silla para toma de muestra
- Gabinete de toma de muestras

b) Cultivo de muestra

- Alicuotar el medio de cultivo específico para sangre periférica en tubos de polipropileno tipo Falcon de 15 ml., 5 ml. en cada tubo.
- Tomar de 3 a 5 ml. de sangre en un tubo al vacío vacutainer de 4 ml., con heparina sódica.
- Descongelar el medio de cultivo alicuotado (5 ml.) en un compartimiento oscuro.
- Una vez descongelado el medio, etiquetar y trasladar a la cámara de flujo laminar previamente esterilizada, junto con el tubo de la muestra de sangre (ambos tubos rotulados con el mismo código).
- Proceder al cultivo de la muestra agregando de 10 a 12 gotas de la sangre en el tubo con medio de cultivo.
- Llevar el tubo cultivado a la incubadora por 72 horas a 37°C.

c) Cosecha de cultivo

- Transcurridas las 72 horas agregar 0.1 ml. de colchicina (1mg/ml) y dejar en estufa a 37°C por 15 minutos.
- Retirar la muestra de la estufa y centrifugar a 1800 rpm por 10 minutos.
- Decantar el sobrenadante y dejar aprox. 1 ml de pellet.
- Agitar en el vórtex y completar hasta 10 ml con KCl 0.075M.
- Homogenizar suavemente con ayuda de una pipeta descartable.
- Colocar en baño María a 37°C por 75 min.
- Retirar del baño María y centrifugar a 1800 rpm x 10 min.
- Decantar el sobrenadante, agitar el pellet y agregar la solución prefijadora (ácido acético 4%) hasta 10 ml.
- Homogeneizar suavemente y centrifugar a 1800 rpm x 10min.
- Decantar el sobrenadante y completar hasta 10 ml con la solución fijadora (Carnoy: ácido acético y metanol 1:3).
- Homogeneizar suavemente y dejar en reposo x 10 min.
- Centrifugar a 1800 rpm x 10min.
- Repetir por dos veces más el paso anterior sin dejar en reposo.

d) Bando de las muestras

- Una vez obtenido el pellet, dejar gotear de 1 a 2 gotas en una lámina portaobjetos.
- Colorear la lámina con colorante Giemsa durante 3 min.
- Lavar, secar las láminas y observar en el microscopio si hubo crecimiento celular.
- Una vez verificado el crecimiento, gotear en 6 láminas portaobjetos y llevar a estufa a 90°C x 75 min.
- En un koplín, preparar la enzima Tripsina (25 ml PBS, 25 ml Suero fisiológico y 5 ml Tripsina 1g/100 ml de H₂O). Llevar a baño María a 37°C.
- Colocar en un koplín 90 ml de suero fisiológico.

- Proceder al bandeado, sumergiendo las láminas portaobjetos con muestras dentro del koplín con solución enzimática tripsina por espacio de 8 – 10 segundos (este tiempo varía en función de la calidad de bandedo de los cromosomas).
- Transcurrido este tiempo, enjuagar las láminas en la solución con suero fisiológico.
- Proceder a la coloración de las láminas con colorante Giemsa x 3.5 min.
- Secar y observar al microscopio a 100X.

e) Lectura o análisis de la muestra

- Se requiere un aproximado de 180 minutos. Durante la lectura se realiza la búsqueda y análisis de cada metafase. Buscando metafases de calidad: con cromosomas largos (a una resolución de más de 400 bandas) que estén lo más separados posible (con pocos cruces entre ellos), que estén bien bandedos (que se pueda distinguir entre bandas claras y oscuras) y hacer el análisis de cada uno de los 22 pares de cromosomas autosómicos, comparándolos entre sí, y el par de cromosomas sexuales (a mayor resolución hay más bandas que analizar).
- Captura, edición de imágenes y reporte de resultados: estimamos que esta labor dura 60 minutos, editar cada imagen cortando y ordenando todos los pares de cromosomas, obteniendo como resultado final el cariógrama del paciente (40 minutos). Informar el resultado del cariotipo en nuestro servidor e imprimir el resultado con la foto para entregar al paciente.
- En los casos de sospecha de Mosaicismo (más de una línea celular) se deben llegar a por lo menos contar 100 metafases.

f) Informe y entrega de resultados

- Informe virtual: A cada paciente se le asignará un código y una contraseña para consultar los resultados de su informe a través de nuestra página web.
- Informe físico: Los resultados se imprimirán y se entregarán al paciente interesado.

Fuente: MANUAL INTERNO DE PROCEDIMIENTOS DE CARIOTIPO EN SANGRE PERIFÉRICA

Anexo 3: Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categoría o unidad
Marcador cromosómico	Presencia de marcadores cromosómicos.	Historia clínica con diagnóstico de marcadores cromosómicos	Cualitativa	Nominal dicotómica	NO = Cariotipo normal SI = Cariotipo + mar
Pacientes	Pacientes del INSN de Breña		Cuantitativa	Sexo	Femenino Masculino

Anexo 4: Instrumento de recolección de datos

Paciente	Sexo	Edad	Fecha realización de prueba	Diagnóstico	Cariotipo	Resultado
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						

Anexo 5: Solicitud de revisión y aprobación del proyecto de investigación

“Año del Diálogo y la Reconciliación

DECLARACIÓN DE ADMISIÓN INSTITUCIONAL DEL PROYECTO

Los abajo firmantes, certificamos que hemos revisado el proyecto titulado:

Frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña del 2010 al 2020

presentado por el(la) investigador(a): Paolo Jose Llasaca Aguilar

y que se realizará en: Área de Genética del INSN de Breña

En base a nuestra evaluación, hemos procedido a declararlo viable y admitido, comprometiéndonos a otorgar las facilidades para su adecuada ejecución y supervisar el cumplimiento de las normativa vigente en el INSN y cualquier otra aplicable a la realización de proyectos de investigación en salud, sea nacional o internacional.

Lima – Perú, miércoles 22 de junio de 2022

Servicio/unidad operativa:		MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Nombre completo del jefe:		Jefa DRA. MILANA TRUBNYKOVA Jefa del Servicio de Genética y Errores Inherentes de la Metabolismo C.M.P. 032447 R.N.E. 034319 Firma
Departamento/oficina:		MINISTERIO DE SALUD INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
Nombre completo del jefe:		Jefa DRA. MILANA TRUBNYKOVA Jefa del Departamento de Investigación, Docencia y Atención en Biotecnologías C.M.P. 032447 R.N.E. 034319 Firma
Dirección ejecutiva (si corresponde):		
Nombre completo del director:		Firma

Elaborado por:
Unidad de Diseño y Elaboración de Proyectos de Investigación

Proyecto de
investigación

Anexo 5: Aprobación de revisión y aprobación del proyecto



Firmado digitalmente por PODESTA GAVILANO Luis Enrique FAU
20148092282 hash
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 22.11.2021 16:08:32 -05:00

Lima, 22 de Noviembre del 2021

RESOLUCIÓN DECANAL N° 003858-2021-D-FM/UNMSM

Visto el expediente digital N° F01B4-20210000362, de fecha 19 de noviembre de 2021 de la Facultad de Medicina, sobre aprobación de Proyecto de tesis

CONSIDERANDO:

Que, mediante Resolución de Decanato N° 1569-D-FM-2013 ratificada con Resolución Rectoral N° 01717-R-2016 de fecha 19 de abril de 2016, se aprueba el Reglamento para la Elaboración de Tesis para optar el Título Profesional en las Escuelas Académico Profesionales de la Facultad de Medicina, que en su **Capítulo I. Introducción, Art. 2:** establece que: *"La tesis debe ser un trabajo inédito de aporte original, por la cual se espera que los estudiantes adquieran destrezas y conocimientos que los habiliten para utilizar la investigación como un instrumento de cambio, cualquiera sea el campo del desempeño"* así mismo, en su **Capítulo VI: Del Asesoramiento de la tesis:** Art. 28 establece que: *"La Dirección de la E.AP con la opinión favorable del Comité de Investigación, solicitará a la Dirección Académica la Resolución Decanal respectiva para proceder a su ejecución"*;

Que, mediante Oficio N° 000528-2021-EPTM-FM/UNMSM, el Director de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, solicita la emisión de la Resolución de Decanato aprobando el Proyecto de tesis titulado "Frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional del Niño de Breña del 2010 -2020", del tesista Llasaca Aguilar, Paolo José - Código 15010433 del Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica, el cual tiene los méritos en forma y en fondo para ser considerado apto para su ejecución y cuenta con la aprobación del Comité de Investigación de la EP de Tecnología Médica. Su asesor es el Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara – Código 073784; y,

Estando a lo establecido por el Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y las atribuciones conferidas por la Ley Universitaria N°30220;

SE RESUELVE:

1° Aprobar el Proyecto de Tesis, según detalle:

Estudiante: Paolo José Llasaca Aguilar Código de matrícula N° 15010433 E.P. de Tecnología Médica Área: Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica	Título del Proyecto de Tesis: "Frecuencia de cariotipos con marcadores cromosómicos en pacientes del Instituto Nacional del Niño de Breña del 2010 -2020"
Asesor: Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara Código: 073784	

2° Encargar a la Escuela Profesional de Tecnología Médica el cumplimiento de la presente resolución.



Regístrese, comuníquese, archívese.

Firmado digitalmente por
IZAGUIRRE SOTOMAYOR Manuel
Firma: FAU 20148092282 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 22.11.2021 15:47:38

DR. LUIS ENRIQUE PODESTA GAVILANO

DR. MANUEL HERNAN IZAGUIRRE SOTOMAYOR

DECANO

VICEDECANO ACADÉMICO

Es una copia auténtica imprimible de un documento electrónico archivado por la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, aplicando lo dispuesto por el Art. 25 de D.S. 070-2013-PCM y la Tercera Disposición Complementaria Final del D.S. 026-2016-PCM. Su autenticidad e integridad pueden ser contrastadas a través de la siguiente dirección web: <https://spsgd.unmsm.edu.pe/verifica/inicio.do> e ingresando el siguiente código de verificación: **XTAOAVJ**



Anexo 6: Cuadro etario

Año Edad	2010 - 2013	2014 – 2016	2017 - 2020	Total
0 -5	5	8	7	20
6 - 10	3	5	1	9
11 - 15	4	5	2	11
Total	12	18	10	40

Descripción: En este cuadro se clasifica el número de muestras en un rango de edad por un periodo cuatrienal.