

## ARTÍCULO ORIGINAL

# ESTUDIO CITOGENÉTICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MAYORES EN EL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL REGIONAL-CUSCO

## CYTOGENETIC STUDY OF PATIENTS DIAGNOSED WITH MAJOR CONGENITAL ANOMALIES IN THE GENETICS SERVICE OF THE HOSPITAL REGIONAL-CUSCO

Hesil M. Quispe Ttito<sup>1</sup> , Rubens B. Ñaca Tuco<sup>1</sup> , Jorge Acurio Saavedra<sup>1</sup> , Edward M. Ochoa Valle<sup>2</sup> 

DOI: <https://doi.org/10.61651/rped.2025v77n3p11-19>

<sup>1</sup> Biólogo de Laboratorio Institucional de Genética y Genética Molecular, Departamento Académico de Biología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, Av. De la Cultura 733 Cusco, Perú.

<sup>2</sup> Médico Genetista. Servicio de Genética, Hospital Regional del Cusco, Cusco, Perú.

### RESUMEN

**Introducción:** Las anomalías congénitas son alteraciones del desarrollo embrionario que afectan la salud pública por su impacto en la mortalidad y discapacidad. Las de tipo estructural mayor requieren intervención especializada y pueden asociarse a causas genéticas, siendo las alteraciones cromosómicas una de las más relevantes. En la región del Cusco, estas condiciones figuran entre las principales causas de mortalidad perinatal. **Objetivo:** Estudiar citogenéticamente a pacientes diagnosticados con anomalías congénitas mayores en el servicio de genética del Hospital Regional-Cusco. **Métodos:** Estudio descriptivo de tipo transversal, realizado en el Laboratorio Institucional de Genética y Genética Molecular de la UNSAAC. Se analizó una muestra de pacientes con anomalías congénitas mayores mediante citogenética convencional en cultivos de linfocitos de sangre periférica, utilizando la técnica de bandeado GTG para identificar alteraciones cromosómicas numéricas y estructurales. **Resultados:** Se detectaron alteraciones cromosómicas en 34 pacientes (56,67%), con predominio de las aneuploidías (25 casos; 73,53%). Asimismo, se identificaron alteraciones estructurales (7 casos; 20,59%), entre ellas deleciones, duplicaciones, isocromosomas, anillos y cromosomas marcadores. Se registraron además dos casos (5,88%) que presentaron simultáneamente variantes numéricas y estructurales y algunos casos con variantes polimórficas sin relevancia clínica. El síndrome Down fue el más frecuente (19 casos; 55,88%), seguido de los síndromes de Turner (4 casos; 11,76%), Edwards (3 casos; 8,82%), Patau (2 casos; 5,88%), Wolf-Hirschhorn (1 caso; 2,94%), y un caso de síndrome de Swyer con cariotipo masculino. Los motivos de derivación más comunes correspondieron a cardiopatías congénitas, discapacidad intelectual y fenotipo dismórfico. La edad materna promedio en los casos con aneuploidías fue de 32,25 años. **Conclusiones:** La citogenética convencional es una herramienta eficaz y accesible para la detección de alteraciones cromosómicas en pacientes con anomalías congénitas mayores, especialmente útil en contextos de recursos limitados. Su implementación fortalece el diagnóstico y el abordaje clínico integral.

**Palabras clave:** Alteraciones cromosómicas, cariotipo humano, cromosomas, bandeado GTG, anomalías congénitas, síndromes congénitos, metafases.

### SUMMARY

**Introduction:** Major congenital anomalies (MCAs) of chromosomal origin represent a public health challenge because of their impact on infant mortality, disability and quality of life. Early detection of chromosomal abnormalities (CA) allows better clinical management and genetic counseling. **Objective:** To study cytogenetically patients diagnosed with major congenital anomalies in the genetics service of the Regional Hospital-Cusco. **Method:** Quantitative, descriptive, non-experimental study, performed in the Genetics laboratory of the UNSAAC. Sixty peripheral blood samples were analyzed by conventional cytogenetics (GTG banding) during a 12-month period. Specific inclusion and exclusion criteria and informed consent were applied. **Results:** Chromosomal alterations were detected in 34 patients (56.67%), predominantly aneuploidies. Structural alterations (deletions, duplications, isochromosomes, rings, marker chromosomes) and polymorphic variants without clinical relevance were also identified. Down syndrome was the most prevalent syndrome (55.88%), followed by Turner, Edwards, Patau, Wolf-Hirschhorn syndromes and one case of Swyer syndrome with male karyotype. The most frequent reasons for referral were congenital heart disease, intellectual disability and dysmorphic phenotype. The mean maternal age in cases with aneuploidies was 32.25 years. **Conclusions:** Conventional cytogenetics is an effective and accessible tool for the detection of CA in patients with MCA, especially useful in resource-limited settings. Its implementation strengthens the diagnosis and the comprehensive clinical approach.

**Keywords:** Chromosomal abnormalities, human karyotype, chromosomes, GTG banding, congenital anomalies, congenital syndromes, metaphases.

## INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas, representan un importante problema de salud pública por su asociación con mortalidad, discapacidad y deterioro de la calidad de vida<sup>1</sup>. Estas pueden clasificarse en funcionales o estructurales, siendo estas últimas especialmente relevantes cuando afectan gravemente la anatomía y requieren atención médica especializada<sup>2,3</sup>.

Dentro de las causas genéticas, las alteraciones cromosómicas tanto numéricas como estructurales representan una proporción significativa de anomalías congénitas mayores. Gran parte de las aneuploidías se originan por errores en la segregación cromosómica, específicamente por procesos de no disyunción durante la meiosis o mitosis, que conllevan a la ganancia o pérdida de cromosomas completos. No obstante, algunas alteraciones estructurales pueden estar relacionadas con la exposición a factores externos o agentes clastógenos, los cuales inducen rupturas o reordenamientos cromosómicos mediante daños en el ADN o fallas en los mecanismos de reparación<sup>4</sup>. El análisis citogenético convencional, especialmente mediante bandeo GTG, ha sido clave para la confirmación diagnóstica de síndromes como Down, Edwards, Patau y Turner<sup>5,6</sup>.

En Cusco, estas condiciones se encuentran entre las principales causas de mortalidad perinatal<sup>7</sup>, lo que resalta la necesidad de estudios locales. Este trabajo tiene como objetivo caracterizar las alteraciones cromosómicas en pacientes con anomalías congénitas mayores atendidos en el Hospital Regional del Cusco, utilizando técnicas de citogenética convencional. Los hallazgos buscan aportar al diagnóstico precoz, al manejo clínico y a la reflexión sobre la necesidad de incorporar tecnologías moleculares avanzadas en contextos con recursos limitados.

## METODOLOGÍA

Este estudio es de diseño no experimental, con un enfoque cuantitativo y de tipo descriptivo, cuyo objetivo es estudiar citogenéticamente a pacientes diagnosticados con anomalías congénitas mayores mediante técnicas de citogenéticas convencionales. Se incluyeron 60 muestras de sangre periférica (0.5 ml) de pacientes de 0 a 12 años atendidos en el servicio de genética, del Hospital Regional Cusco (HRC) entre febrero de 2024 y febrero de 2025. Los pacientes fueron seleccionados conforme a los criterios de inclusión y exclusión establecidos en el protocolo de investigación según Namuch. El tamaño muestral estuvo determinado por el total de pacientes atendidos con diagnóstico de anomalías congénitas mayores, con sospecha de variación cromosómica durante el período de estudio. Se incluyeron pacientes que proporcionaron consentimiento y asentimiento informado, excluyéndose aquellos sin orden médica para el estudio, sin consentimiento informado y aquellos que no desearon participar.

El estudio obtuvo la autorización del director ejecutivo del HRC y la aprobación de la Comisión de Bioética de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco, conforme a las normativas éticas y legales vigentes. La muestra sanguínea fue obtenida siguiendo los protocolos establecidos por el Ministerio de Salud<sup>8</sup> bajo estrictas normas de bioseguridad. Las muestras de sangre fueron cultivadas en medio PB Max Karyotyping Medium con fitohemaglutinina para inducir la división mitótica de los linfocitos, a las 72 horas la cosecha y posteriormente se aplicó el método de bandas G para el análisis cromosómico, utilizando tripsina para la degradación enzimática y el colorante Giemsa para la tinción de los cromosomas<sup>9,10</sup>. Se examinó 20 metafases por paciente durante el análisis citogenético<sup>10</sup>. La observación y nomenclatura de las anomalías cromosómicas se realizó conforme a la normativa establecida en la última edición del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenómica Humana<sup>9</sup>, incorporando sus modificaciones y criterios actualizados para la descripción de cariotipos y alteraciones estructurales y numéricas de los cromosomas. En casos de sospecha de mosaicismo cromosómico, se incrementó el número de observaciones<sup>10</sup>.

## RESULTADOS

Entre los años 2022 y 2024, el servicio de Genética del Hospital Regional del Cusco atendió a 340 pacientes por diversos motivos de derivación genética<sup>7</sup>. Sin embargo, el presente estudio incluyó únicamente a 60 pacientes evaluados entre febrero de 2024 y febrero de 2025, seleccionados por presentar anomalías congénitas mayores y signos clínicos sugestivos, con el fin de realizar análisis citogenético orientado al diagnóstico y asesoramiento genético.

La mayoría de los pacientes procedían de la provincia del Cusco (55%), mientras que el resto procedían de otras provincias de la región, como Quispicanchi y Urubamba (6,67%), Anta y La Convención (5%), además de un grupo menor procedente de otras cuatro provincias, con una frecuencia de 3,33 % cada una, así como de otras regiones del país (6,67%). La principal vía de ingreso correspondió al consultorio externo del propio hospital, aunque también se recibieron pacientes referidos al Servicio de Genética desde otros establecimientos de salud de la región.

En cuanto a la distribución por edades, se observó una mayor frecuencia de casos en niños de entre 1 y 12 años (45%), seguidos por neonatos (28.33%) y lactantes (26.67%).

Los resultados del cariotipo mostraron que, 34 pacientes (56.67%) presentaban algún tipo de alteración cromosómica, mientras que 26 pacientes (43.33%) tenían un cariotipo normal o presentaban variantes polimórficas sin relevancia clínica.

Se evaluó la distribución de los 60 pacientes según su fenotipo sexual. De ellos, 31 presentaron características

masculinas, todos con cariotipo 46,XY. Entre las 29 pacientes con fenotipo femenino, 28 mostraron un cariotipo 46,XX,

mientras que una paciente presentó un cariotipo 46,XY. Este hallazgo corresponde a un caso de síndrome Swyer.

**Tabla 1.** Distribución de alteraciones cromosómicas en pacientes con síndrome Down, síndrome Turner, síndrome Edwards y síndrome Patau, según estudio citogenético.

Síndrome	Tipo	Cariotipo	Total	Porcentaje
S. Down	Trisomía libre	47,XY,+21	12	20%
		47,XY,+21,inv(9)	1	1.67%
		47,XX,+21	6	10%
S. Turner	Monosomía	45,X	2	3.33%
	Mosaicismo	45,X /46,XX	1	1.66%
	Delección	46,X,delX(p11.3)	1	1.66%
S. Edwards	Trisomía libre	47,XX,+18	2	3.33%
	Isocromosomía	47,XX, i(18)(q10),+mar	1	1.66%
S. Patau	Trisomía libre	47, XX,+13	2	3.33%%
Total			28	46.67%

Distribución de las alteraciones cromosómicas en pacientes diagnosticados con síndromes específicos. Se observa que el síndrome Down fue el más frecuente, representando el 31.67% de los casos, con predominio de la trisomía libre. Le siguen en frecuencia los síndromes Turner, Edwards y Patau, cada uno con menor representación.

**Tabla 2.** Tabla de distribución de cariotipos con variaciones estructurales.

Cariotipo	Total	%
46,XX,del(4)(p16.3p16.2)	1	1.67%
46,XX,add(1)(q21)	1	1.67%
46,XY,dup(8)(q24.1q24.3),16qh+	1	1.67%
46,XY,r(22)(p11.1q13)	1	1.67%
46,XY,del(12)(p13.3)	1	1.67%
47,XX,i(18q)(q10),+mar	1	1.67%
46XY,del(16)(p13.3)	1	1.67%
47,XY,+21,inv(9)	1	1.67%
Total	8	13.36%

Distribución de los cariotipos con variaciones estructurales identificados en los pacientes estudiados. Se observan diversas anomalías estructurales, incluyendo deleciones, adiciones, duplicaciones, anillos, isocromosomas e inversiones, cada una representando el 1.67% del total. Estas alteraciones corresponden a cambios en regiones específicas de distintos cromosomas, y se presentan tanto en cariotipos femeninos como masculinos.

**Tabla 3.** Mosaicismos con variaciones estructurales.

Cariotipo	Total	%
mos 46,XY,del(12)(p13.3)/ 46,XY	1	1.67 %
mos 46XY,del(16)(p13.3)/46,XY	1	1.67 %
Total	2	3.34%

Mosaicismos con variaciones estructurales detectados en los pacientes evaluados. Se identificaron dos casos con mosaicismo, cada uno con una línea celular portadora de una deleción estructural en los cromosomas 12p y 16p respectivamente, y una línea celular normal. Ambos casos representan el 1.67% del total de mosaicismos estructurales observados.

**Tabla 4.** Variaciones numéricas y estructurales a la vez.

Cariotipo	Total	%
47,XY,+21,inv (9).	1	1.67 %
47,XX,i(18q)(q10),+mar	1	1.67 %
Total	2	3.34%

Cariotipos con variaciones numéricas y estructurales simultáneas. Se identificaron dos casos con presencia concurrente de una alteración numérica y una estructural: uno con trisomía 21 e inversión del cromosoma 9, y otro con isocromosoma del brazo largo del cromosoma 18 acompañado de un marcador adicional. Ambos representan el 1.67% de este tipo de anomalías combinadas.

**Tabla 5.** Distribución de hallazgos citogenéticos en pacientes con síndromes malformativos y su concordancia con el diagnóstico clínico.

Código	Sospecha Clínica	Resultado	Concordancia	%
01REPG	S. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
02JRMA	S. Wolf Hirschhorn	46,XY	Concordante, normal	1.67%
03RNVS	Sd. Di George	46,XY	Concordante, normal	1.67%
04GKPQ	S. Wolf Hirschhorn	46,XX,del(4)(p16.3p16.2)	Concordante	1.67%
05EYPF	S. Turner	45,X	Concordante	1.67%
06STCV	Sd. Down	47,XX,+21	Concordante	1.67%
07PFPC	Cromosomopatía	46,XY	Concordante, normal	1.67%
08NACC	Sd. Turner	46,XX	Concordante, normal	1.67%
09AMAI	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
10RNHC	Sd. Turner	46,XX	Concordante, normal	1.67%
11ADCC	Mosaicismo 21	46,XY	Concordante, normal	1.67%
12MMPH	Sd. Cornelia de Lange	46,XX,add(1)(q21).	No concordante	1.67%
13SEYH	Sd. Wolf Hirschhorn	46,XY	No concordante	1.67%
14DJCR	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
15RNQC	Sd. Patao	47,XX,+13	Concordante	1.67%
16SCC	Sd. Down	47, XY, +21	Concordante	1.67%
17LSTF	Sd. Turner	46,XX,9qh+	No concordante	1.67%
18JGCM	Sd. Noonan	46,XY/46XY,del12(p13.3)	No concordante	1.67%
19RNMG	Sd. Patao	47,XX,+13	Concordante	1.67%
20RNVY	Sd. EEC	46,XX	Concordante, normal	1.67%
21LAHK	Sd. Down	47,XY,+21,inv (9)	Concordante	1.67%
22JBPY	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
23MMR	Sd. Turner	46,XX	Concordante, normal	1.67%
24JAGC	cromosomopatía	46XY,r(22)(p11.1q13)	Concordante	1.67%
25NFHT	cromosomopatía	46,XY,dup(8)(q24.1q24.3)16qh+	Concordante	1.67%
26FZQQ	Sd. Di George	46,XX	No concordante, normal	1.67%
27ASMP	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%

28ERMP	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
29ERP	Sd. Edward	46,XY	No concordante, normal	1.67%
30ASPQ	Sd. Down	46,XX,16qh+	No concordante	1.67%
31YAAC	Sd. Turner	46,XX/45,X	Concordante	1.67%
32RNDH	Sd. Down	47,XX,+21	Concordante	1.67%
33ACG	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
34HSVC	cromosomopatía	46,XX,22ps+	No concordante	1.67%
35KSQL	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
36BLMR	Sd. Espectro Alcohólico	46,XY	No concordante, normal	1.67%
37TERP	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
38RNOC	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
39MAAH	Sd. Down	47,XX,+21	Concordante	1.67%
40RNAB	Sd. Di George	47,XX,+18	No concordante	1.67%
41JSHF	Sd. Edward	47,XX, i(18)(q10),+mar	Concordante	1.67%
42NAC	Sd. Turner	46,XX,15pss	No Concordante	1.67%
43JKLR	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
44MJQT	Sd. Down	47,XX,+21	Concordante	1.67%
45LBQM	Sd. Wagr	46, XY	No concordante	1.67%
46JDPA	cromosomopatía	46, XY/46XY,del16(p13.3)	Concordante	1.67%
47NDCQP	Sd. Down	46, XX, +21	Concordante	1.67%
48LASH	cromosomopatía	46,XY	Concordante, normal	1.67%
49CGPM	cromosomopatía	46,XY, 1qh+	Concordante, normal	1.67%
50AICE	cromosomopatía	46,XX	Concordante, normal	1.67%
51YAMQ	cromosomopatía	46,XY	Concordante, normal	1.67%
52AMCP	cromosomopatía	46,XX	Concordante, normal	1.67%
53RN.T T	Sd. Down	46,XX	No concordante	1.67%
54MCPN	Sd. Rokitansky	46,XY	No concordante	1.67%
55AOH	Sd. Down	47,XY,+21	Concordante	1.67%
56KPH	Sd. Down	46,XX	Concordante	1.67%
57RNCCH	Sd. Goldenhar	47,XX,+18	No concordante	1.67%
58KSCI	cromosomopatía	45, X	Concordante	1.67%
59RACP	cromosomopatía	46, XY	Concordante, normal	1.67%
60YRP	S. Turner	46,X,delX(p11.3)	Concordante	1.67%
Total				100%

De un total de 60 pacientes analizados, 31 (51.67%) mostraron resultados concordantes, donde el cariotipo confirmó la sospecha clínica, incluyendo alteraciones cromosómicas visibles y mosaicos. Se identificaron 17 casos (28.34%) con cariotipos concordantes normales, en los que la sospecha clínica no se confirmó con alteraciones citogenéticas visibles, posiblemente por la presencia de variantes submicroscópicas no detectables con citogenética convencional. Finalmente, 12 pacientes (20%) presentaron resultados no concordantes, donde el cariotipo no coincidió con la sospecha clínica inicial.

**Tabla 6.** Distribución de cromosomopatías por síndromes.

Cariotipo	Total	%
Síndrome Down	19	31.67 %
Síndrome Turner	4	6.67 %
Síndrome Edward	3	5 %
Síndrome Patau	2	3.33 %
Síndrome Wolf Hirschhorn	1	1.67 %
Otras alteraciones	5	8.33 %
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>56.67%</b>

La tabla presenta la distribución de los principales síndromes cromosómicos identificados en la muestra de estudio. El síndrome Down fue el más frecuente, representando el 31.67 % de los casos con alteraciones cromosómicas, seguido por el síndrome Turner (6.67 %), síndrome Edwards (5 %) y síndrome Patau (3.33%). Las categorías "otras alteraciones" incluyen casos menos comunes, como mosaicismos con deleciones específicas y variantes estructurales complejas. Estos hallazgos destacan la relevancia del análisis citogenético para el diagnóstico de anomalías congénitas mayores

De los 34 pacientes (56.67%) con cariotipo alterado, 25 (73.53%) presentaban alteraciones numéricas y 7 (20.59%) mostraban alteraciones estructurales. Las aneuploidías fueron el hallazgo más común, siendo el síndrome Down el diagnóstico más frecuente, identificado en 19 pacientes, todos con trisomía 21 libre. Uno de estos casos presentó además una inversión pericéntrica del cromosoma<sup>9</sup>. De los casos con síndrome Down, el 63.16% fueron de sexo masculino y el 31.58% de sexo femenino.

También se identificaron cuatro pacientes con síndrome de Turner: dos con monosomía X clásica (45,X), uno con mosaicismo (45,X/46,XX) y uno con deleción parcial del cromosoma X. En relación al síndrome Edwards, se registraron tres casos, dos con trisomía 18 libre y uno con isocromosoma 18 acompañado de un cromosoma marcador supernumerario. En relación al síndrome Patau, este se detectó en dos pacientes femeninas, ambas con trisomía 13 libre.

La tabla 1 detalla los tipos de alteraciones cromosómicas identificadas (numéricas y estructurales), el cariotipo correspondiente, el número total y el porcentaje que representa dentro del total de casos con anomalías cromosómicas clínicamente relevantes.

Entre las alteraciones estructurales encontradas, se identificaron reorganizaciones cromosómicas complejas que incluyeron deleciones, adiciones, duplicaciones, cromosomas en anillo, duplicaciones, inversiones, isocromosomas y cromosomas marcadores. Además, se observaron casos de mosaicismos en variaciones estructurales y variaciones numéricas y estructurales a la vez (tablas 2, 3 y 4) Asimismo, se registraron variantes estructurales polimórficas en seis pacientes (10%), tales como heterocromatina aumentada (1qh+, 9qh+, 16qh+) y satélites duplicados y aumentados (15pss, 22ps+), considerados como hallazgos sin significancia clínica.

De los 60 pacientes analizados, 31 (51.67%) mostraron resultados concordantes, donde el cariotipo confirmó la

sospecha clínica, incluyendo alteraciones cromosómicas visibles y mosaicos. Se identificaron 17 casos (28.34%) con cariotipos concordantes normales, en los que la sospecha clínica no se confirmó con alteraciones citogenéticas visibles, y finalmente 12 pacientes (20%) presentaron resultados no concordantes, donde el cariotipo no coincidió con la sospecha clínica inicial (tabla 5).

Se evidenció que las aneuploidías se presentaron en madres de diferentes grupos etarios. Según la clasificación de Carducci e Izbizky<sup>11</sup>, el 39,29 % de los casos correspondió a madres añosas ( $\geq 35$  años), el 53,57 % a mujeres en edad reproductiva óptima (20 a 34 años) y el 7,14 % a madres adolescentes ( $\leq 19$  años). La edad materna promedio fue de 32,25 años, lo cual refleja una tendencia hacia la concepción en edades reproductivas avanzadas.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio, realizado en el Hospital Regional del Cusco, se identificó una frecuencia de alteraciones cromosómicas del 56,67% en pacientes con anomalías congénitas mayores, una proporción superior a la reportada por Polipalli<sup>12</sup>, en India (43,1%) y Vargas en Chile (39%)<sup>13</sup>, pero ligeramente inferior a la hallada por Eróstegui en Bolivia (62%)<sup>14</sup>. Estas variaciones podrían explicarse por diferencias en la población, el rango etario analizado y los criterios de inclusión y exclusión.

En cuanto a la metodología, el uso de citogenética convencional mediante cultivo celular y bandedo GTG fue consistente con otros estudios (Polipalli, Eróstegui)<sup>12,14</sup>, facilitando la comparación de resultados. Sin embargo, estudios como el de Belkady<sup>15</sup>, de naturaleza retrospectiva, o el de Vargas<sup>13</sup> con muestras prenatales, presentan limitaciones metodológicas que dificultan comparaciones directas.

El rango etario de los pacientes en el presente trabajo (mayormente entre 2 y 11 años) contrasta con estudios

centrados en recién nacidos, lo cual puede explicar ciertas diferencias en la prevalencia de alteraciones cromosómicas, dado que algunas anomalías se manifiestan de forma tardía (ej. talla baja, amenorrea). Esto resalta la necesidad de implementar programas de tamizaje genético temprano.

Respecto a las razones de referencia, se observó concordancia con Vargas<sup>13</sup>, identificándose cardiopatías congénitas, discapacidad intelectual, talla baja y fenotipo dismórfico como motivos frecuentes.

El síndrome Down fue la alteración cromosómica más prevalente (55,88%), en línea con la literatura nacional e internacional. La frecuencia de síndrome Turner (11,76%) también fue comparable a otros estudios (Eróstegui, Polipalli)<sup>14,12</sup>. Se observó una clasificación rigurosa entre anomalías numéricas (76,47%) y estructurales (23,53%), en contraste con estudios que mezclan entidades diagnósticas, generando potenciales ambigüedades.

El análisis de la edad materna reveló que el 39,29% de los casos con aneuploidías correspondió a madres avanzadas, lo que respalda la asociación entre edad materna avanzada y mayor riesgo de alteraciones cromosómicas. No obstante, también se identificaron casos en madres jóvenes y adolescentes, aunque en menor proporción, lo cual podría explicarse por el mayor tamaño poblacional que representan estos grupos etarios<sup>11</sup>.

El estudio detectó una diversidad de anomalías estructurales, incluyendo deleciones, duplicaciones, isocromosomas, cromosomas en anillo y marcadores, superando en heterogeneidad a los hallazgos de Belkady y Polipalli<sup>15,12</sup>, lo cual podría deberse a características poblacionales o a criterios clínicos de selección más amplios.

A nivel nacional, los hallazgos coinciden en la predominancia de anomalías numéricas, especialmente trisomía 21, aunque con variaciones en la frecuencia de alteraciones estructurales. A diferencia de estudios retrospectivos (Mansilla, Afiler Horna)<sup>16,17</sup>, este trabajo prospectivo permitió una caracterización más detallada de la diversidad citogenética en la población.

Un caso relevante fue el de una paciente con fenotipo femenino y cariotipo 46,XY, compatible con síndrome de insensibilidad a los andrógenos o disgenesia gonadal tipo Swyer. Aunque el cariotipo convencional no evidenció alteraciones visibles, se resalta la necesidad de estudios moleculares complementarios para casos con discordancia citogenético-fenotípica.

La evaluación de la concordancia entre la sospecha clínica y el resultado citogenético reveló que, de un total de 60 pacientes analizados, 31 (51,67%) mostraron una concordancia directa, en la cual el cariotipo confirmó la sospecha clínica mediante la identificación de alteraciones cromosómicas visibles o mosaicos.

Asimismo, se identificaron 17 casos (28,34%) con cariotipos concordantes normales, es decir, sin alteraciones citogenéticas visibles, pero cuya presentación clínica ya sugería un resultado citogenético dentro de la normalidad. En estos casos, la correlación se mantuvo desde el enfoque clínico, a pesar de la ausencia de anomalías cromosómicas detectables, lo que sugiere posibles etiologías genéticas submicroscópicas o monogénicas no evidenciables por técnicas citogenéticas convencionales.

Así mismo, 12 pacientes (20%) presentaron resultados no concordantes, donde el cariotipo no coincidió con la sospecha clínica inicial, evidenciando una discrepancia diagnóstica. Estos casos ponen de manifiesto la necesidad de complementar el análisis citogenético con otras herramientas diagnósticas moleculares, así como reevaluaciones clínicas integrales. En algunos casos con cariotipo normal, pero con signos clínicos sugestivos de una alteración genética, se presume la presencia de duplicaciones submicroscópicas que no pueden ser detectadas mediante técnicas de citogenética convencional, como el bandeado GTG. Estas alteraciones, aunque clínicamente sospechadas, requieren métodos de mayor resolución como FISH o CGH-array para su confirmación, ya que implican cambios genéticos específicos a nivel submicroscópico<sup>18</sup>. Estos hallazgos destacan tanto el valor diagnóstico como las limitaciones de la citogenética convencional<sup>19</sup>. En síndromes como Down, la tasa de concordancia fue alta (85,7%), mientras que, en otros, como el síndrome Turner, fue menor, posiblemente debido a la presencia de mosaicismos difíciles de detectar con técnicas estándar.

Finalmente, se identificaron pacientes con fenotipo Down y cariotipo aparentemente normal. Este hallazgo sugiere duplicaciones parciales en la región 21q22 no detectables por bandeado GTG, lo que refuerza la necesidad de pruebas moleculares en casos clínicamente sospechosos con cariotipo normal<sup>20</sup>. Asimismo, se hallaron variantes polimórficas sin implicancia clínica (ej. 9qh+, 16qh+, 22ps+), lo cual subraya la importancia de una interpretación contextualizada para evitar diagnósticos erróneos<sup>21</sup>.

Desde una perspectiva geográfica, el 55% de los pacientes provenían de la provincia del Cusco, lo que plantea interrogantes sobre la influencia de factores genéticos, ambientales o culturales en la prevalencia de anomalías, así como la posibilidad de que esta mayor proporción se relacione con la concentración poblacional en la capital y el mayor acceso a los servicios de salud especializados.

Además, se recomienda adoptar el término "anomalías congénitas" en lugar de "malformaciones congénitas", siguiendo las directrices de la OMS/OPS22, para reflejar con mayor precisión la complejidad de estas condiciones.

## CONCLUSIONES

Se registró que la mayoría de los pacientes con anomalías congénitas mayores fueron niños de entre

1 y 12 años (45%), con predominio del sexo masculino. El 55% procedía de la ciudad del Cusco y el 45% de provincias o departamentos vecinos. La edad materna promedio fue de 32,25 años, observándose mayor frecuencia de aneuploidías en madres añosas ( $\geq 35$  años). Las manifestaciones clínicas más comunes fueron cardiopatías congénitas, discapacidad intelectual, talla baja y amenorrea.

El análisis cromosómico realizado a través de las técnicas de cultivo celular de SP y bandejo GTG permitió identificar y caracterizar alteraciones cromosómicas en el 58,33% de los pacientes estudiados. Las anomalías numéricas fueron las más frecuentes, destacándose el síndrome Down como el diagnóstico más común. Además, se detectaron alteraciones estructurales y variaciones cromosómicas poco frecuentes, resaltando la importancia de esta técnica.

La distribución de cromosopatías en los pacientes estudiados muestra que el síndrome Down fue el más frecuente, representando el 31,67% de los casos con alteraciones cromosómicas, seguido por el síndrome Turner (6,67%), síndrome Edwards (5%) y síndrome Patau (3,33%). Las categorías "otras alteraciones" incluyen casos menos comunes, como mosaicismos con deleciones específicas y variantes estructurales complejas (tabla 6). Estos hallazgos destacan la relevancia del análisis citogenético para el diagnóstico de anomalías congénitas mayores.

La alta frecuencia y diversidad de alteraciones cromosómicas encontradas en pacientes con anomalías congénitas mayores resalta la utilidad del análisis citogenético convencional como herramienta esencial para un diagnóstico preciso.

## RECOMENDACIONES

Fortalecer los estudios citogenéticos en la región del Cusco, considerando que este trabajo constituye una de las primeras referencias locales sobre la frecuencia de alteraciones cromosómicas asociadas a anomalías congénitas.

Ampliar las investigaciones hacia el nivel molecular, incorporando técnicas como FISH y CGH-array, que permitan complementar el análisis citogenético convencional y mejorar la precisión diagnóstica, especialmente en casos con resultados normales o variantes estructurales complejas.

Profundizar el estudio de factores genéticos y ambientales que podrían influir en la incidencia de alteraciones cromosómicas, especialmente en aquellas provincias donde se observó mayor frecuencia, con el fin de identificar posibles factores de riesgo o agentes clastógenos involucrados.

Incorporar la evaluación citogenética dentro del control neonatal, ya que una proporción importante de los casos se presentó en recién nacidos. Esta medida permitiría la detección temprana de alteraciones cromosómicas y la orientación oportuna a las familias.

Evitar que la citogenética sea considerada solo como una técnica rutinaria, promoviendo su integración con el análisis de posibles factores externos o ambientales que podrían contribuir a la aparición de anomalías cromosómicas.

Reforzar la formación y coordinación entre los servicios de salud, de modo que se consolide una red diagnóstica integral que facilite el registro, seguimiento y asesoramiento genético de pacientes con anomalías congénitas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Anomalías congénitas [Internet]. Ginebra: OMS; 2022 [citado 10 abr 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies>
2. Del Castillo V, Urandga RD, Safra G. Genética clínica [Internet]. 2.ª ed. Bogotá: Manual Moderno; 2019 [citado 10 abr 2025]. Disponible en: <https://store.manualmoderno.com/genetica-clinica-9786074486971-9786074487442.html>
3. Dueñas M, Mansilla M, Flores M, Collazos M, Velarde L, Quispe E, Vicente A, Bellido D, Puch G, Gamarra R, Guido M, Ruth Y, Ana P. Revista Peruana de Pediatría (Publicación oficial de la Sociedad Peruana de Pediatría). Rev Peru Pediatr. 2018;70(1):10–16.
4. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. Genética médica (4ta edición). [Internet]. 2011. Disponible en: [https://books.google.com.pe/books?id=nh\\_DwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.pe/books?id=nh_DwAAQBAJ&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
5. Cavero C. Anomalías congénitas: distribución de la prevalencia y factores asociados [Tesis doctoral]. Universidad Zaragoza; 2017. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/289988183.pdf>
6. Bueno ML. Cromosomas, vehículos en la organización y transmisión de los caracteres. Acta Biol Colomb. 2011;16(3):43–60
7. Oficina de Inteligencia Sanitaria. (2023). Boletín informativo del Hospital Regional Cusco (Boletín epidemiológico (SE-1.35); pp. 5-6). [Internet]. Gobierno Regional Cusco. Disponible en: <https://hrcusco.gob.pe/wp-content/uploads/2024/05/ASISHO2023.pdf>
8. Ministerio de Salud. El 80% de las enfermedades raras o huérfanas son congénitas o hereditarias [Internet]. Lima: MINSa; 2019 feb 28. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/26054-el-80-de-las-enfermedades-raras-o-huerfanas-son-congenitas-o-hereditarias>
9. Namuch M, Iberico V, Retuerto M, Santayana P. Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) (Guía de Procesamiento CC002) [Internet]. Lima: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN); 2021. Disponible en: <https://portal.inen.sld.pe/guias-tecnicas/>
10. Arsham M, Barch M, Lawce H. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual [Internet]. Canada: Wiley-Blackwell; 2017. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=BtWqDgAAQBAJ>

11. Carducci ME, Izbizky G. Edad materna avanzada como factor de riesgo de resultados adversos maternos y perinatales. *Rev Fac Cien Med.* 2024;81(1):24–39. Disponible en: <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v81.n1.41447>
12. Polipalli SK, Karra VK, Jindal A, et al. Cytogenetic analysis for suspected chromosomal abnormalities; a five years experience. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):GC01-GC05. doi: 10.7860/JCDR/2016/19926.8494.
13. Vargas P, Mergudich T, Martinovic C, et al. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2020;85(4):358-365. doi: 10.4067/S0717-75262020000400358.
14. Eróstegui C, del Callejo A, Garcia-Sejas MI, et al. Cromosomopatías y malformaciones congénitas en Cochabamba: un análisis epidemiológico a través de los cariotipos. *Gac Med Bol.* 2022;45(2):104-110. doi: 10.47993/gmb.v45i2.528.
15. Belkady B, Elkhatabi L, Elkarhat Z, et al. Chromosomal abnormalities in patients with intellectual disability: A 21-year retrospective study. *Hum Hered.* 2018;83(5):274-282. doi: 10.1159/000499710.
16. Mansilla MM. Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins [Internet]. Repositorio Institucional - UNAP; 2014. Disponible en: <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/3443147>
17. Afler MY. Cariotipificación en recién nacidos con anomalías congénitas atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo, de abril a setiembre 2015 [Tesis]. Universidad Nacional de Trujillo; 2017. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/7767>
18. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4.ª ed. Nueva York: Oxford University Press; 2012.
19. Lyons K, Crandall M, Carey JC. Smith's recognizable patterns of human malformation. 8.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2021. Disponible en: <https://books.google.com.pe/books?id=5wEhEAAAQBAJ>
20. Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja. Guía de práctica clínica de síndrome de Down. Lima: Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja; 2019.
21. Sumner AT. A simple technique for demonstrating centromeric heterochromatin. *Exp Cell Res.* 1972;75(1):304–6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(72\)90558-7](https://doi.org/10.1016/0014-4827(72)90558-7)
22. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas [Internet]. Washington (DC): OPS/OMS; 2015 [citado 2025 Jul 24]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es)

**Contribuciones de los autores:**

Hesil M. Quispe Tito: conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, redacción, borrador original, visualización.

Rubens B. Naca Tuco: análisis formal, validación, redacción, revisión y edición

Jorge Acurio Saavedra: supervisión, administración del proyecto, aprobación final del manuscrito.

Edward M. Ochoa Valle: evaluación clínica, curación de datos, interpretación de resultados, supervisión clínica, revisión y aprobación del manuscrito.

**Fuente de financiamiento:** Este estudio fue subvencionado por el Programa de Fortalecimiento de la Investigación "Yachayninchis Wiñarinampac" de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco (UNSAAC), en el marco del apoyo a tesis de pregrado.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Autor corresponsal:** Hesil Manuela Quispe Tito.

**Correo electrónico:** 150500@unsaac.edu.pe