



UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA
La Universidad Católica de Loja

ÁREA BIOLÓGICA

TÍTULO DE BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

Estudio de presencia de enfermedades genéticas en niños atendidos en el dispensario médico de la ciudad de Catamayo en el periodo 2013 – 2014.

TRABAJO DE TITULACIÓN

AUTOR: Montaña Bustos, Jorge Luis.

DIRECTORA: Bailón Moscoso, Natalia Catalina, Dra.

CO-DIRECTORA: Sánchez Vega Aida Patricia, Dra.

LOJA – ECUADOR

2015



Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Septiembre, 2015

APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Bioquímica Farmacéutica.

Natalia Catalina Bailón Moscoso

DOCENTE DE LA TITULACIÓN

De mi consideración:

El presente trabajo de titulación: “Estudio de presencia de enfermedades genéticas en niños atendidos en el dispensario médico de la ciudad de Catamayo en el periodo 2013 - 2014”, realizado por: Montaña Bustos Jorge Luis, ha sido orientado y revisado durante su ejecución, por lo que se aprueba la presentación del mismo.

Loja, junio del 2015

f).....

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS

“Yo Jorge Luis Montaña Bustos, declaro ser autor del presente trabajo de titulación: Estudio de presencia de enfermedades genéticas en niños atendidos en el dispensario médico de la ciudad de Catamayo en el periodo 2013 – 2014, de la Titulación de Bioquímica y Farmacia, siendo la Dra. Natalia Catalina Bailón Moscoso directora del presente trabajo; y eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones legales. Además certifico que las ideas, conceptos, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad.

Adicionalmente declaro conocer y aceptar la disposición del Art. 88 del Estatuto Orgánico de la Universidad Técnica Particular de Loja que en su parte pertinente textualmente dice: “Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad”

f).....

Autor: Jorge Luis Montaña Bustos

Cédula: 1104099013

DEDICATORIA

El presente trabajo está dedicado a los obstáculos encontrados a lo largo del camino académico.

AGRADECIMIENTO

A mi directora, Dra. Natalia Catalina Bailón Moscoso por toda la ayuda prestada para la realización del mismo, ya que sin la misma, hubiese sido imposible.

A la Dra. Patricia Sánchez, pediatra de la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo, por la gran colaboración y facilidades prestadas para la realización de este proyecto.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

CARÁTULA.....	i
APROBACIÓN DEL DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	ii
DECLARATORIA DE AUTORÍA Y CESIÓN DE DERECHOS	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTO	v
ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	vi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN.....	3
CAPITULO I.....	4
MARCO TEÓRICO	4
1.1. Discapacidad Intelectual.	5
1.2. Enfermedades Genéticas.	5
1.3. Aberraciones Cromosómicas.....	6
1.4. Tipos de variaciones génicas.	7
1.4.1. Variaciones génicas estructurales	7
1.5. Translocaciones	7
1.6. Variaciones génicas estructurales autosómicas.....	8
1.7. Variaciones génicas estructurales gonosómicas	9
1.8. Variaciones cromosómicas numéricas	9
1.9. Variaciones cromosómicas numéricas autosómicas y gonosómicas	10
1.9.1. Síndrome de Down	11
1.9.2. Síndrome de Turner	12
1.10. Tipos de herencia	13
1.10.1. Herencia autosómica dominante y recesiva.....	13
1.10.2. Herencia ligada al cromosoma x.....	17
1.11. Cariotipo.....	18
1.12. Cantón Camayo	21
1.13. Toxícos usados en la agricultura	22
1.13.1. Malatía.....	22
1.13.2. DDT	23
1.13.3. Karate Zeon	23

1.13.4.	Curacrón	23
1.13.5.	Monitor.....	23
1.13.6.	Furadan.....	24
1.13.7.	Azufre	24
1.13.8	Lorsban	24
1.13.9	Matador.....	24
1.13.10	Cuprofix	24
1.13.11	Evisect.....	24
1.13.12	Actara.....	24
1.13.13	Ridomil.....	25
CAPITULO II.....		26
FIN DE PROYECTO.....		26
2.1	Objetivo general del proyecto.....	27
2.2	Objetivos específicos del proyecto	27
CAPITULO III.....		28
MATERIALES Y MÉTODOS		28
3.1.	Obtención de datos.	29
3.2.	Clasificación de datos.	29
3.3.	Historia clínica y árbol genealógico.	29
3.4.	Cariotipo humano.	30
3.4.1.	Siembra de linfocitos.	30
3.4.2.	Cosecha de linfocitos.	30
3.4.3.	Preparación de placas para cariotipo humano.....	30
3.4.4.	Tinción con Giemsa.	31
CAPITULO IV		32
RESULTADOS Y DISCUSIÓN		32
4.1.	Resultados y discusiones.....	33
Capítulo V		49
Conclusiones		49
5.1	CONCLUSIONES	50
BIBLIOGRAFÍA.....		51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las enfermedades genéticas.....	6
Figura 2. Tipos de variaciones genicas estrucutrales.....	7
Figura 3. Tipos de translocaciones.....	8
Figura 4. Variaciones Estructurales.....	9
Figura 5. Variaciones estructurales gonosómicas.	9
Figura 6. Variaciones numéricas.	10
Figura 7. Variaciones numéricas autosómicas y gonosómicas.	11
Figura 8. Tipos de herencia.	14
Figura 9. Déficit de 21 – hidroxilasa.	15
Figura 10. Déficit de 11 - β hidroxilasa.	16
Figura 11. Déficit de 3 β – hidroxisteroide deshidrogenasa.	16
Figura 12. Déficit de 17 alfa – hidroxilasa.	17
Figura 13. Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea: déficit de la proteína StAR.....	17
Figura 14. Herencia ligada al cromosoma x.....	18
Figura 15. Clasificación de los cromosomas humanos.	20
Figura 16. Representación gráfica de los grupos de cromosomas en un cariotipo femenino.	21
Figura 17. Número total de pacientes ingresados en la UAA-C hasta el periodo 2013-2014, diferenciados entre hombres y mujeres.....	33
Figura 18. Total de niños y adultos ingresados en la UAA-C hasta el período 2013-2014.....	33
Figura 19. Total de niños y niñas ingresados en la UAA-C hasta el período 2013-2014.	34
Figura 20. Pacientes con y sin anomalías genéticas hasta el período 2013-2014.....	35
Figura 21. Casos de síndromes genéticos hasta el período 2013-2014.....	35
Figura 22. Cariotipo de la paciente con hiperplasia suprarrenal congénita, con formula cromosómica 46, XX.....	41
Figura 23. Número de casos de síndrome de Down en relación a la edad de la madre.	43
Figura 24. Heredograma de la familia de las pacientes con síndrome de Turner.	44
Figura 25. Cariotipo de la paciente con síndrome de Turner en mosaico, mostrando así la figura 25 A una formula cromosómica de 45, X0, y la figura 25 B una formula cromosómica de 46, XX.	45
Figura 26. Cariotipo de la paciente con síndrome de Turner en mosaico, mostrando así la figura 26 A una formula cromosómica de 45, X0, y la figura 26 B una formula cromosómica de 46, XX.	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.	6
Tabla 2.	36
Tabla 3.	38
Tabla 4.	42

RESUMEN

Los estudios estadísticos realizados en la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo mostraron presencia de niños afectados con síndromes genéticos tales como el síndrome de Down, con una mayor incidencia, siendo esta de 1/400 nacidos vivos, dato especialmente alto en este cantón. Así mismo se encontró la presencia de otros síndromes tales como el síndrome de McKusick Kaufman, síndrome de Hiperplasia Adrenal Congénita, síndrome de Alagille, síndrome de Crouzon, síndrome de Pierre Robins y el síndrome de Williams- Beuren. Dichos síndromes se encontraron en menor proporción, dado que su incidencia es mucho menor. Se encontró también un grupo de niños afectados con anomalías físicas, pero sin un diagnóstico genético que confirme o descarte la presencia de alguna anomalía genética.

Se realizó un examen genético a dos pacientes hermanas con síndrome de Turner y una paciente con hiperplasia suprarrenal congénita, para determinar su padecimiento se utilizó el estudio del heredograma, historia clínica y la técnica de cariotipo humano. Se correlacionó ciertos factores ambientales a la que estuvo expuesta la madre durante los embarazos con el síndrome presentado en las pacientes.

Palabras claves: Síndrome de Down, síndrome de Turner, tipo de herencia, enfermedades genéticas, cariotipo, anomalías físicas, discapacidad intelectual.

ABSTRACT

Statistic research performed in the Catamayo's Ambulatory Attention Unit have shown the presence of kids affected with genetic syndromes as Down syndrome, with an incidence of 1/400, this data is especially high in this canton. At the same way, it was found the presence of other syndromes as McKusick Kaufman syndrome, congenital adrenal hyperplasia syndrome, Alagille syndrome, Crouzon syndrome, Pierre Robin's syndrome, Williams – Beure syndrome. This syndromes were found in lower proportion, since the prevalence of them are much lower in a world scale. Another group of kids who presented physical abnormalities were found, but without a genetic diagnostic that confirms or discard the presence of some genetic abnormalities.

A genetic diagnostic was also performed to two patients with turner syndrome and one patient with congenital adrenal hyperplasia to determinate their illness through several techniques as family three, clinical history, karyotype. There was certain correlation between mother's exposures to environmental factors during her pregnancy.

Key Words: Down syndrome, Turner Syndrome, heritage, genetic diseases, karyotype physical abnormalities, mental illness.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades genéticas son afecciones patológicas causadas por cambios en la estructura normal del genoma humano, dando como resultado una gran cantidad de fallas a la persona afectada. La forma de herencia que puede tener este tipo de enfermedades es de manera dominante o recesiva y autosómica o gonosómica.

Para la realización de dicho proyecto fue necesario acceder a la base de datos de la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo (UAA-C) para poder analizar la información de los pacientes que han sido ingresados para determinar el tipo de padecimiento genético y así tener una idea más clara de la realidad de la población de Catamayo.

Así mismo, se tomó en cuenta los conceptos de discapacidad intelectual, que es una parte esencial en este trabajo, ya que existe un número considerable de pacientes que lo presentan, teniendo unos un diagnóstico establecido por el cual causa dicha discapacidad intelectual, mientras que otro grupo de pacientes no poseen un diagnóstico como tal. Se consideró también el tipo de variación genética que existe y su forma de herencia.

Se estudió las técnicas de análisis cromosómico necesarias para la realización de los ensayos a los pacientes con anomalías genéticas de interés, para identificar y/o confirmar dicho padecimiento.

La ubicación y la ocupación de los pacientes estudiados fue necesaria identificarla para así tener una referencia al momento de emitir una posible explicación de los padecimientos genéticos existentes en Catamayo. La ocupación a la cual se dedicaban fue en su mayoría la agricultura, usando para esto tóxicos para el tratamiento de sus cultivos, siendo muchos de estos altamente peligrosos a las personas que los manejan, a esto sumado el hecho de que no tienen un adecuado entendimiento del peligro que representan y por tal manera una protección necesaria para el manejo de este tipo de tóxicos.

Los resultados obtenidos fueron analizados y comparados de acuerdo a cifras nacionales e internacionales de los síndromes genéticos encontrados, para así, intentar determinar, primero su posible causa, y después si los síndromes encontrados se muestran en mayor, menor o igual proporción de acuerdo a las cifras de referencia.

Al realizar este proyecto, se pudo evidenciar la falta de estudios completos sobre las enfermedades genéticas en Ecuador, ya que son muy escasos, por lo que la información fue limitada. Por lo que sería importante apoyar a futuros estudios que lleven la misma línea de investigación.

Se estableció el protocolo a seguir para el análisis genético en estos pacientes, que fue la siembra de linfocitos a partir de sangre periférica heparinizada, para luego realizar su respectiva cosecha y posterior tratamiento para ser analizadas en el microscopio óptico.

Así mismo, los datos encontrados en la base de datos de la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo (UAA-C) fueron segmentados de manera tal que nos muestre una división entre el número de hombres, mujeres, niños, tanto afectados como sanos para poder realizar una discusión y concluir la o las posibles causas del porqué se presentan estas enfermedades en este sector estudiado.

CAPITULO I
MARCO TEÓRICO

1.1. Discapacidad Intelectual.

La discapacidad intelectual consiste en la aceptación incompleta y demorada de habilidades cognitivas durante la etapa de desarrollo humano, que conllevará a un desarrollo deficiente de la persona afectada, dependiendo del grado de déficit. El estudio y determinación del origen del déficit intelectual a tempranas edades es lo más conveniente ya que conlleva a terapias médicas y de aprendizaje enfocadas directamente a la persona afectada para tratar de minimizar esta afección.

La discapacidad intelectual o déficit intelectual esta medido según el coeficiente intelectual (CI) de la persona afectada, es decir, se considera normal un CI=100, los resultados de las personas que se encuentren por debajo de un CI=70 se consideran con déficit intelectual. Se pueden distinguir 4 grados de déficit intelectual: leve CI =55-69, moderado CI =35-54, severo CI =20-34 y profundo <20 (Alliende, et al. 2008).

La aparición del déficit intelectual esta dado, ya sea, por factores genéticos, ambientales, infecciosos y perinatales, los estudios han demostrado que hasta el 40% de los casos de déficit intelectual pueden tener una base genética (Instituto roche. 2012).

Los estudios etiologías sobre déficit intelectual muestran que existen alteraciones cromosómicas, ya sean estructurales o numéricas, que además de causar el déficit intelectual, están estrechamente relacionadas con la falta de crecimiento, una gran cantidad de deformaciones físicas y faciales y daños en los sistemas vitales de la persona (Guitart-Feliubadaló, et al. 2006).

Un factor muy importante que interviene en la aparición de la discapacidad intelectual o déficit intelectual, son los factores genéticos, es decir, que de existir una anomalía en el material genético de un individuo, existe una probabilidad de que dicho individuo presente una alteración en el funcionamiento de su capacidad intelectual y su conducta adaptativa, lo que afectará sus destrezas conceptuales, sociales y de adecuación (Alliende et al., 2008)

1.2. Enfermedades Genéticas.

Las enfermedades genéticas o trastornos genéticos se define como condiciones patológicas causadas alteraciones del genoma, pudiendo ser tanto hereditario como no. La clasificación se encuentra detallada en la figura 1.

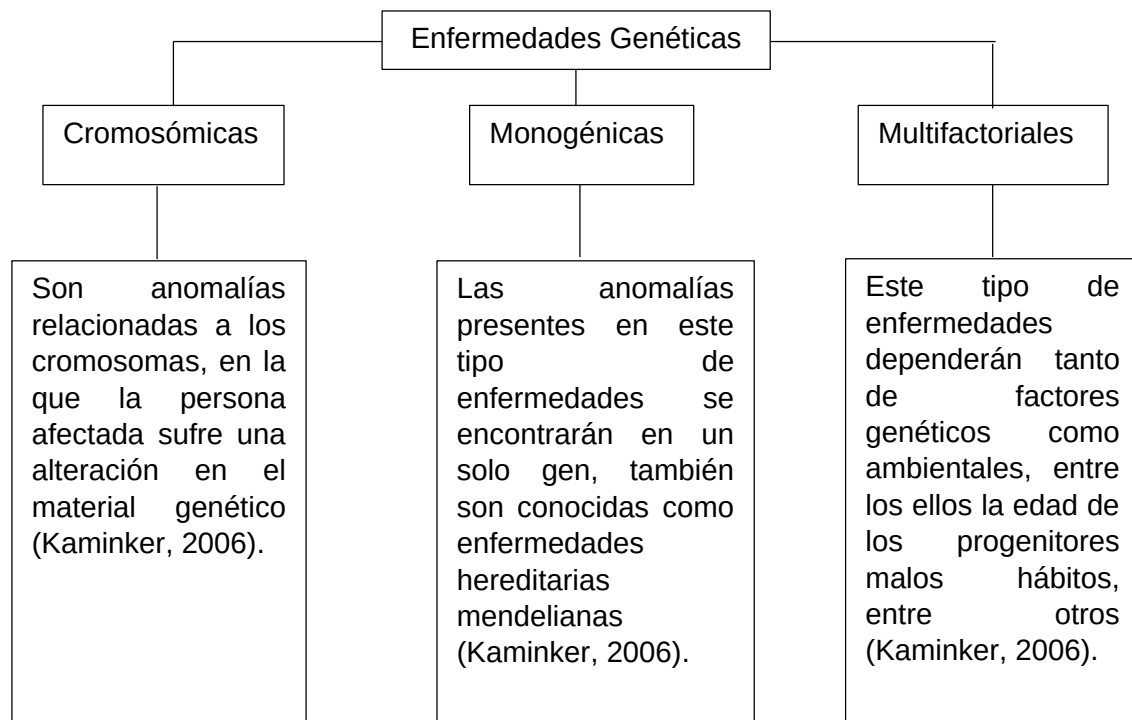


Figura 1. Clasificación de las enfermedades genéticas.

Fuente: Kaminker (2006)

Realizado por: El Autor

1.3. Aberraciones Cromosómicas.

Las aberraciones cromosómicas se definen como cambios del material hereditario, dándose como consecuencia de un reordenamiento de los cromosomas, existiendo así cromosomas anormales dentro del conjunto total de cromosomas del individuo.

Estas variaciones pueden estar presentes tanto como en el número de cromosomas como en la forma de los mismos, dando como resultado una modificación en el fenotipo del individuo.

Dentro de las aberraciones cromosómicas podemos distinguir dos tipos de mutaciones que se encuentran descritas en la Tabla 1.

Tabla 1.

Clasificación de las mutaciones.

Mutaciones Génicas	Mutaciones Cromosómicas
En las mutaciones de este tipo existen cambios a nivel molecular de los genes, afectando su estructura normal y su correcto funcionamiento (Rodríguez, 2003).	Las mutaciones cromosómicas son cambios que se dan en cuanto al número normal de los cromosomas de un individuo, pudiendo presentar tanto ganancia como pérdida de dicho número (Rodríguez, 2003).

Fuente: Rodríguez (2003)

Realizado por: El Autor

1.4. Tipos de variaciones génicas.

Dentro de las variaciones génicas se puede distinguir a su vez dos tipos de variaciones: las estructurales y las numéricas.

1.4.1. Variaciones génicas estructurales

Como su nombre lo indica, este tipo de variaciones implica un cambio en la estructura de uno o varios cromosomas, pudiendo llegar a ser extremadamente complejas. La clasificación de estos tipos de variaciones se detalla en la figura 2.

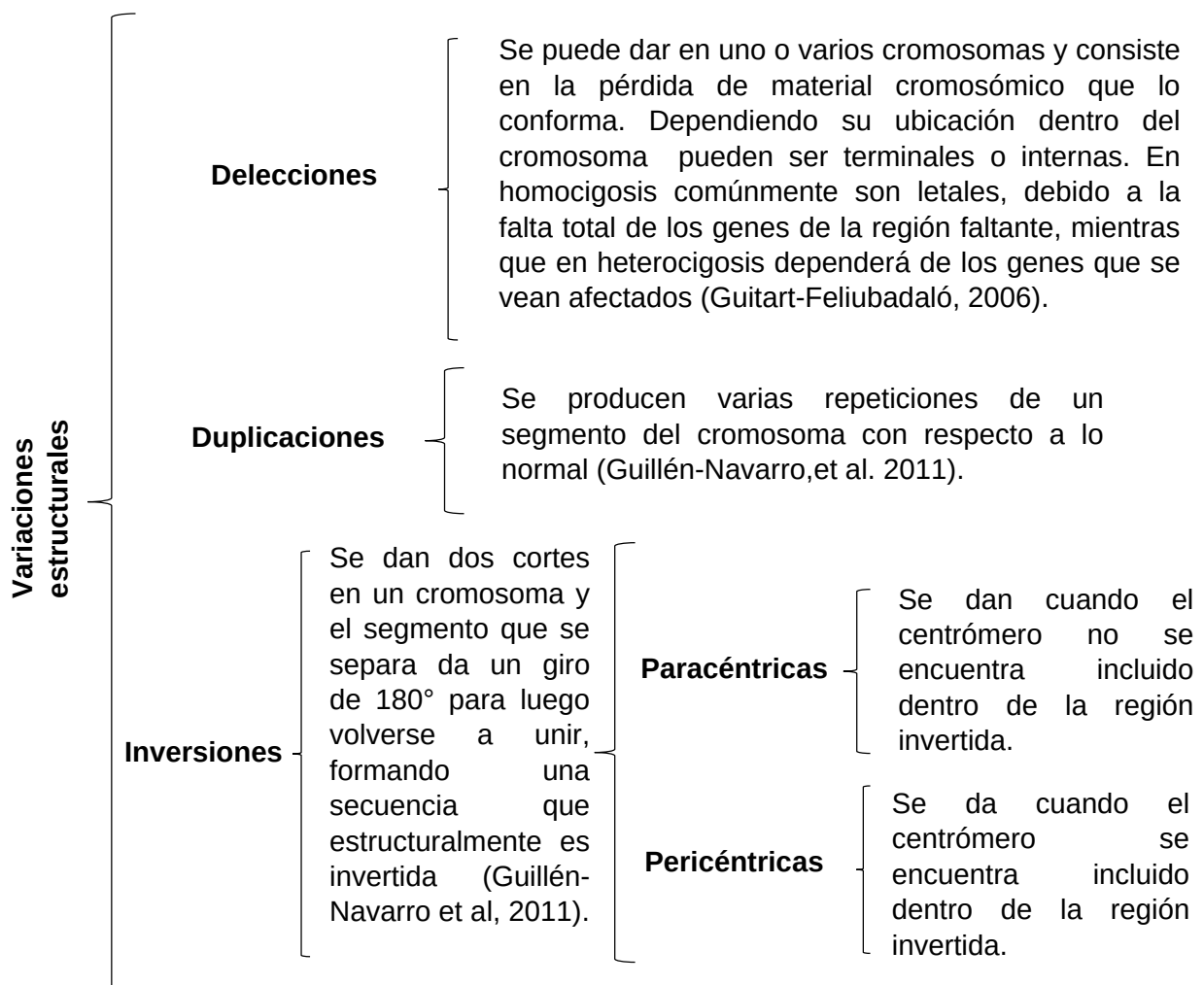


Figura 2. Tipos de variaciones genicas estrucutrales

Fuente: Guillén-Navarro et al, (2011); Guitart-Feliubadaló, 2006

Realizado por: El Autor

1.5. Translocaciones

Una translocación se produce cuando un segmento de un cromosoma se transfiere hacia otro cromosoma no homólogo (Carrera, 2006). La clasificación de los tipos de translocaciones se detalla en la figura 3.

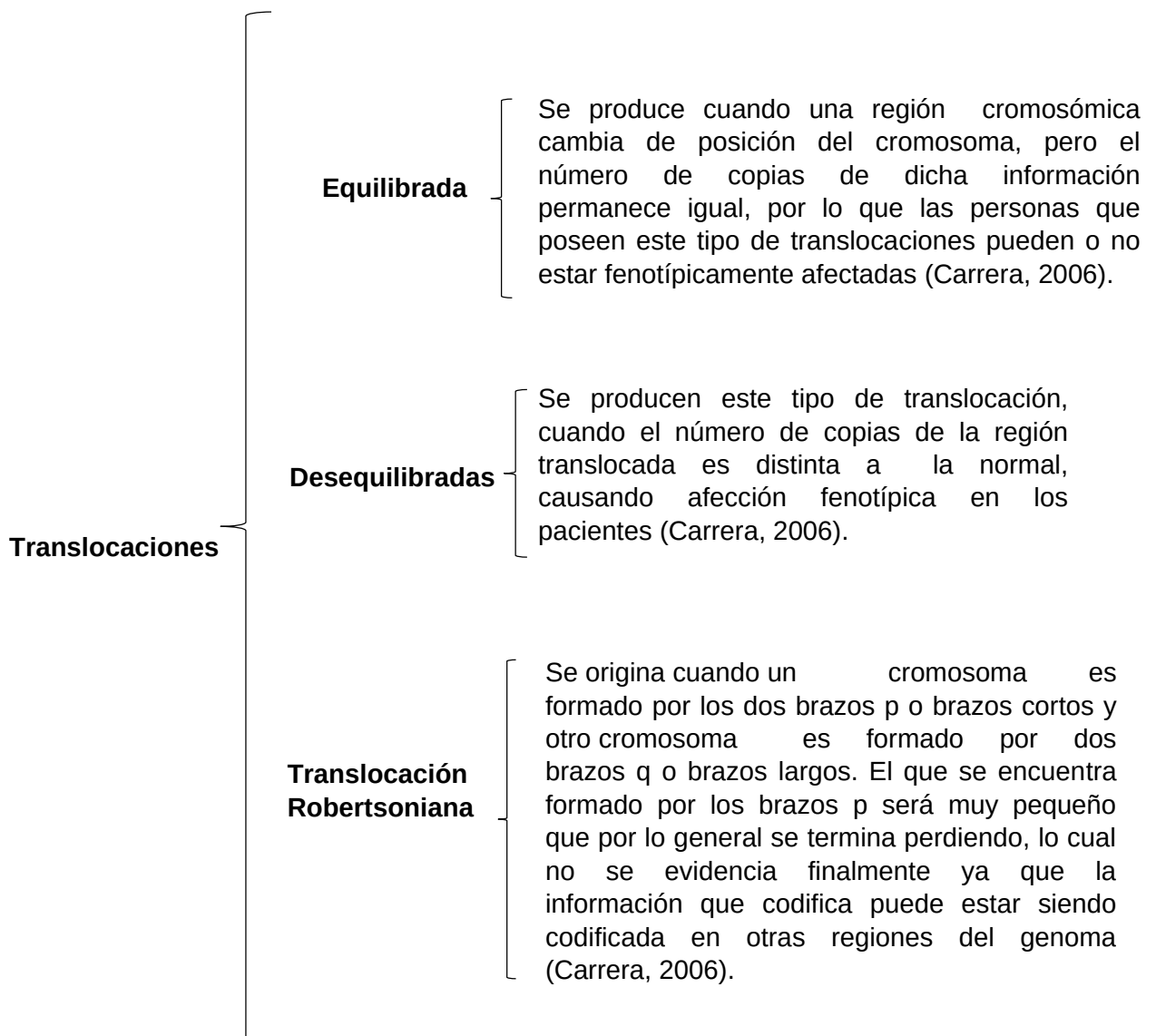


Figura 3. Tipos de translocaciones.

Fuente: Carrera (2006)

Realizado por: El autor

Las variaciones estructurales pueden presentarse tanto en cromosomas autosómicos o gonosómicos (Klug, et al. 2006).

1.6. Variaciones génicas estructurales autosómicas

Este tipo de variaciones hace referencia al cambio de la estructura de los cromosomas autosómicos, es decir todos los cromosomas que forman los pares desde el 1 al 22. Las variaciones más comunes se detallan en la figura 4.

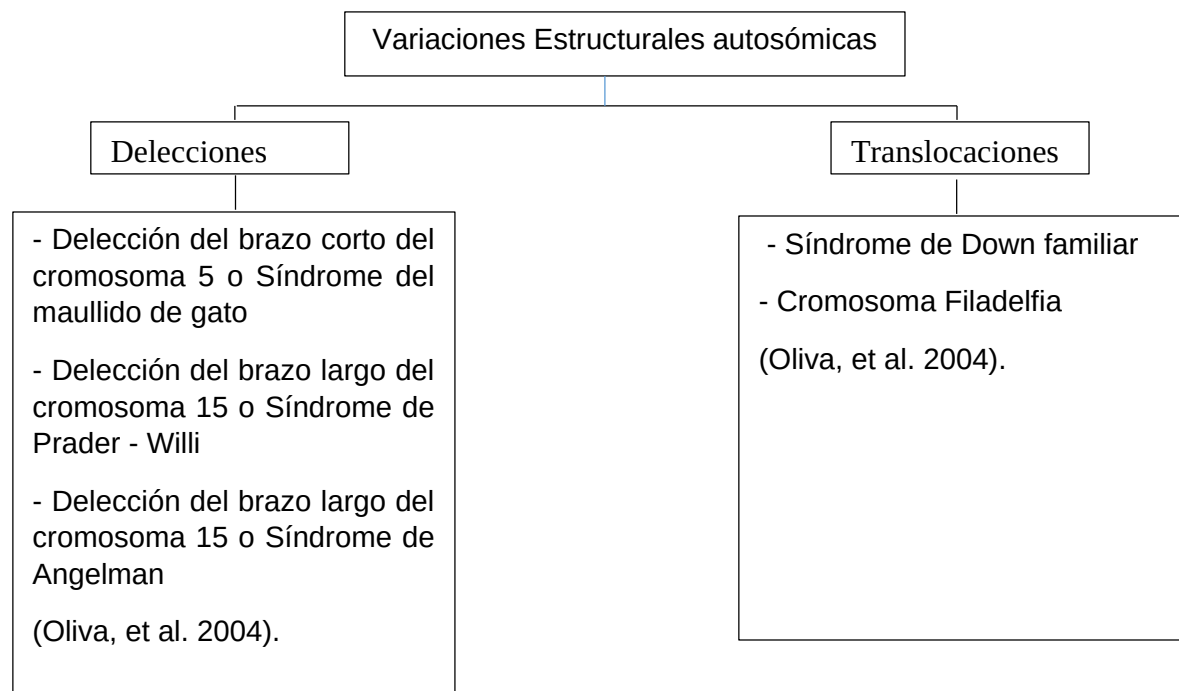


Figura 4. Variaciones Estructurales.

Fuente: Carrera (2006)

Realizado por: El autor

Cabe recalcar que pueden presentarse translocaciones, delecciones, duplicaciones e inversiones a pequeña escala y no presente variación en el fenotipo (Rodríguez-porras & Raventós-vorst, 2009).

1.7. Variaciones génicas estructurales gonosómicas

La figura 5 describe las variaciones estructurales gonosómicas.

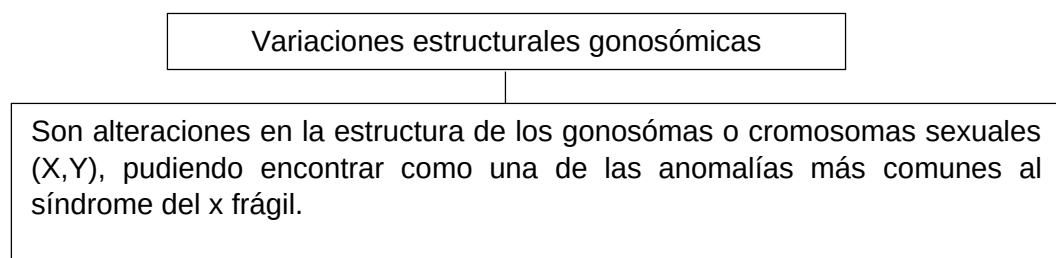


Figura 5. Variaciones estructurales gonosómicas.

Fuente: El autor

Realizado por: El autor

1.8. Variaciones cromosómicas numéricas

Las variaciones numéricas implican la pérdida y/o ganancia del número total de cromosomas, pudiéndose presentar de dos tipos, que se muestran en la figura 6.

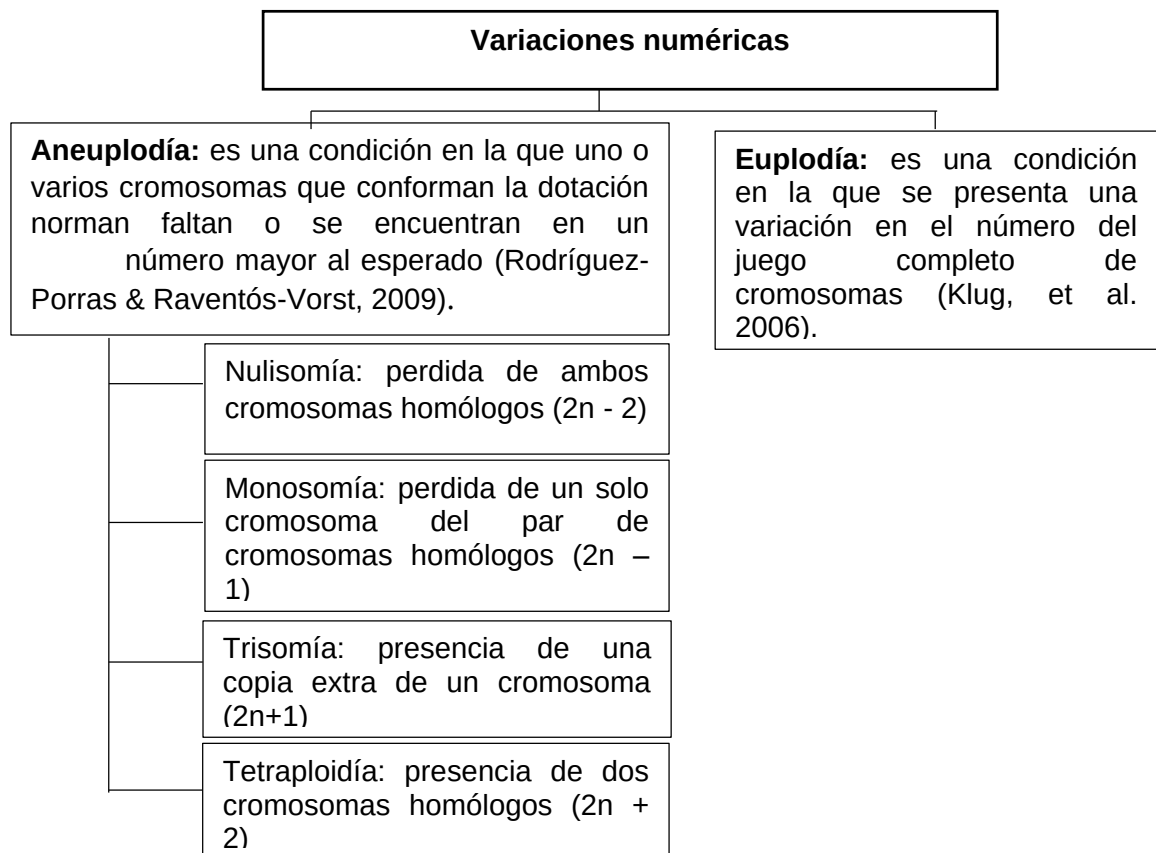


Figura 6. Variaciones numéricas.

Fuente: Rodríguez-Porras & Raventós-Vorst (2009); Klug, et al. (2006)

Realizado por: El autor

En ambos casos el número total de cromosomas en un organismo diploide se verá afectado, causando un efecto severo sobre la expresión fenotípica. Aparte de esto, cabe recalcar que estas variaciones pueden afectar a más de un par de cromosomas a la vez.

Las variaciones numéricas pueden presentarse tanto en cromosomas autosómicos o gonosómicos.

1.9. Variaciones cromosómicas numéricas autosómicas y gonosómicas

La clasificación de las variaciones cromosómicas numéricas, tanto autosómicas como gonosómicas se encuentra detallada en la figura 7.

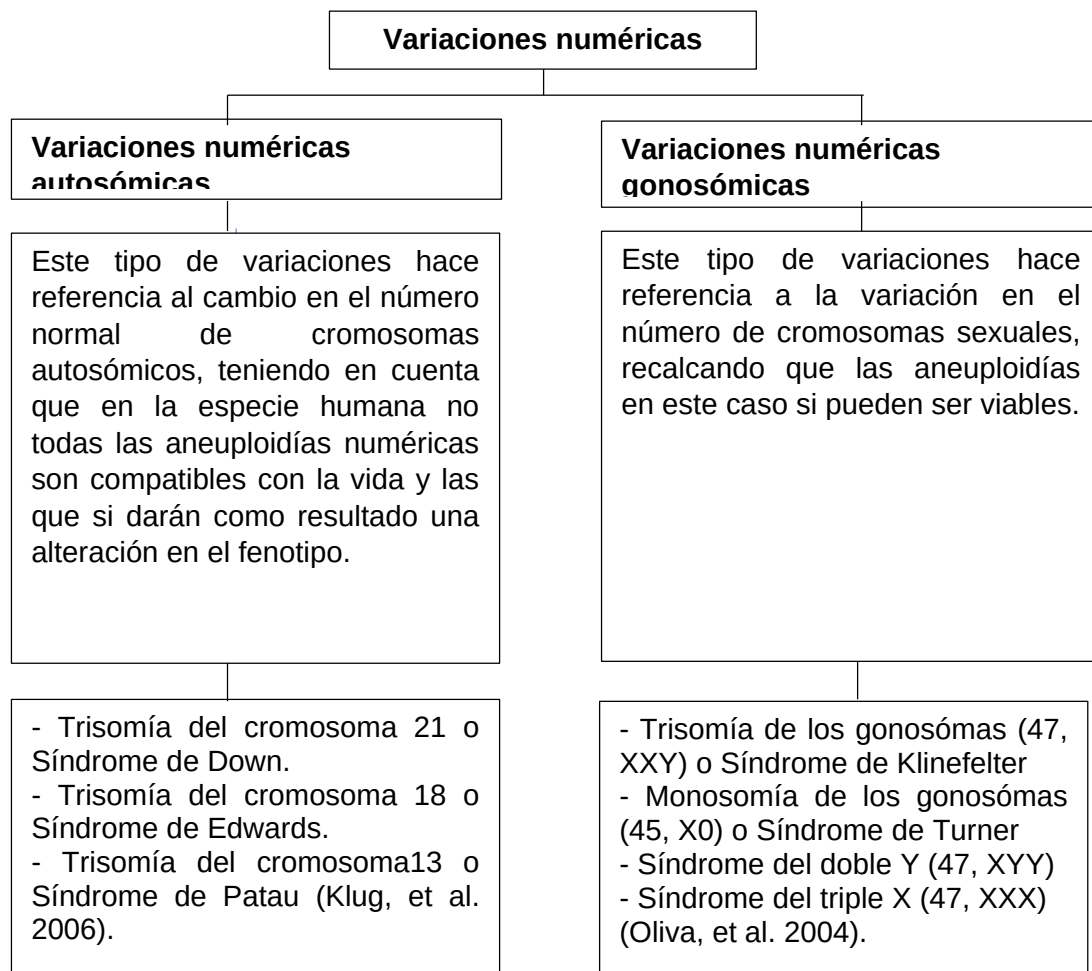


Figura 7. Variaciones numéricas autosómicas y gonosómicas.

Fuente: Klug, et al. (2006); Oliva, et al. (2004)

Realizado por: El autor

Así mismo todas estas anomalías relacionadas a los genes y cromosomas, pueden ser heredadas de una generación a otra, por lo que es necesario entender los conceptos acerca de cómo se puede heredar estas fallas, de un progenitor a su descendencia.

Uno de los casos más comunes dentro de las variaciones numéricas autosómicas es el síndrome de Down y dentro de las variaciones numéricas gonosómicas está el síndrome de Turner.

1.9.1. Síndrome de Down

El síndrome de Down es una cromosomopatía que provoca la primera causa de discapacidad intelectual en el ser humano, presentando una incidencia de 1/700 nacidos vivos a nivel mundial. Este síndrome lleva el nombre de su descubridor John Langdon Down, el cual lo descubrió en 1866, aunque las causas que lo producían no fueron descubiertas propiamente por él, sino por un investigador llamado Jérôme

Lejeune que descubrió en 1958 que el síndrome proviene de la falla en el par de cromosomas 21 (Gómez-Valencia, Rivera-Angles, Morales-Hernández, & Briceño-González, 2011).

La causa de este síndrome se debe a la aparición de material cromosómico extra del par 21 de cromosomas, pudiendo existir así la presencia de síndrome de Down por una trisomía libre, es decir que en todas las células se encontrará un cromosoma 21 extra, lo que representa un 95% de los casos de síndrome de Down. En la trisomía en mosaico existirá la presencia de células con dotación normal de cromosomas y células con dotación anormal, con el cromosoma 21 extra, esto representa del 2 – 4 % de los casos de síndrome de Down. El síndrome de Down por translocación robertsoniana se da cuando una copia del cromosoma 21 se adhiere a un cromosoma del grupo D, ya sean el cromosoma 13, 14 o 15 o a un cromosoma del grupo G, ya sea el 21 o 22, siendo la más común la translocación 14:21, este representa del 2 – 4% de los casos de síndrome de Down. La causa del apareamiento de esta información cromosómica extra está en una no disyunción meiótica de la madre en la meiosis I en un 75% de los casos. Se ha demostrado mediante pruebas de ADN que solo en el 5% de los casos, la copia extra del cromosoma 21 está dado por el padre (Kaminker P, 2008).

El síndrome de Down presenta características fenotípicas muy marcadas, tales como orejas redondas de implantación baja, paladar ojival, extremidades cortas, genitales hipotróficos, braquicefalia, hipotonía muscular, dermatoglifos atípicos, retraso en el crecimiento, discapacidad intelectual o déficit intelectual, aproximadamente un 50% de los pacientes con síndrome de Down presenta cardiopatías congénitas (Gaete, Mellado, & Hernández, 2012).

Existe una clara relación entre la aparición del síndrome de Down y la edad de la madre al momento de la concepción del individuo, mostrando así que a medida que la edad de la madre aumenta, la incidencia de la aparición del síndrome de Down aumenta significativamente, aun así no es el único factor de riesgo, la ausencia de folatos en la alimentación diaria en la población (M, Cruz, Giovanetti, & Cespedes, 2013).

1.9.2. Síndrome de Turner

El síndrome de Turner o también llamado síndrome de Ullrich-Turner lleva este nombre en mención a su descubridor, el endocrinólogo Henry Turner, quién realizó en 1938 una descripción de esta anomalía en 7 mujeres, pero no fue sino hasta 1959 que Henry Turner y un grupo de científicos lograron determinar la causa de este síndrome, usando para esto un cariotipo. De esta manera se pudo comprobar que el origen de este síndrome es la ausencia parcial o total de un cromosoma X.

El síndrome se expresa por algunas alteraciones, tanto fenotípicas como genotípicas. Esta monosomía X puede estar presente de manera completa, como en mosaico, lo que quiere decir que la ausencia de este cromosoma x no estará presente en todas las células del cuerpo. Se estima que su incidencia es de 1 cada 2500 a 3000 nacimientos vivos (Bonis, Casado, & Bouthelier, 2006).

Se estima que alrededor de un 50% de los casos presentarán un síndrome de Turner “clásico”, es decir una fórmula cromosómica de 45, X0. Un 30% de los casos se presentará en mosaico, es decir con una formula cromosómica 45, X0/45, XX. El 20% restante presentará una formula cromosómica 46, XX, pero el segundo cromosoma X

estará incompleto o alterado, ya sea presentándose en forma de isocromosoma, cromosoma en anillo o podrá existir deleciones dentro de dicho cromosoma (Bonis et al., 2006).

Las características fenotípicas más notorias del síndrome de Turner son estatura pequeña, cuello corto, proporción anormal del segmento superior/inferior, escoliosis, implantación baja del cabello, defectos cardiovasculares, defectos renales, defectos de audición, hipotiroidismo, al llegar a la pubertad presentarán infantilismo genital, amenorrea entre otras (Hernández & Guerrero, 2013).

Estas características estarán más acentuadas en las pacientes dependiendo de qué tipo de síndrome de Turner presenten, es decir, que las características serán mucho más notorias en el síndrome de Turner clásico.

En el síndrome de Turner en mosaico, puede llegar a ser muy complejo llegar a determinar la relación entre los rasgos fenotípicos y el síndrome, pero la corta estatura de la paciente puede ser un tema recurrente por el cual los padres de la persona afectada realizarán la consulta médica, en la pubertad igualmente se puede notar la presencia de este síndrome ya que la paciente no presentará señal alguna de cambios físicos propios de esta etapa, no presentará desarrollo de caracteres sexuales femeninos, tales como aparición de vello púbico, vello axilar, crecimiento de glándulas mamarias, menstruación (Marcela Menéndez, Karime Rumie, & Hernán García, 2011).

El tratamiento usual para las pacientes que sufren este síndrome es a base de hormona de crecimiento, para tratar de lograr una estatura adecuada, estrógenos, para intentar lograr una aparición y mantención de los caracteres sexuales secundarios, se realiza un tratamiento con calcio ya que la osteoporosis es un problema muy común dentro de estas pacientes (Román et al., 2002).

1.10. Tipos de herencia

Las anomalías genéticas se dividen también en dominantes y recesivas, es decir, la forma de cómo estas pueden ser heredadas a las nuevas generaciones.

1.10.1. Herencia autosómica dominante y recesiva

Los tipos de herencia, tanto autosómica dominante y recesiva se detallan en la figura 8.

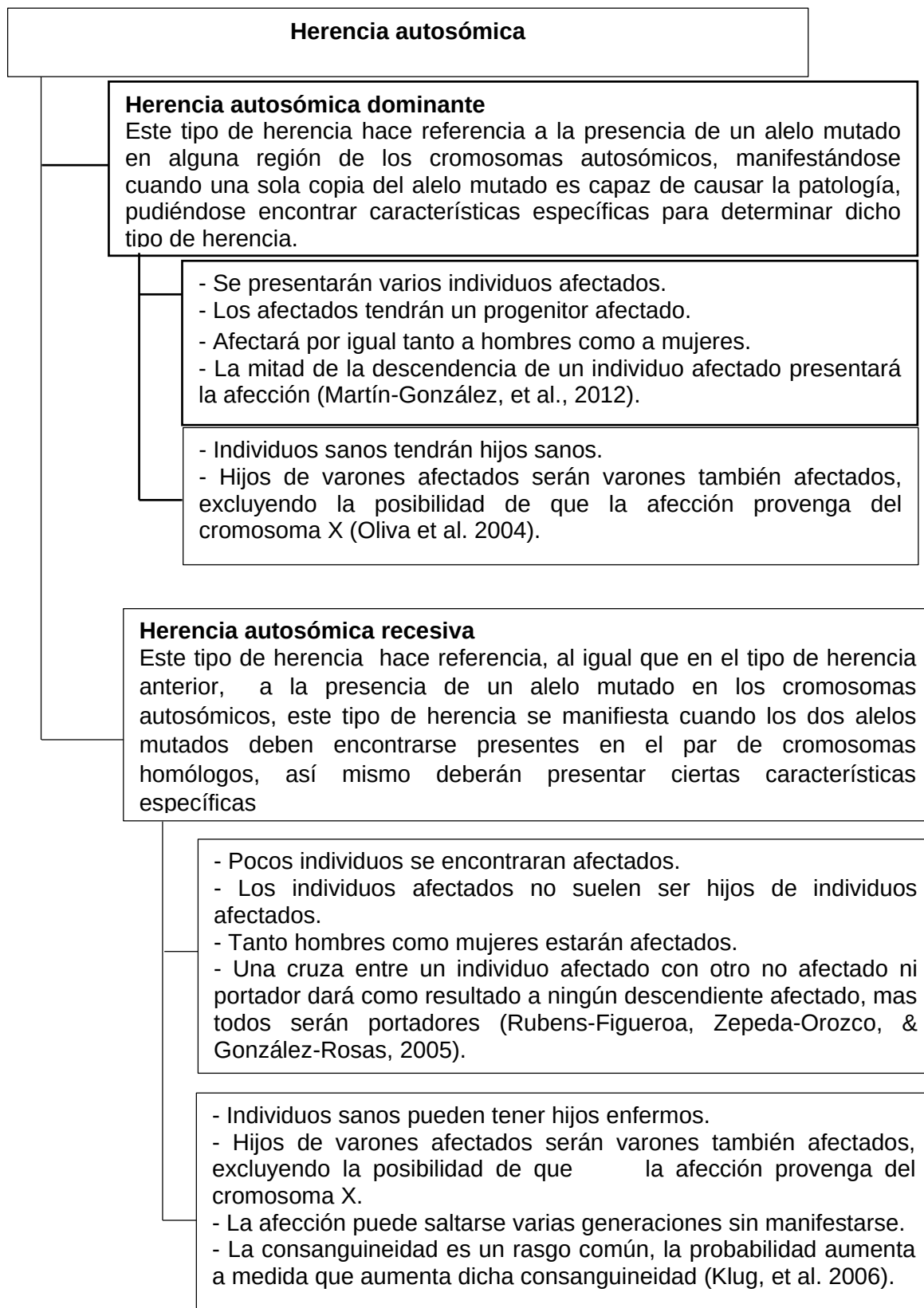


Figura 8. Tipos de herencia.

Fuente: Martín-Gonzalez, et al., (2012); Oliva, et al., (2014); Rubens-Figueroa, Zepeda-Orozco &González-Rosas (2005); Klug, et al. (2006)

Realizado por: El autor

Un síndrome a tratar dentro del tipo de herencia autosómico Recesivo es el síndrome de La hiperplasia suprarrenal congénita, el mismo que se detalla en las figuras 9-13.

Déficit de 21-hidroxilasa

Es la forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, presentándose en un 95% de los casos registrados, mostrando dos características fundamentales, la insuficiencia suprarrenal y el hiperandrogenismo. Los síntomas producidos por la falta de 21-OH puede ser muy variable, dependiendo de la intensidad del déficit enzimático que a su vez también dependerá del tipo de afección del CYP21 (Hayes, Pommier, & Montero, 2005).

Déficit de 21- hidroxilasa

Formas clásicas: la primera de este tipo es la forma clásica con pérdida salina, y la forma clásica virilizante.

Forma clásica con perdida salina

En este tipo de forma existe un déficit de cortisol y de aldosterona, produciendo así una pérdida salina en etapa neonatal, notándose en la segunda semana ya que los corticoides maternos suplen esta deficiencia y así la insuficiencia suprarrenal. Los síntomas son inespecíficos, tales como rechazo al alimento, deshidratación, vómito, diarrea, letargia, etc (Hayes et al., 2005).

Forma clásica virilizante simple

Se caracteriza por un déficit en la síntesis de cortisol y un exceso de la producción de andrógenos suprarrenales desde la época fetal. En las formas clásicas el aumento de andrógenos se da en la etapa fetal, dando así una serie de cambios anatómicos en los genitales externos (Hernández Gómez, Delgado, Pérez Alvarez, & Rodríguez, 2006).

Forma no clásica

En esta forma, existe un exceso de andrógenos, que darán cambios en los genitales de los niños en una etapa postnatal, ya que al momento del nacimiento sus genitales serán normales o en su defecto presentarán una ligera hipertrofia. Los síntomas más frecuentes van desde pubarquia prematura, piel grasa con acné, acelerada maduración ósea, y en niñas puede mostrar una hipertrofia del clítoris (Espinosa & Cabrera, 2010).

Figura 9. Déficit de 21 – hidroxilasa.

Fuente: Hayes., (2005); Hernández Gómez, Delgado, Pérez Alvarez, & Rodríguez (2006); Espinosa & Cabrera 2010)
Realizado por: El autor

Deficiencia de 11 β hidroxilasa

Esta es la segunda forma más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita, caracterizándose por el déficit de conversión de 11-desoxicortisol y 11-desoxicortisona en cortisol y cortisona respectivamente, pudiéndose encontrar dos formas:

Forma clásica: esta forma es muy similar a la forma 21-hidroxilasa, existiendo una acumulación de 11-desoxicorticosterona, sin presentar pérdida salina y sin tendencia a la hipertensión (Gebara et al., 2009).

Forma no clásica: su incidencia es muy rara, y es muy parecida a la 21-hidroxilasa (Gebara et al., 2009).

Figura 10. Déficit de 11 - β hidroxilasa.

Fuente: Gebara et al., (2009)

Realizado por: El autor

Deficiencia de 3 β - hidroxiesteroide deshidrogenasa

Esta forma es igualmente rara, se encontrará afectando a todos los esteroides tales como glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, tanto a nivel gonadal como suprarrenal (Valdez, Basain, & Bioti, 2014).

Forma clásica: La insuficiencia suprarrenal y la pérdida salina es muy severa en este tipo, presentando una masculinización inadecuada, debido al defecto de la síntesis de testosterona, lo que ocasiona un pseudohermafroditismo con presencia de micro pene e hipospadia. En las mujeres se presenta una virilización intra-útero moderada que se demostrara al nacer con hipertrofia del clítoris o una fusión labial posterior (Tosatti Júnior et al., 2005).

Forma no clásica: el cuadro de hiperandrogenismo presente en esta forma puede ser asemejado a las de las demás formas no clásicas presentes en la hiperplasia suprarrenal congénita (Tosatti Júnior et al., 2005).

Figura 11. Déficit de 3 β – hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Fuente: Tosatti Júnior et al., (2005)

Realizado por: El autor

Déficit de 17 alfa-hidroxisilasa

Este déficit se presenta de una manera infrecuente dentro de la hiperplasia suprarrenal congénita. Esta ausencia causa un exceso en los niveles de mineralocorticoides, lo que ocasiona hipertensión arterial, infantilismo genital ya que la presencia de andrógenos estará afectada. Su diagnóstico por lo general será en la adolescencia ya que en ese momento se notará una ausencia de pubertad e hipergonadismo hipergonadotrópico (Rosas-Navas et al., 2010).

Figura 12. Déficit de 17 alfa – hidroxisilasa.

Fuente: Rosas-Navas et al., (2010)

Realizado por: El autor

Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea: déficit de la proteína StAR

Este tipo está definido por la deficiencia de la proteína StAR (Steroidogenic Acute Regulatory Protein) o proteína reguladora aguda esteroideogénica, que cumple un papel primordial en el transporte de colesterol al interior de la mitocondria, produciendo un déficit grave en la producción de todos los esteroides presentes en la sección suprarrenal, como en la sección gonadal. Los niños afectados presentarán genitales femeninos, independientemente de su sexo genético (Baquedano et al., 2013).

Los pacientes con cariotipo 46, XY presentarán genitales externos femeninos sin presentar una pubertad espontánea, mientras que los pacientes 46, XX presentará una pubertad espontánea por la presencia de una esteroideogénesis parcialmente completa a nivel ovárico, dándose por una doble vía de transporte del colesterol a la mitocondria, ya sea por la proteína StAR y por otra proteína independiente (Baquedano et al., 2013).

Figura 13. Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea: déficit de la proteína StAR.

Fuente: Baquedano et al., (2013)

Realizado por: El autor

1.10.2. Herencia ligada al cromosoma x

La descripción de la herencia ligada al cromosoma x tanto dominante como recesiva se detalla en la figura 14.

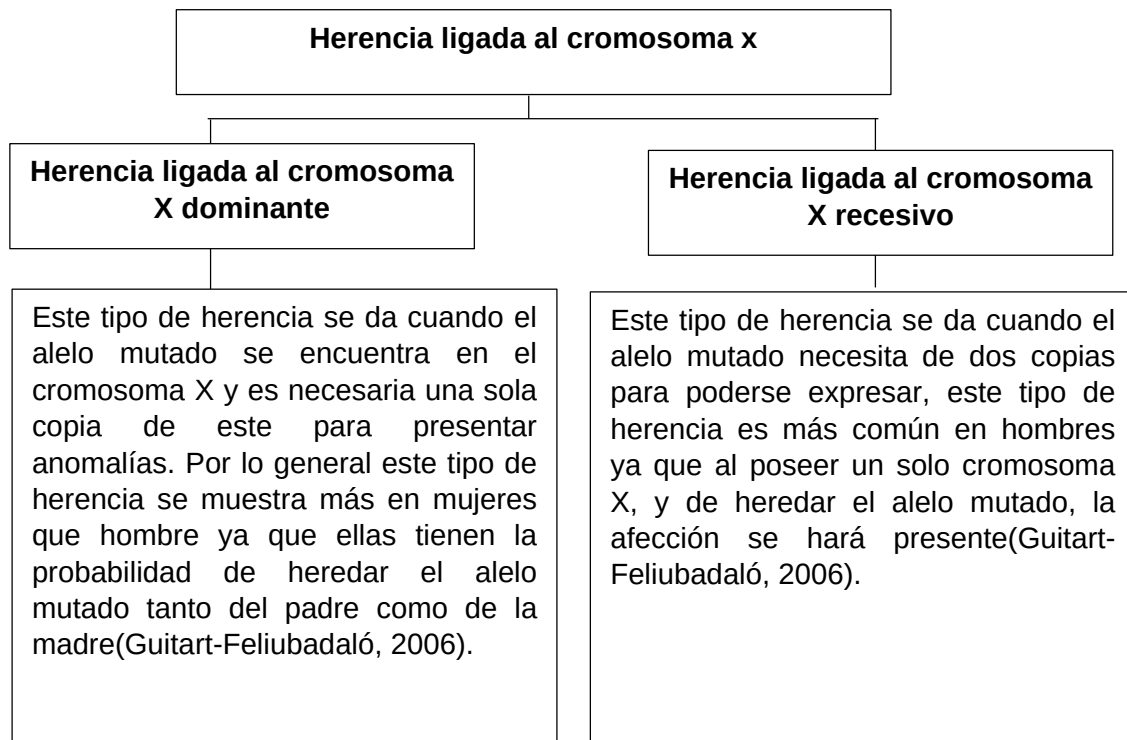


Figura 14. Herencia ligada al cromosoma x.

Fuente: Guitart-Feliubadaló (2006)

Realizado por: El autor

Para la identificación de los síndromes antes mencionados, es necesario realizar pruebas confirmatorias tales como un análisis cromosómico, que comprende la realización de un cariotipo humano.

Actualmente se ha vuelto indispensable el uso de ciertas técnicas para la determinación de anomalías cromosómicas con el fin de intentar dar solución al creciente número de enfermedades genéticas, es por eso que el uso del análisis de cariotipo y el bandeo citogenético se han vuelto muy común en nuestros tiempos (Corral, 2009).

1.11. Cariotipo

El cariotipo es el ordenamiento de los cromosomas existentes en una célula que se encuentra en metafase de acuerdo a su tamaño y morfología. El cariotipo será característico de cada especie, en la especie humana el cariotipo mostrará un total de 46 cromosomas distribuidos en 23 pares, los primeros 22 pares serán los cromosomas autosómicos y el par restante será el par sexual, par que estará encargado de determinar el sexo del nuevo individuo, XX para mujeres y XY en hombres (Morichon-Delvallez, 2006).

Un cariotipo será alineado siempre de forma esquemática de acuerdo al tamaño, forma y patrón de las bandas de los cromosomas. Los mismos que serán situados alineados por el centrómero y con el brazo largo siempre hacia abajo (Ramírez Garrido, Ulibarrena Estevez, Valverde Cuesta, Ramayo Barrio, & Camacho Carretero, 2012).

Gracias al estudio de cariotipo se pueden determinar numerosas anomalías numéricas y estructurales que serían imposibles de ver usando simplemente la genética mendeliana, ya que este presenta ciertas características constantes:

- Son estructuras constantes de las células.
- Todos los individuos de una especie tienen un número constante de cromosomas.
- Todas las células somáticas presentarán el mismo número de cromosomas, excepto las células germinales que presentarán la mitad de ellos.
- Los cromosomas de las células somáticas tendrán su par, llamado cromosoma homólogo, teniendo la misma morfología y codificando las mismas proteínas.
- Cada miembro del par de cromosomas homólogos viene de un progenitor.

Para la realización del cariotipo humano se siguió el protocolo detallado a continuación.

Dentro de cariotipo humano existen 7 grupos de cromosomas que serán ordenados según muestra la figura 15 y 16.

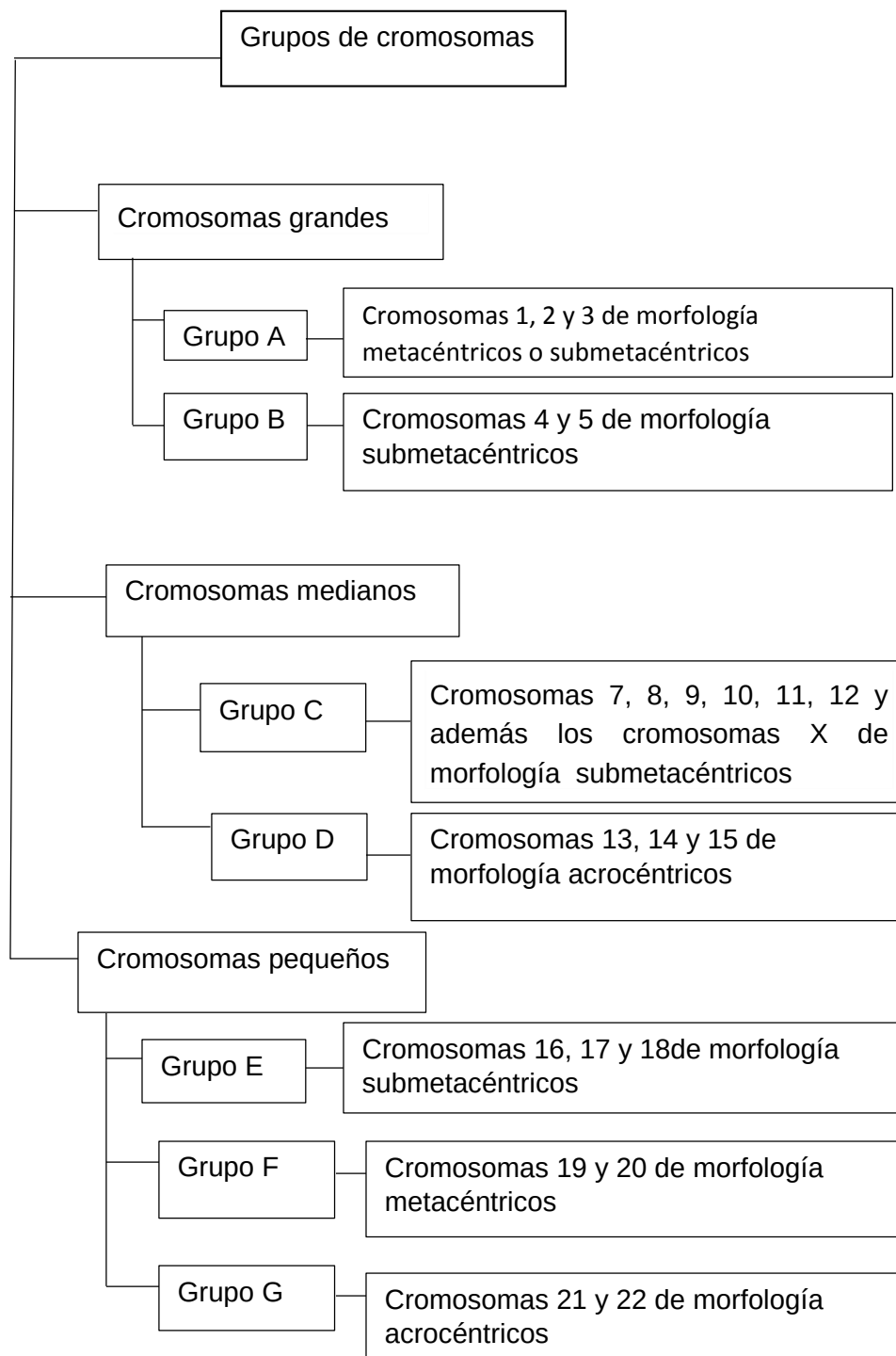


Figura 15. Clasificación de los cromosomas humanos.

Fuente: El autor

Realizado por: El autor

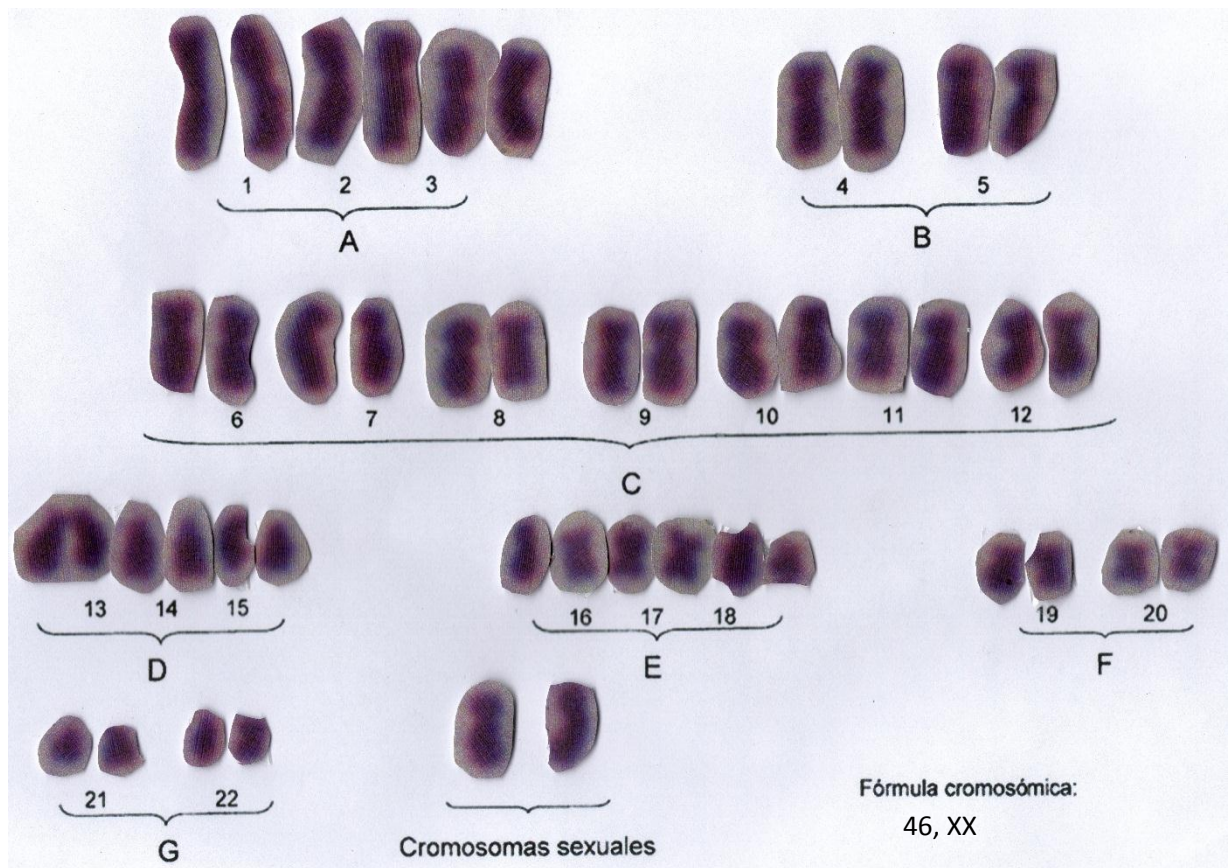


Figura 16. Representación gráfica de los grupos de cromosomas en un cariotipo femenino.

Fuente: El autor

Realizado por: El autor

1.12. Cantón Camayo

El cantón Catamayo, cuya cabecera cantonal es Catamayo, se encuentra ubicado en la provincia de Loja a 36 km, limitando al norte con la provincia de El Oro y el cantón Loja, al sur Son los cantones de Gonzanamá y Loja, al Este con el cantón Loja y al Oeste los cantones Chaguarpamba, Olmedo y Paltas. Su fecha de cantonización es el 18 de mayo de 1981.

El cantón Catamayo cuenta con 1 parroquia urbana, 4 parroquias rurales y 47 barrios. Si clima destaca por presentarse cálido-seco, subtropical, muy adecuado para la producción de recursos agropecuarios.

La altitud del cantón Catamayo es 1.270 metros sobre el nivel del mar, temperatura de 25°C, extensión total de 649 Km y una población total de 27000 habitantes de acuerdo a datos del GAD Catamayo. La principal actividad económica es la agricultura de productos de ciclo corto, produciendo caña de azúcar, yuca, camote, tomate, fréjol, maíz, maní, limones, naranja, lo que significa una fuente de ingresos notoria por la extensión del ingenio Monterrey. Otro sector importante se dedica a la ganadería y al comercio. Finalmente la industria se ha convertido en otra fuente importante de ingresos, citando a los tejares y la producción de ladrillos.

Por otro lado en la ciudad existe una alta incidencia de nacimientos con problemas genéticos, debido al uso de sustancias genotóxicas en la agricultura, así mismo como la presencia de la ceniza que se produce en la zafra de la caña al momento de ser quemada para facilitar su manejo y transporte, que podría ser un agente relacionado a los nacimientos con problemas congénitos (GAD Catamayo, 2014).

De acuerdo a (González, 2008), los tóxicos más usados en la agricultura en el cantón Catamayo se dan en función a su producción más habitual, la cual ha sido anteriormente detallada, usando así, plaguicidas, herbicidas y fungicidas.

1.13. Toxicos usados en la agricultura

1.13.1. Malatión

El malatión es un plaguicida órgano fosforado de amplio uso, su metabolito es el malaoxón. Su uso se ha extendido gracias a 4 razones fundamentales, toxicidad relativamente baja en mamíferos, reducida persistencia, amplio espectro y precios económicos. Aunque su efectividad es alta, el malatión no es un insecticida puro como tal, sino que dentro de su composición incluye trimetil fosfatos y el malaoxón, siendo muchas de las veces las variantes del malatión mucho más toxica que la propia molécula de la cual se originan (Fuentes-Matus, León, Díaz-González, Noa-Pérez, & Gutiérrez-Tolentino, 2010).

Aunque no existen estudios concluyentes en humanos, el malatión es considerado como un mutágeno potencial, ya que los ingredientes con los cuales está fabricado, tienen propiedades que alteran el ADN (Martínez-Valenzuela & Gómez-Arroyo, 2007).

1.13.2. DDT

El DDT o dicloro difenil tricloroetano, es un compuesto órgano clorado usado principalmente como insecticida, siendo incoloro, es muy soluble en las grasas y en disolventes orgánicos, aunque es prácticamente insoluble en agua. El DDT es usado principalmente como insecticida para el control de la malaria, fiebre amarilla, fiebre tifoidea, entre otras. Cuando el DDT es usado se difunde rápidamente en los alimentos como en animales, teniendo la propiedad de acumularse en los tejidos adiposos, para luego ingresar en la red trófica y acumularse, provocando en un principio una intoxicación y una muerte masiva de los organismos que estuvieron en contacto con pesticida (Perspectives, 2010).

Su mal uso y su uso indiscriminado han dado lugar a que los organismos mutantes que han sobrevivido, necesiten dosis constantes más altas para ser eliminados, conllevando a un problema mayor para el medio ambiente y los seres vivos en general (Varona et al., 2009).

La exposición a químicos tóxicos son un gran factor de riesgo para la aparición de malformaciones en nuevos nacimientos, ya que estos tienen la capacidad de causar daños en el ADN, por lo que el efecto genotóxico más evidente será la discapacidad intelectual (Martínez-Valenzuela & Gómez-Arroyo, 2007).

1.13.3. Karate Zeon

El Karate Zeon es un insecticida de amplio espectro, pero utilizado principalmente para insectos picadores, chupadores y masticadores. Posee un efecto por ingestión, y así mismo un efecto de repelencia. Dentro de los ensayos, no muestra efecto mutagénico, teratogénico ni carcinogénico (González, 2008).

1.13.4. Curacrón

El Curacrón es un insecticida de amplio espectro hacia insectos cortadores, chupadores, minadores, raspadores y comedores de follaje, teniendo un color amarillo pálido, siendo muy soluble en disolventes orgánicos y teniendo una acción por contacto e ingestión. Es usado principalmente en cultivos de tomate, yuca, maíz, algodón. Es parte de los organofosforados, es un toxico muy peligroso para los peces, crustáceos, insectos y zooplancton. Los efectos para el ser humano de teratogenicidad, carcinogenicidad y genotoxicidad no están disponibles, pero eso no quiere decir que es un producto seguro para su uso, existe una probabilidad de que efectos adversos se presenten a diferentes niveles (Gervilla Caño, Otal Bareche, Torres Justribó, & Durán Rabés, 2007).

1.13.5. Monitor

El monitor es un insecticida cuyo ingrediente activo es el metamidofos, perteneciente al grupo de los organofosforados, teniendo acción sistémica y de contacto sobre insectos masticadores y chupadores. Se lo utiliza principalmente en cultivos de ajo, cebolla, fréjol, tomate, maíz, papa, entre otros. Presenta un riesgo para muy toxico para microcrustaceos, aves y abejas. Se ha descrito como no mutagénicos para el ser humano, pero los efectos a largo plazo por una exposición prolongada aún no han sido descritos (González, 2008).

1.13.6. Furadan

Es un insecticida de acción sistémica, cuyo ingrediente activo es el carbofurano, perteneciente al grupo de los carbamatos. Tiene acción sobre insectos que atacan a los cultivos de papa, maíz, soja, entre otros. Es altamente toxico para los animales y humanos, al punto que una muy pequeña cantidad puede ser letal para los humanos, de la misma manera puede presentar actividad mutagénico y causar daño al sistema reproductor (González, 2008).

1.13.7. Azufre

El azufre es usado dentro de la agricultura como fungicida e insecticida, actuando por contacto, teniendo una toxicidad relativamente baja para el ser humano y el medio ambiente, ya que ha sido clasificado como toxico de clase III, es decir ligeramente tóxicos según la OMS. Se usa en cultivos de naranja, limón, algodón, fréjol, entre otros.

1.13.8 Lorsban

El lorsban tiene como ingrediente activo al clorpirifos, perteneciente a los organofosforados, se lo utiliza en cultivos de algodón, maíz, sorgo, cebolla, café papa, tomate, banano, entre otros. Ha sido clasificado como toxico clase III, es decir ligeramente tóxico. El potencial mutagénicos del lorsban es negativo en su gran mayoría de ensayos, mostrando simplemente casos aislado positivos, por lo que se llega a la conclusión que su potencial mutagénicos es mínimo (González, 2008).

1.13.9 Matador

El matador es un insecticida que tiene como ingrediente activo al metomilo, usado para cultivos de papa, algodón, alfalfa, tomate, fréjol, soja, sandía, melón, calabaza, entre otros. Su toxicidad es alta y se debe tener mucho cuidado al manipular este insecticida, aunque se ha demostrado que a la dosis especificada por el fabricante, este toxico no es mutagénicos, teratogénico o carcinogénico, a dosis superiores o a una prolongada exposición, no se han registrado datos (Lantieri et al., 2009).

1.13.10 Cuprofix

El Cuprofix es un fungicida que tiene como ingrediente activo al mancozeb + sulfato de cobre, actuando por contacto, se lo usa en cultivos de tomate, papa, cebolla, fréjol, melón, café, entre otros. Igualmente, a dosis recomendadas, el Cuprofix no es mutagénicos, pero a mayores dosis o a una prolongada exposición, lo datos no han sido detallados, por lo que se debe manejar con precaución (Lantieri et al., 2009).

1.13.11 Evisect

Es un insecticida que actúa por contacto e ingestión, ha sido catalogado como toxico nivel III, es decir ligeramente toxico, usado principalmente para cultivos de papa (Lantieri et al., 2009).

1.13.12 Actara

Es un insecticida que actúa a nivel del sistema nervioso central de los insectos. Es muy peligroso para organismos acuáticos, y presenta efectos tóxicos duraderos. El potencial mutagénico es mínimo, aunque en los ensayos se encontró tumores en el hígado de ratones, su potencial carcinogénico no es relevante (Gervilla Caño, Otaí Bareche, Torres Justribó, & Durán Rabés, 2007).

1.13.13 Ridomil

El ridomil es un fungicida que tiene como ingrediente activo al mefenoxam, actuando así de manera sistémica. Se lo usa en cultivos de cítricos, manzanas, peras, fresas y pimientos. No se describen efectos carcinogénicos, mutagénicos o teratogénicos en animales de experimentación (Gervilla Caño, Otaí Bareche, Torres Justribó, & Durán Rabés, 2007).

CAPITULO II
FIN DE PROYECTO

2.1 Objetivo general del proyecto

Determinar la prevalencia de enfermedades genéticas en niños atendidos en el dispensario médico de Catamayo en el periodo 2013 – 2014

2.2 Objetivos específicos del proyecto

Establecer las patologías genéticas de los niños atendidos en el dispensario médico de Catamayo en el periodo 2013 – 2014.

Realizar un levantamiento de datos para determinar la presencia de enfermedades genéticas en niños atendidos en el dispensario médico de Catamayo en el periodo 2013 – 2014.

Comparar la incidencia de enfermedades genéticas en niños atendidos en el dispensario médico de Catamayo en el periodo 2013 – 2014 con la población existente.

Realizar estudios de citogenética clásica en al menos 4 pacientes con enfermedades relacionadas con alteraciones cromosómicas

CAPITULO III
MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Obtención de datos.

Los datos de esta investigación fueron obtenidos en la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo (UAA-C) para lo que fue necesario la autorización por parte de la directora de la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo (UAA-C) para hacer uso de la base de datos de dicho establecimiento.

3.2. Clasificación de datos.

Una vez obtenida la autorización para acceder a la base de datos, se procedió a realizar una categorización de estos datos de acuerdo a su condición de edad, sexo y anomalías genéticas para luego ser representadas gráficamente usando la herramienta de inserción de gráficos de Microsoft Excel 2013.

En primera instancia se obtuvo el número total de pacientes ingresados en el sistema de atención de la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo y fueron categorizados de acuerdo al sexo.

En el siguiente paso se categorizó a los pacientes por edad, diferenciándolos entre niños y adultos, tomando en cuenta la referencia de las Naciones Unidas en la cual expresa que se considera niño a las personas hasta la edad de 14 años (CINU, 2015).

En esta categorización se separó a los niños de los adultos y se los clasificó por sexo, es decir se contabilizó el número total de niños y el número total de niñas atendidos en la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo.

Luego se clasificó a los niños según su afección, separándolos en niños y niñas afectados con síndromes genéticos y niños y niñas que no presentan síndromes genéticos

Por último se realizó una categorización de dichos niños afectados con anomalías genéticas separándolos por síndromes.

Basándonos en los datos de los niños que presentan síndromes genéticos se ha considerado pertinente realizar pruebas confirmatorias de detección de estas afecciones. Las pruebas usadas han sido las de cariotipo humano, las cuales se detallan a continuación.

Adicionalmente se añadió el caso de 3 pacientes del sector con anomalías genéticas, para lo que se realizó igualmente las pruebas antes mencionadas.

3.3. Historia clínica y árbol genealógico.

La historia clínica es un documento médico que es de gran ayuda al momento de intentar diagnosticar una enfermedad genética ya que se recoge información clínica necesaria.

El árbol genealógico es una representación gráfica de varias generaciones con el fin de indagar más a fondo sobre posibles síntomas o padecimientos de los antecesores de la persona a ser diagnosticada. Esta representación gráfica facilita la identificación de síndromes genéticos y el establecimiento de diagnóstico presintomáticos, así como un mejor cálculo de riesgo de patrones de herencia de la enfermedad

Un aspecto necesario a tener en cuenta es la actualización continua del árbol genealógico dado a que nuevos eventos pueden suscitarse dentro de la historia familiar, cambiando drásticamente los resultados a obtener, por eso es altamente recomendable la actualización continua del árbol genealógico, y de ser posible hacerlo usando informes clínicos (Warman et al., 2011).

Para los casos clínicos a presentar, se realizó un seguimiento a la familia de los pacientes para encontrar hechos médicos que nos ayuden a la interpretación de los resultados obtenidos con las demás pruebas realizadas.

3.4. Cariotipo humano.

Para la realización de la prueba de cariotipo humano se siguió el protocolo que se detalla a continuación.

3.4.1. Siembra de linfocitos.

A continuación se siguió con el protocolo de siembra de linfocitos que consistió en Colocar en un tubo Corning 4 ml de medio base de cultivo RPMI-1640 (GIBCO) y suplementarlo con 10% de suero fetal bovino (GIBCO), 1% de L-glutamina (2 mM) (GIBCO), 50 ul de fitohematoglutina (GIBCO), 1% de antibiótico – antimicótico (100 unidades/ml de Penicilina G, 100 µg/ml Estreptomicina y 25 µg de Amphotericina B) (GIBCO). A continuación de esto se agregó 500 ul de suero del paciente y 500 ul de sangre del mismo y se incubó por 72 horas a 37°C en una atmosfera húmeda, con el 5% de CO₂. De 4 a 6 horas antes de la cosecha se agregó 80 ul de colcemida (GIBCO).

3.4.2. Cosecha de linfocitos.

Para la realización de la cosecha de linfocitos se centrifugó el cultivo obtenido por 10 minutos a 1500 r.p.m, a continuación, se eliminó el sobrenadante y el pellet formado en el fondo del tubo Corning se separó y se reconstituyó con 5 ml de KCL al 0.7% previamente calentado a 37°C por 20 min.

Los tubos Corning con el cultivo, fueron centrifugados nuevamente por 10 minutos a 1500 r.p.m y se eliminó el sobrenadante, se procedió a separar el pellet y se reconstituyó con fijador de Carnoy frio, agregando el primer ml gota a gota por las paredes del recipiente, el resto del fijador de Carnoy (4 ml restantes) fue agregado directamente.

El cultivo nuevamente fue centrifugado por 10 minutos a 1500 r.p.m y se eliminó el sobrenadante, se separó el pellet y se reconstituyo con 5 ml de fijador de Carnoy. Este proceso fue repetido nuevamente

Por último se centrifugó por 10 minutos a 1500 r.p.m y se eliminó alrededor de 4.5 ml del sobrenadante y se procedió a realizar las placas para el proceso de tinción con Giemsa y análisis al microscopio.

3.4.3. Preparación de placas para cariotipo humano.

Para preparar las placas se lavó los porta-objetos con agua y jabón y se las dejó secar, como siguiente paso se las sumergió en un coplin con metanol al 70 % por 2

horas. Al cabo de este tiempo se retiraron los porta-objetos del metanol, se dejaron secar y se dejó caer 10 gotas del cultivo en el centro de la placa.

3.4.4. Tinción con Giemsa.

Las placas antes mencionadas fueron teñidas con tinción de Giemsa por 13 minutos, y luego observadas al microscopio óptico con lentes de 40x y 100x con aceite de inmersión para el último lente.

CAPITULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Resultados y discusiones.

Los resultados que se muestran a continuación fueron obtenidos de la base de datos de la Unidad de Atención Ambulatoria de Catamayo (UAA-C) y representados de manera gráfica.

Primeramente se identificó el número total de pacientes ingresados en el sistema de la UAA-C, presentando un valor total de 7976 pacientes, divididos en varones y mujeres, dando un total de 4442 pacientes varones, que equivale al 56%, mientras que se apreció un total de 3534 pacientes mujeres, que representan al 44%, los mismos que se detallan en la figura 17.

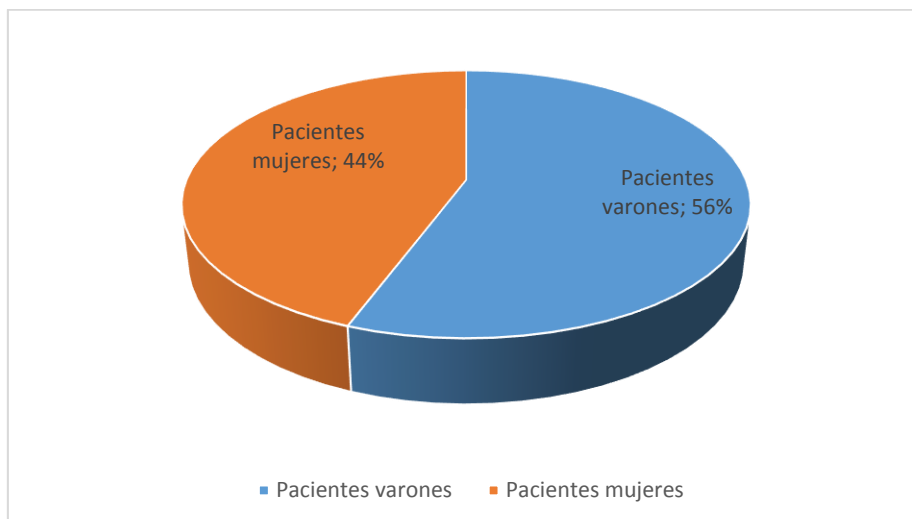


Figura 17. Número total de pacientes ingresados en la UAA-C hasta el periodo 2013-2014, diferenciados entre hombres y mujeres.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Luego se realizó una categorización entre adultos y niños, mostrando un valor total de 5434 pacientes adultos ingresados en el periodo 2013 - 2014, lo que representa un 68%, mientras que el número de pacientes niños (hasta 14 años) fue de 2542, representando el 32%, como se detalla en figura 18.

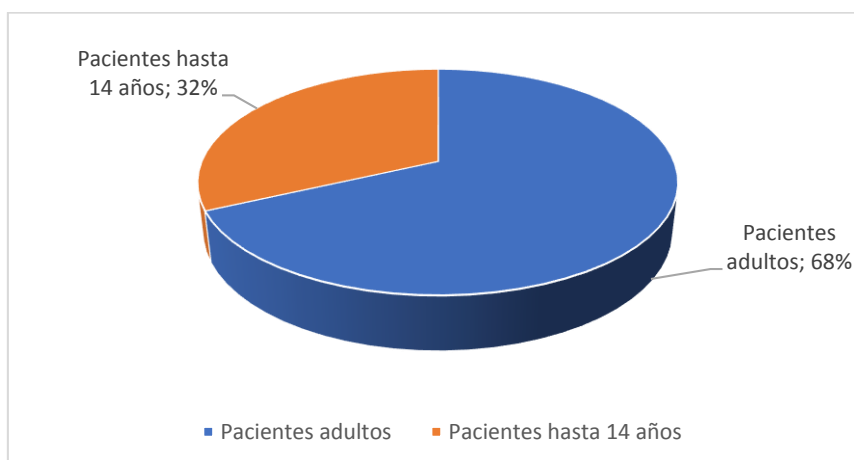


Figura 18. Total de niños y adultos ingresados en la UAA-C hasta el período 2013-2014.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Basándonos en el número total de niños y niñas registrados en el sistema, se procedió a categorizarlos según su sexo, encontrando así un total de 1298 niños ingresados en el sistema en el periodo 2013 - 2014, lo que equivale al 51%. Igualmente se encontró un total de 1244 niñas ingresadas en el sistema en el periodo 2013 - 2014, que equivale al 49% del número total, los valores antes mencionados se encuentran detallados en la figura 19.

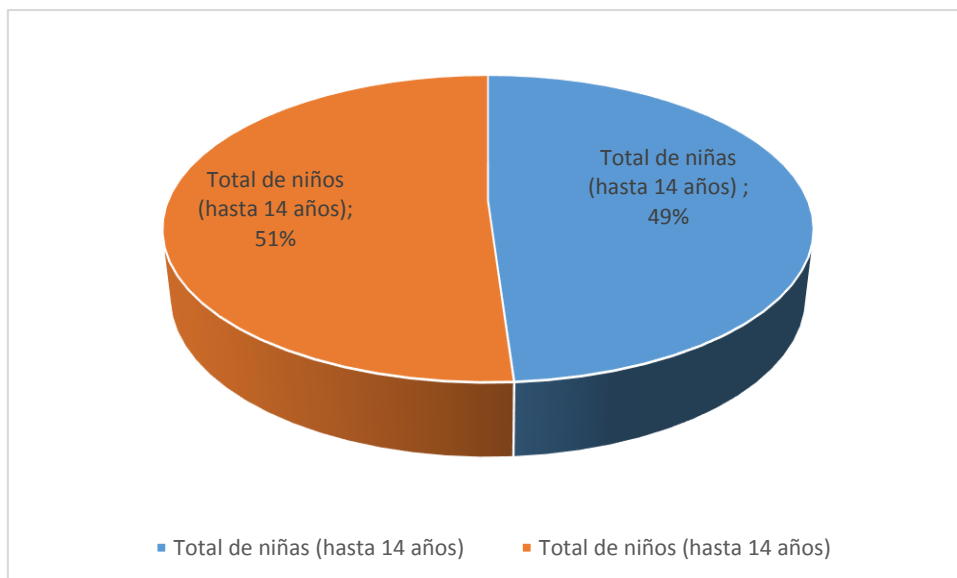


Figura 19. Total de niños y niñas ingresados en la UAA-C hasta el período 2013-2014.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Se estima la existencia de entre 7000 a 8000 enfermedades genéticas presentes en la población del planeta, así mismo existe una estimación de que alrededor de 500 millones de personas a nivel mundial padecen alguna de estas enfermedades, lo que representa casi el 8 %. Estas enfermedades siguen algunos patrones comunes, tales como un diagnóstico tardío o en su defecto la falta del mismo, la gravedad de la enfermedad, el carácter incapacitante y la ausencia de un tratamiento efectivo, a todo esto sumado la falta de conocimiento por parte de la sociedad en general (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2008).

En el Ecuador hasta el año 2010 se determinó un total de 293743 personas con algún tipo de enfermedad discapacitante, siendo en su gran mayoría de origen genético, lo que corresponde a una prevalencia de 20,3 por cada 1000 habitantes. Del total de individuos afectados con algún tipo de discapacidad, un 24% presenta una discapacidad intelectual (Paz y Miño & López-Cortés, 2014).

En los pacientes estudiados se realizó la caracterización tomando en cuenta el parámetro de anomalías genéticas, mostrando un valor de 19 personas con anomalías genéticas en el periodo 2013 - 2014, lo que representa al 1% del valor total. Así mismo se observó un valor de 2593 personas que no presentaban anomalías genéticas en el periodo 2013 – 2014, lo que equivale al 99% del valor total de casos estudiados.

La figura 20 detalla el número de pacientes sanos y afectados con anomalías genéticas.

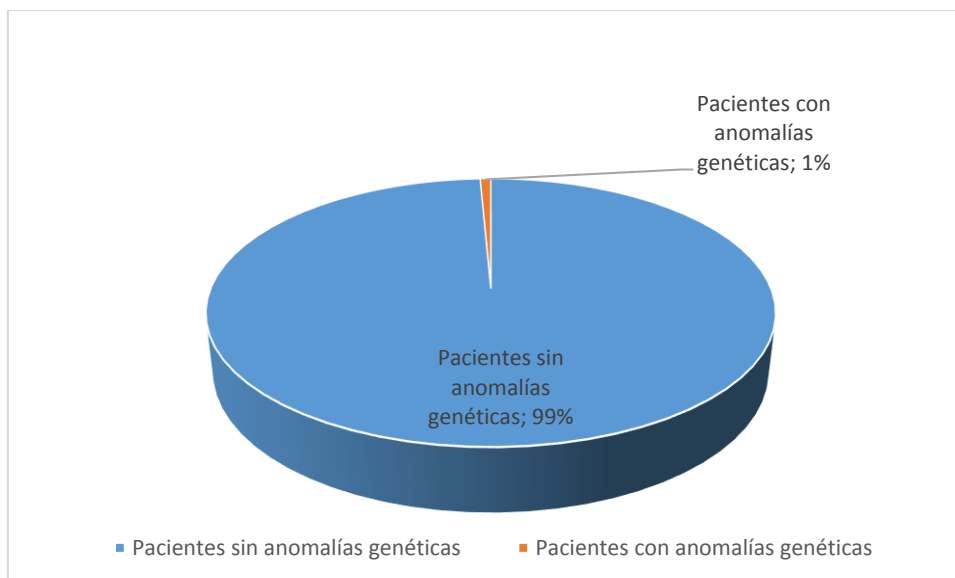


Figura 20. Pacientes con y sin anomalías genéticas hasta el período 2013-2014.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Tomando los datos anteriores se categorizó a todas las personas con síndromes genéticos, dividiéndolos en 3 categorías. De todos los casos estudiados en el periodo 2013 - 2014, 9 personas presentan síndrome de Down, lo que equivale al 47% de los casos estudiados. Otras 6 personas mostraron otro tipo de síndromes lo que equivale al 32%. Y por último se encontraron 4 casos de personas con síndromes desconocidos, lo que equivale al 21% de todos los casos estudiados, los datos son detallados en la figura 21.

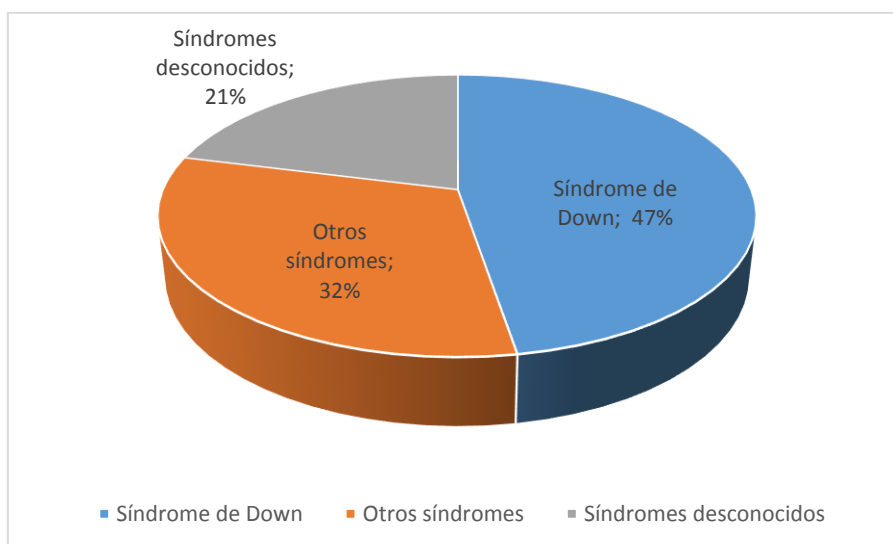


Figura 21. Casos de síndromes genéticos hasta el período 2013-2014.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Los pacientes con síndromes desconocidos, otros síndromes y síndrome de Down presentes en la población analizada durante el periodo 2013 – 2014 son detallados a continuación en las tablas 2, 3 y 4 respectivamente.

En el primer grupo de pacientes estudiados, se han detectado 4 pacientes atendidos en la UAA-C con posibles síndromes genéticos desconocidos. Las descripciones de los pacientes y la malformación que nos ha llevado a pensar en un posible síndrome genético se detallan en la tabla 2.

Tabla 2.

Descripción de los pacientes con síndromes genéticos desconocidos.

Sexo	Edad	Caso	Descripción
Femenino	3 años 8 meses	Ausencia de antebrazo	No presenta antecedentes familiares. Edad de la madre: 27 años. Segunda hija de 2 hermanos.
Masculino	1 año 9 meses	Hipoplasia auricular derecha	Presenta 3 primos paternos con síndrome de Down. Edad de la madre: 26 años Edad del padre: 33años Presenta una hermana mayor normal
Masculino	8 años	Hipoplasia auricular derecha. Ausencia de riñón derecho	No presenta antecedentes familiares Edad de la madre 37 años Edad del padre 45 años Presenta 2 hermanas mayores sanas
Femenino	2 años 2 meses	hipoplasia auricular derecha	Presenta una tía materna con epilepsia Edad de la madre 28 años Edad del padre 31 años Presenta una hermana mayor normal

Fuente: UAA-Catamayo (2014)

Realizado por: El Autor

La dismelia es un síndrome congénito en el cual se da la malformación a nivel embrionario de los miembros, tanto superiores como inferiores, afectándolos en distintos grados y tipos de reducciones. Es así que uno de los pacientes ingresados en la UAA-C en el periodo 2013 – 2014, de sexo femenino, con una edad de 3 años y 8 meses, presentaba la ausencia de antebrazo.

La ausencia de uno o más miembros, puede darse por causas multifactoriales, causando ausencia de los miembros superiores o inferiores. Algunas de las razones principales son la exposición a agentes teratógenos, ya sean plaguicidas o medicamentos como la talidomida, el aspecto genético también está involucrado, de hecho el papel genético es fundamental, ya que se ha determinado que en este tipo de malformaciones, el aspecto genético se presenta en el 90% de los casos, y el 10% restantes son factores ambientales. De esta manera, se ha encontrado relación entre la ausencia de algún miembro con algún síndrome genético, como el síndrome de Roberts (Ascurra, Rodríguez, Herreros, & Nissen, 2001).

Igualmente se registraron dos pacientes con microtia – anotia, es decir la ausencia del pabellón auricular. Aunque la etiología de esta anomalía es aún desconocida, se le atribuye la falla embrionaria tanto a factores genéticos como a factores ambientales, es decir es multifactorial. En cuanto a factores ambientales, esta malformación ha sido asociada al uso de la talidomida, al ácido retinoico, el alcohol, la diabetes mellitus, la trisomía 18 y el síndrome de Goldenhar (Nazer, Lay-Son, & Cifuentes, 2006).

En el caso puntual de los dos pacientes registrados, se ha determinado que es una malformación aislada, ya que solo presenta la ausencia del pabellón auricular, pero se podría pensar un origen genético, ya que en el primer caso el primer paciente presenta 3 primos paternos con síndrome de Down, mientras que en el segundo caso la paciente presenta una tía con epilepsia.

El caso del niño con agenesia renal unilateral, o ausencia de un riñón, es una malformación que se da a nivel del desarrollo embrionario, presentando una incidencia de 1 caso por cada 1000 nacidos vivos, siendo más común que la agenesia renal bilateral o la ausencia de los dos riñones, teniendo una incidencia de 1 caso por cada 4000 nacidos vivos. Este caso de agenesia renal, tanto unilateral como bilateral tiene una mayor incidencia en los varones, así mismo, para la agenesia unilateral, se muestra una ligera incidencia en la ausencia del riñón izquierdo, presentándose en un 57% y un 43% la ausencia del riñón derecho (Ubner Guzman, Ramírez Fernández, & Nazer Herrera, 2005). La causa de esta anomalía se cree que pueda ser multifactorial, es decir que puede ser causada tanto por factores hereditarios, como factores ambientales.

Un 15% de los casos de agenesia renal están relacionados con síndromes cromosómicos, ya sean por alteraciones cromosómicas tales como el síndrome del ojo de gato, el síndrome 4p, alteraciones autosómicas dominantes tales como el síndrome de Fraser, síndrome acrorrenalmandibular, alteraciones no mendelianas tales como la asociación de VATER, síndrome hipotalámico – hamartoma (Ubner Guzman, Ramírez Fernández, & Nazer Herrera, 2005).

Este paciente presenta ausencia del pabellón auricular derecho, malformación que puede ser causada por las razones antes mencionadas en los otros dos casos de los pacientes ingresados en la UAA-C.

Claramente se puede ver que existe un patrón de malformaciones en niños atendidos en la UAA-C en el periodo 2013 – 2014, tales como la ausencia del pabellón auricular, por lo que posiblemente los padres de estos niños estuvieron expuestos a sustancias teratógenas, al igual la posible existencia de un patrón genético que pueda causar estas malformaciones.

El segundo grupo analizado de personas con síndromes genéticos, son personas cuyos síndromes incurren en una incidencia muy baja, ya sea a nivel mundial como en el Ecuador. La incidencia de cada síndrome encontrado en los pacientes ingresados en la UAA-C en el periodo 2013 - 2014 es reportada en la tabla 3.

Tabla 3.

Descripción de los pacientes con otros síndromes genéticos.

Nombre del síndrome	Características	Incidencia	Referencia
Síndrome de McKusick Kaufman	Autosómico recesivo. Generalmente asociado con hidrometrocolpos en niñas y malformaciones de los genitales en varones, polidactia postaxial, cardiopatía congénita, otras enfermedades, como la atresia anal y ano no perforado (ORPHA, 2010).	1 caso por cada 10000 nacimientos vivos en población Amish. Desconocido en otro tipo de población	ORPHA. (2010). Síndrome de McKusick Kaufman. Recuperado de http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2473
Síndrome de Hiperplasia Adrenal Congénita	Autosómico recesivo. En niñas puede presentar genitales ambiguos al momento del nacimiento, en su crecimiento podrán presentar vello facial y engrosamiento de la voz, podrán presentar sangrado uterino anormal o no presentarlo. En niños podrá presentar características masculinas de manera prematura (OMIM , 2013).	1 caso por cada 11500 nacidos vivos.	OMIM. (2013). ADRENAL HYPERPLASIA, CONGENITAL, DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY. Recuperado de http://www.omim.org/entry/201910
Síndrome de Alagille	Autosómico dominante. colestasis, enfermedad cardíaca congénita, anormalidades esqueléticas, alteraciones oculares y fenotipo facial característico (OMIM, 2014).	1 caso por cada 70000 nacidos vivos.	OMIM. (2014). ALAGILLE SYNDROME 1. Recuperado de http://www.omim.org/entry/118450
Síndrome de Crouzon	Autosómico dominante. Deformidad craneana causada por el cierre temprano de las suturas craneales, presentan maxilar superior muy pequeño, prognatismo, estrabismo, separación excesiva de los ojos, hidrocefalia (OMIM, 2013).	2 casos por cada 100000 nacidos vivos.	OMIM. (2013). CROUZON SYNDROME. Recuperado de http://www.omim.org/entry/123500

Síndrome de Pierre Robins	Autosómica Recesiva Presenta anomalías en la cara, boca y maxilar inferior (micrognatismo, glosoptosis, paladar hendido (OMIM, 2015).	1 caso por cada 8500 a 14000 nacidos vivos	OMIM. (2015). PIERRE ROBIN SYNDROME. Recuperado de http://www.omim.org/entry/261800
Síndrome de Williams – Beuren	Autosómica Dominante Presencia de problemas cardiovasculares, como la estenosis aórtica supra valvular y la hipercalcemia transitoria, discapacidad intelectual, apariencia facial élfica (OMIM, 2014).	1 caso por cada 10000 nacidos vivos.	OMIM. (2014). WILLIAMS-BEUREN SYNDROME. Recuperado de http://www.omim.org/entry/194050

Fuente: UAA-C
Realizado por: El autor

La aparición de los síndromes antes descritos, es muy infrecuente, pudiéndose constatar en las cifras de prevalencia obtenidas de la base de datos OMIM y ORPHA, siendo inclusive desconocidas los datos de prevalencia en el síndrome de McKusick Kaufman en poblaciones ajenas a la población Amish, siendo esta relativamente escasa. Se estima que la población Amish bordea a los 2 millones de personas distribuidas en 28 países, aunque las comunidades más significativas se encuentran en Estados Unidos y una pequeña parte en Canadá, teniendo alrededor de 250 mil practicantes de esta cultura (Vela-Amieva, Belmont-Martinez, Fernandez-Lainez, Ramírez-frías, & Ibarra-gonzález, 2009). Por la falta de información acerca de este síndrome en la población general no se puede comparar de una manera correcta los datos obtenidos, pero se puede establecer la relación de infrecuencia que existe a nivel mundial con la infrecuencia en la ciudad de Catamayo, ya que dentro de todos los síndromes encontrados, solo un paciente presentó este síndrome.

Se ha encontrado en diversos estudios que las estadísticas a nivel mundial de estos síndromes raros pueden variar dependiendo de la etnia de las personas estudiadas, siendo así el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita, que tiene una incidencia de 1 caso por cada 11500 nacidos vivos. En la población esquimal Yupik, los cuales habitan en Alaska, este valor cambia drásticamente, encontrándose así 1 caso por cada 490 nacidos vivos (Vela-Amieva, Belmont-Martinez, Fernandez-Lainez, Ramírez-frías, & Ibarra-gonzález, 2009).

En contraste con los otros síndromes, dado que su incidencia es baja a nivel mundial, las estadísticas sobre su aparición en otras etnias son desconocidas, ya que son síndromes difíciles de rastrear por su poca aparición a nivel mundial. Así mismo, en nuestro país, la falta de estudios relacionados a síndromes genéticos que afectan a la población general, sumado a la poca incidencia de los síndromes antes mencionados, hace que no exista datos para realizar una comparación puntual de cada síndrome que se ha encontrado en los pacientes atendidos en la UAC-C en el periodo 2013-2014, siendo simplemente la rareza en la aparición de este síndrome lo que sería comparable de las datos encontrados a nivel mundial con los datos obtenidos en la

ciudad de Catamayo, ya que en todos los síndromes raros encontrados simplemente un paciente presenta esta anomalía, lo que lo vuelve muy infrecuente.

Dada la importancia de la realización de un estudio genético a profundidad de la población del Ecuador, se ha creído conveniente el estudio y presentación de un caso clínico de una paciente perteneciente a la ciudad de Catamayo que presenta el síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita, el cual es detallado a continuación.

Caso clínico.

El cantón Catamayo presenta una alta incidencia de síndromes genéticos posiblemente a que la economía de sus habitantes se basa en la agricultura, siendo este un factor de riesgo muy importante.

Se presenta una paciente de sexo femenino de 5 años de edad, con un peso de 19 kg y una estatura de 107 cm por razones ajenas al síndrome que padece, en la cual se determinó la existencia de genitales ambiguos. En la exploración física se encontró: **Cabeza:** normo cefálica, pupilas isocóricas reactivas a la luz y acomodación, piezas dentales en buen estado. **Nariz:** fosas nasales permeables. **Cuello:** simétrico con movilidad conservada, adenopatías cervicales del lado izquierdo menor a 1 cm. **Tórax:** simétrico, expansibilidad conservada. **Corazón:** RSCSRs no soplos. **Pulmones:** murmullo alveolar presente. **Abdomen:** suave, depresible, no doloroso, ruidos hidroaéreos presentes. **RIG:** Se observa falo de aproximadamente 3cm, en cuya base se observa orificios aparentemente desembocadura de uretra, un poco por debajo se observa orificio de aproximadamente 1 cm de diámetro que puede corresponder a orificio vaginal.

En los exámenes complementarios se realizó un urocultivo presentando klebsiella pneumoniae productora de BLEE y resistente a Imipenem y Meropenem. Biometría hemática mostro **NEU:** 82.4%, **HB:** 8.5, **HCTO:** 22.5, **PLT:** 178, **TP:** 13.2, **TTP:** 26.8%. Electrolitos mostro **Na:** 144, **K:** 4.9

Se realizó un examen de progesterona, dando como resultado 12 ng/ml. Examen de cortisol, dando como resultado cortisol en la mañana: 9.36 g/dl, cortisol en la noche: 5.52 g/dl

Para el examen genético se realizó un cariotipo de la paciente, mostrando una formula cromosómica de 46, XX que se detalla en la figura 26.

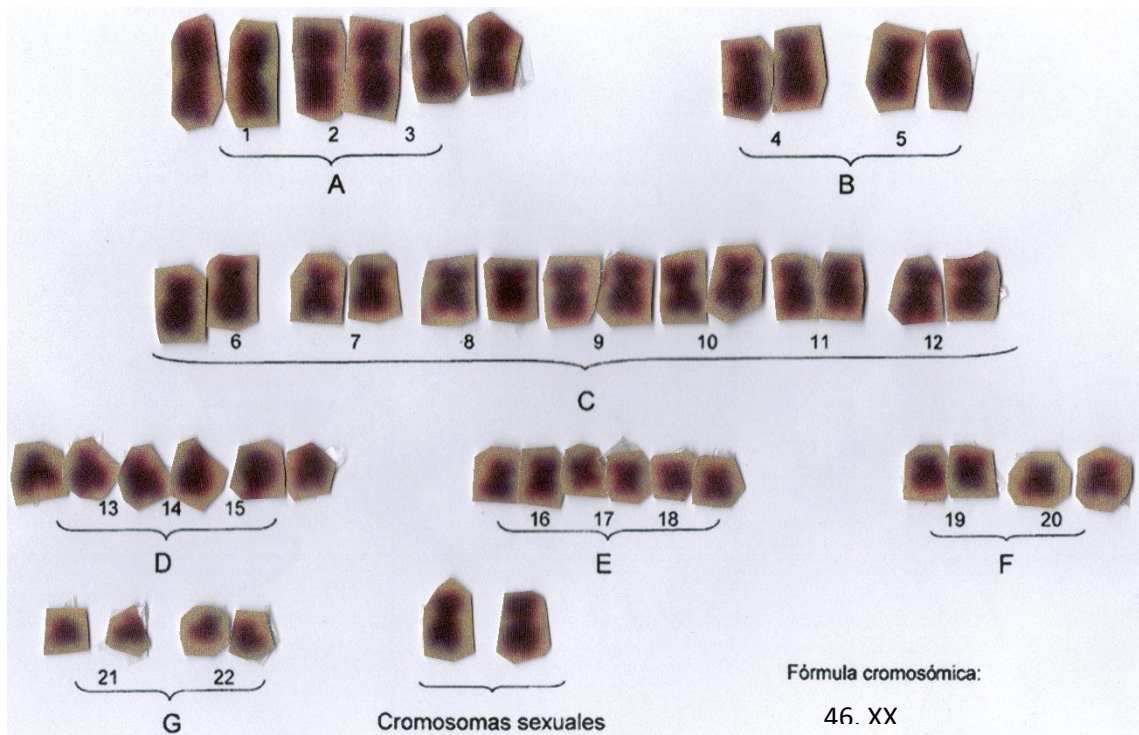


Figura 22. Cariotipo de la paciente con hiperplasia suprarrenal congénita, con formula cromosómica 46, XX.

Fuente: El autor

Realizado por: El autor

La paciente empezó un tratamiento con hidrocortisona, mostrando cambios notorios en cuanto a su estatura y peso, mostrando así un peso de 25 kg y una estatura de 119 cm.

Se realizó una intervención quirúrgica denominada genitoplastia feminizante, encontrando un falo de aproximadamente 10 cm de longitud y 1 cm de diámetro, con presencia de vello púbico. Localización del seno urogenital alta con introito vaginal a unos 2 cm del seno urogenital, dificultando la introducción del cistoscopio para realizar una endoscopia vaginal. Vejiga y uretra normal a endoscopia. Placa uretral de unos 6-6 cm de longitud y 2cm de diámetro.

Fue medicada con Ampicilina – Sulbactam 800 mg IV c/6h por 7 días, metamizol 400mg IV c/6h, paracetamol VO PRN, oxibutinina 5mg VO c/12h.

Luego de todos los exámenes realizados se llegó a la conclusión que la paciente presenta el síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita, por lo que se procedió a realizarle la genitoplastia feminizante antes mencionada para corregir la malformación en los genitales y un tratamiento hormonal necesario en estos casos.

En el tercer grupo se analizó a los pacientes que padecen síndrome de Down, presentando una incidencia a nivel mundial de 1 en cada 700 nacidos vivos, provocando así la causa más común de discapacidad intelectual. La presencia de este síndrome se debe en su mayoría a una trisomía en el par 21 de cromosomas, mostrando el 90% de los casos registrados. Los casos de pacientes con síndrome de Down encontrados en la UAA-C son detallados en la tabla 4

Tabla 4.
Descripción de los pacientes con síndrome de Down.

Edad de la madre al momento del parto	Enfermedades relacionadas	Nº. de hermanos	Antecedentes familiares
22 años	Cardiopatía propia del síndrome, hipotiroidismo, discapacidad intelectual	Hijo único	No presenta antecedentes familiares para este síndrome
22 años	Hipotiroidismo, discapacidad intelectual	Hijo único	La madre refiere 2 primos en segundo grado con este síndrome
33 años	Criptorquidia, discapacidad intelectual	Dos hermanos mayores sanos	No presenta antecedentes familiares para este síndrome
35 años	discapacidad intelectual	Un hermano menor sano, y dos hermanas mayores sanas	No presenta antecedentes familiares para este síndrome
37 años	Cardiopatía propia del síndrome, cataratas, discapacidad intelectual	Hijo único	No presenta antecedentes familiares para este síndrome
40 años	discapacidad intelectual profunda	Hijo único	No presenta antecedentes familiares para este síndrome
41 años	discapacidad intelectual, cardiopatía propia del síndrome	Tres hermanas mayores sanas	No presenta antecedentes familiares para este síndrome
41 años	discapacidad intelectual	Hijo único	No presenta antecedentes familiares para este síndrome
42 años	Cardiopatía propia del síndrome, discapacidad intelectual, displasia de cadera	Cinco hermanos mayores sanos y tres hermanas mayores sanas	No presenta antecedentes familiares para este síndrome

Fuente: UAA-C
Realizado por: El autor

De acuerdo a la tabla antes descrita, se encontró un total de nueve pacientes que presentan síndrome de Down que han sido atendidos en la UAA-C en el periodo 2013-2014, estos pacientes presentan las características propias de este síndrome. Su síndrome fue detectado mediante análisis clínico.

En el Ecuador los datos recolectados por la Misión Solidaria Manuela Espejo hasta el año 2010 muestra la existencia de un total de 7792 personas con síndrome de Down, teniendo una mayor concentración de casos en personas hasta los 19 años. Este dato es especialmente relevante ya que se considera que es aquí, en la etapa escolar cuando se puede potenciar las habilidades pedagógicas para poder obtener un mejor desempeño en la vida (Paz y Miño & López-Cortés, 2014).

Dicha Misión Solidaria Manuela Espejo arrojó datos pertinentes a la provincia de Loja, mostrando así un número de 285 casos de síndrome de Down, lo que representaría un 0,1% de personas afectadas del total de la población de la provincia esta provincia. Así mismo los datos obtenidos en la UAA-C son congruentes a las estadísticas nacionales ya que en la ciudad de Catamayo se encontraron 9 casos de un total de 7976 personas ingresadas en el periodo 2013-2014, lo que representa un total de 0,1%, mostrando así una relación en los datos nacionales con los datos locales obtenidos.

De la misma manera, la edad es un factor importante en la aparición del síndrome de Down, viendo una clara evidencia de un aumento significativo en el apareamiento de más casos a medida que la edad materna aumenta. En el Ecuador el 58% de los casos registrados fueron de madres cuya edad sobrepasaba los 35 años (Paz y miño & López-Cortés, 2014), sugiriendo así una correlación entre el aumento del riesgo de aparición del síndrome de Down y la edad materna. La aparición de los casos con síndrome de Down a medida que la edad de la madre aumenta, en la población analizada de la UAA-C se detalla en la tabla 4 antes mostrada y en la figura 24 y 25.

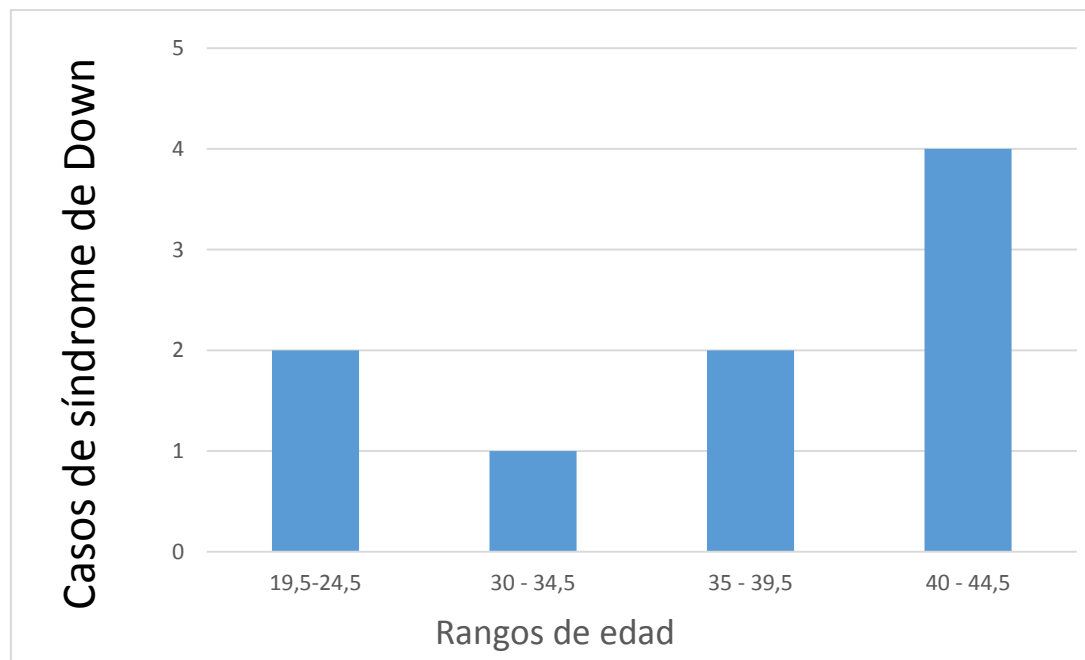


Figura 23. Número de casos de síndrome de Down en relación a la edad de la madre.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Dado que el síndrome de Down es uno de los síndromes más frecuentes en el mundo y en el Ecuador, existen otros síndromes con una relevancia importante debido a su

incidencia, este es el caso del síndrome de Turner, por lo que se ha creído conveniente analizar y presentar y un caso clínico de dos hermanas con síndrome de Turner. Aunque las pacientes no pertenezcan a la ciudad de Catamayo, su caso es relevante, por una parte a que el síndrome de Turner, al igual que el síndrome de Down tiene una alta incidencia en nuestro país y tiene que ser abordado de una manera adecuada para brindar a la población afectada un correcto diagnóstico y tratamiento para su padecimiento, y por otro lado, este caso es particularmente interesante, ya que el síndrome de Turner se presenta en dos hermanas, lo que es algo sumamente raro, por lo tanto la información sobre casos así es muy escasa.

Se reporta así, el caso clínico de dos hermanas con síndrome de Turner en mosaico, presentando en la exploración física ausencia de caracteres sexuales femeninos e historia de amenorrea en ambos casos. En la figura 26 se muestra el heredograma de las pacientes.

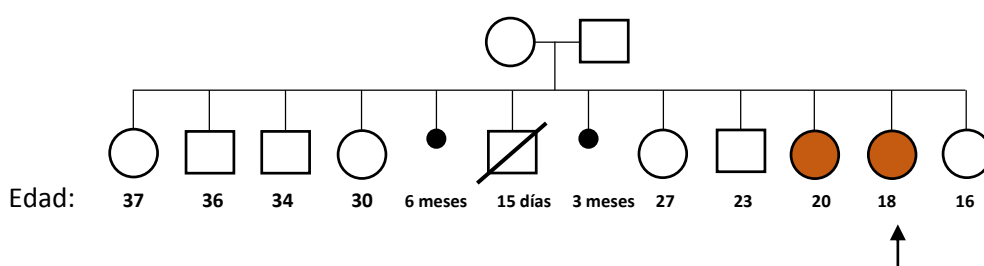


Figura 24. Heredograma de la familia de las pacientes con síndrome de Turner.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Paciente 1

Dentro de los exámenes clínicos complementarios se realizó los siguientes:

Se presenta la paciente con una edad de 18 años, con historia de amenorrea, infantilismo presente en los órganos sexuales externos glándulas mamarias. En la exploración física se encontró una talla de 166 cm, peso de 54 Kg y una adecuada inserción social del paciente, implantación normal del cabello. El examen ginecológico mostró presencia de labios vaginales y clítoris, ausencia de desarrollo de glándulas mamarias.

En los exámenes de imagen complementarios se realizó una TAC pélvica, la misma que mostró presencia de un útero pequeño y ovarios pequeños (infantilismo). Dentro de la densitometría ósea se encontró osteoporosis.

Las pruebas hormonales realizadas fueron: FSH, con un valor de 70.44 UI/L, LH, con un valor de 54.06 UI/L. Biometría hemática normal. El rastreo de patologías cardíacas dio como resultado negativo

En el diagnóstico genético se detectó la presencia del síndrome de Turner en mosaico presentando la siguiente formula cromosómica: 45, XO (43%) / 46, XX (57%).

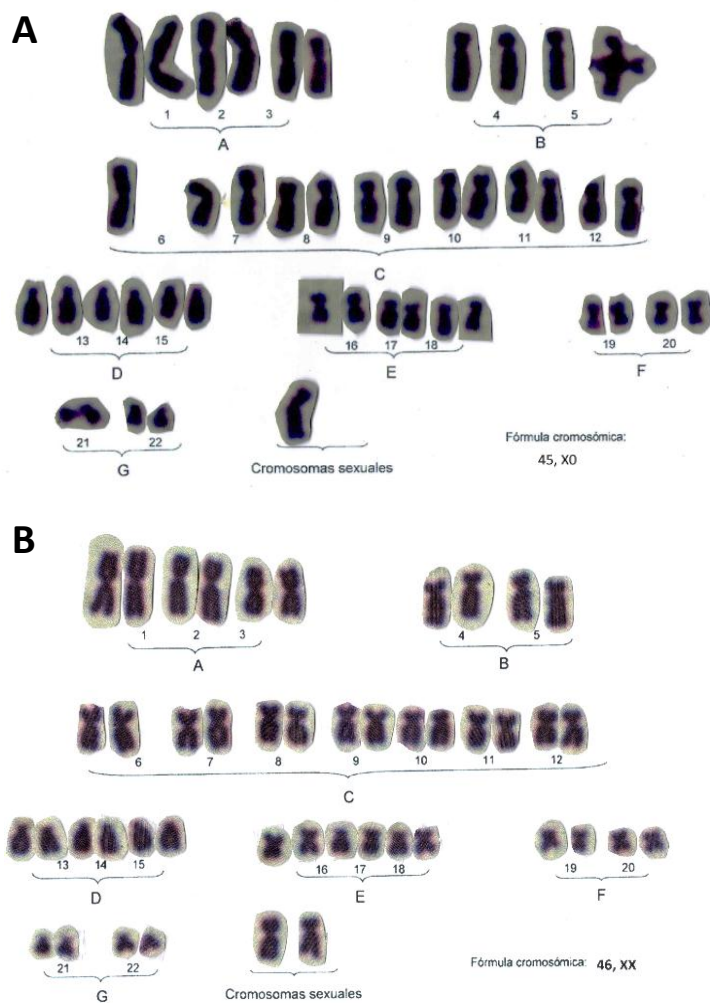


Figura 25. Cariotipo de la paciente con síndrome de Turner en mosaico, mostrando así la figura 25 A una formula cromosómica de 45, X0, y la figura 25 B una formula cromosómica de 46, XX.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Luego de realizado la exploración física, los estudios genéticos y clínicos inició un tratamiento farmacológico a las pacientes con el fin de corregir las fallas hormonales y óseas.

El tratamiento consistió en la administración de etinilestradiol/gestodeno: 0.06/1.95 mg cada día, alendronato: 70mg una vez a la semana, calcio y vitamina D una vez al día.

Al cabo de 2 meses de iniciado el tratamiento hormonal, se presentó menstruación con ciclos regulares de 27 a 31 días, con duraciones de 5 días, un inicio insipiente del desarrollo de caracteres sexuales (glándulas mamarias en Tanner 1, vello púbico, labios mayores).

Al cabo de 14 meses, se realizó un nuevo análisis hormonal, presentando valor de FSH: 51.82 UI/L, LH: 18.67 UI/L, estradiol: < 0.5 pg/mL, progesterona: 4.0 ng/mL; total colesterol 191 mg/dL, colesterol HDL 60.2 mg/dL, colesterol LDL 105 mg/dL, triglicéridos 131 mg/dL.

Las pacientes presentan una hermana mayor de 37 años de edad, dos hermanos mayores de 35 y 34 años de edad respectivamente, dos hermanas mayores de 30 y 27 años de edad respectivamente, un hermano mayor de 23 años de edad, una hermana menor de 16 años, presentando presentan un total de 9 hermanos y hermanas, siendo ellas la penúltima y antepenúltima hijas, respectivamente de un total de 9 hijos sobrevivientes, ya que se reportó dos abortos a la edad de 6 y 3 meses de embarazo y un hijo fallecido a la edad de 15 días de nacido. Es por eso que de acuerdo a la información recopilada de la madre se ha creído conveniente analizar a la hermana, por sospechas de síndrome de Turner.

Paciente 2

Se presenta la paciente con una edad de 20 años, con historia de amenorrea, infantilismo presente en los órganos sexuales externos y sin desarrollo de las glándulas mamarias. En la exploración física se determinó una talla de 157 cm, un peso de 38 Kg, personalidad introvertida con una inadecuada inserción social. El examen ginecológico mostró presencia de labios vaginales y clítoris, ausencia de desarrollo de glándulas mamarias.

En los exámenes de imagen complementarios se realizó una TAC pélvica, la misma que mostró presencia de un útero pequeño y ovarios pequeños (infantilismo). Dentro de la densitometría ósea se encontró osteoporosis.

Las pruebas hormonales mostraron niveles de FSH: 112.3 UI/L, LH: 31.1 UI/L, Estradiol: 5 pg/mL, progesterona: 3.78 ng/mL, La biometría hemática se presentó normal. Rastreo de patologías cardíacas: HTA en estudio.

En el diagnóstico genético se detectó la presencia del síndrome de Turner en mosaico presentando la siguiente fórmula cromosómica: 45, X0 (48%) / 46, XX (52%)

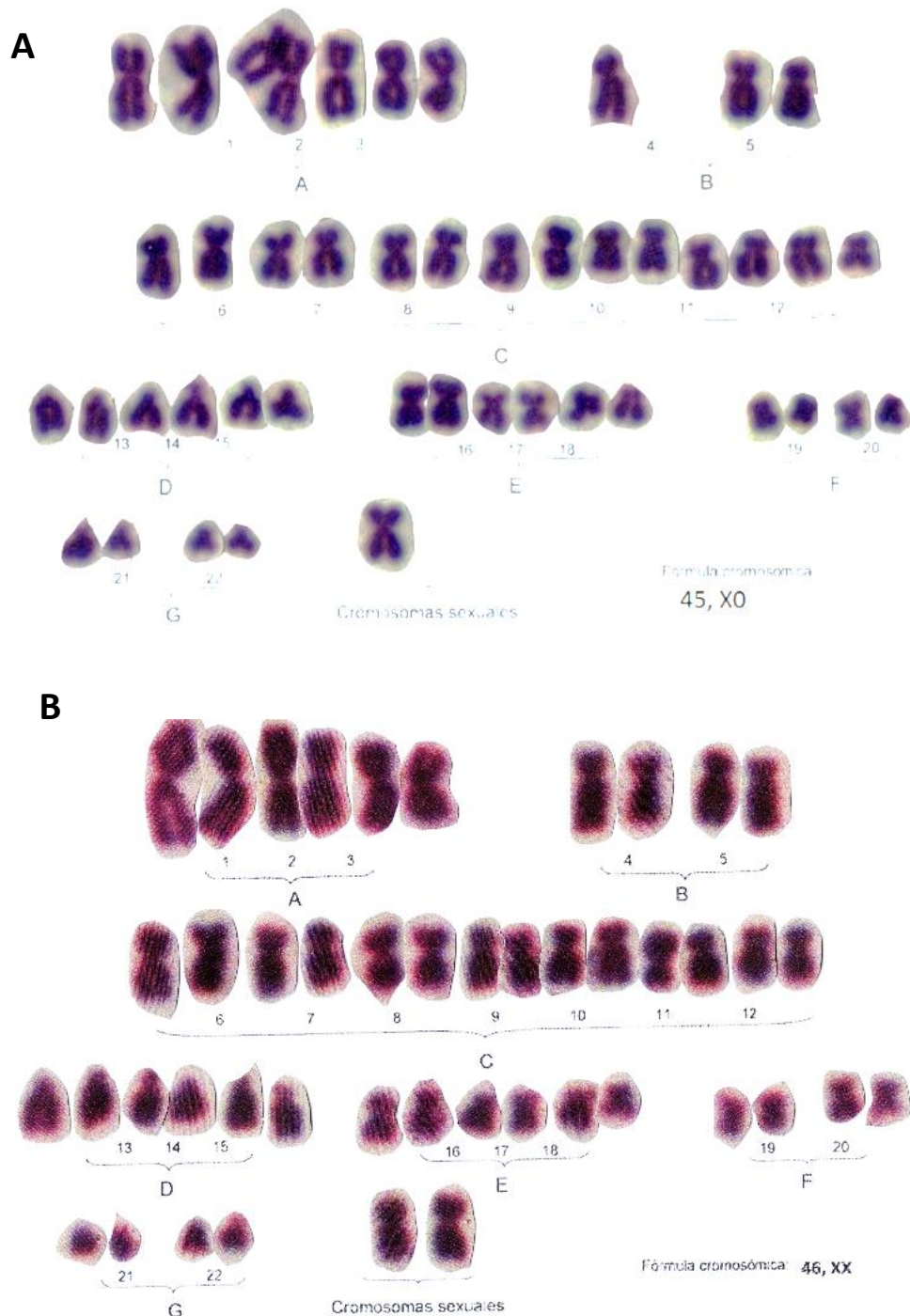


Figura 26. Cariotipo de la paciente con síndrome de Turner en mosaico, mostrando así la figura 26 A una fórmula cromosómica de 45, XO, y la figura 26 B una fórmula cromosómica de 46, XX.

Fuente: UAA-C

Realizado por: El autor

Luego de realizado la exploración física, los estudios genéticos y clínicos inició un tratamiento farmacológico a las pacientes con el fin de corregir las fallas hormonales y óseas.

El tratamiento consistió en la administración de etinilestradiol/gestodeno: 0.03/0.975 mg cada día, alendronato: 70mg una vez a la semana, calcio y vitamina D una vez al día.

Se realizó un seguimiento para determinar la efectividad del tratamiento farmacológico administrado, obteniendo resultados positivos en cuanto a la evolución de sus síntomas.

Luego de 8 meses de iniciado el tratamiento hormonal, se presentó menstruación con hipermenorrea, ciclos irregulares de 15 días, inicio insipiente del desarrollo de caracteres sexuales (glándulas mamarias en Tanner 1, vello pélvico, labios mayores). A pesar de que el tratamiento estuvo acorde con la paciente afectada, esta mostró una inadecuada aceptación a la medicación administrada, a diferencia de su hermana, la paciente 1.

Pasado 10 meses de iniciado el tratamiento, se realizó un nuevo conjunto de exámenes hormonales, los cuales mostraron niveles de FSH: 0.67 UI/L, LH: 0.34 UI/L, estradiol: < 0,5 pg/mL, progesterona: 3,4 ng/mL

Las pacientes presentan una hermana mayor de 37 años de edad, dos hermanos mayores de 35 y 34 años de edad respectivamente, dos hermanas mayores de 30 y 27 años de edad respectivamente, un hermano mayor de 23 años de edad, una hermana menor de 16 años, presentando presentan un total de 9 hermanos y hermanas, siendo ellas la penúltima y antepenúltima hijas, respectivamente de un total de 9 hijos sobrevivientes, ya que se reportó dos abortos a la edad de 6 y 3 meses de embarazo y un hijo fallecido a la edad de 15 días de nacido.

Capítulo V

Conclusiones

5.1 CONCLUSIONES

Luego de haber realizado la recolección de datos en la UAA-Catamayo, se concluye que la prolongada exposición a tóxicos usados en la agricultura, tales como el monitor, furadan, azufre, lorsban, matador, cuprofix, evisept, actara, ridomil, para la producción de productos agrícolas propios del sector como la caña de azúcar, yuca, camote, frejol, tomate, entre otros, pueden ser un factor de riesgo para la aparición de varios síndromes antes mencionados, no solo el síndrome de Down. Aparte de estos síndromes se observó un número llamativo de casos con anomalías físicas, destacando entre ellos la ausencia de pabellón auricular, ausencia de miembros superiores, ausencia de órganos, en este caso puntual la ausencia de un riñón en uno de los pacientes analizados, llevando a pensar la presencia de daños a nivel genético.

Los 6 pacientes que presentan otros síndromes, tales como el síndrome de McKusick Kaufman, Hiperplasia suprarrenal congénita, Alagille, Crouzon, Pierre Robin Williams-Beuren fueron detectados usando para esto pruebas genéticas como el uso de cariotipo. Dichas pruebas fueron realizadas en la ciudad de Quito.

Así mismo, los 9 pacientes casos de síndrome de Down encontrados, y los 4 pacientes con síndromes genéticos desconocidos, fueron detectados mediante análisis clínico. Cabe recalcar que estos pacientes acudieron al UAA-C por padecimientos ajenos a su síndrome genético.

Podemos concluir que el síndrome de Down es el síndrome que se presenta con mayor incidencia tanto en el mundo como en este cantón. La edad de la madre es un factor muy influyente al momento de observar la presencia del síndrome de Down ya que se pudo observar que a medida que la edad de la madre aumenta, así mismo lo hacen el número de casos de síndrome de Down.

En cuanto al caso clínico de síndrome de Turner, se concluye que las pacientes presentan un síndrome de Turner en mosaico, dato que fue comprobado en el momento de realizar la prueba de cariotipo, en la cual se encontró la presencia de las dos fórmulas cromosómicas, tanto 45, X0 como 46, XX, lo que fue de gran ayuda para determinar un diagnóstico y poder empezar un tratamiento.

En el caso clínico del síndrome de hiperplasia suprarrenal congénita, ya se sabe que es un síndrome de herencia autosómico recesivo, mediante pruebas confirmatorias se pudo determinar dicha enfermedad, el cariotipo fue de gran ayuda ya que se descartó otras teorías relacionadas a su padecimiento, de igual manera la exploración física, los exámenes clínicos, genéticos y radiológicos ayudaron de gran manera para la confirmación y posterior tratamiento de este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar, B. Lluís, J. Corrons, V. Lluís, J. (2006). Hematología: técnicas y procedimientos de laboratorio. Publicaciones Técnicas. España. Mediterráneo Ltda. 3ra edición.
- Alliende, M. A., Cámpora, L., Curotto, B., Toro, J., Valiente, A., Castillo, M., Caru, M. et al. (2008). Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a escuelas de educación especial. *Revista Médica de Chile*, 136(2), 1542–1551.
- Ascurra, M., Rodríguez, S., Herreros, M., & Nissen, J. (2001). Roberts-Pseudothalidomide Syndrome. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*, 1(1), 44–47.
- Bonis, A. C. B., Casado, I. G., & Bouthelier, R. G. (2006). Síndrome de Turner. *Protoc. Diagn. Ter. Pediatr*, 1, 218–227.
- Calazans, M. Otero, M. Martín-Subero, I. Zudaire, I. Lahortiga, M. Valgañón, J. Vizmanos, J. Novo, J. (2000). Técnicas de citogenética molecular: aplicaciones en el diagnóstico e investigación del cáncer. *Revista Española de Patología*. Vol. 33. N°4
- Carrera, I. A. (2006). Clasificación de las alteraciones genéticas. *Pediatría Integral*. 8. 543–554.
- CINU. (2015). La juventud y las Naciones Unidas. Recuperado en enero, 10, 2015 de http://www.cinu.mx/minisito/UNjuventud/preguntas_frecuentes/.
- Corral, P. Citogenética: breve descripción de las principales técnicas utilizadas para realizar un estudio cromosómico. Dpto. de Biología Molecular. IASCA laboratorios. 2009.
- Cruz, M., Giovanetti, D., Cespedes, C. (2013). *RELACION ENTRE SINDROME DE DOWN , TRANSLOCACIONES CROMOSOMICAS* (Vol. 21, pp. 54 – 57).
- De la Rosa, E. El árbol genealógico, metodología y recursos en archivos y en la Web. Archivo Histórico Provincial de Albacete. 2013.
- Fuentes-Matus, C., León, S. V., Díaz-González, G., Noa-Pérez, M., & Gutiérrez-Tolentino, R. (2010). Determinación de residuos de malatión y malaoxon en mango de las variedades ataulfo y tommy atkins producidos en chahuítes, oaxaca. *Agrociencia*, 44, 215–223.
- Gaete, B., Mellado, C., & Hernández, M. (2012). Prevalence of neurological disorders among children with Down syndrome. *Revista Médica de Chile*, 140, 214–8. doi:10.4067/S0034-98872012000200010
- Gómez-Valencia, L., Rivera-Angles, M. M., Morales-Hernández, A., & Briceño-González, M. D. L. R. (2011). Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a traslocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un

- embarazo gemelar biamniótico. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 68(3), 225–229.
- Guillén-Navarro, E., Ballesta-Martínez, M. J., & López-González, V. (2011). Genética y enfermedad. Concepto de genética médica. *Revista Nefrología*, 2, 3–10. doi:10.3265
- Guitart-Feliubadaló, M. (2006). Causas cromosómicas que originan el retraso mental: alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev Neurol*, 42(Supl 1), 21–26. Hernández, D. R. tiro, & Guerrero, R. (2013). Caso clínico Síndrome de Turner cariotipo 46XY. *Rev Mex Reprod*, 5(9), 192–194.
- Kaminker, D. P. (2006). Mitos y verdades en genética médica. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 104(3), 246–252.
- Kaminker, P. (2008). Síndrome de Down Primera parte : enfoque clínico-genético Down syndrome. *Arch Argent Pediatr*, 106(3), 249–259.
- Martínez-Valenzuela, C., & Gómez-Arroyo, S. (2007). Genotoxic risk in agricultural workers exposed to pesticides. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 23(4), 185–200.
- Martín-González, J., Sánchez-Domínguez, B., Tarilonte-Delgado, M. L., Castellanos-Cosano, L., Llamas-Carreras, J. M., López-Frías, F. J., & Segura-Egea, J. J. (2012). Anomalías y displasias dentarias de origen genético-hereditario. *Avances En Odontoestomatología*, 28(6), 287–301.
- Menéndez, M., Karime Rumie, C., García, H. (2011). Inducción de la pubertad en el síndrome de Turner. *Revista Chilena de Pediatría*, 82(5), 432–438.
- Morichon-Delvallez, N. (2006). Citogenética prenatal. *EMC - Ginecología-Obstetricia*, 42(3), 1–14.
- Nazer, J., Lay-Son, G., & Cifuentes, L. (2006). Prevalencia de nacimiento de microtia-anoia. Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, período 1983-2005. *Revista Medica de Chile*, 134(10), 1295–1301.
- Neelkamal, M. V. (2013). Revista médica internacional sobre el síndrome de down Edad materna : un factor de controversia en la trisomía 21. *Rev Med Int Sindr Down.*, 17(1), 8–12.
- OMIM. (2013). adrenal hyperplasia, congenital, due to 21-hydroxylase deficiency. Recuperado en enero 1, 2015, de <http://www.omim.org/entry/201910>
- OMIM. (2013). crouzon syndrome. Recuperado en enero 1, 2015, de <http://www.omim.org/entry/123500>
- OMIM. (2014). alagille syndrome 1. Recuperado en enero 1, 2015, de <http://www.omim.org/entry/118450>
- OMIM. (2014). williams-beuren syndrome. Recuperado en 1, 2015, de <http://www.omim.org/entry/194050>

- OMIM. (2015). pierre robin syndrome. Recuperado en enero 1, 2015, de <http://www.omim.org/entry/261800>
- ORPHA. (2010). Síndrome de McKusick Kaufman. Recuperado en enero 1, 2015, de http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=2473
- Paz y Miño, C., & López-Cortés, A. (2014). *Genética Molecular y Citogenética humana*. (E. P. Yachay, Ed.) (Primera.). Quito.
- Perspectives, E. H. (2010). Examen de los efectos urogenitales del DDT. *Salud Pública de México*, 52(3), 283–285.
- Ramírez Garrido, F. A., Ulibarrena Estevez, J., Valverde Cuesta, S., Ramayo Barrio, E., & Camacho Carretero, A. (2012). Modelo de control de calidad para marcadores bioquímicos y ecográficos del cribado prenatal de aneuploidías fetales centralizado en el laboratorio. *Revista Del Laboratorio Clínico*, 5(4), 182–187.
- Rodríguez-Porras, L., & Raventós-Vorst, H. (2009). Revisión Identificación de genes causales y de susceptibilidad para enfermedades de herencia Mendeliana y compleja. *Acta Méd. Costarric.*, 51(c), 10–15.
- Román, R., Vallejos, M. E., Muñoz, M., Schneider, R., Youlton, R., Henriquez, C., & Cassorla, F. (2002). Síndrome de Turner: Crecimiento y descripción clínica en 83 niñas chilenas. *Revista Médica de Chile*, 130(9), 977–984.
- Rubens-figueroa, J. De, Zepeda-orozco, D. G., & González-rosas, D. A. (2005). Síndrome de Klippel-Feil : una enfermedad musculoesquelética , con malformaciones cardiovasculares asociadas. *Bol Med Hosp Infant*, 62, 2–6.
- Turismo, P. oficializado del M. de. (2014). Catamayo. Recuperado en enero 1, 2015, de <http://www.visitaecuador.com/ve/mostrarRegistro.php?idRegistro=478>
- Ubner Guzman, M. E., Ramírez Fernández, R., & Nazer Herrera, J. (2005). *Malformaciones Congénita. Diagnóstico y manejo neonatal* (1ª Edición.). Santiago de Chile: Editorial Universitaria.
- Varona, M., Henao, G. L., Díaz, S., Lancheros, A., Murcia, Á., Rodríguez, N., & Álvarez, V. H. (2009). Evaluación de los efectos del glifosato y otros plaguicidas en la salud humana en zonas objeto del programa de erradicación de cultivos ilícitos. *Biomédica*, (29), 456–475.
- Vela-Amieva, M., Belmont-Martinez, L., Fernandez-Lainez, C., Ramírez-frías, C., & Ibarra-gonzález, I. (2009). Frecuencia de enfermedades metabólicas congénitas susceptibles de ser identificadas por el tamiz neonatal. *Acta Pediatr Mex*, 30(3), 156–162.
- Warman, D. M., Rivarola, M. a, Belgorosky, D. A., Secretaria, S., Investigador, G., & Jefe, C. (2011). Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC). Déficit de la enzima 21-Hidroxilasa. *Revista de Endocrinología Ginecológica Y Reproductiva*, 117–28.