

INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
SUB DIRECCIÓN DE SALUD
DIVISIÓN TÉCNICA NORMATIVA
DEPARTAMENTO DE NORMALIZACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN



**"LINEAMIENTOS PARA LA
INDICACIÓN DE CARIOTIPO EN EL
HOSPITAL 1° DE MAYO"**

ENERO - 2008

Presentación



El Instituto Salvadoreño del Seguro Social a través de su política de modernización y desarrollo institucional ha promovido reformas técnicas y administrativas orientadas al cumplimiento de su misión de proveer servicios de calidad a los derechohabientes.

Con la finalidad de regular la calidad de atención, el Consejo Directivo aprobó la creación de la División Técnica Normativa, quién a través del Departamento de Normalización y Estandarización, es la responsable de estandarizar los procedimientos asistenciales y de prevención en sus tres niveles para los centros de atención del ISSS.

En este sentido, los "LINEAMIENTOS PARA LA INDICACIÓN DE CARIOTIPO EN EL HOSPITAL 1° DE MAYO" serán los documentos normativos que tendrán como objetivo, guiar a los profesionales en el proceso de toma de decisiones que permitan llevar a cabo intervenciones más adecuadas para garantizar la salud de los usuarios y sus familias, a través de la divulgación, implantación y cumplimiento obligatorio de este documento.

Lo que se transcribe para el conocimiento y efectos pertinentes.



A handwritten signature in black ink, appearing to read "N. Perla", written over a light blue grid background.

DR. NELSON NOLASCO PERLA
Director General ISSS

INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL
SUB DIRECCIÓN DE SALUD
DIVISIÓN TÉCNICA NORMATIVA
DEPARTAMENTO DE NORMALIZACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN



**"LINEAMIENTOS PARA LA
INDICACIÓN DE CARIOTIPO EN EL
HOSPITAL 1° DE MAYO"**

ENERO - 2008

E

JEFE DIVISIÓN TÉCNICA NORMATIVA	DR. SIMÓN BALTAZAR ÁGREDA
JEFE DEPARTAMENTO NORMALIZACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN	DR. GUILLERMO JOSÉ VALDÉS FLORES
COLABORADOR TÉCNICO MÉDICO DEPTO. DE NORMALIZACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN	DR. ROBERTO ÁGUILA

PERSONAL QUE PARTICIPÓ
EN LA ELABORACIÓN DE LA NORMA

NOMBRE	CENTRO DE ATENCIÓN
Dr. Eduardo Córdova	JEFE DEPTO. GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, HOSPITAL 1° DE MAYO
Dra. Margarita Nolasco	JEFA CONSULTA EXTERNA, HOSPITAL 1° DE MAYO
Dra. Ana Celia Díaz de Uriarte	PERINATOLOGÍA, HOSPITAL 1° DE MAYO
Dr. Carlos Enrique Dennys	INFERTOLOGÍA, HOSPITAL 1° DE MAYO
Dra. Claudia de Ponce	NEONATOLOGÍA, HOSPITAL 1° DE MAYO

Contenido

INTRODUCCIÓN	- 1 -
OBJETIVO	- 1 -
CAMPO DE APLICACIÓN	- 2 -
MARCO TEÓRICO	- 2 -
LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS SE DIVIDEN EN:	- 2 -
CARIOTIPO:	- 3 -
INCIDENCIA DE ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS CONSTITUCIONALES:	- 4 -
INDICACIONES DE CARIOTIPO EN PERINATOLOGÍA	- 5 -
INDICACIONES DE CARIOTIPO EN EL ÁREA DE INFERTILIDAD	- 6 -
INDICACIONES DE CARIOTIPO EN PACIENTES FEMENINAS:	- 7 -
INDICACIONES DE CARIOTIPO EN PACIENTES MASCULINOS SON:	- 8 -
INDICACIONES DE CARIOTIPO EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA	- 9 -
EL ESTUDIO DE CITOGENÉTICA ESTÁ INDICADO EN LOS SIGUIENTES CASOS:	- 9 -
OBSERVANCIA DE LA NORMA	- 11 -
VIGENCIA DE LA NORMA	- 11 -
BIBLIOGRAFÍA	- 12 -

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento en 1956 del número de cromosomas del hombre, fue el inicio de una serie de adquisiciones de conocimiento decisivas para la comprensión actual del fundamento genético de la especie humana.

Uno de los dominios que más se ha desarrollado es el de la citogenética, que se ocupa del estudio de la frecuencia de anomalías cromosómicas y sus diferentes tipos, sus consecuencias fenotípicas, segregaciones y causas.

Las alteraciones cromosómicas son mutaciones que afectan un considerable fragmento de ADN y están asociadas con desordenes específicos y múltiples anomalías congénitas. Son extremadamente comunes, pues afectan por lo menos al 20% de todos los embarazos. Sin embargo, como la mayoría termina en abortos espontáneos, la frecuencia en recién nacidos es de 0.6 a 1.0%, de la población general.

Además, las anomalías cromosómicas son causas de esterilidad, pérdida de embarazo y malformaciones congénitas.

En el Hospital Materno Infantil 1° de Mayo, la frecuencia de anomalías congénitas se acerca al 3%, el 20% de las consultas están relacionadas con Infertilidad y, siendo éste de tercer nivel y centro de referencia para la asesoría genética en las áreas de Infertilidad, Perinatología y Neonatología, se vuelve necesario el estudio de cariotipo para el diagnóstico de las alteraciones cromosómicas.

OBJETIVO

Regular y estandarizar la indicación de cariotipos en las áreas de Perinatología, Infertilidad y Neonatología del Hospital 1° de Mayo.



CAMPO DE APLICACIÓN

El presente documento es de aplicación exclusiva en el Hospital Materno Infantil 1° de Mayo para las subespecialidades de Perinatología, Infertilidad y Neonatología; las cuales serán las únicas facultadas para indicar cariotipo en dicho Centro de Atención.

MARCO TEÓRICO

LAS ALTERACIONES CROMOSÓMICAS SE DIVIDEN EN:

1. Anomalías estructurales: cuando las células somáticas contienen uno o más cromosomas anormales.

Estas son:

- a. Translocación
 - i. Recíproca
 - ii. Robertsoniana
 - iii. Inserción
- b. Deleción
 - i. Terminal
 - ii. Intersticial
 - iii. Cromosoma en anillo
- c. Duplicación
- d. Inversión
 - i. Paracéntrica
 - ii. Pericéntrica
- e. Isocromosoma
- f. Fragmentos céntricos



2. Anomalías numéricas: cuando las células somáticas contienen un número anormal de cromosomas, ya sea el exceso o la falta de uno.

Estas son:

- a. Autosómicas
 - i. Trisomía 21 (frecuencia en recién nacidos vivos: 1 en 700)
 - ii. Trisomía 18 (frecuencia en recién nacidos vivos: 1 en 3000)
 - iii. Trisomía 13 (frecuencia en recién nacidos vivos: 1 en 5000)
- b. Cromosomas sexuales
 - i. Monosomía del X (frecuencia en recién nacidos vivos: 1 en 5000)
 - ii. XXX- Triple X (frecuencia en recién nacidos vivos: 1 en 1000)
 - iii. XXY- Síndrome de Klinefelter (frecuencia en recién nacidos vivos: 1 en 1000)
 - iv. XYY- Duplo Y (frecuencia en recién nacidos vivos: 1 en 1000)

CARIOTIPO:

1. El cariotipo es el estudio del complemento cromosómico del individuo, a través del cual se pueden detectar reordenamientos cromosómicos constitucionales o adquiridos en al menos una banda cromosómica (equivalente a 103-104 K bases); esta escala no es a nivel génico; por lo que con el cariotipo no se ven enfermedades monogénicas (excepto en investigación).
2. El cariotipo puede ser realizado en linfocitos de sangre periférica, en células tumorales (de médula ósea), en fibroblastos, gametos, amniocitos o trofoblasto, dependiendo de la indicación.
3. Un mitógeno estimula el crecimiento celular de los linfocitos y las mitosis se detienen en metafase por inhibición del huso acromático. Una solución hipotónica dispersará los cromosomas y las técnicas de bandeado revelarán el número y sucesivas bandas de cada cromosoma.



INCIDENCIA DE ENFERMEDADES CROMOSÓMICAS CONSTITUCIONALES:

1. Incidencia total de 6 por cada 1000 nacimientos. El 10% de los niños con defectos congénitos tienen anomalías cromosómicas.
2. Enfermedades gonosómicas: 2/1000 (de las cuales 1.4/1000 tienen fenotipo masculino).
3. Trisomía 21: 1.5/1000, o enfermedades autosómicas no balanceadas: 0.5/1000.
4. Enfermedades cromosómicas balanceadas con fenotipo normal: 2/1000.
5. Entre mil embarazos conocidos, 150 abortan espontáneamente; de éstos, 100 tienen anomalías cromosómicas: 20 Síndromes de Turner, 20 Trisomías del cromosoma 16 y 20 triploidías (más del 10% de cada uno de estos tres síndromes se encuentran en los abortos espontáneos).
6. Los humanos tendríamos el índice más alto de anomalías en los gametos.
7. Recordar que la incidencia de los defectos cromosómicos en balance es de 2/1000; éstos podrían tener:
 - a. Cariotipo normal.
 - b. Fenotipo normal con un complemento cromosómico en balance.
 - c. Fenotipo anormal con un complemento cromosómico en desbalance.
 - d. Durante la meiosis puede ocurrir una recombinación cromosómica anormal, el riesgo variará con el tipo de reordenamiento y el sexo del parental portador.



INDICACIONES DE CARIOTIPO EN PERINATOLOGÍA

En el campo de la Perinatología se efectúa un área de ejercicio específica como es la asesoría preconcepcional, la asesoría ante el diagnóstico de las malformaciones fetales y un campo combinado con la biología de la reproducción en los casos de pérdida recurrente del embarazo.

Las indicaciones acá expresadas son exclusivas para el área de Perinatología del Hospital 1° de Mayo. El estudio de cariotipo se considera, en muchos casos, de última línea, por lo que deberá ser precedido por los estudios básicos, de rutina o especializados pertinentes para cada caso.

1. Todo estudio indicado debe ir precedido de una historia genética, incluyendo árbol genealógico, estudio físico orientado y otros estudios que ayuden a determinar la naturaleza de la condición; y se indicará solo en aquellos casos en los cuales se sospeche se trate de alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales.
2. Durante el embarazo (de tejidos de células de líquido amniótico obtenidas por amniocentesis, vellosidad corial o linfocitos obtenidos por funiculocentesis):
 - a. Edad materna avanzada
 - b. Embarazo anterior con anomalías cromosómicas
 - c. Nacido anterior con anomalías cromosómicas
 - d. Reordenamiento cromosómico en uno de los parentales: en balance (translocación, inversión, etc.) o no en balance (marcador cromosómico, mosaicismo, aneuploidía sexual).
 - e. Anomalía sexológica materna por el test de triple marcador.
 - f. Anomalía fetal por ultrasonido.
 - g. Riesgo de un síndrome cromosómico inestable:
 - i. Confirmación de mosaicismo fetal de diagnóstico temprano durante el embarazo (este procedimiento tiene un riesgo de aborto del 1%).
3. Posterior al embarazo:
 - a. Padres de niños con alguna enfermedad cromosómica.



INDICACIONES DE CARIOTIPO EN EL ÁREA DE INFERTILIDAD

Las anomalías cromosómicas son causas de esterilidad, pérdida del embarazo y anomalías congénitas. En el Hospital 1° de Mayo se da atención a aproximadamente 5,000 pacientes al año en la Consulta Externa por alteraciones en su fertilidad. De éstas, un 40% son por alteraciones de la menstruación (anovulación), iniciando estudio de amenorreas primarias o secundarias.

La citogenética clásica logró identificar numerosas anomalías cromosómicas, sobre todo las relacionadas con la cantidad de cromosomas y los reordenamientos más groseros.

Las indicaciones acá expresadas son exclusivas para el área de Infertilidad del Hospital 1° de Mayo. Nuevamente, el estudio de cariotipo se considera, en muchos casos, de última línea, por lo que deberá ser precedido por los estudios básicos, de rutina o especializados pertinentes para cada caso.

Del 30 al 40% de los casos de amenorrea primaria presentan gónadas rudimentarias (estrías) por desarrollo anormal (disgenesia gonadal). Se puede agrupar a estas pacientes según los siguientes cariotipos:

1. 50%-45,X
2. 25%-Mosaicos
3. 25%-46,XX

Las mujeres con disgenesia gonadal también pueden presentar amenorrea secundaria. Los cariotipos asociados a esta presentación, en orden de frecuencia descendente, son:

1. 46,XX (más frecuente)
2. Mosaicos (por ejemplo 45, X/46, XX)
3. Deleciones en los brazos corto y largo del cromosoma X
4. 47,XXX
5. 45,X



Todas las pacientes que presenten hipogonadismo hipergonadotrófico (FSH y LH aumentadas), ameritan estudios de cariotipo. Para poder diferenciar entre Síndrome de Turner, Mosaicismos, Disgenesia Gonadal XY (Síndrome de Swyer) y Fallas Ováricas Prematuras, entre otras.

A CONTINUACIÓN SE DETALLAN LAS INDICACIONES DE CARIOTIPO EN PACIENTES FEMENINAS:

1. Fallas Ováricas Prematuras en mujeres < 30 años.
2. Amenorreas Primarias en pacientes de 16 a más años sin caracteres sexuales secundarios.
3. Pacientes con Amenorrea Primaria o Secundaria < 40 años y FSH >40 UI/mL.
4. Sospecha de Síndrome de Turner.
5. Agenesias Mülllerianas.
6. Insensibilidad a los andrógenos.
7. Disgenesia Gonadal XY.
8. Sospecha de Mosaicismo.
9. Mujer con antecedentes de tres o más abortos espontáneos.
10. Progenitora de un niño con aberraciones cromosómicas estructurales.
11. Pariente en primer grado de consanguinidad con aberraciones cromosómicas estructurales.
12. Mujer con una talla por debajo del percentil 10.
13. Ambigüedad sexual en sus genitales.

Según la literatura mundial, las causas de infertilidad únicas como factor masculino representan el 20% de las consultas y asociadas a otros factores aumentan hasta un 40% según la literatura mundial.



Desde el punto de vista genético, la infertilidad masculina se puede originar por:

1. Anomalías cromosómicas.
2. Anomalías génicas.
3. Anomalías multigénicas.

Las anomalías cromosómicas de orden numérico, como el Síndrome de Klinefelter (47,XXY) y el Síndrome XYY; y las anomalías cromosómicas estructurales, tales como las Translocaciones balanceadas y robertsonianas, inversiones pericéntricas y paracéntricas, son frecuentemente diagnosticadas por "estudios cromosómicos" (Cariotipo). Estos defectos están presentes en el 4-8% de hombres infértiles, en el 15-20% de los azoospermicos y en el 3% de los hombres cuya pareja sufre de abortos a repetición.

LAS INDICACIONES DE CARIOTIPO EN PACIENTES MASCULINOS SON:

1. Oligozoospermia severa (sin causa aparente).
2. Astenozoospermia severa (sin causa aparente).
3. Teratozoospermia severa.
4. Azoospermia.
5. Pacientes con parejas con 3 o más abortos espontáneos y recurrentes.
6. Sospecha clínica de Síndrome de Klinefelter.
7. Síndrome XYY.
8. Pacientes con gonadotropinas FSH y LH elevadas.
9. Falla testicular temprana, en pacientes menores de 40 años.
10. Paciente con antecedentes de anomalías cromosómicas estructurales en familiares en primer grado de consanguinidad.



INDICACIONES DE CARIOTIPO EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA

La mayoría de alteraciones cromosómicas se presentan con múltiples defectos al nacimiento y con alteraciones en el crecimiento y desarrollo mental. Es importante que ante la presencia de pacientes con múltiples defectos mayores estructurales se sospeche este tipo de alteraciones y se realicen estudios necesarios en la familia para brindar adecuado asesoramiento genético.

En uno de cada 170 recién nacidos vivos se produce un cariotipo anormal.

Las indicaciones acá expresadas son exclusivas para el servicio de Neonatología del Hospital 1° de Mayo.

EL ESTUDIO DE CITOGÉNÉTICA ESTÁ INDICADO EN LOS SIGUIENTES CASOS:

1. Antecedentes de Oligohidramnios y Polihidramnios, asociado a malformaciones congénitas.
2. Restricción en el crecimiento intrauterino simétrico; luego de descartar otras enfermedades como las incluidas en el Síndrome TORCH.
3. Malformaciones aisladas: definiéndose como defecto morfológico de un órgano, de una parte o de una región debido a un proceso intrínseco anormal en el desarrollo, por ejemplo microftalmia, ectrodactilia.
4. Presencia de tres o más defectos congénitos menores: alteraciones estructurales que pueden o no requerir tratamiento o que puede ser corregida en forma directa, sin consecuencias permanentes y que se presenta en menos de 4% de la población normal, por ejemplo apéndice dérmico preauricular y CIV pequeña.
5. Recién nacido con rasgos dismórficos: como línea de inserción baja del cabello, orejas de implantación baja, filtrum amplios, micrognatia marcada, hipertelorismo; acompañados de otros hallazgos, frecuentemente restricción de crecimiento intrauterino.



6. Recién nacido con genitales ambiguos: importante para determinar en ellos el sexo cromosómico.
7. Anomalías congénitas mayores asociadas, es decir, anomalías anatómicas suficientes como para reducir la expectativa de vida normal o comprometer la función normal como defectos del tubo neural, labio leporino, etc.
8. Confirmación de síndrome sospechada clínicamente, es decir, un conjunto de anomalías que "corren juntas", por ejemplo, Síndrome de Down, Trisomía 13 y Trisomía 18.



OBSERVANCIA DE LA NORMA

La vigilancia del cumplimiento de los presentes "LINEAMIENTOS PARA LA INDICACIÓN DE CARIOTIPO EN EL HOSPITAL 1° DE MAYO", corresponde a la Dirección local del Hospital 1° de Mayo, a las jefaturas de las áreas de Perinatología, Infertilidad y Neonatología de dicho Centro de Atención y a la Subdirección de Salud en el ámbito de sus competencias.

VIGENCIA DE LA NORMA

Los presentes "LINEAMIENTOS PARA LA INDICACIÓN DE CARIOTIPO EN EL HOSPITAL 1° DE MAYO", entrará en vigencia a partir de la fecha de implantación y sustituyen a todas las circulares y lineamientos e instructivos que han sido elaborados previamente por las diferentes instancias institucionales.

San Salvador, enero de 2008.

Revisión:


DR. GUILLERMO JOSÉ VALDÉS
Jefe Departamento de Normalización y Estandarización




DR. SIMÓN BALTAZAR AGREDA
Jefe División Técnica Normativa



Autorización


DR. JOSÉ GUILLERMO GONZÁLEZ GARCÍA
Subdirector de Salud ISSS





BIBLIOGRAFÍA

1. Speroff, León, Fritz, Marc A. Amenorrea. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad (7 a. Edición en Inglés). Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 202-463.
2. Speroff, León, Fritz, Marc A. Pérdida Recurrente de Embarazos Tempranos. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad (7 a. Edición en Inglés). Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 1060-1101.
3. Speroff, León, Fritz, Marc A. Desarrollo Sexual Normal y Anormal. Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad (7 a. Edición en Inglés). Lippincott Williams & Wilkins. 2006; 319-360.
4. Jaffe, Robert B., Yen, Samuel S. C., Barbieri, Robert L. Citogenética Reproductiva. Endocrinología de la Reproducción (4 a. Edición). Editorial Médica Panamericana. 2001; 343-366.
5. Galaverna, German, Visich, Alejandra. Infertilidad Masculina, Anomalías Genéticas y Defectos Reproductivos. Sociedad Argentina de Andrología. [http://:www.saa.org.ar](http://www.saa.org.ar)
6. Enfermedades Genéticas Neonatales, Servicio de Neonatología, Hospital Puerto Montt, Chile.
7. Fisiopatología y Manejo del Recién Nacido, Gordon B. Avery, 2001, 5ª Edición.
8. Análisis y Resultados Clinicocitogenéticos de Fetos y de Recién Nacidos con Alteraciones Cromosómicas Durante un Año en el Instituto Nacional de Perinatología.
9. Shapiro, BI; Down Syndrome, La disrupción de la Homeostasis; J. Med. Genet., 1983; 14: 241-69.
10. Huret, JL; Dallaire, L; Enfermedades Cromosómicas, Indicaciones de Cariotipo, Septiembre 2002.





DIVISIÓN TÉCNICA NORMATIVA
DEPARTAMENTO DE NORMALIZACIÓN Y ESTANDARIZACIÓN
2008