



CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN CULTIVO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO PARA DIAGNÓSTICO PRENATAL

Autores: Dra. Tania Díaz González¹, Dra. Llanetsy Llanes Mesa², MSc. Héctor Pimentel Benítez³

¹Especialista de 1er grado en MGI e Histología, Profesora asistente en la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba,

²Especialista de 1er grado en MGI e Histología, Profesora auxiliar en la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba,

³Especialista de 1er grado en Genética Médica y Máster en Genética Médica del Centro Provincial de genética médica de Camagüey, Profesor auxiliar en la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba.

Autor para correspondencia: Dra. Tania Díaz González: dgtania.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción El cultivo celular permite el análisis directo de células vivas mediante un microscopio. El estudio de células contenidas en el líquido amniótico, mediante técnicas de cultivo, detecta anomalías en el número y la morfología de los cromosomas, que a su vez pueden relacionarse con enfermedades genéticas. El diagnóstico cromosómico fetal mediante cultivo de las células fetales descamadas del líquido amniótico, es el método más utilizado en el Diagnóstico Prenatal Citogenético.

Objetivo Realizar una revisión actualizada sobre la frecuencia y el índice de poliploidías en variedades de cultivo de líquido amniótico utilizadas para diagnóstico prenatal citogenético. **Métodos** Se realizó un estudio de revisión bibliográfica mediante la consulta sistemática de artículos, tesis de terminación de estudios y libros relacionados con el tema publicados en bases de datos electrónicos como: PubMed, Scielo, Cochrane plus, Elsevier, además de organismos nacionales e internacionales, en un periodo de diez años en idioma español e inglés. Para la búsqueda de información se utilizaron descriptores en salud como poliploidías, cultivos celulares, diagnóstico citogenético y booleano (and). **Conclusiones** Se concluyó que la bibliografía consultada coincide en que la etapa prenatal es el momento ideal para el



diagnóstico de las cromosomopatías utilizando el cultivo celular y que las poliploidías son de baja frecuencia apareciendo las tetraploidías como las más frecuentes. Sin embargo, no aparecen los índices de poliploidías y su frecuencia relacionadas con variedades de cultivos utilizadas en los estudios citogenéticos prenatales.

Palabras claves: cultivo celular, líquido amniótico, diagnóstico prenatal, poliploidías.

Conflicto de intereses:

Se declara que no existe conflicto de intereses entre los autores durante la planificación, redacción, revisión y publicación de la investigación.

INTRODUCCIÓN

Las células vivas pueden mantenerse y estudiarse fuera del cuerpo, lo que tiene gran utilidad para el estudio del efecto aislado de las moléculas sobre un tipo de célula o tejido. El cultivo celular permite el análisis directo del comportamiento de las células vivas mediante un microscopio, así como también de diversos procesos que no se pueden llevar a cabo en un animal vivo y que sí se pueden efectuar in vitro.

El cultivo de tejidos ha sido considerado durante mucho tiempo como una mezcla de ciencia y arte. Hay áreas de investigación fuertemente dependientes de las técnicas de cultivo celular como son: virología, investigación del cáncer, inmunología, ingeniería de proteínas, estudios de interacción y así como para detectar anomalías de la estructura cromosómica que pueden tener consecuencias clínicas o reproductivas y relacionarse con enfermedades genéticas. ¹

El diagnóstico cromosómico fetal mediante cultivo de las células fetales descamadas del líquido amniótico, es el método más utilizado en el Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) y es un componente indispensable de los programas preventivos en genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud (OMS), además constituye la principal modalidad en Cuba para realizar los estudios cromosómicos prenatales. Su objetivo es establecer de forma precoz la existencia de una anomalía cromosómica fetal, las cuales constituyen la causa principal de enfermedad genética,



y generan una gran proporción de pérdidas reproductivas, malformaciones congénitas y retraso mental.^{2,3}

El análisis de las poliploidías en cultivos de tejidos ha provocado dificultades en el diagnóstico citogenético. En cultivo de sangre periférica está bien establecida por ser este tejido comúnmente utilizado debido a las ventajas que el mismo propicia. Sin embargo, se reportan frecuencias variables de células poliploides en cultivo de líquido amniótico. Estas pueden ser muy particulares para cada tipo de célula de este fluido. Debido a las condiciones artificiales del cultivo donde deben desarrollarse estas células, en ocasiones se producen errores en los mecanismos de control de la mitosis, que conllevan a fenómenos de cambios en el complemento cromosómico, y no reflejan el cariotipo real del feto.³

En la actualidad es aceptado que la etapa prenatal es el momento ideal para el diagnóstico de las cromosomopatías utilizando el cultivo celular y que estos inducen errores en la mitosis, pero no se especifica la frecuencia de aparición de alteraciones numéricas en cada variedad del mismo. Por esta razón el objetivo de esta investigación es realizar una revisión actualizada sobre la frecuencia y el índice de poliploidías en variedades de cultivo de líquido amniótico utilizadas para diagnóstico prenatal citogenético.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica mediante la consulta sistemática de artículos, tesis de terminación de estudios y libros relacionados con el tema publicados en bases de datos electrónicos en sitios vinculados con temas de salud tales como: PubMed, Scielo, Cochrane plus, Elsevier, además de organismos nacionales e internacionales, en un periodo de diez años en idioma español e inglés.

Para la búsqueda de información se utilizaron los siguientes descriptores en salud y boleano:

- Cultivo celulares and diagnóstico prenatal
- Cultivo celulares and líquido amniótico



- Cultivo celulares and poliploidías
- Poliploidías and diagnóstico prenatal

DESARROLLO

El cultivo de tejidos se desarrolló a partir de los últimos años del siglo XIX como una continuación de las técnicas de la embriología ya que Wilhem Roux mantuvo en el año 1885 células de embrión de pollo en solución salina durante unos días. El zoólogo americano R.G. Harrison es considerado el iniciador de los cultivos de tejidos animales. En 1907 fue el primer autor que empleó técnicas *in vitro* para el estudio de fenómenos *in vivo*, realizando cultivos de médula espinal embrionaria de anfibios. Pudo observar el crecimiento de los axones de los neuroblastos, y estableció que el axón se formaba por expansión a partir del cuerpo neuronal y no por fusión de una cadena de células. El cultivo se realizaba en una gota de linfa del anfibio que colgaba de un cubreobjetos sobre una cámara sellada. ^(1,2)

La primera limitación para el establecimiento de cultivos era lograr un medio nutritivo adecuado. Burrows (1910) empleó plasma de pollo para nutrir los explantes de tejidos embrionarios de pollo. Este medio se reveló mucho mejor que los anteriormente probados, lo que le permitió observar el crecimiento del tejido nervioso, corazón y piel. Burrows y Carrel realizaron los primeros intentos de establecer cultivos de células de mamíferos, y consiguieron mantener explantes obtenidos a partir de perros, gatos y conejos de indias, así como en el crecimiento de tumores sólidos. Demostraron que la vida del cultivo se puede prolongar mediante subcultivo. Los medios empleados fueron plasma suplementado con extractos de embrión. ⁽²⁾

Rous y Jones (1916) emplearon por vez primera extractos enriquecidos en tripsina para disociar las células de embriones de pollo, estableciendo el primer cultivo celular. Uno de los mayores problemas que describen, para el establecimiento de los cultivos celulares, es la aparición de múltiples contaminaciones, por lo que desarrollaron numerosos métodos de manipulación en condiciones de asepsia que aún hoy día se utilizan. En 1913 Carrel demostró la posibilidad de mantener en cultivo células extraídas de un animal, embrión de pollo, durante un periodo de tiempo superior al de



la vida de éste. Mantuvo en cultivo células de pollo durante 34 años. Gran parte del éxito en el mantenimiento de los cultivos se debió al desarrollo del denominado frasco de Carrel. ⁽²⁾

Factores como la disponibilidad de antibióticos, los medios de composición definida, las instalaciones asépticas (salas de cultivo limpias, cabinas de flujo laminar, incubadoras estériles), dispositivos de cultivo (botellas con tapones filtrantes, placas de Petri ventiladas), han propiciado que las dificultades detectadas al inicio fueran superadas. Los avances técnicos y la aparición de un buen número de compañías comerciales de suministro de medios, sueros, equipo y líneas celulares han hecho del cultivo celular una tecnología con buena reproducibilidad. ⁽²⁾

Los cultivos celulares se han utilizado ampliamente en el estudio del metabolismo de las células normales y neoplásicas y también para el desarrollo de nuevos fármacos. Esta técnica es útil además para el estudio de microorganismos que crecen en el interior de las células. El cultivo celular es esencial para la aplicación de las técnicas modernas de biología molecular. ⁽¹⁾

Gran número de disciplinas emplean cultivos celulares para el estudio de su funcionamiento. Existen áreas de investigación fuertemente dependientes de estas técnicas como son: virología, investigación del cáncer, inmunología, ingeniería de proteínas, estudios de interacción y señalización celular, en la diferenciación y en el desarrollo, y además en aplicaciones diagnósticas. ^(2,3)

Las células y los tejidos se cultivan en soluciones de composición conocida (sales, aminoácidos, vitaminas) que generalmente son componentes del suero. Para preparar el cultivo de tejido u órgano las células deben separarse inicialmente por medios mecánicos o mediante un tratamiento enzimático. Una vez aisladas, las células pueden cultivarse en suspensión o se pueden colocar sobre una placa de Petri (de plástico o cristal) superficie donde las células se adhieren, y crecen formando una única capa celular. ⁽¹⁾

El cultivo celular primario es el más utilizado. Se puede obtener a partir de explantes primarios o de suspensiones de células disgregadas. La disgregación celular se realiza



por métodos enzimáticos o mecánicos. En estos cultivos se pierden las interacciones célula-célula, y las interacciones de la célula con la matriz extracelular. Sin embargo, las células son capaces de proliferar y la población celular crece notablemente. Cuando las células ocupan toda la superficie disponible se dice que han alcanzado la confluencia. ^(3,4)

A pesar de la creencia inicial de que las células eran capaces de crecer y dividirse indefinidamente en cultivos, éstas no sobreviven muchas generaciones, y al cabo de varios subcultivos tienden a dejar de dividirse y mueren. Por ejemplo, los fibroblastos embrionarios humanos poseen un número fijo de divisiones mitóticas, aproximadamente 50, más allá de las cuales envejecen y mueren. En caso de que los fibroblastos provengan de un adulto, el número de divisiones posibles es aún menor. ⁽³⁾

En la actualidad los cultivos celulares son los más empleados fundamentalmente por la posibilidad de propagación, así como por las ventajas en la cuantificación, caracterización y repetitividad de las muestras. Dentro de las ventajas de los cultivos celulares se encuentran el control preciso y fino del medio ambiente, la caracterización y homogeneidad de la muestra, economía en el uso de reactivos o drogas ya que se utilizan volúmenes pequeños, motivaciones éticas. ⁽⁵⁾

También se han enunciado desventajas de estas técnicas; ya que es una técnica sensible, y requiere el mantenimiento de las condiciones de asepsia en todo momento, lo cual es limitante tanto a nivel del instrumental requerido, como del personal calificado para su manipulación. Además de su inestabilidad y la validez del modelo 'in vitro' el costo de producción de 1 g de tejido en cultivo es más de 10 veces superior al obtenido en el animal. ⁽⁵⁾

En 1960 Moorhead describió que los linfocitos se diferenciaban en la sangre periférica, pero que podían entrar en mitosis en condiciones in vitro. Con este descubrimiento se pudo realizar el cariotipo a partir de sangre periférica, lo que tiene varias ventajas: es un tejido fácil de obtener y permite la obtención de gran número de metafases. En humanos son utilizados piel, células de testículo, tumores sólidos (linfoma), material de concepción y líquido amniótico. ⁽⁵⁾



Varios investigadores han descrito el líquido amniótico como una solución acuosa en la que el material no soluble (células fetales descamadas) se mantiene en suspensión. También lo consideran como una extensión del espacio extracelular fetal comprendiendo su origen, formación y constitución química cruciales en el diagnóstico prenatal. Además, desempeña una función importante en el crecimiento y el desarrollo fetales. El pleomorfismo celular es característico del líquido amniótico examinado al microscopio inmediatamente después de haber realizado la amniocentesis. ^(6,7,8)

En los años 50, comenzó, un marcado interés sobre la salud fetal con la introducción de la amniocentesis por Bevis en 1952, para el diagnóstico de la eritroblastosis fetal. En 1956 Fuchs y Riis publicaron los primeros estudios sobre la determinación del sexo fetal mediante estudios de la cromatina X (test de Barr) en líquido amniótico obtenido por punción. ⁽⁹⁾

Los cromosomas fueron observados por primera vez en células de plantas por el botánico suizo Karl Wilhelm von Nägeli en 1842 e, independientemente, por el científico belga Edouard Van Beneden en nemátodos del género *Ascaris*. El uso de drogas basofílicas, por ejemplo, las anilinas en las técnicas citológicas para observar el material nuclear fueron fundamentales para los descubrimientos posteriores. ⁽⁵⁾

Los avances en las técnicas citogenéticas de años posteriores permitieron realizar los primeros cultivos con el componente celular del líquido amniótico, lográndose entre 1965 y 1966, los primeros cariotipos fetales a partir de amniocitos. Este hecho permitió el desarrollo de una herramienta muy valiosa para el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas o cromosomopatías. Los descubrimientos y avances en el diagnóstico prenatal se fueron multiplicando en años sucesivos. De forma independiente, en 1968 Nadler y Dancis, realizan los primeros diagnósticos de errores congénitos del metabolismo en células cultivadas de líquido amniótico. ⁽⁹⁾

Aunque la citogenética como disciplina, ha existido desde el 1800, muchos consideran que tuvo su comienzo oficial en 1956 cuando los investigadores Tjio y Levan sugirieron por primera vez que podría haber 46 cromosomas en la especie humana en lugar de los 48 que se creyeron por 30 años. Pero, no fue sólo este conocimiento, sino



la manera en que se pudieron observar y contar los cromosomas que se convirtió en el acontecimiento primordial en la citogenética. Por primera vez, los investigadores habían podido apreciar los cromosomas como algo diferente a una masa de líneas vermiformes. A este evento se le denominó: «el milagro hipotónico». En realidad, según Kimberly Hayes, no comenzó siendo un milagro. Comenzó con un error, cuando un auxiliar en el laboratorio del Dr. T. C. Hsu, un citogenetista de renombre mundial, volcó por error una solución salina sobre una muestra provocando que las células, increíblemente y de forma imprevista, se separaron y los cromosomas se hicieron visibles. ⁽⁵⁾

El descubrimiento realizado por Tjio y Levan (1956) permitió una efectiva separación de los cromosomas y su adhesión al portaobjeto en un único plano óptico. En esa época el protocolo de Tjio y Levan (colchicina, choque hipotónico, fijación con ácido acético y etanol y coloración con azul de Unna) para poder observar las células en división fue utilizado por los médicos Jérôme Lejeune y Marta Gauthier en París (Francia). Lo notable del caso es que, con este método, lograron obtener metafases increíblemente claras, con cromosomas largos y libres de distorsión mecánica dado que todo el procedimiento se realizaba dentro del tubo de cultivo, lo que evitaba cualquier perturbación celular o producción de artefactos indeseables y resultaba sumamente importante, impedir la mezcla de cromosomas provenientes de células vecinas para asegurar un recuento e identificación precisos de los cromosomas de cada metafase. Al alcanzar este punto de perfeccionamiento tecnológico, Lejeune dedicó considerable tiempo a establecer con singular precisión el cariotipo humano de varones y mujeres. Sus inequívocas y admirables imágenes cariológicas lo impulsaron a intentar la identificación de cada par cromosómico. ⁽⁵⁾

El estudio de las células contenidas en el líquido amniótico, mediante técnicas de cultivo, detecta anomalías en el número y la morfología de los cromosomas, que a su vez pueden relacionarse con enfermedades genéticas. Desde la década del 70, a partir del desarrollo alcanzado en las técnicas citogenéticas, surgieron numerosos centros de diagnóstico prenatal, principalmente en países desarrollados. En 1984 en Ciudad de La Habana se inició el diagnóstico prenatal del Síndrome de Dawn y otras enfermedades cromosómicas, experiencia que se extendió con la implementación de un subprograma



para el diagnóstico prenatal de cromosopatías y enfermedades ligadas al sexo en el resto del país. ⁽⁴⁾

El diagnóstico cromosómico fetal mediante cultivo de las células fetales descamadas del líquido amniótico, es el método más utilizado en el Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC), forma parte de las normas de atención en la embarazada de alto riesgo en la mayoría del mundo desarrollado y es un componente indispensable de los programas preventivos en genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud (OMS). ⁽⁴⁾

El DPC, utilizando las células del líquido amniótico, constituye la principal modalidad en Cuba para realizar los estudios cromosómicos prenatales en aquellas embarazadas con riesgos de tener un niño afectado con algún desorden cromosómico. ⁽⁴⁾

El DPC de cromosopatías incluye dos pasos fundamentales: la identificación de las gestantes con riesgo y la aplicación de la prueba diagnóstica a través de procedimientos invasivos, para obtener células fetales. Su objetivo es establecer de forma precoz la existencia de una anomalía cromosómica fetal. ⁽⁴⁾

Los estudios genéticos que consisten en el estudio de los cromosomas (estudio citogenético) se diferencian de los análisis clínicos habituales en que sus resultados son invariables en el tiempo, y por ello se realizan tan solo una vez. Permiten la confirmación diagnóstica en personas con sospecha clínica de la enfermedad genética, predecir el riesgo de padecer enfermedades genéticas, y los resultados son de gran valor para establecer asesoramiento genético al paciente o a sus familiares sobre forma de herencia, las implicaciones de la enfermedad y riesgo genético. ⁽⁹⁾

Dentro de las numerosas aplicaciones médicas de la citogenética, el diagnóstico prenatal citogenético constituye tal vez el punto más crítico, debido a que de sus resultados se deriva una importante decisión para la familia: continuar o no el embarazo. Las anomalías cromosómicas constituyen la causa principal de enfermedad genética, que genera una gran proporción de pérdidas reproductivas, malformaciones congénitas y retraso mental. ⁽⁵⁾



Las poliploidías como aberración cromosómica fueron estudiadas como una condición concerniente únicamente al reino vegetal y en los humanos eran consideradas como condición letal, sin embargo, células somáticas como los hepatocitos son normalmente poliploides. ⁽⁵⁾

El análisis de las poliploidías en cultivos de tejidos ha generado dificultades en el diagnóstico citogenético. En cultivo de sangre periférica está bien establecida por ser este tejido comúnmente utilizado debido a las ventajas que el mismo propicia. Se reportan frecuencias variables de células poliploides en cultivo de líquido amniótico. Estas pueden ser muy particulares para cada tipo de célula de este fluido. ^(5,6)

En ocasiones las líneas celulares aneuploide que están presentes en los tejidos fetales, no presentan la suficiente competitividad para el crecimiento en estos medios de cultivo, con respecto a las líneas cromosómicas normales, que se desarrollan preferencialmente. A pesar de considerarse, el cultivo de las células fetales, como el estándar de oro para el análisis cromosómico, muchas veces no se detectan duplicaciones o deleciones. Unido a esto, el cultivo celular tiene la gran desventaja de que es laborioso, y las células demoran entre una y tres semanas en crecer. Además, para realizar un cariotipo fetal es necesario obtener metafases en suficiente cantidad y calidad, lo cual no siempre se logra con éxito. ^(7,8)

A nivel mundial las cromosopatías tienen una incidencia, del 2 al 3 % de todos los neonatos tienen al menos alguna anomalía genética, siendo el Síndrome Down la de mayor ocurrencia. En Cuba este síndrome tiene una incidencia al nacimiento de 0,07 y en Camagüey nacen aproximadamente 10 niños con Síndrome Down (SD) o trisomía 21 al año. ⁽¹⁰⁾

Las poliploidías más frecuentemente detectadas en nuestra especie son las triploidías y tetraploidías completas, además mixoploides diploide/triploide ($2n/3n$) y diploide/tetraploide ($2n/4n$), en estas últimas, coexiste una población de células normales diploides ($2n$), con otra que tiene tres o más múltiplos haploides de cromosomas, por ejemplo: triploide ($3n$) o tetraploide ($4n$). ⁽⁷⁾



Estas poliploidías presentan un conjunto de manifestaciones clínicas que son comunes junto a otros hallazgos particulares que las hacen bien distinguibles, permitiendo establecer su propio cuadro clínico. Las manifestaciones clínicas más comunes de poliploidías y mixoploides son: retraso mental, frente prominente, malformación externa de la oreja, nariz prominente de raíz ancha, micrognátias, contracturas, retardo en el crecimiento, crecimiento intrauterino retardado, anomalías urológicas y cardiopatías congénitas. ⁽⁴⁾

Autores como V. Beatriz en España ⁽⁸⁾, en el año 2011, reporta en una serie de 800 análisis citogenéticos en líquido amniótico por año, el 93 % de los casos el resultado con cariotipo normal y el resto (6 %) se encontraron alteraciones numéricas.

Ribate Molina ⁽¹¹⁾ en la Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza obtuvo que las alteraciones numéricas fluctúan en un rango entre 0,10 % al 0,30 % dentro de las alteraciones cromosómicas enunciando que numéricas tienen prevalencia sobre las estructurales, a pesar de su baja aparición en las poblaciones de estudio.

Resultados similares son abordados en Argentina, por Aissa Delia ⁽⁵⁾ en el Manual de Citogenética Teórico Práctico del 2015, el cual esboza que la aparición de células tetraploides suele ser común en las preparaciones a partir de líquido amniótico.

También el estudio realizado por las doctoras Castro I. y Jiménez J. ⁽¹²⁾ en Costa Rica en el cual 3,97 % de las metafases de los cultivos de líquido amniótico son tetraploides, y se pueden encontrar en más de un frasco de cultivo.

Las investigaciones de Gómez-Puente, ⁽¹³⁾ en la Facultad de medicina y Hospital Universitario, UNAL, coinciden con los reportes realizado por International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research en los años 2011 y 2015 en cuanto a la aparición de células poliploides en cultivos celulares, teniendo mayor frecuencia las triploidías. ^(14,15)

Esa baja frecuencia de poliploidías no es reportada en México, por la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, en un estudio de 7 años realizado por. Gómez-Puente. ⁽¹³⁾ En él se muestra que dentro de las alteraciones cromosómicas



estructurales la más frecuente fue la presencia de alteraciones numéricas las que correspondieron al 77 % de 249 muestras.

En varias publicaciones internacionales como el Manual de Citogenética de Córdova, Chen CP ⁽¹⁶⁾ en Taiwan y la Guía práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y hacen referencia, al fenómeno de la endorreduplicación que puede surgir debido al cultivo en un medio artificial siempre por debajo del 3 % de las células en metafase, pero no al índice de poliploidías que pueden aparecer en los mismos. ^(5,17)

Otros estudios en América como el de Silva ⁽¹⁸⁾ en Colombia, y Garibay ⁽¹⁹⁾ en México abordan las características del cultivo celular en el diagnóstico prenatal citogenético, sin embargo, no reflejan los índices de aparición de poliploidías en los cultivos.

Investigaciones realizadas en Cuba por Soriano ⁽²⁰⁾, Blanco Pérez ⁽²¹⁾ y Méndez Rosado ⁽²²⁾ muestran coincidencia con los datos encontrados en la presente investigación con respecto a la variedad de células en el líquido amniótico y bajos porcentajes de alteraciones numéricas, solo el 0,04 %.

En la Habana se muestran los resultados del estudio citogenético por amniocentesis para las gestantes que constituyeron la muestra estudiada, de acuerdo con la edad materna. Se evidenció que, de los 10 562 casos con resultados concluyentes en el estudio, un 86 % (9083 casos) correspondieron a las gestantes con 35 años o más. De ellas, 377 obtuvieron un cariotipo positivo para anomalías cromosómicas. La incidencia fue el correspondiente a las aneuploidías con 238 casos, que representa un 57,4 % del total de anomalías detectadas. De ellos, el mayor número de casos se concentró en la trisomía 21, con 128 casos. El 34 % correspondió a reordenamientos estructurales, seguidos de los mosaicos con 6,7 % y los no balanceados con un 4,2 %. ⁽²³⁾

Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas B, Ramírez-Cheyne J, Isaza-de Lourido C, Saldarriaga W ⁽²⁴⁾ determinaron que las anomalías cromosómicas encontradas en su estudio son cambios en el número o la estructura de los cromosomas que producen trisomías, monosomías, deleciones, microduplicaciones, etc. Estas alteraciones se pueden encontrar en más del 50% de los productos de abortos espontáneos y



contribuyen de manera significativa a la tasa de morbilidad prenatal. Se estima que entre 0.5% y 1% de los nacidos vivos tienen una AC (4) y las diagnosticadas con mayor frecuencia mediante DP son las trisomías 13, 18 y 21 y la monosomía del cromosoma X.

En el Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey se han realizado múltiples estudios sobre alteraciones numéricas del complemento cromosómico. En la investigación de Pimentel Benítez en un periodo de 20 años, sobre los resultados del diagnóstico prenatal citogenético, a partir de líquido amniótico, obtuvo que el 25,62 % eran aberraciones numéricas. Otra investigación realizada por García y Pimentel, sobre el fenotipo Mixoploide, refiere la baja frecuencia de poliploidías en los estudios prenatales y las triploidías son muy infrecuentes y son incompatibles con la vida del niño si el embarazo llega a su término. En 2015 Pimentel demostró la baja frecuencia de estas alteraciones, ya que detectó solo un caso de alteración numérica del complemento cromosómico coincidiendo con el primer caso en Cuba de Mixoploide diploide/triploide, diagnosticado en el período prenatal. ^(10,25)

También se encontraron similares resultados en la investigación realizada por Reyes ⁽²⁶⁾, en Las Tunas, ya que en un estudio citogenético durante seis años, las trisomías fueron las cromosopatías numéricas más frecuentes.

Disímiles investigaciones en Cuba advierten que algunos cambios en la estructura, y en especial, el número de los cromosomas detectados durante el análisis citogenético, no están asociados con defectos clínicos, por lo que representan una disyuntiva para el asesor genético principalmente durante la realización de un estudio prenatal. ^(24,27)

Pardo R., Zavala M., Sanz P. et al. ⁽²⁸⁾ en un estudio realizado en Chile durante 17 años que incluyó 2305 casos, obtuvieron 856 (45%) casos de cromosopatías, de las cuales 372 (43,8%) casos tuvieron una trisomía, siendo la más frecuente la trisomía 19.

Si bien se han incrementado las investigaciones sobre este tema tanto en el ámbito internacional como en Cuba, no se encontraron suficientes estudios sobre diagnóstico de poliploidías relacionadas con variedades de cultivo. Todos los estudios consultados



coinciden en la frecuencia de aparición de células poliploides, sin embargo, en ninguno se establece relación con los tipos de cultivos utilizados, pero coinciden en que pueden producir alteraciones en cualquier momento de la mitosis o por las condiciones de cultivo.

CONCLUSIONES

En este estudio se pudo concluir que la bibliografía consultada coincide en que la etapa prenatal es el momento ideal para el diagnóstico de las cromosopatías utilizando el cultivo celular y que las poliploidías son de baja frecuencia apareciendo las tetraploidías como las más frecuentes. Sin embargo, no aparecen los índices de poliploidías y su frecuencia relacionadas con variedades de cultivos utilizadas en los estudios citogenéticos prenatales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Garrote Santana, Heidys et al. Cinco décadas de la biología molecular y la citogenética aplicadas a la hematología cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017, [citado 2020 Dic 19]; vol.33, n.1, pp.1-8. ISSN 0864-0289. Disponible <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reference.php?pid=S086402892017000100004&caller=scielo.sld.cu&lang=es>
2. Carrasco Salas P, Gómez González C, Prior de Castro C, et al. Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Rev Lab Clin. [Internet]. [citado 2020 marzo 6] 2019;12(1):27–37 Disponible https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1888400818300850.pdf?locale=es_ES&searchIndex=
3. Alfirevic Z1, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev. [Internet]. February 3, 2020; 9. [citado 2020 abril 19]. Disponible <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-28869276>
4. Esquivel Vázquez B. Valoración epidemiológica de 10.264 estudios citogenéticos prenatales y contribución de las técnicas de: Biopsia Corial y FISH a su diagnóstico [Tesis]. Canarias: Universidad de la Laguna; 2010/11 [citado 22



Mar 2016]. Disponible en:

<https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/3395/Beatriz%20Esquivel%20V%C3%A1zquez.pdf?sequence=1>

5. Aiassa D, Bosch B, Gentile N, Mañas F, Gorla N, et al. Citogenética. Teoría y Práctica. Manual. Córdoba: CEPYD; 2015.
6. Sadler TW. Langman J. Embriología Médica. 13ra ed. Madrid: Wolters Kluwer; 2016.
7. Flores V. Embriología humana. 1ra ed. Ciudad autónoma de Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2015.
8. Milunsky A. Genetic Disorders and the Fetus. New York: Plenum Press; 2015.
9. Moore K, Persaud T.V.N, Torchia MG. Essentials of embryology and birth defects. 9th ed. Elsevier 2016 [Internet] [citado 9 de sep 2020]. Disponible en: www.elsevier.com/permissions.
10. Garcia Salazar AA, Pimentel Benítez H, et al. Resultados del Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey, en el periodo 1986-2015 [Internet]. 2017 [citado 20 de Jul 2017]. Disponible en: <http://www.tecnosaludcmw2017.sld.cu/index.php/socoenf/tecnosalud2017/paper/viewFile/91/54>
11. Ribate Molina MP, Ramos Fuentes FJ. Diagnóstico prenatal [Tesis]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2015 [citado 22 Mar 2016]. Disponible en: http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/2965/Diagnostico_prenatal.pdf?sequence=1
12. Castro Volio I. El diagnóstico prenatal de defectos cromosómicos en Costa Rica. Rev Biol Trop [Internet]. 2014 Sep [citado 5 Mar 2016]; 52(3): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/15297/14617>
13. Gómez-Puente VM, Esmer Sanchez MC, Quezada Espinoza C, Martínez de Villareal LE. Estudio citogenético en líquido amniótico, Experiencia de 7 años en la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL. Medic Univers [Internet]. 2012 Ene [citado 5 May 2017]; 14(54): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-estudio-citogenetico-liquido-amniotico-experiencia-X1665579612234352>



14. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2011. [Internet] ICBDSR Center; 2011 [citado 5 Mar 2018] [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.icbdsr.org/wp-content/annual-report/Report2011.pdf>
15. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2014-2015. [Internet] ICBDSR Center; 2015 [citado 5 Mar 2018] [aprox. 4 p.]. Disponible en: http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf
16. Chen CP, Lin CL, Ko TM, Chern SR, Chen YT, Wu PS, et al. Interphase FISH on uncultured amniocytes at repeat amniocentesis for rapid confirmation of low-level mosaicism for tetrasomy 18p. Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]. 2014 Mar [citado 18 Ago 2016]; 53(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/82656631.pdf>
17. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diagnóstico Prenatal [Internet]. 2013 Abr-Jun [citado 1 Jun 2016]; 24(2): [aprox. 20 p.]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-diagnostico-prenatal-327-articulo-guia-practica-clinica-diagnostico-prenatal-S2173412712001059>
18. Silva Ospina E, Giraldo Ríos A, José Bermúdez A. Diagnóstico prenatal citogenético: líquido amniótico versus vellosidades coriónicas. Rev Col Obst Ginec [Internet]. 2014 [1 Jun 2016]; 48(3). Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/viewFile/1190/1318>
19. Garibay García J. Intercambio de cromátides hermanas inducidos por el tratamiento en pacientes con cáncer de mama [Tesis]. Mexico: Universidad Autónoma del Estado de Mexico; 2013 Mar [citado 22 Mar 2017]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14374/407856.pdf?sequence=1>
20. Soriano-Torres M, Morales Rodríguez E, Rojas Betancourt I, Méndez Rosado LA. Variantes de la heterocromatina y la eucromatina en el diagnóstico prenatal citogenético. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2014 Mar [citado 10 Abr 2018]; 40(1): [aprox. 9 p.]. Disponible en:



http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138600X2014000100009&lng=es.

21. Blanco Pérez I, Mitjás Torres MC, Miñoso Pérez S, Barroso Gázquez C, Socarrás Gámez A. Resultados en el diagnóstico prenatal citogenético en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2013 Nov-Dic [citado 2014 Dic 18]; 17(6): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v17n6/rpr09613.pdf>
22. Méndez Rosado L, Morales Rodríguez E, Quiñones Maza O, Barrios Martínez A, Oliva Rodríguez JA, Nodarse Rodríguez A, et al. Aniversario 30 del diagnóstico prenatal citogenético en La Habana. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2014 [citado 22 Mar 2016]; 8(3): [aprox. 4. p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v8n3/020314.pdf>
23. Vázquez Martínez YE, Lemus Valdés MT. Amniocentesis para estudio citogenético y sus principales indicaciones en La Habana, Cuba (2007 – 2016). Rev Cuba Obstetr Ginecol [Internet]. 2020 [citado 7 Nov 2020];45(4):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/543>
24. Fandiño-Losada A, Lucumí-Villegas B, Ramírez-Cheyne J, Isaza-de Lourido C, Saldarriaga W. Valor predictivo positivo del diagnóstico prenatal invasivo para alteraciones cromosómicas. Rev. Fac. Med. 2018 Vol. 66 No. 1: 19-24 [Internet]. 2018 [citado 7 Nov 2020] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.62098>
25. Pimentel Benítez HI, Arrieta García R, Lantigua Cruz A, Lechuga Carbo G, Trull Martínez A. Mixoploides humanos: su fenotipo clínico. Experiencia en Cuba y revisión de la literatura. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2015 [citado 22 Mar 2017]; 9(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v9n2/050215.pdf>
26. Reyes Reyes E, Silva González GK, Ochoa Hidalgo A, Rodríguez Peña Y, Figuera Regueiro A. Resultados de seis años de estudios citogenéticos en líquido amniótico. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2015 [citado 2020 Mar 5];40(11):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/369>
27. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2017. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud [Internet]. 2018 [citado



22 Abr 2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2018/04/Anuario-Electronico-Espa%C3%B1ol-2017-ed-2018.pdf>

28. Pardo R., Zavala M., Sanz P. et al. Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017. REV CHIL [OBSTET GINECOL 2020; 85\(4\): 335 - 341.\[Internet\] \[citado 9 de nov 2020\]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v85n4/0717-7526-rchog-85-04-0335.pdf>](#)