

Trabajo Original

Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017

Trisomy 9, trisomy 13 and trisomy 18: Results of the prenatal cytogenetical analysis, Hospital Clínico Universidad de Chile, years 2000-2017

Rosa Pardo^{1,2}, María Zavala³, Patricia Sanz¹, Vera Daher⁴, Lorena Tobella⁴, Samuel Salazar⁴, Carolina Sanhueza⁴, Silvia Castillo^{1,5}.

¹Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

²Unidad de Genética, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

³Becaria de Genética Clínica, Facultad de Medicina, Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

⁴Tecnólogo médico, Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile

⁵Sección Citogenética, Laboratorio Clínico, Clínica Alemana de Santiago; Chile

Correspondencia: Dra Rosa Andrea Pardo: rpardo@hcuch.cl

RESUMEN

Introducción: En Chile, la norma técnica de la Ley N° 21.030 de 2017 considera tres aneuploidías como letales; las trisomías 9, 13 y 18, cuyo diagnóstico se confirma con un cariograma. No existe a la fecha registro nacional de frecuencia prenatal de estas patologías.

Objetivo: Determinar la frecuencia de trisomías 9, 13 y 18 en los estudios citogenéticos prenatales en muestras de células obtenidas con amniocentesis y cordocentesis, procesados en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico Universidad de Chile.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de los resultados de cariograma de líquido amniótico (LA) y sangre fetal (SF), procesados desde enero de 2000 a diciembre de 2017.

Resultados: Se incluyeron 2.305 muestras (402 de SF y 1.903 de LA), de ellas 442 (19%) fueron trisomías letales (TL), dentro de ellas fueron TL libres 416 (95%), TL estructurales 15 (2,7%) y mosaicos 11 (2,3%). La trisomía 18 fue en ambos tipos de muestra la más frecuente (73,5%), seguida de trisomía 13 (24,2%) y trisomía 9 (2,3%). Se desglosan resultados conforme al tipo de TL, muestra, motivo de derivación, edad materna y edad gestacional.

Conclusiones: El cariograma confirma el diagnóstico de aneuploidías y aporta datos relevantes para el consejo genético. La cromosomopatía letal más frecuente fue la trisomía 18. Se observó que uno de cada cinco cariogramas referidos por anomalías congénitas y/o marcadores de aneuploidía revelaban una TL.

Palabras claves: trisomía 13, trisomía 9, trisomía 18, aneuploidía, diagnóstico prenatal, citogenética.

ABSTRACT

Introduction: In Chile, the technical standard of Law No. 21,030 of 2017 considers three aneuploidies as lethal; trisomies 9, 13 and 18, whose diagnosis is confirmed with a Karyotype. To date there is not a national registry of prenatal frequency of these pathologies.

Objective: To determine the frequency of trisomies 9, 13 and 18 in prenatal cytogenetic studies in samples of cells obtained with amniocentesis and cordocentesis, processed in the Cytogenetics Laboratory of the Universidad de Chile Clinical Hospital.

Materials and methods: Descriptive and retrospective study of the results of karyotypes of amniotic fluid (LA) and fetal blood (SF) processed from January 2000 to December 2017.

Results: 2,305 samples (402 of SF and 1,903 of LA) were included, of which 438 (19%) were lethal trisomies (TL), corresponding to free TL 416 (95%), structural TL 12 (2,7%) and mosaics 10 (2.3%). Trisomy 18 was the most frequent in both types of sample (73,5 %), followed by trisomy 13 (24,2%) and trisomy 9 (2.3%). Results are shown according to the type of TL, sample, reason for referral, maternal age and gestational age.

Conclusions: The karyotype confirms the diagnosis of aneuploidies and provides relevant data for genetic counseling. The most frequent lethal chromosomopathy was trisomy 18. It was observed that one in five karyotypes referred for congenital anomalies and / or aneuploidy markers revealed a TL.

Key words: trisomy 13, trisomy 9, trisomy 18, aneuploidy, prenatal diagnosis, cytogenetics.

Cuadro de abreviaturas

Abreviatura	
EG	Edad gestacional
EM	Edad materna
HCUCH	Hospital Clínico de la Universidad de Chile
LA	Líquido amniótico
RCIU	Restricción del crecimiento intrauterino
SF	Sangre fetal
Trisomía 9	T9
Trisomía 13	T13
Trisomía 18	T18
Trisomía letal	TL

INTRODUCCIÓN

La Ley N° 21.030 de 2017, regula en Chile la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en tres causales; 1- Si la mujer se encuentra en riesgo vital; 2- Si el embrión o feto padece una patología congénita adquirida o genética incompatible con la vida extrauterina independiente, en todo caso de carácter letal; 3- Cuando el embarazo sea resultado de violación, en los plazos que la ley señala (1).

La norma técnica de esta ley contempla tres aneuploidías como letales: trisomías 9, 13 y 18, por ello es necesario contar con medios de sospecha y confirmación diagnóstica prenatal, permitiendo brindar información adecuada y oportuna a los padres.

En Chile se realiza diagnóstico prenatal ecográfico de anomalías congénitas desde 1979. Otras técnicas no invasivas de tamizaje prenatal de cromosomopatía son: triple test y ADN libre fetal, ambas en sangre materna (2-7).

Las técnicas prenatales invasivas que permiten tomar muestras para la realización del cariograma, gold standard para el diagnóstico de aneuploidías, son: biopsia de vellosidades coriales, cordocentesis y amniocentesis (4, 6, 8).

La ecografía detecta hasta el 70% de los fetos con malformaciones, siendo ésta la principal indicación de cariograma fetal en Chile (2-3). Existen hallazgos fetales en la ecografía que permiten sospechar la presencia de cromosomopatías. Fetos con trisomía 18

(T18) pueden presentar restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), defectos cardíacos, disminución de movimientos fetales, malformaciones de manos (mano en garra con dedos superpuestos), pies (talón prominente) y anomalías faciales (9, 10); fetos con trisomía 13 (T13) pueden presentar anomalías congénitas faciales (hipotelorismo, nariz ancha, fisura labiopalatina), del sistema nervioso (holoprosencefalia), cardíacas, renales y deformidades de manos y pies (polidactilia) (11); y los fetos con trisomía 9 (T9) pueden presentar RCIU, malformaciones faciales (comisura bucal en V invertida, nariz globulosa, orejas displásicas), del sistema nervioso (microcefalia), cardíacas (comunicación interventricular), renales y en extremidades (maduración ósea retardada, clinodactilia) (12-15).

Es relevante tener datos basales sobre diagnóstico citogenético prenatal que puedan aportar información para la etapa actual de implementación de la nueva ley, permitiendo estimar tanto los recursos económicos, de laboratorio y especialistas requeridos para poder asegurar la cobertura universal a la población de este tipo de exámenes, así como para su acceso a consejería genética.

Este trabajo tiene como objetivo reportar la experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) a partir del año 2000, en el diagnóstico prenatal de las trisomías 9, 13 y 18 a través de cariogramas procesados a partir de muestras de líquido amniótico (LA) y sangre fetal de cordón (SF).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los resultados de cariogramas en muestras de LA y SF, procesadas en el Laboratorio de Citogenética del HCUCH, desde enero de 2000 a diciembre de 2017, focalizando el análisis a los casos que reportaron trisomías letales (TL). La realización de esta investigación fue aprobada por el Comité de Ética de Investigación del HCUCH.

Se emplearon como fuentes de información los libros de registro de ingreso de exámenes al laboratorio, las órdenes médicas y los informes de los mismos.

En este trabajo fueron incluidas todas las muestras de LA y de SF derivadas para estudio con cariograma durante el periodo considerado por el estudio al laboratorio del HCUCH y fueron excluidas del análisis las muestras rechazadas por mala

condición de la muestra y aquellas que presentaron falla de cultivo.

Se recopilaron los siguientes datos: edad materna (EM), edad gestacional (EG), motivo de indicación del cariograma, fecha de realización del examen, tipo de muestra y resultado del examen.

Para la variable EG, se asumió la semana cumplida independiente del número de días adicionales que pudiese tener la orden médica.

Se consideró como falla de cultivo: el fracaso de cultivos por contaminación y/o muy bajo índice mitótico.

En todos los cariogramas se analizaron mínimo 25 metafases de células procedentes de por lo menos dos cultivos primarios siguiendo los lineamientos internacionales, empleando bandejo G con un nivel de resolución de 550 bandas.

Se consideraron como trisomías letales (TL), las trisomías 9, 13 y 18, incluyendo tanto trisomías libres (presencia de un tercer cromosoma), como aquellas por rearrreglos cromosómicos (trisomía parcial) y mosaicos (en un mismo individuo coexisten dos o más poblaciones celulares). Los casos que presentaban simultáneamente mosaicismo y rearrreglos estructurales, fueron contabilizados como mosaicos; los casos en que no fue posible descartar mosaicismo o contaminación materna fueron asignados al grupo de mosaicos. Los hallazgos con doble aneuploidía, fueron asignados al grupo de trisomías libres.

RESULTADOS

Entre el 1° enero de 2000 y 31 de diciembre de 2017, en el Laboratorio de Citogenética del HCUCH, se recibieron para diagnóstico citogenético prenatal 413 muestras de SF y 1.983 muestras de LA. Del total de muestras recibidas, 91 fueron excluidas, 4 (0,2%) de SF fueron rechazadas por ser sangre materna o estar coagulada y 87 (3,6%) muestras tuvieron falla de cultivo (7 de SF y 80 de LA). De las muestras que presentaron falla de cultivo, se recibieron nuevas muestras en dos casos de SF (28%) y en 14 casos de LA (28%) lográndose obtener un resultado del estudio citogenético en esta segunda muestra. Tras excluir estas muestras, el estudio incluyó 2.305 casos (96,2%), de LA: 1.903 y de SF: 402, en los cuales se detectaron 1.320 (57%) resultados normales y 985 (43%) casos de cromosomopatías, entre ellas 438 (19%) casos tuvieron TL, siendo la más frecuente la T18 con 322 casos (73,5%) (Tabla I). Dentro de las muestras de LA, 1.047 (55%) tuvieron un cariotipo

normal y 856 (45%) una alteración cromosómica, de las cuales 372 (43,8%) fueron TL. Del total de muestras de SF, 265 (65,9%) presentaron un cariotipo normal y 137 (34,1%) una cromosomopatía, de las cuales 66 (48,2%) casos fueron TL.

En 5 (0,5%) casos con cromosomopatía, todas muestras de LA; no fue posible dirimir si hubo contaminación materna o mosaicismo (Tabla II).

En 1.594 (69,1%) casos se describía el motivo de indicación del cariotograma, siendo los más frecuentes: anomalías congénitas en 936 (58,7%) casos, sospecha de cromosomopatía o aneuploidía en 468 (29,3%) casos, RCIU en 60 (3,8%) casos y edad materna avanzada en 3 (0,2%) casos.

La EG estaba descrita en 1.319 (57,2%) casos, estableciéndose una EG media para las muestras de LA de 25,1 semanas (rango 11-38 semanas) y para las muestras de SF una edad media de 24,4 semanas (rango 12-39 semanas). Respecto a EM, ésta fue reportada en 2.070 (90%) muestras, siendo la media de EM para muestras de LA de 31,2 años (rango 13-56 años) y para las muestras de SF de 29,9 años (rango 14-48 años).

De las 1.903 muestras de LA estudiadas, 856 (45%) tenían cromosomopatías, siendo TL 372 (19,5%). En la tabla I se desglosan los tipos de cromosomopatías, resaltando en TL la presencia de 9 casos (2,4%) con rearrreglos estructurales y 10 mosaicos (2,7%) (Tablas II y III).

En las muestras de LA con TL se detectaron ocho casos (2,2%) de doble aneuploidía, correspondiendo a cuatro casos de síndrome de Klinefelter asociado a T18, un caso de trisomía X asociado a T18; un caso de cromosoma marcador asociado a T13 en mosaico, y dos casos de síndrome de Turner, uno asociado a T18 y el otro a T9 en mosaico.

Los motivos de indicación del cariotograma en LA fueron descritos en 1.307 (68,7%) casos, siendo los más frecuentes para fetos con T18: malformaciones 87 (31,3%) casos, sospecha de T18 con 57 (20,5%) casos y sospecha de otra cromosomopatía en 37 (13,3%); para fetos con T13 hubo 40 (46,5%) casos derivados por malformaciones fetales, 20 (23,3%) casos por otras cromosomopatías y ocho (9,3%) casos por sospecha de T13; para los fetos con T9 por escasez de datos no fue posible establecer esta información. Además, 11 (3%) casos con TL en LA

tenían dos o más anomalías anatómicas detectadas por ecografía como indicación del cariotograma.

Respecto a EG al momento de toma de muestra de LA, 1.120 (59%) muestras tenían este dato registrado, lográndose el diagnóstico de una TL antes de las 20 semanas en 28 (7,5%) casos, correspondientes a 25 casos de T18, dos casos de T13 y un caso de T9.

Por otro lado, 340 (91,4%) muestras de TL en LA tenían registro de EM, siendo la media 34,1 años (rango 15-49 años).

En cuanto a las 402 muestras de SF analizadas, 137 (34,1%) tenían cromosomopatías; siendo TL 66 (16,4%) muestras dentro de las cuales solo tres casos (4,5%) correspondían a cromosomopatías estructurales (tabla I). Los motivos de consulta fueron reportados en 42 (63,6%) casos de TL, siendo los más frecuentes para fetos diagnosticados con T18: sospecha de T18 en 13 (29,5%) casos y malformaciones fetales en 12 (27,3%) casos; para fetos con T13, cinco (25%) casos tenían malformaciones, tres (15%) casos sospecha de trisomía 13, y cuatro (20%) sospecha de otras cromosomopatías; y en los pacientes con T9 no se encontró motivo de consulta descrito. Dos o más anomalías anatómicas en la ecografía prenatal fueron indicadas como motivo de consulta en 4 (6%) casos de TL en SF.

Entre las muestras de SF, se reportó EM en 55 (83,3%) casos de TL, siendo la edad media de 33,7 años (rango: 15-48 años); en cuanto a EG al momento de toma de muestra en TL fue reportada en 35 (53%) muestras, con una media de 28,2 semanas (rango 12-37 semanas), siendo casi todos los casos de TL confirmados después de la semana 20 de gestación.

DISCUSIÓN

De la muestra estudiada el 43% de los casos confirmaron la presencia de una alteración cromosómica, siendo mayor la presencia de ellas en muestras de LA (34,1% en SF y 45% en LA) y detectándose que 19% de los cariotogramas realizados para diagnóstico prenatal presentaron una TL; esta proporción de diagnóstico de TL es mayor a la reportada en otros países como Brasil (12%), México (10,7%), Canadá (8%), Japón (1%) y Colombia (0,97%) (4, 5, 16, 17, 18). El nivel de detección para

TL en este estudio es alto frente a otras publicaciones, esto puede ser secundario a que el principal motivo de derivación de las muestras fue la presencia de anomalías congénitas y marcadores fetales de aneuploidía en las ecografías, a diferencia de otros países en los cuales la EM avanzada constituye un motivo de estudio cromosómico fetal. El estudio de Brasil, es el que muestra mayor tasa de cromosopatías; analizó 340 muestras de LA y 260 de SF; cuyos principales motivos de estudio fueron presencia de malformaciones fetales y aumento de translucencia nuchal (16). El estudio de Posso et al, 2014 en Colombia, tras recopilar 615 resultados de diagnóstico prenatal por amniocentesis y cordocentesis; sólo detecta 0,97% TL, pero su principal motivo de estudio fue EM avanzada (71%) (5).

Respecto a las TL encontradas, T18 fue la TL más frecuente (73,5%), seguida de T13 (24,2%) y T9 (2,3%). Esta proporción concuerda con la literatura, en donde además se describe que es mayor el porcentaje de casos de TL en edades gestacionales más precoces, dada la baja sobrevivencia de pacientes con estas trisomías (10, 11). Esta característica no fue evaluable en este estudio por la EG en la cual eran tomadas las muestras, la mayoría de ellas (88% de LA y 100% de SF) en pacientes sobre la semana 20 de edad gestacional.

Conforme a la constitución cromosómica, se han descrito tres tipos de T18; trisomía libre (95%), mosaico (5%) y por rearrreglos estructurales, que rara vez se presenta (10). En los resultados del estudio se conservaron estos porcentajes, encontrándose 96,6% de T18 libres, 2,2% mosaico y 1,2% para trastornos estructurales. Así mismo, en T13, se describe que el 82,2% serían libres, 10% tendrían translocaciones robertsonianas y menos del 1,8% serían mosaico (19). Esto es similar a lo evidenciado en este estudio, con 91,5% de T13 libres y 7,5% por trastornos estructurales y 1% por mosaico. Por otra parte, para T9 la mayoría serían trisomías libres y hay pocos casos de trisomías parciales o en mosaico descritas en la literatura (15). En este estudio 80% de las T9 correspondieron a trisomías libres y 20% fueron mosaico. Conocer el tipo de cromosopatía que presenta el feto permite establecer el riesgo de

recurrencia y por ende efectuar una consejería genética adecuada (20).

Cabe destacar que, tanto en SF como en LA, de las muestras que tenían T18 y T13, el motivo de consulta fue concordante con la sospecha diagnóstica. Esto se ve reflejado en los resultados, ya que en uno de cada cinco de los casos derivados para estudio citogenético a nuestro laboratorio se constató una TL en el cariotipo, dato concordante con reportes previos de alta sospecha de trisomía por presencia de anomalías fetales y marcadores ecográficos sugerentes de ellas (21). Aunque en este punto, no debe olvidarse que muchas veces son más las causas de indicación de un examen y que suele listarse solo una o dos de ellas en la orden médica. En ocasiones, se desea confirmar o descartar la normalidad de los cromosomas y puede haber una alternativa diagnóstica.

Por otra parte, destaca en este estudio que las EG más frecuentes de toma de muestra entre SF y LA solo difieren en una semana; 28 para amniocentesis y 29 para cordocentesis. La EG promedio en los casos de TL fue menor para LA (25 semanas) y similar para SF (28 semanas). Estos datos de EG, son similares a los informados por Kohatsu et al, 2012, para muestras de SF (promedio 27+1 semanas), pero más altos a los descritos para muestras de LA (promedio 20+1 semanas) (16). Esto podría asociarse al motivo de derivación de las muestras, ya que se pesquisan más anomalías congénitas en la ecografía de 20-24 semanas (22). Con respecto a los análisis en LA, es importante resaltar que, se recibieron 29 (1,5%) muestras tomadas antes de la semana 16, EG desde la cual es más seguro efectuar la amniocentesis, debido al mayor riesgo de pérdida reproductiva, pie bot y dificultad respiratoria postnatal si se realiza más precozmente, sería un aspecto a considerar por el obstetra al momento de decidir la toma de este examen, teniendo como método de elección para diagnóstico prenatal invasivo en el primer trimestre a la biopsia de vellosidad corial y pudiendo además desde la semana 20 evaluar la toma de muestra de SF como alternativa al LA (2, 20, 23).

Este estudio reporta que 93,5% de las muestras corresponden a amniocentesis, evento que puede relacionarse con la EG en la cual se sospecha el

diagnóstico de aneuploidía, condiciones fetales (2) y/o a ser un procedimiento menos riesgoso.

Cabe destacar que este estudio cuenta con un número importante de muestras de LA y SF, analizadas en un período prolongado. Pero también tiene limitantes como la falta de datos para un completo análisis de algunas variables, y no incluir seguimiento al nacer o realización de otros estudios para aclarar los casos con dudas de mosaicismo. Fue difícil comparar este estudio a los publicados, ante diferentes criterios de selección de la muestra (la mayoría incluyen triple test o ADN fetal alterado para toma de estudios invasivos y no solo la presencia de alteraciones ecográficas) y algunos no individualizaban cuál era el cromosoma involucrado en la aneuploidía impidiendo establecer en ellos los casos con alteraciones del tipo TL.

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Como conclusión se constata que para confirmar el diagnóstico ecográfico prenatal de sospecha de una cromosopatía y mejorar la calidad del consejo genético a ofrecer a la familia, se debe estudiar al feto con un cariograma.

REFERENCIAS

1. Norma técnica nacional. Acompañamiento y atención integral a la mujer que se encuentra en alguna de las tres causales que regula la ley 21.030. MINSAL, Chile. Santiago de Chile, 2017.
2. Gálvez P, Cárdenas J, Pino A. Métodos diagnósticos antenatales de trisomía 13 y 18. Santiago, Chile. *Rev Int Salud Materno Fetal* 2017; 2(1): 24-33.
3. Illescas T, Pérez J, Martínez P, Santacruz B, Adiego B, Barrón E. Translucencia nugal aumentada y cariotipo normal. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 2010; 75(1), 3-8.
4. Sánchez R, Aguinaga M, Batista A, Hurtado R, Romero S. Implementación clínica del estudio prenatal no invasivo para la detección de aneuploidías mediante ADN fetal con base en polimorfismos de nucleótido único: dos años en México. *Ginecol Obstet Mex*, 2015; 83: 220-231.
5. Posso J, Sinisterra S, Vásquez G, Isaza C. Estudio genético en embarazadas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2004; Vol. 55 No.1, (35-39).
6. Tabor A, Alirevic Z. Update on procedure related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther*, 2010; 27:1-7.
7. Rencoret R, Ortega X, Pinto M. Diagnóstico prenatal y manejo Perinatal en enfermedades Raras. *Rev. Med. Clin. Condes*, 2015; 26(4) 432-441.
8. Brambati B, Tului L, Cislighi C, Alberti E. First 10,000 chorionic villus samplings performed on singleton pregnancies by a single operator. *Prenat Diagn*. 1998; 18(3):255-66.
9. Nazer J, Antolini M, Juárez M, Cifuentes L, Hubner M, Pardo A, "et al". Frequency of chromosomal aberrations at birth in a University Clinical Hospital. *Revista médica de Chile*, 2003; 131(6), 651-658.
10. Tanja S. Trisomy 18 (Edwards Syndrome). Quick Lesson. Cinahl Information Systems, Glendale, CA. Abril 7, 2017; 1-3.
11. Kornusky J. Trisomy 13 (Patau Syndrome). Quick Lesson. Cinahl Information Systems, Glendale, CA. Febrero 24, 2017; 1-3.
12. Castillo S, Fuentes S, Paulos A, Rebaza E. Estudio cromosómico en abortos espontáneos. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 2014; 79(1), 40-46.
13. Vaglio A, Búrix B, Quadrelli A, Quadrelli R. Síndrome de trisomía 9p: Características clínico-evolutivas y citogenéticas. Seguimiento de doce años. *Arch Ped Urug*. 2007; 78(2): [aprox. 16 p.].
14. López J, Flores L, Garduño L, Leis T, Juárez L, Meléndez R, Morales E, Mayén D. Partial trisomy 9: prenatal diagnosis and recurrence within same family. *Clinical Case Reports*, 2017; 5(6), 986-992.
15. Inostroza A, Navarro H, Paublo M, Muñoz H, Hernández A, Catalán J, "et al". Diagnóstico y manejo perinatal de trisomía 9. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 2002; 67(3), 216-218.
16. Kohatsu M, Burlacchini M, Vieira R, Gomes A, Zugaib M. Analysis of fetal and maternal results from fetal genetic invasive procedures: an exploratory study at a University Hospital. *Rev Assoc Med Bras*, 2012; 58(6):703-708.
17. Wilson R, Chitayat D, McGillivray B. Fetal ultrasound abnormalities: correlation with fetal karyotype, autopsy findings, and postnatal outcome – Five-year prospective study. *American*

- Journal of Medical Genetics, Canada, 1992; 44:586-590.
18. Nishiyama M, Yan J, Yotsumoto J, Sawai H, Sekizawa A, Kamei Y, "et al". Chromosome abnormalities diagnosed in utero: A Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks' gestations. Journal of Human Genetics, The Japan Society of Human Genetics, 2015; 1434-5161/15.
 19. Orphanet Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos: Trisomía 13. Alain P. Disponible en: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=337&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=patau&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)%20concerned=Trisomy-13--Patau-syndrome-&title=Trisomy-13--Patau-syndrome-Consultado el 11 de septiembre, 2018.](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=337&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=patau&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)%20concerned=Trisomy-13--Patau-syndrome-&title=Trisomy-13--Patau-syndrome-Consultado el 11 de septiembre, 2018.)
 20. R.J. McKinlay Gardner and David J. Amor. The Origins and Consequences of chromosome pathology. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford monographs on medical genetics, 5th edition. Oxford, 2018, 26-59.
 21. Comas C, Echevarría M, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. J Matern Fetal Neonatal Med, Spain, 2014; 27(12): 1209–1212.
 22. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de práctica clínica: Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. Cribado de anomalías cromosómicas. Diagnóstico prenatal 2013;24(2):57–72.
 23. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Lancet 1998; 351: 242–247.

TABLAS

Tabla I. Cromosopatías letales diagnosticadas en líquido amniótico y sangre de cordón, años 2000 a 2017, en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Trisomías letales	Líquido Amniótico	Sangre de cordón	Totales
<i>Trisomía 9: (n=10)</i>			
Libre	6	2	8
Mosaico	2	0	2
<i>Trisomía 13: (n=106)</i>			
Libre	80	17	97
Estructural	5	3	8
Mosaico	1	0	1
<i>Trisomía 18: (n=322)</i>			
Libre	267	44	311
Estructural	4	0	4
Mosaico	7	0	7
Totales	372	66	438

Tabla II. Diagnóstico prenatal mosaicos en muestras de líquido amniótico, años 2000 a 2017, en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile

Trisomía	Cariotipo
9	46, X, +9 [7]/47, XX, +9[18] 47, XY, +9 [19]/46, XX [5]*
13	47, XX, +13[13]/48, XX, +13, +mar[29] 47, XX, +18[18]/46, XX [7]* 47, XX, +18[20]/46, XX [7]* 47, XY, +18[21]/46, XX [5]*
18	46, XY, i(18)(p10)[11]/ 46, XY, i(18)(q10)[14] 47, XY, +18[47]/46, XY[2] 47, XY, +18[20]/46, XX[5]* 47, XY, +18[30]/46, XY [5]

*No es posible descartar contaminación materna mar = marcador, i = isocromosoma

Tabla III. Diagnóstico prenatal de trastornos estructurales en muestras de líquido amniótico y sangre fetal, años 2000 a 2017, en el Laboratorio de Citogenética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Tipo de muestra	Trisomía	Trastornos estructurales
Líquido amniótico	13	46, XY, +13, der(13;14)(q10;q10)
		46, XY, +13, der(13;15)(q10;q10)
		46, XX, der(13) t(7;13)(p15;q34)
	18	46, XY, +13, der(13;13)(q10;q10)
		46, XY, +13, der(13;13)(q10;q10)
		47, XX, +18, t(19;22)(p13.1;q11.2)
		46, XY, i(18)(q10)
Sangre fetal	13	47, XY, +18, der(18)(p11)
		47, XX, t(8;11)(p11.2;p11.2), +18
		46, XX, +13, der(13;14)(q10;q10)
		46, XY, +13, der(13;14)(q10;q10)
		46, XX, inv(9)(p12;q13), +13, der(13;13)(q10;q10)

der = derivativo, i = isocromosoma, inv = inversión, t = traslocación