



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciado en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Título:** Interpretación de las técnicas citogenéticas para el diagnóstico de las trisomías

**Autor:** Goyes Quinatoa Marco Antonio

**Tutor:** Mgs. Félix Atair Falconí Ontaneda

**Riobamba – Ecuador**

**2021**

## REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **“Interpretación de las técnicas citogenéticas para el diagnóstico de las trisomías”**. Presentado por Marco Antonio Goyes Quinatoa, dirigido por el Mgs. Félix Atair Falconí Ontaneda, una vez escuchada la defensa oral y realizado el informe final del proyecto de revisión bibliográfica con fines de graduación, escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para el uso y custodia de la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para la constancia de lo expuesto firman:

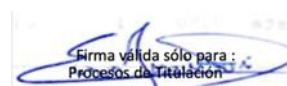


Firmado electrónicamente por:  
**XIMENA DEL ROCIO  
ROBALINO FLORES**

Mgs. Ximena Robalino Flores

**Presidenta del tribunal**

\_\_\_\_\_  
**Firma**



Firma válida sólo para :  
Procesos de Titulación

Mgs. Eliana Martínez Durán

**Miembro del Tribunal**

\_\_\_\_\_  
**Firma**



Firmado electrónicamente por:  
**CARLOS IVAN  
PENAFIEL  
MENDEZ**

Mgs. Iván Peñafiel Méndez


**Miembro de Tribunal**

\_\_\_\_\_  
**Firma**

## CERTIFICADO DEL TUTOR

Yo, **Félix Atair Falconí Ontaneda**, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutor del Proyecto de Investigación titulado: **“Interpretación de las técnicas citogenéticas para el diagnóstico de las trisomías”**, propuesto por el Sr. **Marco Antonio Goyes Quinatoa**, egresado de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.

Riobamba, 10 de mayo de 2021



Firma válida solo para:  
Certificado apto Defensa Goyes M. 20421

.....  
**Mgs. Félix Atair Falconí Ontaneda**

**Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico**

## **DERECHOS DE AUTORÍA**

Yo, Marco Antonio Goyes Quinatoa con C.I.: 0202034591, soy responsable del presente trabajo investigativo con el título denominado “Interpretación de las técnicas citogenéticas para el diagnóstico de las trisomías” en el que se manifiesta ideas, pensamientos, criterios, análisis, resultados y conclusiones. Los derechos de autoría es patrimonio intelectual de la Universidad Nacional de Chimborazo.



.....  
Marco Antonio Goyes Quinatoa

C.I.: 0202034591

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero expresar mi gratitud a la Universidad Nacional de Chimborazo quien me ha dado la oportunidad de formar parte de ella como un discípulo más en una institución de gran renombre a nivel internacional, a todos los docentes que formaron parte del aprendizaje colectivo.

A mi tutor Mgs. Félix Falconí, que con mucha paciencia ha sabido guiarme durante el desarrollo del presente trabajo investigativo.

A mis compañeros que compartieron momentos agradables durante todo el periodo de formación académica, pero sobre todo a Dios quien me ha dado la vida a quien se lo debo todo mi esfuerzo y dedicación.

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo se lo dedico a mi madre Ilda Quinatoa, quien con mucho esfuerzo ha logrado darme la oportunidad de estudio, sin olvidar todo el amor y principios inculcados para ser una persona de bien con la sociedad.

A mi hermana que ha sido parte fundamental en mis estudios, enfermedad y todo tipo de circunstancias que se hayan presentado.

Al resto de mis familiares, amigos y conocidos que de una forma u otra me han brindado su apoyo para seguir adelante sin desmayar hasta formarme como profesional.

## ÍNDICE

<b>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
Citogenética .....	5
Cromosomas .....	5
Alteraciones cromosómicas numéricas.....	5
Errores en la segregación cromosómica .....	6
Trisomías cromosómicas .....	7
Síndrome de Down .....	8
Síndrome de Edwards .....	8
Síndrome de Patau .....	9
Cultivos celulares.....	9
Técnicas citogenéticas para el diagnóstico de las trisomías .....	10
Cariotipo .....	10
FISH.....	10
CGH .....	11
aCGH .....	11
QF-PCR.....	12
MLPA .....	12
Nomenclatura de la citogenética.....	13
<b>CAPÍTULO II. METODOLOGÍA</b> .....	14
Tipo de investigación.....	14
Determinación de población y muestra.....	15
Criterios de selección y extracción de datos .....	15
Técnicas y procedimientos.....	16
Procesamiento estadístico .....	17
Consideraciones éticas .....	17
<b>CAPITULO III. DESARROLLO</b> .....	19

Prevalencia de las trisomías cromosómicas .....	19
Diagnóstico de trisomías en función de las técnicas citogenéticas.....	22
Diferencias entre las técnicas citogenéticas aplicadas en el diagnóstico de las trisomías	27
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>31</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>33</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>39</b>



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de las alteraciones cromosómicas numéricas .....	6
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de las trisomías cromosómicas .....	8
<b>Tabla 3.</b> Nomenclatura de la citogenética internacional.....	13
<b>Tabla 4.</b> Prevalencia de las trisomías cromosómicas en los casos estudiados.....	20
<b>Tabla 5.</b> Técnicas citogenéticas para el diagnóstico de trisomías .....	25
<b>Tabla 6.</b> Ventajas y desventajas de las técnicas citogenéticas.....	28

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Errores en la no disyunción meiótica.....	7
<b>Figura 2.</b> Cariotipo de la trisomía 21.....	22

## RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo interpretar las técnicas citogenéticas para el diagnóstico de trisomías, este tipo de aneuploidía es un problema de salud que afecta a toda la población en general debido a que en muchos países no se puede detectar a tiempo por el déficit de equipamiento y personal especializado, por tal motivo se ha hecho necesario establecer puntos estratégicos sobre la prevalencia de las trisomías reportadas junto con las técnicas citogenéticas utilizadas para su identificación, realizando comparaciones mediante figuras y tablas para la comprensión sistemática de resultados mediante la investigación de tipo descriptiva, recopilando información de estudios expuestos en bases de datos científicas de gran impacto internacional como: Scielo, PubMed, Elsevier, Redalyc, Scopus, Google académico, además de libros y sitios web. La investigación estuvo conformada por una población de 130 y una muestra de 41 fuentes bibliográficas, aplicando criterios de selección y extracción de datos como el tiempo de publicación de la información comprendido entre los años 2011 a 2021. Las trisomías reportadas con mayor prevalencia fueron la trisomía 21, 18 y 13, se identificaron técnicas citogenéticas convencionales y moleculares, realizando su interpretación y comparaciones entre ventajas y desventajas. El cariotipo pese a tener muchos años de utilización sigue siendo la prueba de oro para el diagnóstico de aneuploidías, mientras que las técnicas moleculares son más rápidas en la entrega de resultados, no obstante, son poco utilizadas debido a la restricción de analizar todo el genoma y con un costo mucho mayor en relación con el cariotipo.

**Palabras clave:** trisomías, aneuploidías, técnicas citogenéticas, diagnóstico.

## ABSTRACT

This study aimed to interpret cytogenetic techniques for the diagnosis of trisomies. This type of aneuploidy is a health problem that affects the entire population because in many countries it cannot be detected on time due to the lack of equipment and specialized personnel. For this reason it has been necessary to establish strategic points on the prevalence of reported trisomies along with the cytogenetic techniques used for their identification, making comparisons through figures and tables for the systematic understanding of results. This research used descriptive methods and compiled information from studies presented in scientific databases of reputable international impact such as: Scielo, PubMed, Elsevier, Redalyc, Scopus, academic Google, as well as books and websites. The research consisted of a population of 130 individuals and a sample of 41 bibliographic sources. The researcher used selection criteria and data extraction such as the time of publication of the information comprised between the years 2011 to 2021. The highest trisomies prevalence were trisomy 21, 18 and 13. Conventional and molecular cytogenetic techniques were identified, making interpretation and comparisons between advantages and disadvantages. The karyotype continues to be the gold standard for the diagnosis of aneuploidies, while molecular techniques are faster in delivering results; however, these techniques are not used very often because of the restriction of analyzing the entire genome and with a much higher cost in relation to the karyotype.

**Key words:** trisomies, aneuploidies, cytogenetic techniques, diagnosis.

Reviewed by:  
MsC. Adriana Cundar, Ph.D.  
**ENGLISH PROFESSOR**  
c.c. 1709268534

## CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cromosómicas representan un alto grado de incidencia en el mundo pese a no ser tan comunes en la población a diferencia de otras, esto conlleva la aparición de trastornos que pueden prolongarse durante toda la vida del ser humano. Gracias a los avances tecnológicos se ha hecho posible grandes estudios del ácido desoxirribonucleico (ADN) y por ende la evaluación e interpretación de la constitución cromosómica <sup>1</sup>, lo que conlleva a la utilización de técnicas citogenéticas que se describirá durante este apartado para el diagnóstico de las trisomías.

La citogenética se remonta en estudios realizados por Karl Wilhelm von Nägeli, quien observó por primera vez las estructuras de un cromosoma del núcleo de una célula <sup>1</sup>, posteriormente Walther Flemming en el año 1882 identificó ilustraciones de cromosomas mediante estudios de procesos mitóticos. En el año 1888 Heinrich Waldeyer dio a conocer por primera vez el término cromosoma mediante la observación en el microscopio de láminas teñidas con colorantes específicos <sup>2</sup>.

Las alteraciones cromosómicas con respecto a su número se denominan aneuploidías es decir ganancia o pérdida de cromosomas que son específicamente de origen congénito. Las trisomías 8, 9, 13, 15, 18, 21, 22, 23, entre otras que pueden presentarse indiferentemente en cualquier lugar del genoma humano, son alteraciones que forman conjuntos de tres cromosomas en un sitio habitual disómico <sup>3</sup>.

El conjunto normal de cromosomas de una célula humana es de 23 pares, constituido por 22 autosomas y un par de cromosomas sexuales heredados de sus progenitores, XX en la mujer y XY en el hombre <sup>3,4</sup>. Entre las trisomías más comunes se encuentran; el síndrome de Down (SD) causado por la adición de un cromosoma 21, síndrome de Edwards (SE) originado por la presencia de un cromosoma 18 extra y síndrome de Patau (SP) producido por la suma de un cromosoma 13 <sup>1</sup>.

El SD es la trisomía cromosómica con mayor incidencia en el mundo con 1 de cada 1.000 nacidos vivos <sup>5</sup>. Europa y Asia son los continentes con mayor número de casos puesto que se estima que se producen 1 de cada 150 abortos por SD en los primeros meses <sup>6</sup>. En los

países Sudamericanos, Chile es el que tiene una mayor tasa de morbimortalidad con 2.47 nacidos vivos <sup>7</sup>, seguido por Argentina con 2.01 y Paraguay con 1.98 <sup>8</sup>.

Ecuador se encuentra en el octavo lugar con 1.48 seguido de Uruguay con 1.32 que son los países con menor incidencia <sup>8</sup>. Con respecto a las provincias del Ecuador, existe una mayor prevalencia en Manabí con 0.74, Santo Domingo con 0.72 y Zamora Chinchipe con 0.67 de 7.792 casos positivos con SD <sup>9</sup>.

El SE es la trisomía autosómica con mayor frecuencia luego del SD, a nivel mundial se estima que afecta a 1 de cada 6.000 nacidos vivos <sup>10</sup>. En países asiáticos como China de acuerdo con estudios realizados se reporta un alto grado de prevalencia con un 62,96 % de 281 casos positivos de alteraciones cromosómicas detectados en una muestra de 42.924 <sup>11</sup>. En Sudamérica Ecuador tiene una baja prevalencia del SE, en la ciudad de Quito se reporta un 6,7% con una frecuencia del 0,02 según el Registro Nacional de Cromosopatías <sup>9</sup>.

El SP una alteración cromosómica poco frecuente seguida de la trisomía 18, a nivel mundial presenta una incidencia de 1 en 10.000 a 20.000 nacidos vivos <sup>12</sup>. A nivel de latinoamérica Chile reportó la presencia de 438 casos con anomalías cromosómicas de los cuales el 24,2% corresponden al SP, es el país que reporta mas casos que otros estudios realizados en Sudamérica <sup>13</sup>. De acuerdo al Registro Nacional de Cromosopatías, Ecuador reflejó un 10% de casos con una prevalencia de 0,03 en la ciudad de Quito <sup>9</sup>.

En el país los centros con los que se cuenta con el servicio de citogenética son muy escasos, concentrándose solo en ciudades de mayor urbanización, como Quito, Guayaquil y Cuenca debido a la falta de recursos para el equipamiento nacional. Muchas enfermedades son diagnosticadas después del parto realizándose un seguimiento mediante exámenes bioquímicos, ecográficos, entre otros. Los marcadores específicos utilizados en las técnicas citogenéticas son de gran ayuda como dato principal para identificar la etiología de las enfermedades asociadas a aneuploidías, dado que las complicaciones difieren en grados de complejidad lo que hace imposible ser predecibles con métodos de rutina.

La etiología de las trisomías no está científicamente del todo comprobada, mediante estudios se ha logrado evidenciar que la edad materna y la no disyunción de la meiosis se asocian a un 90% de los casos, siendo más frecuente en niñas que en varones. La interrupción del

embarazo en etapas tempranas resulta necesaria para minimizar los daños, puesto que estas enfermedades presentan múltiples alteraciones. El diagnóstico oportuno mediante estudios ecográficos y citogenéticos aportan la detección precoz y tratamiento intrauterino óptimo <sup>14</sup>.

A medida que ha transcurrido el tiempo se han ido creando y fortaleciendo las técnicas para la detección de trastornos cromosómicos para evaluar de mejor manera la constitución génica de los seres vivos, evitando los errores que conlleva el análisis tratándose de procesos sumamente delicados en el manejo e interpretación de los resultados. Su inicio data desde la utilización de la citogenética clásica mediante el análisis de bandeos cromosómicos hasta la implementación de equipos y técnicas sofisticadas como el cariotipo e Hibridación Fluorescente in situ (FISH).

Los trastornos cromosómicos como las trisomías afectan a toda población en general, un problema de salud que requiere de entidades organizadas para su detección, tomando en cuenta que este tipo de aneuploidía no se puede detectar a tiempo por el déficit de equipos en regiones de bajos recursos. Además, en muchos países no se evidencian registros o estudios sobre la prevalencia de cromosomopatías puesto que no existe personal técnico especializado que garantice una buena investigación y diagnóstico <sup>15</sup>.

Con respecto al estudio citogenético ocurre un hecho al analizar las células de tejidos extraídos por biopsias sin previo cultivo celular, produciendo pseudomosaicismos e identificando líneas celulares de la madre mas no del feto en estudio, registrando una mala práctica si es extraído y analizado directamente, de igual manera cuando no se separan los linfocitos de sangre periférica <sup>16</sup>. Uno de los motivos por el cual no se puede interpretar adecuadamente los cariotipos cromosómicos es justamente por el deficiente número de metafases analizadas ya sea por contaminación o poca muestra, además de que muchas células se encuentran en etapas de restitución y su morfología y material genético cambian <sup>15</sup>.

El cariotipo está constituido por una nomenclatura de la citogenética internacional que tiene que ser interpretada adecuadamente dado que los cromosomas poseen características especiales, por consiguiente, para un correcto reporte de laboratorio es necesario entender los métodos utilizados tanto para la obtención como para el análisis de la muestra con las diferentes técnicas citogenéticas existentes en la actualidad.

La secuenciación del ADN ha sido muy útil en los últimos años para la obtención de varias copias genómicas para su estudio, dado que muchas técnicas citogenéticas como las moleculares hacen uso de este método hay que tomar en cuenta que pueden darse desaciertos al no producirse hibridación debido a que no se utiliza sondas específicas, también pueden presentarse señales críticas que se marcan en los cromosomas asumiendo que se trata de algún tipo de aneuploidía lo que puede ocasionar que se tomen medidas preventivas como el aborto, sin embargo, hay quienes después de nacidos no han presentado ningún trastorno genético<sup>16</sup>.

El estudio de la investigación científica se basa en identificar reportes sobre las técnicas citogenéticas aplicadas al diagnóstico de las trisomías puesto que no se evidencian estudios en muchos países y por lo tanto no existen datos estadísticos sobre la prevalencia de las trisomías, actualmente se han implementado métodos útiles en el área de laboratorio que pueden ser aplicados tradicionalmente por los técnicos sin necesidad de recurrir a técnicas avanzadas con alto costo y equipamiento a menos que sea realmente necesario.

Normalmente para el estudio cromosómico referente a aneuploidías en las que se encuentran inmiscuidas las trisomías, se basan en el análisis de cariogramas mediante técnicas citogenéticas comunes como el cariotipo de bandas G y FISH, lo que ha contribuido a identificar técnicas desconocidas que no se usan habitualmente para este tipo de trastornos pero que son válidas para el diagnóstico de trisomías como la hibridación genómica comparativa (CGH), la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR), y la amplificación de sondas dependientes de ligación múltiple (MLPA).

El objetivo principal del presente proyecto de investigación se basa en la interpretación de las técnicas citogenéticas en base a la información bibliográfica recolectada, realizando comparaciones y análisis de los resultados encontradas en los reportes científicos determinando la prevalencia de las trisomías y señalando la importancia en el diagnóstico de este tipo de aneuploidía.

Por lo tanto, para fortalecer los conocimientos se ha hecho necesario establecer puntos estratégicos sobre la base de las pruebas de laboratorio comprendiendo los procedimientos e interpretando los resultados, además de incentivar a estudiantes como a profesionales de

salud a optar por especialidades de origen genético puesto que existe una deficiencia significativa de estudios realizados, lo cual representa una mayor demanda de especialistas para el diagnóstico de una gran gama de trastornos genéticos.

## **Citogenética**

La citogenética es una disciplina de la genética que examina el componente hereditario de una célula, se basa en el análisis estructural, funcionamiento y comportamiento de los cromosomas durante la división celular <sup>2</sup>. La citogenética se remonta en estudios realizados por Karl Wilhelm von Nägeli, quien observó por primera vez las estructuras de un cromosoma del núcleo de una célula <sup>1</sup>, posteriormente Walther Flemming en el año 1882 identificó ilustraciones de cromosomas mediante estudios de procesos mitóticos. En el año 1888 Heinrich Waldeyer dio a conocer por primera vez el término cromosoma mediante la observación en el microscopio de láminas teñidas con colorantes específicos <sup>2</sup>.

## **Cromosomas**

Los cromosomas son paquetes constituidos por enrollamientos de ADN cuya función principal es organizar y preservar el material hereditario <sup>17</sup>. El conjunto normal de cromosomas de una célula humana es de 23 pares, constituido por 22 autosomas y un par de cromosomas sexuales XX en la mujer y XY en el hombre. Un cromosoma está estructurado por dos brazos nombrados por letras “q” largo y “p” corto, unidos por una región de constricción primaria denominada centrómero <sup>4</sup>.

## **Alteraciones cromosómicas numéricas**

Son patologías congénitas que ocurren cuando existe un aumento o disminución de los 46 cromosomas habituales de las células humanas <sup>18</sup> (Tabla 1). Se generan durante la división celular siendo la más conocida la no disyunción meiótica y pueden afectar tanto a autosomas como a cromosomas sexuales. En el mayor de los casos en las gestantes pueden ocurrir abortos espontáneos y los fetos que sobreviven al parto se sujetan a padecer trastornos para toda su vida <sup>19</sup>.



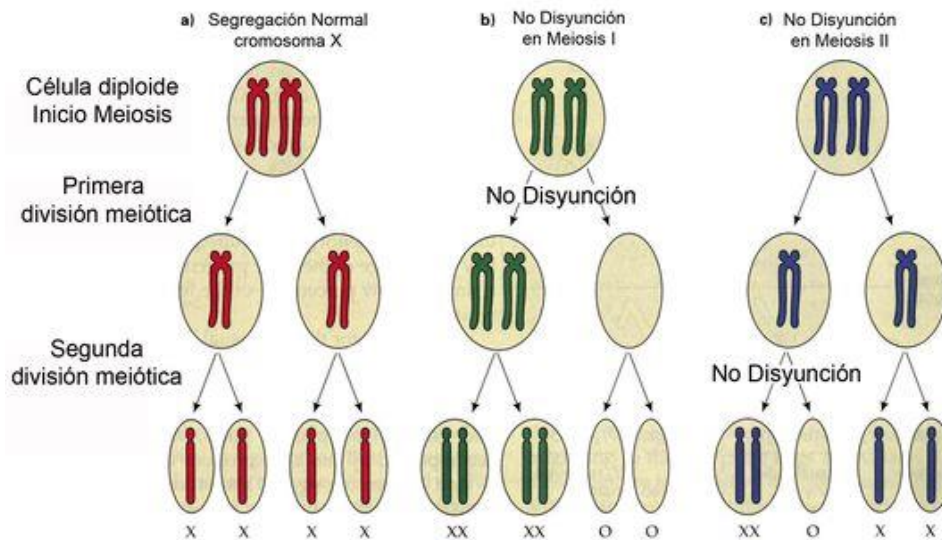
**Tabla 1.** Clasificación de las alteraciones cromosómicas numéricas

<b>Nombre</b>	<b>Descripción</b>
Euploidia	Uno o más juegos completos de cromosomas
Aneuploidías	Aumento o disminución del número cromosómico
• Nulisomías	Ausencia de cromosomas
• Monosomías	Una sola copia de un cromosoma
• Trisomías	Tres copias de cromosomas
• Poliploidías	Mas de tres copias de cromosomas

### **Errores en la segregación cromosómica**

En la meiosis los mecanismos de división celular dan lugar a la formación de gametos como se muestra en la figura 1, la célula experimenta divisiones sucesivas hasta obtener cuatro células haploides (a). Cuando la no disyunción tiene lugar en la meiosis I (b), existe una nulisomía en uno de los gametocitos secundarios, porque los cromosomas homólogos no se han separado y migran a un mismo gametocito y tras la meiosis II la mitad de los gametos son disómicos mientras que la otra mitad son nulisómicos <sup>20</sup>.

Cuando los errores en la disyunción tienen lugar en la meiosis II (c), las dos cromátides de uno de los dos gametocitos secundarios se articulan a un solo gametocito, de modo que existirá un gametocito disómico, un nulisómico y dos monosómicos normales. Por lo tanto, gametos disómicos darán lugar a trisomías, mientras que gametos nulisómicos a monosomías <sup>20</sup>.



**Figura 1.** Errores en la no disyunción meiótica

**Fuente:** <https://www.pinterest.com/pin/651333164832238890/>

### Trisomías cromosómicas

Son trastornos genéticos que se caracterizan por presentar una copia extra de un cromosoma en un par homólogo de una célula, afectando a varias zonas en los cromosomas produciendo síndromes específicos acordes al sitio de inserción (Tabla 2), son consideradas como un tipo de aneuploidía cromosómica que se presenta en etapas del desarrollo embrionario con la presencia de efectos graves a nivel sistémico y fisiológico<sup>20, 21</sup>.

La edad materna y la no disyunción de la meiosis se asocian a un 90% de los casos de trisomías, siendo más frecuente en mujeres que en varones, la interrupción del embarazo en etapas tempranas resulta necesario para minimizar los daños puesto que la enfermedad presenta múltiples alteraciones<sup>20, 21</sup>. Entre las trisomías más frecuentes se menciona el SD, SE y SP.

**Tabla 2.** Clasificación de las trisomías cromosómicas

<b>Trisomía</b>	<b>Patología</b>
8	Síndrome de Warkany
9	Síndrome de Rethoré
13	Síndrome de Patau
15	Síndrome de Prader-Willi
18	Síndrome de Edwards
21	Síndrome de Down
22	Síndrome del ojo de gato
23	Síndrome de Klinefelter

### **Síndrome de Down**

El SD es la trisomía cromosómica con mayor prevalencia en el mundo con 1 de cada 1.000 nacidos vivos <sup>5</sup>, es un defecto congénito causado por la adición de un cromosoma extra en el par 21 de las células humanas, siendo objeto de gran atención puesto que es muy prevalente. Se caracteriza por presentar diversos niveles de discapacidad intelectual, entre los rasgos físicos representativos se encuentran el perfil facial plano, piel redundante en la nuca y cuello corto <sup>22</sup>. El mapeo de las regiones y los rasgos fenotípicos contribuyen al diagnóstico oportuno de la patogenia en etapas prenatales <sup>23</sup>.

### **Síndrome de Edwards**

El SE es la trisomía autosómica con mayor frecuencia luego del SD, a nivel mundial se estima que afecta a 1 de cada 6.000 nacidos vivos <sup>10</sup>. Es una cromosomopatía autosómica que se identifica por la presencia de un cromosoma 18 adicional, caracterizado por un conjunto de malformaciones congénitas. La tasa de mortalidad es muy alta durante la gestación y los menores que sobreviven desarrollan enfermedades tumorales <sup>24</sup>. Las características que sobresalen para la detección de dicha trisomía es el severo desbalance en el desarrollo cognitivo e intelectual con facies dismórficas incapacitando la alimentación y la deambulación por sí solos <sup>25</sup>.

## **Síndrome de Patau**

El SP una iteración cromosómica poco frecuente seguida de la trisomía 18, a nivel mundial presenta una incidencia de 1 en 10.000 a 20.000 nacidos vivos<sup>12</sup>. Se caracteriza por la suma de un cromosoma 13, la mortalidad es mucho mayor que otros síndromes comunes puesto que apenas tienen una supervivencia de alrededor de 10 días, quienes han logrado alargar sus años de vida se debe a que las malformaciones cardiovasculares y cerebrales no se han desarrollado exhaustivamente como en los casos típicos. Los rasgos más representativos de la enfermedad son la hendidura del paladar, plegadura de simio, labio leporino y dedos pulgares a manera de gatillos<sup>26</sup>.

## **Cultivos celulares**

Para el análisis citogenético de las trisomías se establece condiciones necesarias de las células mediante cultivos con la finalidad de obtener células específicas. Se utilizan diversos tejidos que son generalmente obtenidos por biopsias tales como médula ósea, líquido amniótico, vellosidades coriales y sangre periférica. La muestra obtenida se coloca en una caja Petri con solución salina para limpiar las impurezas hemáticas y se trasvasa al interior del tubo cónico que contiene el medio de cultivo<sup>2,15</sup>.

Generalmente se usa el medio RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) suplementado con suero bovino fetal. Para su preparación se mide aproximadamente un volumen con el 90% de agua tridestilada fría y se adiciona lentamente el polvo del medio agitando hasta que quede disuelto, se agrega 2.0 gramos de bicarbonato de sodio por litro junto con antibióticos que se crean necesarios, para obtener un pH deseado se utiliza ácido clorhídrico (HCL) 1 N o hidróxido de sodio (NaOH) 0,1 N y se completa el volumen con agua tridestilada<sup>2,4</sup>.

Se pueden utilizar cultivos primarios y secundarios, los de cultivo a corto plazo o primarios se obtienen células en un periodo de tiempo de 72 horas hasta que las células absorban los nutrientes del medio. La utilización de cultivos secundarios o a largo plazo que generalmente duran varios días se basa en la obtención de mayor cantidad de células para establecer a través de subcultivos las líneas celulares específicas evitando pseudomosaicismos<sup>2</sup>.

## **Técnicas citogenéticas para el diagnóstico de las trisomías**

### **Cariotipo**

Es una herramienta que ha generado gran impacto por su utilidad, estructurada por una nomenclatura universal que se basa en una secuencia cromosómica organizada. Para su estudio se utilizan células metafásicas las cuales son fotografiadas y ordenadas de acuerdo con la forma, tamaño, posición del centrómero, brazos y otras particularidades, lo que ha permitido discrepar sobre las diferentes hipótesis que se pueden presentar en el proceso evolutivo y dinámica del cariotipo <sup>27</sup>.

Para su estudio se utilizan células cultivadas de glóbulos blancos de sangre periférica o de tejidos, la fitohemoaglutinina se encarga de inducir la mitosis mediante la incubación de la muestra para que las células empiecen a dividirse, se detienen en metafase empleando colchicina que rompen los microtúbulos evitando la atracción de los cromosomas. Para que las células se separen se someten a cambios osmóticos por medio de soluciones hipotónicas como cloruro de potasio (KCl) que hace que estas aumenten su volumen, se deja caer una gota a la altura de 30 centímetros en una lámina portaobjetos permitiendo la colisión y la dispersión de los cromosomas <sup>28</sup>.

Las células estalladas son fijadas y teñidas con colorantes específicos, se fotografían para la separación e identificación del cariotipo mediante el análisis de 10 a 15 metafases, observando la mejor tinción y distribución para la selección. En la actualidad existen equipos tecnológicos como el cariotipador acoplado a programas con bases de datos cromosómicas que simplifican el proceso de reordenamiento manual <sup>28</sup>.

### **FISH**

Es una herramienta de citogenética molecular para determinar la presencia o ausencia de secuencias complementarias mediante fragmentos de ADN que a su vez están marcados con fluorocromos (sondas), como las centroméricas, apropiadas para la detección de patologías numéricas. Se realiza por medio de cuatro procesos que son la fijación y permeabilización, la hibridación, el lavado y la visualización <sup>29</sup>.

En la fijación y permeabilización los agentes utilizados son el metanol o etanol y las muestras deben estar contenidas en láminas de vidrio para una adecuada adherencia evitando el desprendimiento y la lisis celular, además de facilitar la incorporación de los fluorocromos. La hibridación consiste en añadir la sonda de anclaje a la muestra para que esta se una al sitio complementario, la muestra se incuba y es sometida a temperaturas entre 37°C a 50°C en oscuridad<sup>30, 31</sup>.

El lavado se realiza mediante el uso de agua destilada una vez que haya transcurrido el tiempo de hibridación para remover las impurezas que no están unidas a la sonda de marcaje y las láminas se dejan secar al ambiente. La visualización es posible en un microscopio epifluorescente que contenga diversos filtros de color para identificar las ondas que produjeron los fluorocromos<sup>30, 31</sup>.

## **CGH**

Mundialmente es una técnica muy utilizada para el diagnóstico de aneuploidías e identificación de enfermedades asociadas a procesos tumorales, parte de los fundamentos de la FISH y permite comparar material genético de una muestra control y propósito. En relación con el ADN luchan por hibridar en idénticos lugares del cromosoma, a su vez el resultado de la tinción es proporcional a la alteración, en tanto muestre una pérdida específica del cromosoma se tiñe de color rojo, en caso de que exista una duplicación se tiñe de color verde, de ser normal adquiere un color amarillo debido a la proporción equitativa y para su lectura se utiliza un escáner láser para identificar la intensidad de los fluorocromos<sup>32</sup>.

## **aCGH**

El array de hibridación genómica comparativa (aCGH), es una técnica molecular que ha reemplazado a la CGH tradicional, permite la identificación simultánea de aneuploidías y otros tipos de alteraciones como ganancias o pérdidas cromosómicas mediante una matriz de microarreglos que contiene cientos de clones del genoma humano, la diferencia con la CGH es que se efectúa en una matriz con pozos de microarrays en lugar de extendidos metafásicos. Además, el cariotipo molecular es escaneado y analizado mediante un software que permite identificar el número de copias entre la muestra control y la muestra problema<sup>32, 33</sup>.

Cada punto de la matriz que contienen los arrays representa el genoma completo, se marcan los fluorocromos con la muestra problema y la mezcla incorporada compete por hibridar con los arrays. La intensidad de la señal es similar a la técnica convencional, mientras muestre una igualdad con respecto a la coloración de los fluorocromos representa que el paciente no posee alteraciones genómicas, en tanto el marcador verde tenga intensidad de señal en una región específica indicará una ganancia cromosómica, una intensidad roja indicará pérdida en la región marcada <sup>32, 33</sup>.

## **QF-PCR**

La reacción en cadena de la polimerasa fluorescente y cuantitativa es una técnica de biología molecular para el estudio de cromosopatías numéricas como las trisomías 21, 13 y 18, además de las trisomías en los cromosomas sexuales. Se basa en el marcaje específico de microsatélites de secuencias cortas repetitivas (STR por sus siglas en inglés) que se encuentran en los cromosomas de interés. Analiza alelos cromosómicos permitiendo identificar el número de cromosomas de las células estudiadas <sup>34</sup>.

Para el estudio de la muestra, se extrae el ADN sin ser necesario la cuantificación, se utilizan marcadores STR, se amplifican por PCR multiplex con cebadores específicos y se analizan mediante un secuenciador. La lectura se realiza mediante trazos electroforéticos, las señales en muestras normales proporcionan una relación 1:1, sin embargo cuando se trata de una trisomía las señales son 1:1:1. El intervalo de tiempo para la obtención de la muestra es muy significativo a comparación con el cariotipo y FISH puesto que es más rápido y su costo es relativamente bajo <sup>34</sup>.

## **MLPA**

Es una técnica que sirve para identificar el número de copias de ADN con un alcance de hasta 60 secuencias genómicas mediante la aplicación de PCR múltiple. Las sondas como las P095 en conjunto sirven para identificar las aneuploidías cromosómicas más comunes como la trisomía 13, 18, 21 y las relacionados con los cromosomas sexuales X e Y. Al igual que la técnica QF-PCR no requiere de cultivos celulares además de que el trabajo es menos intensivo y costoso <sup>35</sup>.

Las sondas MLPA están conformadas por un par de oligonucleótidos que hibridan en una secuencia de ADN propósito, en el cual se ligan. Se amplifican mediante PCR con un conjunto específico de cebadores, las sondas amplificadas se pueden visualizar mediante electroforesis capilar. En la reacción los cebadores se consumen casi en su totalidad, el amplicón es directamente proporcional a las copias de la sonda de la muestra, la lectura se realiza mediante trazos electroforéticos acoplado a programas específicos <sup>35</sup>.

### Nomenclatura de la citogenética

La base de la representación de las cromosomopatías como punto de partida empieza por el conteo total de cromosomas, identificando el género en el par 23 de los cromosomas sexuales, seguido de la delección, adición o patología que presenta, el centrómero se toma como referencia a un cromosoma libre, seguido por los brazos sean estos largos o cortos y la afección en el número de bandas. Por ejemplo 46 XY del 15 q 16, significa que se trata de un varón con delección en el cromosoma 15 en el brazo largo de la banda 16 <sup>36</sup>.

**Tabla 3.** Nomenclatura de la citogenética internacional

<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>	<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>
cen	centrómero	inv	inversión
del	delección	+	aumento
dic	dicéntrico	-	disminución
dup	duplicación	mos	mosaico
fra	frágil	p	brazo corto
h	heterocromatina	q	brazo largo
ins	inserción	pat	paterno
mat	materno	t	translocación
r	cromosoma en anillo	tel	telómero
s	satélite	mar	marcador adicional
:	rotura	::	rotura y unión
/	separación líneas celulares	¿	Dudoso



## **CAPÍTULO II. METODOLOGÍA**

### **Tipo de investigación**

#### **Según el nivel**

**Descriptiva:** La información para realizar el presente trabajo fue recopilada referente a las técnicas citogenéticas que se utilizan para diagnosticar trisomías, mediante la búsqueda aplicada de artículos científicos que aporten significativamente a la presente investigación, lo que permitió presentar los resultados en cuadros y gráficos que describen la naturaleza de los datos de las variables en función de los objetivos planteados.

#### **Según el diseño**

**Documental:** Debido a que el proceso investigativo se basó en una revisión bibliográfica concerniente a libros electrónicos, artículos científicos, revistas e investigaciones relevantes que han sido publicadas en bases de información científica para el diagnóstico citogenético de las trisomías.

#### **Según la secuencia temporal**

**Transversal:** Puesto que el proyecto de investigación se realizó en un solo bloque de resultados en un período de tiempo delimitado entre noviembre 2020 a abril 2021, período en el cual será expuesto y defendido una vez culminado.

#### **Según la cronología de los hechos**

**Retrospectivo:** Debido a que se tomó en cuenta información de fuentes bibliográficas que han sido estudiadas y analizadas hasta un límite de 10 años de publicación.

## **Determinación de población y muestra**

### **Población**

La población de estudio quedó constituida por un total de 130 fuentes bibliográficas principalmente por artículos científicos mediante el cual se realizó el abordaje de las técnicas citogenéticas e interpretación de estas para el diagnóstico de las trisomías, tomando en cuenta publicaciones en revistas y bases de datos científicas de gran alcance informativo como PubMed, Lilacs, Latindex, Redalyc, Scielo, Elsevier, Scopus, Google académico, además de libros y páginas web, mismos que estuvieron publicados durante el periodo comprendido entre los años 2011 a 2021.

### **Muestra**

La muestra utilizada fue de tipo no probabilístico puesto que se tomó en cuenta el criterio personal en base al tema de estudio, identificando las fuentes bibliografías en diferentes idiomas como español, inglés, chino y polaco, escogiendo las más relevantes para el análisis e interpretación, de las cuales se escogieron un total de 41 fuentes bibliográficas comprendidas en; Google académico 14, Scielo 24, Scopus 1 y Elsevier 2.

La investigación se realizó mediante motores de búsqueda digitalizando las variables de estudio: “prevalencia de las trisomías cromosómicas” con 1.570 resultados en 0,04 segundos, se siguió simplificando la información con “diagnóstico citogenético de las trisomías” con 897 resultados en 0,03 segundos y por último con “técnicas citogenéticas” con 659 resultados en 0,06 segundos, Se analizaron y seleccionaron los documentos de cada variable, obteniéndose una población de estudio de 130 fuentes bibliográficas.

### **Criterios de selección y extracción de datos**

Además del tiempo comprendido entre los años 2011 a 2021 se aplicaron otros criterios de inclusión para filtrar la información requerida para la muestra como: trisomías cromosómicas libres, enfermedades relacionadas con trisomías, diagnóstico de aneuploidías, técnicas citogenéticas, así como palabras clave como: trisomía, cariotipo, aneuploidías,

citogenética, diagnóstico, entre otras, en combinación con operadores booleanos “AND” y “OR” para identificar toda la información existente.

Entre los criterios de exclusión se apreciaron los artículos que no cumplían con el período de tiempo establecido, sin embargo se utilizaron muy pocos debido a su gran aporte informativo, estudios de trisomías estructurales y mosaicos que no tengan que ver con las cromosopatías numéricas, enfermedades no relacionadas a trisomías y citogenética en animales y vegetales. Con una obtención total para la muestra de análisis de 41 fuentes bibliográficas.

**Método de estudio:** Se aplicó el método teórico, puesto que se realizó un análisis interpretativo de los resultados encontrados en las fuentes bibliográficas.

### **Técnicas y procedimientos**

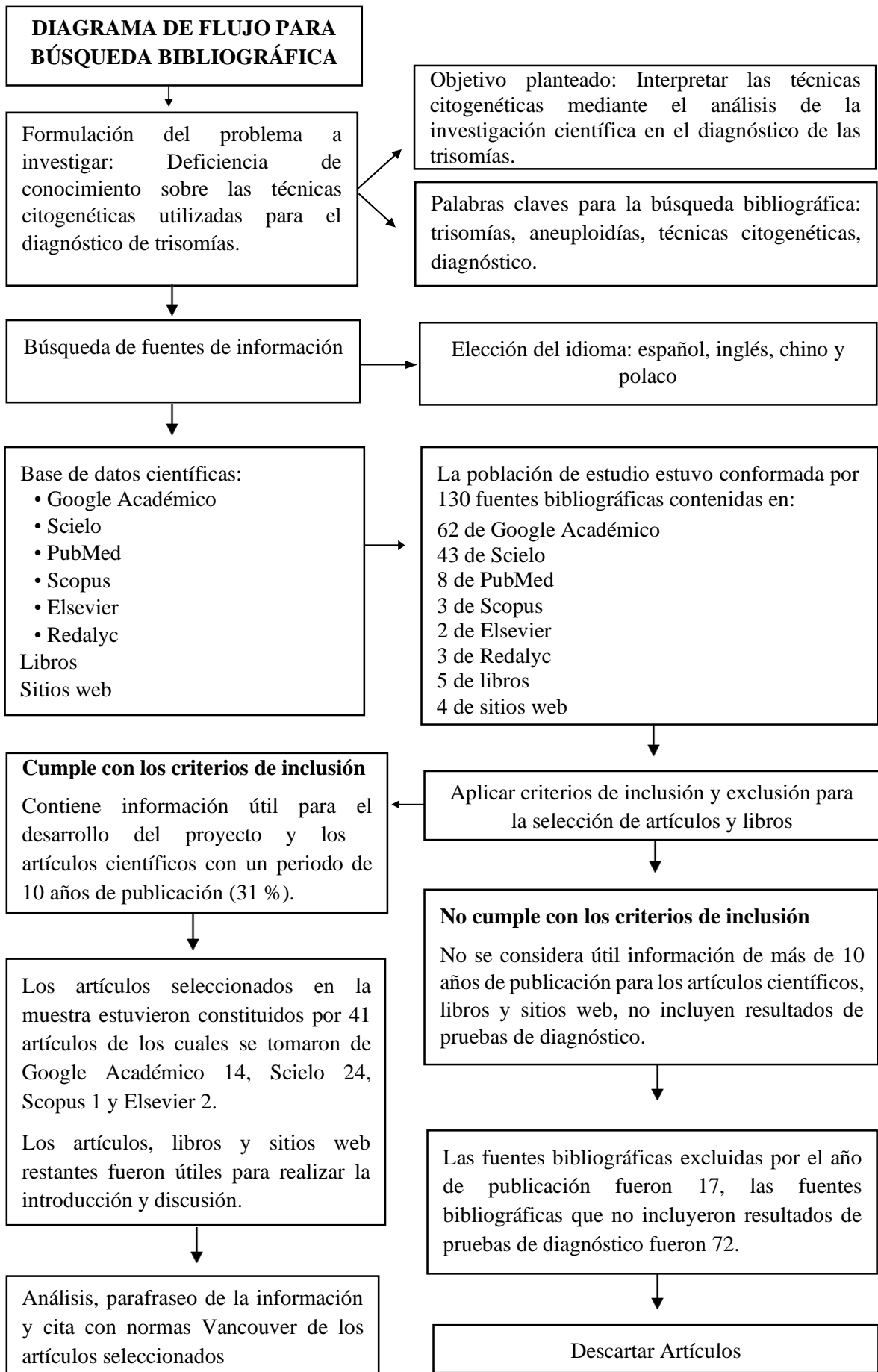
La recolección de la información se realizó por medio de sistema ordenado de revisión bibliográfica contenido en bases de datos científicas como revistas electrónicas: PubMed, Redalyc, Scielo, Scopus, Elsevier, Google académico, además de libros digitales y páginas web de importancia académica mediante el cual se llevó el siguiente orden:

- La investigación se inició por medio de la recopilación de información bibliográfica cuyo contenido esté referenciado con las técnicas citogenéticas y el diagnóstico de las trisomías.
- Se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para filtrar y determinar la información requerida para el estudio.
- Se diseñó comparaciones mediante tablas y gráficos para la comprensión de los contenidos.
- Se realizaron conclusiones respondiendo a los objetivos planteados.

**Materiales:** Los materiales empleados en transcurso de la elaboración del presente trabajo investigativo fue una computadora portátil con servicio a internet para la búsqueda sobre la temática propuesta, herramienta de Microsoft office para plasmar los datos e información recabada y Microsoft Teams para el análisis y corrección de la información mediante la comunicación online tutor-estudiante.

**Procesamiento estadístico:** Para el análisis de los contenidos se calcularon promedios y se mostraron en tablas, realizando la interpretación de los resultados expuestos, así como de las fuentes bibliográficas incorporadas en el proyecto de investigación para acumular evidencias mediante el uso de la triangulación de información.

**Consideraciones éticas:** No se generan conflictos bioéticos puesto que la muestra analizada no fue manipulada es decir no tiene origen biológico, de modo que se respetaron los principios éticos en la investigación. Los resultados de la revisión bibliográfica fueron utilizados con fines no maleficentes.



## CAPITULO III. DESARROLLO

### Prevalencia de las trisomías cromosómicas

Gracias a los estudios citogenéticos realizados a nivel mundial se puede evaluar la prevalencia de las trisomías cromosómicas mediante la aplicación de técnicas citogenéticas reportadas en las fuentes bibliográficas por medio de estudios de diversos autores. La mayoría de las cromosomopatías presentan múltiples alteraciones a nivel fisiológico y sistémico que se relacionan entre ellas, lo que hace importante el estudio citogenético para poder diferenciarlas, sin embargo en algunos países en vías de desarrollo está limitado al diagnóstico de trisomías más frecuentes <sup>37</sup>.

La mayor parte de la población en general desconoce la existencia de las anomalías cromosómicas o tiene muy poco conocimiento sobre ellas, el personal médico es el encargado del diagnóstico, sin embargo también se ve afectado por la deficiente información epidemiológica en el medio <sup>38</sup>.

Márquez *et al* <sup>39</sup>, mencionan que la muerte de recién nacidos en las primeras semanas de vida se debe a alguna alteración cromosómica, ocupando el segundo puesto de las 10 principales causas de mortalidad infantil en Latinoamérica, las cifras son alarmantes en países en desarrollo ya que no existe un control que respalde la salud en la población pediátrica.

Con el pasar de los años las cifras de las alteraciones cromosómicas han ido disminuyendo, pudiendo estar relacionados con el implemento de técnicas citogenéticas que orientan al diagnóstico oportuno, por lo tanto, resulta necesario diseñar programas a nivel organizacional para obtener un control de las anomalías congénitas, con una mayor calidad respecto a la experiencia del personal técnico y médico como equipo multidisciplinario para ayudar al diagnóstico del paciente <sup>39</sup>.

**Tabla 4.** Prevalencia de las trisomías cromosómicas en los casos estudiados

Técnica citogenética	Trisomías									(n)	Autor (Ver Anexo 6)
	8	9	13	16	18	19	21	22	23		
Cariotipo	-	0,34	4,20	-	13,49	-	-	-	-	2305	1
	-	-	0,02	-	0,01	-	0,18	-	0,008	12112	2
	-	-	0,18	-	0,09	-	19,53	-	0,56	1070	3
	-	-	0,04	-	0,09	-	0,55	-	-	25393	4
	-	-	-	-	7,69	-	23,07	-	-	13	5
	-	-	0,81	-	1,49	-	5,55	-	-	738	6
	-	-	0,04	-	0,07	-	0,29	-	-	4136	7
	-	-	0,12	-	0,12	-	1,12	-	0,12	803	8
	-	-	4,47	-	4,47	-	8,95	-	-	67	9
	-	-	0,15	-	0,32	-	0,99	-	-	12909	10
	0,01	-	0,01	-	0,047	-	0,34	-	-	8458	11
	-	-	1,75	-	8,75	-	16	-	-	400	12
	-	-	0,06	-	0,32	-	0,95	-	-	9340	13
	-	-	-	9,40	-	0,17	-	6,42	-	2319	14
	-	-	1,61	-	3,22	-	-	-	-	62	15
	-	-	-	-	1,25	-	6,25	-	-	160	16
	-	-	2,43	-	8,53	-	12,80	-	-	164	17
-	-	0,06	-	0,18	-	1,16	0,03	0,06	3260	23	
FISH	-	-	1,92	-	0,96	-	5,76	-	-	104	18
Cariotipo y FISH	-	-	2,22	-	4,95	-	7,17	-	-	404	19
-	-	0,79	-	1,58	-	4,13	-	-	629	20	
Cariotipo y QF-PCR	-	-	9,87	-	19,75	-	18,51	-	-	162	21
-	-	1,51	-	2,81	-	6,92	-	-	462	22	
Sin datos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	24 - 41
<b>Promedio</b>	0,0002	0,008	0,78	0,24	1,95	0,004	3,42	0,15	0,018	<b>Total</b>	41

En la tabla 4 se representa la prevalencia de las trisomías en base a las fuentes bibliográficas y la técnica citogenética utilizada para su detección, la muestra estuvo constituida por 41 fuentes bibliográficas distribuidas en las diferentes trisomías reportadas en cada estudio. Dentro de las trisomías más frecuentes resaltan la número 13, 18 y 21 con una prevalencia de 0,78; 1,95 y 3,42 respectivamente. Y las reportadas como menos frecuentes la trisomía 8 (0,0002), 9 (0,008), 16 (0,24), 19 (0,004), 22 (0,015), y 23 (0,018).

Según un estudio de prevalencia publicado el 2013 por EUROCAT (Red de vigilancia epidemiológica de registros poblacionales europeos de anomalías congénitas), la proporción de nacimientos en la población de madres de más de 35 años aumentó del 13% en 1990 al 19% en 2009, siendo la trisomía 21 la más frecuente, seguido de la trisomía 18 y 13 <sup>40</sup>,

relacionándose con los estudios Contreras *et al*<sup>38</sup>, y muchos otros autores en similar orden de frecuencia, además añade que las trisomías numéricas son más frecuentes con el 92 % a diferencia de las estructurales y mosaicos.

En Ecuador, no existen cifras oficiales de cromosomopatías; sin embargo, en el estudio ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) se menciona que la tasa global de malformaciones en general es de 2,7%, con una dispersión mínima en Ecuador del 1,4% hasta 4,2% en Brasil. El labio leporino es la condición fisiológica frecuente en la población ecuatoriana, y Chile es el país con la tasa más alta de síndrome de Down, probablemente asociado al mayor número de mujeres de 35 años en adelante<sup>8</sup>.

En el vecino país de Colombia, existe una tasa de tres muertes por cada mil nacidos vivos aproximadamente, todos son causados por malformaciones congénitas<sup>41</sup>. Así mismo, en un estudio peruano, en tres años registraron 25.086 nacidos vivos, de los cuales el 0.6% presentaron alguna alteración cromosómica, es decir 138 recién nacidos, siendo el SD la cromosomopatía más prevalente (74,6%)<sup>37</sup>.

Fandiño *et al*<sup>42</sup>, mencionan que las aneuploidías que se presentan frecuentemente son las trisomías 13,18 y 21, las cuales juegan un papel desestabilizador en el curso del embarazo puesto que estas aberraciones pueden inducir a abortos espontáneos en los primeros meses<sup>38</sup>, sin embargo Mora *et al*<sup>43</sup>, en su estudio de abortos por anomalías cromosómicas se contraponen pues reportó como más prevalentes la trisomía 16 seguida por la 22 y 19 además recalca que en orden de frecuencia las más prevalentes son la 16, 22, 15, 21 y 13.

En el caso de ser diagnosticadas algún tipo de aneuploidía en etapas prenatales muchas mujeres optan por el aborto terapéutico, en Cuba el aborto es permitido solo hasta la semana 26 de gestación de alguna anomalía cromosómica<sup>44</sup>, mientras que en Chile existe una ley de despenalización de interrupción del embarazo solo si el feto presenta una anomalía congénita con respecto a las trisomías letales 9,13 y 18<sup>13</sup>. Es importante la asistencia inmediata en la detección prenatal puesto que supone un gasto social y sanitario que puede ser evitado<sup>45</sup>.

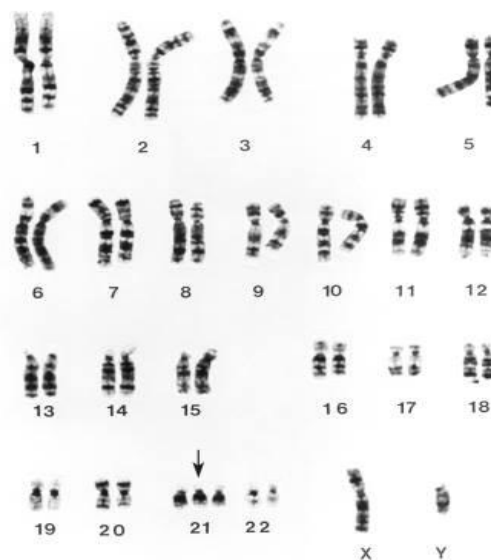
Dueñas *et al*<sup>37</sup>, mencionan en su estudio que la trisomía 13 tuvo una tasa muy alta de mortalidad pues en todos los casos presentados fallecieron en el primer mes de nacidos, de



igual manera con la trisomía 18 no sobrepasaron los 4 meses, enfatizando que las trisomías puras aparte de ser las más prevalentes son las que presentan mayor grado de severidad. Además, muestra que tanto en el SE como el SP tiene mayor supervivencia el género femenino, lo que respecta que son más letales en el género masculino.

### Diagnóstico de trisomías en función de las técnicas citogenéticas

El estudio del genoma humano ha proporcionado un progreso en el conocimiento y avances mediante la utilización de técnicas citogenéticas como herramientas para el diagnóstico de enfermedades cromosómicas, mostrando información clave que puntualizan las afecciones en los cromosomas, dichos resultados tienen que ser interpretados regidos por una nomenclatura de la citogenética internacional.



**Figura 2.** Cariotipo de la trisomía 21

**Fuente:** Willatt L, Servicio de Genética regional del Este de Anglia / Biblioteca de fotografías científicas.

En el gráfico 2 se muestra la organización del cariotipo según la nomenclatura de la citogenética internacional <sup>36</sup>, cada cromosoma es ordenado de mayor a menor agrupándolos por pares homólogos, el par 23 es el único que difiere puesto que se relaciona con el género sea este femenino o masculino, la base del ordenamiento son los centrómeros y los

telómeros. En el gráfico 2 se visualiza un total de 47 cromosomas, con tres cromosomas número 21, que concierne a la existencia de una trisomía que pertenece al SD.

En lo que respecta a las trisomías analizadas en este estudio, para todas ellas existe una adición completa de un cromosoma, la interpretación solo varía en qué lugar de los 46 cromosomas se produce la alteración cromosómica. Además, puesto a que se excluyeron las trisomías en mosaico y estructurales es necesario recalcar que se tomaron como referencia para entender el significado de la formulación cromosómica.

La base de la representación de las cromosopatías como punto de partida empieza por el conteo total de cromosomas identificando en el par 23 el género, seguido de la delección, adición o patología que presenta, el centrómero se toma como referencia a un cromosoma, seguido por los brazos, sean estos largos o cortos y la afección en el número de bandas utilizando la nomenclatura de la citogenética universal<sup>36</sup> (tabla 3). En la figura 2 se representa una trisomía 21 libre o total que se formula como  $47 XY + 21$  que respecta a un varón que contiene 47 cromosomas con la adición de un cromosoma 21.

Existen diferentes tipos de trisomías 21 entre ellas Gómez *et al*<sup>46</sup>, presentan un caso de trisomía 21 por translocación Robertsoniana, mediante el cariotipo de sangre periférica cuyo resultado fue  $46 XY, t(13;14)(q10; q10), +21$ , que concierne a un varón con 46 cromosomas, existe una translocación entre los cromosomas 13 y 14 del brazo largo de la banda número 10 de cada uno respectivamente con la suma de un cromosoma 21.

De la Torre *et al*<sup>47</sup>, exponen un caso inusual de dos aneuploidías representadas por el SD y Síndrome de Klinefelter mediante el estudio por cariotipo de sangre periférica con una fórmula cromosómica;  $48 XXY+21$ , que concierne a un varón con 48 cromosomas con adición de un cromosoma 21 y un cromosoma X. Los resultados del feto conllevaron a realizar análisis a sus progenitores observándose en la madre un cariotipo  $46 XX, del X, p11$ , lo que concierne a 46 cromosomas con una delección del brazo corto de la banda número 11. Sin embargo, la mujer no presenta alteraciones de ningún tipo, pero se determina que la anomalía cromosómica influyó en la transferencia genómica madre-hijo.

Saldarriaga *et al*<sup>25</sup>, en un reporte de un caso de trisomía de una niña con adición de un cromosoma 18 ( $47 XX + 18$ ), mencionan que se realizó dos veces el cariotipo de bandas G,

debido a que en muchos casos el cromosoma 18 no está presente en todas las células, de tal manera que pueden presentarse como trisomías en mosaico y parciales usualmente en el brazo largo (18q) o en regiones de este. Además, expresan que la trisomía completa es la más frecuente con un 94 % de los casos.

Díaz *et al*<sup>14</sup>, presentan un caso clínico del SP con un cariotipo 47 XX + 13, que concierne a una mujer con 47 cromosomas con la adición extra de uno de ellos formando una trisomía número 13, además menciona que el 75 % corresponde a trisomías libres, mientras que el 20 % a translocaciones entre los brazos largos 13 y 14 (13q;14q) y que solo un 5 % se deben a mosaicismos. De igual manera Fleitas L.<sup>48</sup>, presenta un caso similar en la que se determinó un cariotipo 47 XY + 13, representando un varón con adición de un cromosoma 13 puro, pero también concluye que este síndrome es poco frecuente pero altamente letal de acuerdo con las manifestaciones presentadas en su caso.

**Tabla 5.** Técnicas citogenéticas para el diagnóstico de trisomías

Técnicas		Características	Lectura	Ejemplos de Marcadores	Autor (Ver Anexo 6)
Citogenética convencional	Cariotipo	Identifica alteraciones numéricas y estructurales mediante tinciones.	Microscopio-Cariotipo	(Giemsa-tripsina) 47 XY +21	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 35, 38, 40, 41
	FISH	Determina el número de copias y secuencias de ADN por medio de sondas específicas.	Microscopio epifluorescente	CEP 18 (p11.1-q11.1)	18, 19, 20, 28, 33, 38, 40
Citogenética molecular	aCGH	Localiza pérdidas y ganancias de secuencias de ADN mediante arrays.	Escáner de microarrays	21q11.2q22.3 9p24.3	33, 36, 37, 38
	QF-PCR	Cuantifica el ADN y detecta aneuploidías por medio de microsatélites STR.	Electroferogramas	D13S79 D18S976 D21S1409	21, 22, 29, 34
	MLPA	Cuantifica el ADN y detecta aneuploidías por medio de sondas de ligadura múltiple.	Electroferogramas	SALSA P095	5, 29, 30, 33, 38, 39

En la tabla 5 se organiza la información referente a las técnicas citogenéticas para el diagnóstico de trisomías, lo que concierne a técnicas convencionales y moleculares con características específicas que permiten identificar la patología cromosómica mediante la lectura e interpretación de imágenes que proporcionan la información necesaria para concluir las hipótesis planteadas.

Los marcadores varían en relación con la técnica utilizada, la citogenética convencional es la única que utiliza la tinción como medio para observar los cromosomas, con la ayuda de colorantes específicos como Giemsa y tripsina, en busca de alteraciones numéricas y estructurales en todo el genoma como se muestra en la figura 2, mientras las técnicas moleculares se basan en identificar el sitio exacto de lo que se busca que en muchas ocasiones no pueden ser observados por el cariotipo.

La FISH al igual que las técnicas aCGH, QF-PCR y MLPA son técnicas citogenéticas moleculares que se basan en identificar sitios específicos. Méndez *et al*<sup>44</sup>, en su artículo sobre la aplicación de la técnica FISH como un método rápido para el diagnóstico prenatal de aneuploidías utilizaron sondas como la CEP 18 (p11.1-q11.1) lo que respecta que van dirigidos al cromosoma 18, brazo corto banda 11.1 y brazo largo banda 11.1. Además, señala que existe criterios para definir cuando se trata de un mosaicismo, con un patrón de 20% de células con signos diferentes. La lectura de esta técnica se realizó por medio de un microscopio epifluorescente que consiste en identificar los colores de los fluorocromos adheridos a las sondas de interés (Anexo 1).

Querejeta *et al*<sup>49</sup>, en el diagnóstico prenatal de aneuploidías mediante la técnica aCGH (Anexo 2), utilizaron 15.000 oligonucleótidos contenidos en los arrays con aproximadamente 95 regiones patológicas, estos a su vez fueron escaneados por imágenes de fluorescencia y emitidos por un software para la identificación del cariotipo molecular detectando una trisomía en el sitio exacto del cromosoma 21, en el brazo largo de la banda 11.2 y en el brazo largo de la banda 22.3 (21q11.2q22.3) de tal manera que hacen una referencia con el cariotipo con resultado 47 XY +21 que respecta a un varón con 47 cromosomas con adición del cromosoma 21. Los resultados dan a notar la gran especificidad de la técnica aCGH en busca de microrregiones que no pueden ser detectadas por técnicas convencionales.

Wendel *et al*<sup>34</sup>, mediante la utilización de QF-PCR para el diagnóstico prenatal de aneuploidías, utilizaron marcadores STR para identificar el número de copias de los cromosomas, para el cromosoma 13 utilizó marcadores D13S79, para el cromosoma 18, D18S976 y para el cromosoma 21, D21S1409, a su vez Iguaz *et al*<sup>50</sup>, mencionan que los marcadores STR se amplifican por PCR Multiplex en combinación con cebadores específicos como FOR D21S1411 y REV D21S1411 para trisomía 21 entre otros, propios para cada marcador, además la lectura se realizó mediante trazos electroforéticos, las señales en muestras normales proporcionan una relación 1:1, sin embargo cuando se trata de una trisomía las señales son 1:1:1 (Anexo 3).

Según Ewa *et al*<sup>51</sup>, en su estudio para la identificación de aneuploidías por MLPA utilizaron un conjunto de sondas SALSA P095 para los cromosomas 13,18,21, X e Y, los cuales fueron amplificados junto a la muestra propósito con cebadores específicos. El producto de PCR fue analizado mediante electroforesis capilar con programas como GeneMaker que sirven para comparar las señales de las sondas en relación con la altura de los picos (Anexo 4), en caso de ser superior mostrará una duplicación, y si fuese inferior mostrará una delección. Dicho estudio se relaciona con los de Estrada *et al*<sup>52</sup>, quienes utilizaron el mismo método para el diagnóstico de las principales aneuploidías por MLPA.

### **Diferencias entre las técnicas citogenéticas aplicadas en el diagnóstico de las trisomías**

Las técnicas citogenéticas confieren cierto grado de dificultad en el análisis cromosómico puesto que existen circunstancias en las que los resultados obtenidos no puedan ser aclarados debido a problemas tanto el análisis como en la interpretación de resultados, lo que conlleva a evaluar las diferencias entre las técnicas citogenéticas concerniente a las ventajas y desventajas en cada una de ellas, identificando la etiología de las enfermedades cromosómicas con el método más conveniente.

**Tabla 6.** Ventajas y desventajas de las técnicas citogenéticas

<b>Técnicas citogenéticas</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>	<b>Autor (Ver Anexo 6)</b>
Cariotipo	Identificar alteraciones cromosómicas numéricas Bajo costo Pesquisa de todo el genoma	Requiere células metafásicas Baja resolución El análisis del cariotipo es muy tedioso Resultados hasta 15 días	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 31, 32, 33, 35, 38, 40, 41
FISH	Determina el número de copias Identifica las cromosopatías en los cromosomas marcados Resultados en 72 horas Mayor resolución	Puede requerir cultivos Costo medianamente elevado Trabajo laborioso Detecta solo lo investigado	18, 19, 20, 28, 33, 38, 40
aCGH	Detecta pérdidas y ganancias Muestra todo el genoma No necesita células metafásicas o en división Gran resolución Prueba entre 4 a 7 días	Es una prueba sumamente costosa y algunas anomalías tienen que ser confirmadas por FISH. Solo detecta deleciones y duplicaciones.	33, 36, 37, 38
QF-PCR	Cantidad mínima de muestra Determinación en muestras contaminadas Resultados rápidos entre 12 y 72 horas No requiere de cultivos Bajo costo	Estudio restringido al diagnóstico de aneuploidías más frecuentes como la trisomía 13, 18, 21 y de los cromosomas sexuales X e Y. No se puede diferenciar entre una trisomía libre de otra por translocación.	21, 22, 29, 34
MLPA	Resultados rápidos entre 12 y 72 horas Bajo costo No requiere de cultivo celular	Diagnóstico restringido solo de las principales aneuploidías como la trisomía 13, 18, 21 y de los cromosomas sexuales X e Y.	5, 29, 30, 33, 38, 39

En la tabla 6 se muestra las diferencias que existe en cuanto a las ventajas y desventajas de las técnicas citogenéticas aplicadas en el diagnóstico de las trisomías. En los últimos años los avances en la medicina y equipamiento tecnológico para la identificación de anomalías cromosómicas constituyen un pilar fundamental para el asesoramiento médico.

Los estudios citogenéticos han demostrado gran utilidad en determinadas enfermedades, con requerimientos específicos para cada técnica tomando en cuenta factores como el tiempo de estudio ya que unos son más complejos que otros, lo que implica una demora en la entrega de resultados, además esto impone la desesperación y economía de los pacientes puesto que son exámenes que no se realizan con frecuencia debido a la falta de equipamiento y analistas en países subdesarrollados.

El cariotipo hasta la actualidad pese a tener varios años de utilización sigue siendo la prueba de oro en el diagnóstico de aneuploidías, Torres E.<sup>53</sup>, menciona que la citogenética convencional es una herramienta muy valiosa debido a la facilidad y coste bajo en el análisis, pero menciona que es un desafío para los especialistas debido a la variabilidad de trastornos que no pueden ser detectadas por el cariotipo cuando se dispone solo de dicho método para su estudio.

Con respecto a la técnica de FISH, Gallego M.<sup>33</sup>, menciona que es una gran ventaja el análisis de células metafásicas e interfásicas, empleando sondas centroméricas dirigidas únicamente a los centrómeros, ampliamente utilizadas para el diagnóstico de aneuploidías numéricas, pero menciona que solo detecta lo que se desea investigar sin obtener información del resto del genoma a menos que se utilicen más sondas que marquen todos los cromosomas que incluyen un coste más elevado.

Posada *et al*<sup>54</sup>, realizaron una interpretación de la aCGH como herramienta para el diagnóstico de retardo mental en el que argumentan que ésta puede remplazar al cariotipo puesto que tiene la ventaja de examinar todo el genoma con gran resolución, identificando variaciones numéricas, deleciones y duplicaciones con gran precisión. Otra ventaja supone el tiempo en relación con el cariotipo ya que esta técnica obtiene resultados de 4 a 7 días con el inconveniente en el costo ya que supera tres veces más al del cariotipo, por tal motivo la



aCGH es mayormente utilizada para detectar síndromes con microdelección y microduplicación que no pueden ser detectadas por el cariotipo.

Estrada *et al*<sup>52</sup>, en su estudio del diagnóstico de las principales aneuploidías con la técnica MLPA realizaron una comparación con el cariotipo, presentando una gran ventaja con respecto al tiempo de resultados, en la que señala que el cariotipo puede llevar hasta 15 días en confirmar un resultado, mientras que la técnica aplicada con sus colaboradores es más rápida con un tiempo de hasta 72 horas aparte de no requerir cultivo celular. Puesto que esta técnica solo es utilizada para el diagnóstico de las aneuploidías comunes como la trisomía 21,18, 13 X e Y, destaca que es una alternativa eficiente cuando existen fallos en los cultivos celulares y se imposibilite realizar un cariotipo para la detección de estas.

El diagnóstico rápido de aneuploidías en gestantes es esencial para tomar decisiones tempranas en caso de presentarse alguna. Ari *et al*<sup>55</sup>, presentan el análisis de las técnicas citogenéticas MLPA y QF-PCR en la que se muestra la confiabilidad de estos dos métodos para la determinación de las trisomías comunes 13, 18, 21, X e Y, confirmando y relacionando cada resultado, sin embargo, puntualizan que se apliquen estas técnicas con otras como confirmación en combinación con marcadores bioquímicos ecográficos.

## CONCLUSIONES

Los trastornos cromosómicos como las trisomías son un problema de salud que afectan a toda la población en general, en la muestra de estudio se pudo evidenciar la prevalencia del SD (3,42 %), seguido por el SE (1,95 %), y por último el SP (0,78 %), es decir concuerda con la mayoría de otros estudios reportados con el mismo orden de frecuencia, sin embargo se encontraron trisomías poco frecuentes como la número 8, 9, 16, 19, 22 y 23 que pocos estudios lo reportaron, lo que demuestra la baja incidencia en la población que a su vez está influenciado por la falta de equipamiento y especialistas en países subdesarrollados. De igual manera se observó que el criterio más utilizado para evaluar las trisomías fue la edad materna puesto que son más prevalentes en mujeres mayores de 35 años, además existen trisomías con diversos grados de severidad debido a que unas son más letales que otras como la número 9, 18, 13, entre otras, lo que hace necesario la detección temprana y la necesidad de aborto terapéutico en caso de requerirlo.

La evolución de las técnicas citogenéticas para la identificación de trisomías entre otras alteraciones proporciona herramientas útiles para el diagnóstico oportuno, por lo tanto, se organizó la información determinando entre ellas técnicas citogenéticas convencionales como cariotipo y citogenéticas moleculares como FISH, aCGH, QF-PCR y MLPA. Cada técnica usa diferentes marcadores para valorar la existencia de las trisomías, en el caso del cariotipo analiza todo el genoma en busca de alguna aberración cromosómica por medio de tinciones con colorantes específicos como Giemsa y tripsina, mientras que las técnicas moleculares se basan en identificar el sitio exacto de lo que se está buscando ya sea por sondas, arrays y microsatélites respectivamente. La interpretación de las técnicas citogenéticas ha sido un ente importante en relación con los marcadores utilizados para la detección de trisomías y la lectura de los resultados, comprendiendo el significado de la formulación cromosómica de acuerdo con la nomenclatura de la citogenética internacional.

La gran variedad de anomalías cromosómicas existentes en el ser humano compromete evaluar las diferencias de las técnicas citogenéticas en lo que respecta a las ventajas y desventajas para la selección del método más adecuado. El cariotipo pese a ser una técnica muy antigua se sigue utilizando en la actualidad como prueba de oro en el diagnóstico de trisomías como se pudo evidenciar en gran parte de los artículos en la muestra de estudio,

sin embargo el tiempo requerido para la obtención de resultados presentan una demora significativa a diferencia de métodos moleculares que simplifican el tiempo debido a ser técnicas más sofisticadas y de no requerir cultivos celulares para su análisis, no obstante las técnicas moleculares tienen un mayor costo y están restringidas a analizar todo el genoma. Por lo tanto, pese a tener desventajas el cariotipo, se define como la técnica ideal para el diagnóstico de trisomías, debido a que las trisomías se pueden observar claramente sin necesidad de otros métodos que sugieren identificar microdeleciones o microduplicaciones significativas de enfermedades específicas que no pueden ser identificadas por la citogenética convencional.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Y, Fonseca R, Díaz Y, Otero A, Espinosa D. Alteraciones citogenéticas en gestantes de edad avanzada. *Multimed*. Diciembre 2019; vol. 23(6).
2. Ortega M, Torres J, Osorio J. *Fundamentos de la Citogenética Humana y Animal. Discursos y prácticas del desarrollo*. 1ra edición. Bogotá: Sello Editorial UNAD; 2018.
3. Stern T, Fava M, Wilens T, Rosenbaum J. *Tratado de Psiquiatría Clínica*. 2da edición. Elsevier, editor. Barcelona: GEA Consultoría Editorial. S.L.; 2017.
4. Turnpenny P, Ellard S. *Elementos de la Genética Médica*. 15va edición. Elsevier, editor. Barcelona: GEA Consultoría Editorial S.L.; 2018.
5. Corona C, López E. Niña con síndrome de Down e hipertensión pulmonar. *Acta pediátrica de México*. Junio 2018; vol. 39(3).
6. Díaz S, Yokoyama E, Del Castillo V. Genómica del síndrome de Down. *Acta pediátrica de México*. Septiembre 2016; vol. 37(5).
7. Donoso A, Montes S, Neumann M, Ulloa D, Contreras. El niño con Síndrome de Down en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Revista Chilena de Pediatría*. Mayo 2017; vol. 88(5).
8. Nazer H, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Revista Chilena de Pediatría*. 2011; vol. 82(2).
9. Paz C, López A. *Genética molecular y Citogenética Humana: Fundamentos, aplicaciones e investigaciones en el Ecuador* Quito: YACHAY EP; 2014.
10. Vaca C, Medina C, Vaca C, Arboleda J, Siva Ch. Manejo clínico inicial e implicaciones parentales de la Trisomía 18. *Mediciencias UTA*. 2019; vol. 3(3).
11. Liu Y, Liu H, He Y, Xu W, Ma Q, He Y. El rendimiento clínico del prenatal no invasivo sirvió como prueba de detección de primer nivel para trisomía 21, 18, 13 y aneuploidía de cromosomas sexuales en una ciudad piloto de China. *Genómica Humana*. Junio 2020; vol. 14(1).
12. Cammarata F, Araque D, Ramírez R, Guaran L, Da Silv. Mosaicismo de Trisomía 13. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. Abril 2019; vol. 76(1).
13. Pardo R, Zavala M, Sanz P, Daher V, Tobella L. Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2020; vol. 85(4).
14. Díaz P, Vidal B, González I. Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso. *MediSur*. Octubre 2016; vol. 31(10).

15. Esparza E, Cárdenas A, Huicochea J, Araújo M. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. *Revista Mexicana de Pediatría*. Febrero 2017; vol. 84(1).
16. Méndez L, Molina O, Castelvi A, Soriano M, Suarez, Garcia M, Barrios A. Características del diagnóstico prenatal por hibridación fluorescente in situ en Cuba. *Revista Cubana de Pediatría*. Junio 2020; vol. 92(2).
17. Tolasa A. Cromosomas: que son y porqué son importantes. *Genotipia*. [Internet].; 2017 [citado 18 Febrero 2021]. Disponible en: <https://genotipia.com/cromosomas/>.
18. Anomalías Numéricas: Descripción General de las Trisomías y las Monosomías. *Stanford Children's Health*. [Internet].; 2021 [citado 2 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=numericalabnormalitiesoverviewoftrisomiesandmonosomies-90-P05245#:~:text=Las%20anomal%C3%ADas%20num%C3%A9ricas%20conforman%20uno,hay%2045%20o%2047%20cromosomas>.
19. Carlson B. Alteraciones en el número de cromosomas. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. En Elsevier , editor. Barcelona: DRK Edición; 2019. p. 134,137.
20. De la Torre M, Herrera M. Mecanismos relacionados con el origen de las aneuploidías humanas en la avanzada edad materna. *Scielo*. Diciembre 2018; vol.22(4).
21. Valdez F, Sessarego S, Rubio K. Aneuploidías en mujeres de edad avanzada, ¿cuál es el riesgo real? *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 2012; vol.58(1).
22. Kazemi M, Salehi M, Kheirrollai M. Síndrome de Down: estado actual, desafíos y perspectivas futuras. *Revista Internacional de Medicina Molecular y Celular (IJMCM)*. Agosto 2016; vol. 5(3).
23. Rusescu A. Síndrome de Down: genética y cardiogenética. *Una Revista de Medicina (MAEDICA)*. Septiembre 2017; vol. 12(3).
24. Satgé D, Nishi M, Sirvent N, Vekemans M. Un perfil tumoral en el síndrome de Edwards (trisomía 18). *Revista Estadounidense de Genética Médica*. Julio 2016; vol. 172(3).
25. Saldarriaga W, Rengifo H, Ramirez J. Síndrome de trisomía18. Reporte de un caso clínico. *Revista Chilena de Pediatría*. 2016; vol. 87(2).
26. Williams G BR. Síndrome de Patau. *PubMed*. [Internet].; 2020 [citado 22 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538347/>.
27. Nirchio, Mauro, Oliveira, Claudio. Citogenética como herramienta taxonómica en peces. *Revista Multidisciplinaria del Consejo de Investigación de la Universidad de Oriente*. 2014; vol. 26(4).
28. Gonzales M. El Cariotipo: ¿Qué es y para qué sirve? *Genotipia*. [Internet].; 2020 [citado 26 febrero 2021]. Disponible en: <https://genotipia.com/cariotipo/>.

29. Roncancio T, Parra R, Mejía J, Guevara G. Hibridación in situ fluorescente (FISH) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia. Experiencia de 5 años. *Revista Colombiana de Cancerología*. Febrero 2019; vol. 23(1).
30. Rodríguez R. Empleo de la técnica hibridación in situ fluorescente para visualizar microorganismos. *Revista de la Universidad Industrial Santander. Salud*. Diciembre 2011; vol. 43(3).
31. Rodríguez R, Suescún G. Aplicaciones e inconvenientes de la técnica Hibridación in situ Fluorescente (FISH) en la identificación de microorganismos. *Revista Salud Uninorte*. Agosto 2013; vol. 29(2).
32. Santos F, Vallespín E, Palomares M. Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones. *Pediatría Integral*. Julio-agosto 2019; vol. 23(5).
33. Gallego M. Rol de la citogenética en pediatría. *Archivo Argentino de Pediatría*. 2011; vol. 109(4).
34. Wendel R, Burlacchini M, Gomes A, Pulcineli R, Moscoloni R. Validación de QF-PCR para diagnósticos prenatales en una población brasileña. *Ciencia clínica*. Julio 2017; vol. 72(7).
35. Schouten J, van Vught P, Galjaard R. Amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) para el diagnóstico prenatal de aneuploidías comunes. In B L, editor. *Diagnóstico Prenatal*. Nueva York: Humana Press; 2019. p. 161-170.
36. Roca A. Nomenclatura de la citogenética humana. *Unioviado*. 2016.
37. Dueñas M, Mansilla M, Flores M, Collazos M, Velarde L, Quispe E. Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. *Revista Peruana de Pediatría*. 2018; vol. 70(1).
38. Contreras D, Luna B, Taboada G, Rada A, Lafuente E. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en pacientes del instituto de genética UMSA período 2011-2015. *Artículos Originales*. 2017.
39. Márquez R, Gutiérrez J, Pérez I, Rodríguez J, Márquez J, Del Villar J. Malformaciones congénitas: visión epidemiológica 2012- 2015 en terapia intensiva neonatal. *Revista Médica*. Mayo 2018; vol. 9(3).
40. Loane M, Morris J, Addor M, Arriola L, Budd J, Doray B. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. Enero 2013; vol. 21(1).
41. Porrás G, León O, Molano J, Quiceno S, Pachajoa H, Montoya J. Prevalencia de defectos congénitos en Risaralda, 2010-2013. *Revista del Instituto Nacional de Salud*. Diciembre 2016; vol. 36(4).

42. Fandiño A, Lucumí B, Ramírez J, Isaza C, Saldarriaga W. Valor predictivo positivo del diagnóstico prenatal invasivo para alteraciones cromosómicas. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2018; vol. 66(1).
43. Mora A, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, Klein E. Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Marzo 2016; vol. 62(2).
44. Méndez L, Llanusa C, Nodarse R, García M, Molina O, Huertas P. Diagnóstico prenatal en amniocitos sin cultivar: el FISH, un método rápido y eficaz. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*. 2014; vol. 8(3).
45. Huamán M, Quiroga de Michelena M, Martín B, Huamán M. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Agosto 2016; vol. 62(3).
46. Gómez L, Rivera M, Morales A, Briceño M. 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*. 2011; vol. 68(3).
47. De la Torre C, Ochoa J. Doble aneuploidía Trisomía 21 y XXY reporte de casos de síndrome de Down-Klinefelter con delección heredada. *Archivos Venezolanos de Pluricultura y Pediatría*. Julio-septiembre 2015; vol. 78(3).
48. Fleitas L. Síndrome de Patau o trisomía 13: reporte de caso. *Departamento de Gineco-Obstetricia*. Octubre 2014. vol 1(1).
49. Querejeta M, Nieva B, Navas J, Cruz J, Suela J. Diagnóstico prenatal y array-CGH II: gestaciones de bajo riesgo. *Asociación Española de Diagnóstico Prenatal*. Marzo 2012; vol. 23(2).
50. Iguaz F, Fernández de Miguel M, Borque de Larrea L. Valoración de una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) para el diagnóstico rápido de aneuploidías. *Revista del Laboratorio Clínico*. Septiembre 2009; vol. 2(4).
51. Ewa B, Kasprzycka J, Jakubów D, Łuszczek A, Bernaciak J. Utilidad del método MLPA para la identificación prenatal rápida de aneuploidías. Resultados de 409 pruebas de diagnóstico. *Departamento de genética médica. Ginecología Polonia*. 2011; vol. 82.
52. Estrada H, Fernández L, Rivera C, Grether P. MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) en el diagnóstico perinatal rápido de las principales aneuploidías. *Medigraphic*. Julio 2012; vol. 26(3).
53. Torres E. Ventajas y limitaciones de la citogenética en la medicina actual. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*. 2018; vol. 16(2).

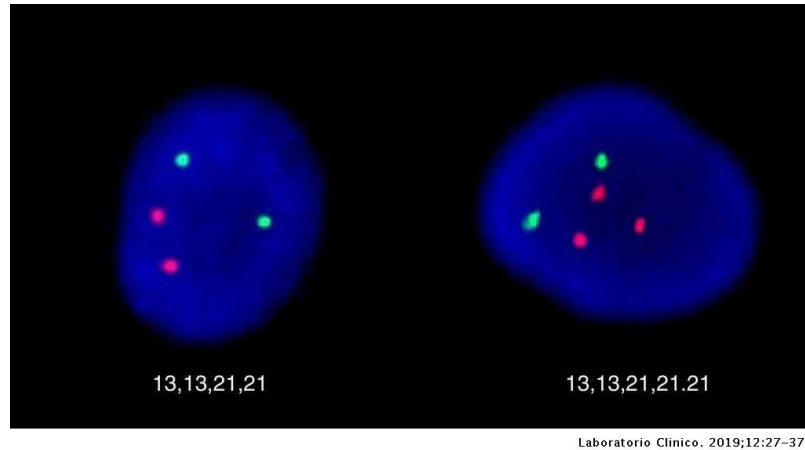
54. Posada S, Osorio V, Garzón L, Ramírez C. Hibridación genómica comparativa: su interpretación y uso como herramienta diagnóstica en retardo mental inespecífico y síndromes de microdelección/microduplicación. *Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander*. Abril 2016; vol. 29(2).
55. Ari E, Ozdemir O, Velickovic J, Silan F. Diagnóstico prenatal de aneuploidías de duplicación y microdelección en líquido amniótico y material fetal abortado por análisis QF-PCR y MLPA. *Genética y genómica biomédica*. Febrero 2018.
56. Ruoti M. Análisis de los resultados de amniocentesis genética en un centro privado. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 2016; vol. 14 (2).
57. Vázquez Y, Lemus M. Amniocentesis para estudio citogenético y sus principales indicaciones en La Habana, Cuba (2007 – 2016). *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*. 2019; vol. 45(4).
58. Diez G y Bazán G. Tamizaje prenatal de trisomía 21 el Perú por medio del test combinado ampliado contingente en el primer trimestre. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. Septiembre 2018; vol. 64(4).
59. González F, Pérez J, Hernández R, Simosa V, Gonzáles M. Diagnóstico prenatal de alteraciones cromosómicas a través de amniocentesis. *Revista Latina Perinatal*. 2014; vol. 17(3).
60. Ortegón A, Acevedo S, Gallardo J, Velázquez B, Ramírez J, Camarena D. Diagnóstico y seguimiento prenatal de pacientes con onfalocele. *Ginecología y Obstetricia de México*. Agosto 2020; vol. 88(11).
61. Valera S, Fabelo O, Esquivel I, Zaldívar I, Agüero C. Marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo en la determinación de aberraciones cromosómicas. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta*. Octubre 2017; vol. 42(5).
62. Vargas P, Sepúlveda S, Kusanovic J, Parra Z, Mellado C, Pardo R. Resultado de estudio prenatal invasivo para el diagnóstico de aneuploidía en el Hospital Sótero del Río. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia*. 2016; vol. 81(2).
63. Vargas P, Mergudich T, Martinovic C, Córdova V, Valés R, Luna D. Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2020; vol. 85(4).
64. Méndez L, Molina O, Castelvi A, Soriano M, Suarez. Características del diagnóstico prenatal por hibridación fluorescente in situ en Cuba. *Revista Cubana de Pediatría*. Junio 2020; vol. 92(2).
65. Acosta M, Arcia O, Romero G, Monasterios R. Diagnóstico prenatal de aneuploidias frecuentes mediante la técnica qf-pcr. *Revista Latina Perinatal*. Junio 2019; vol. 22(3).



66. Díaz P, Vidal B, Velázquez T, Sanjurjo Y, González I. Diagnóstico prenatal citogenético en Cienfuegos: años 2007-2018. Revista Finlay. Abril 2020; vol. 10(1).
67. Stive M, Ojeda F. Pruebas de diagnóstico prenatal para desordnes genéticos: Boletín de práctica. Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Mayo 2016.

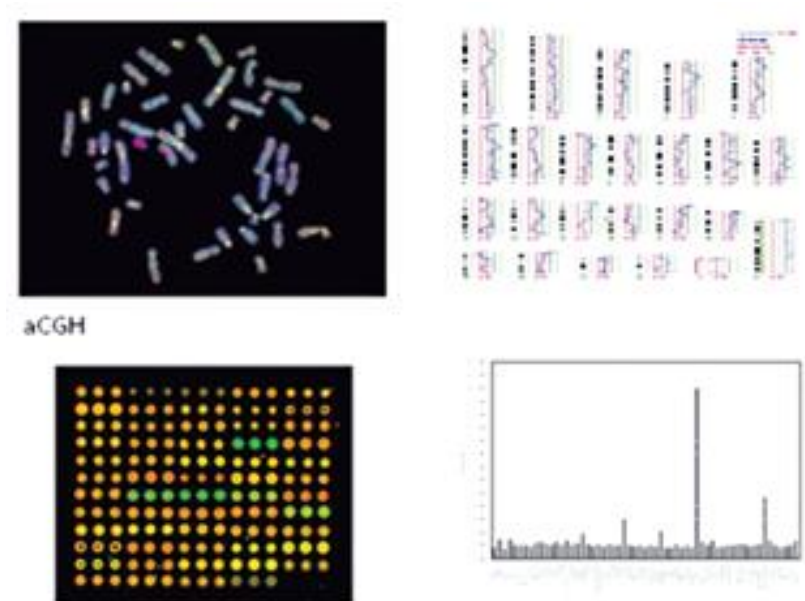
## ANEXOS

### Anexo 1. Observación microscópica de patologías numéricas por FISH (Trisomía 21)



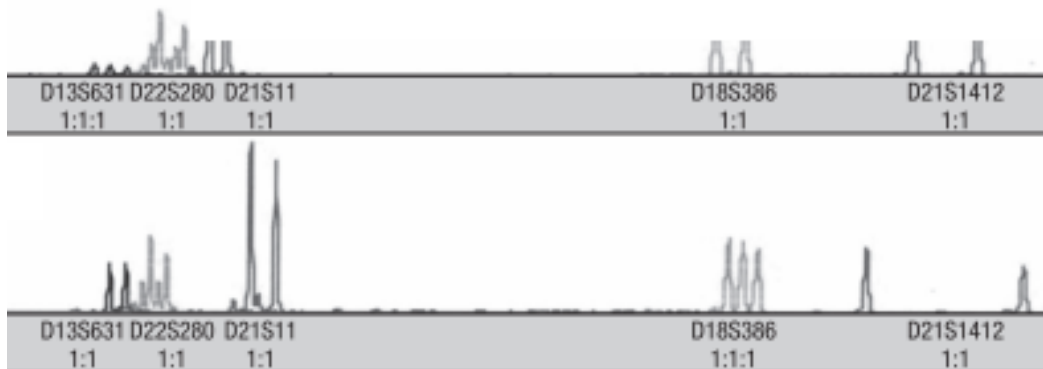
**Fuente:** Carrasco C, Gómez C, Prior de Castro C, Cuesta A, Santamaría M, Granell R. Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Recomendación (2018). Revista del Laboratorio Clínico. 2019; vol. 12(1).

### Anexo 2. Cariotipo molecular de la técnica citogenética aCGH



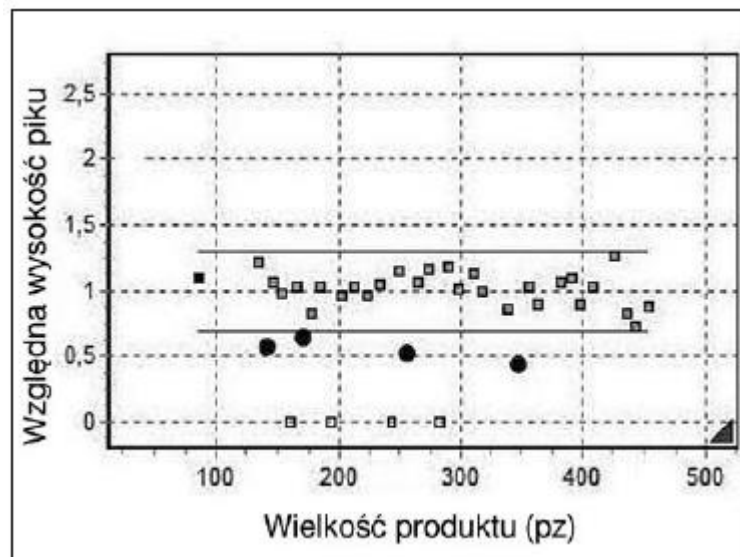
**Fuente:** Gallego M. Rol de la citogenética en pediatría. Archivo Argentino de Pediatría. 2011; vol. 109(4).

**Anexo 3.** Representación de las trisomías en relación con la señal de los picos electroforéticos por QF-PCR



**Fuente:** Primost, I, Micman J, García G, Coco I, Gismondi F, Neuspiller N, Determinación de aneuploidías por PCR fluorescente. Instituto de Medicina Reproductiva.

**Anexo 4.** Vista electroforética capilar de trisomías por deleciones mediante MLPA



**Fuente:** Cigüeña M, Kasprzycka J, Jakubów D, Łuszczek A, Bernaciak J. Utilidad del método MLPA para la identificación prenatal rápida de aneuploidías. Resultados de 409 pruebas de diagnóstico. Departamento de genética médica. Ginecología Polonia. 2011; vol. 82.

**Anexo 5: Fuentes bibliográficas seleccionadas para el análisis de la muestra**

N°	Autor	Año	Título	País	Revista	Ref
1	Pardo R, et al	2020	Trisomía 9, trisomía 13 y trisomía 18: Resultados del análisis citogenético prenatal, Hospital Clínico Universidad de Chile, años 2000-2017.	Chile	Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología	13
2	Paz C y López A	2014	Genética Molecular y Citogenética Humana: fundamentos, aplicaciones e investigaciones en el Ecuador.	Ecuador	Genética Molecular y Citogenética Humana	9
3	Contreras D, et al	2012	Frecuencia de aberraciones cromosómicas en pacientes del instituto de genética UMSA período 2011-2015.	Bolivia	Revista Cuadernos	38
4	Dueñas M, et al	2018	Prevalencia de anomalías cromosómicas en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.	Perú	Revista Peruana de Pediatría	37
5	Estrada H, et al	2012	MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) en el diagnóstico perinatal rápido de las principales aneuploidías.	México	Medigraphic	52
6	Fandiño A, et al	2017	Valor predictivo positivo del diagnóstico prenatal invasivo para alteraciones cromosómicas.	Colombia	Revista de la Facultad de Medicina	42
7	Márquez R, et al	2018	Malformaciones congénitas: visión epidemiológica 2012- 2015 en terapia intensiva neonatal.	México	Revista Médica	39
8	Martínez Y, et al	2019	Alteraciones citogenéticas en gestantes de edad avanzada.	Cuba	Multimed	1
9	Ruoti M.	2016	Análisis de los resultados de amniocentesis genética en un centro privado.	Paraguay	Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud	56
10	Vázquez Y y Lemus M	2019	Amniocentesis para estudio citogenético y sus principales indicaciones en La Habana, Cuba (2007 – 2016).	Cuba	Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología	57
11	Diez G y Bazán G	2018	Tamizaje prenatal de trisomía 21 en Perú por medio del test combinado ampliado contingente en el primer trimestre.	Perú	Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia	58
12	Huamán M, et al	2016	Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas. Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal.	Perú	Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia	45
13	Gonzales F, et al	2014	Diagnóstico prenatal de alteraciones cromosómicas a través de amniocentesis.	Venezuela	Revista Latina Perinatal	59
14	Mora A, et al	2016	Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos.	Perú	Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia	43
15	Ortegón A, et al	2020	Diagnóstico y seguimiento prenatal de pacientes con onfalocelo.	México	Ginecología y Obstetricia de México	60
16	Varela S, et al	2017	Marcadores genéticos ultrasonográficos del primer trimestre del embarazo en la determinación de aberraciones cromosómicas.	Cuba	Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta	61
17	Vargas P, et al	2016	Resultado de estudio prenatal invasivo para el diagnóstico de aneuploidía en el Hospital Sótero del Río.	Chile	Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia	62
18	Méndez L, et al	2014	Diagnóstico prenatal en amniocitos sin cultivar: el FISH, un método rápido y eficaz.	Cuba	Revista Cubana Genet Comunit	44

19	Vargas P, et al	2020	Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Rfo.	Chile	Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología	63
20	Méndez L, et al	2020	Características del diagnóstico prenatal por hibridación fluorescente in situ en Cuba.	Cuba	Revista Cubana de Pediatría	64
21	Wendel R, et al	2017	Validación de QF-PCR para diagnósticos prenatales en una población brasileña.	Brasil	Ciencia clínica	34
22	Acosta M, et al	2019	Diagnóstico prenatal de aneuploidias frecuentes mediante la técnica qf-pcr.	Venezuela	Revista Latina Perinatal	65
23	Díaz P, et al	2020	Diagnóstico prenatal citogenético en Cienfuegos: años 2007-2018.	Cuba	Revista Finlay	66
24	Vaca C, et al	2019	Manejo clínico inicial e implicaciones parentales de la Trisomía 18.	Ecuador	Medicencias UTA	10
25	Díaz P, et al	2016	Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso.	Cuba	Medisur	14
26	Valdez F, et al	2012	Aneuploidías en mujeres de edad avanzada, ¿cuál es el riesgo real?.	Perú	Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia	21
27	Saldarriaga W, et al	2015	Síndrome de trisomía 18. Reporte de un caso clínico.	Colombia	Revista Chilena de Pediatría	25
28	Roncancio T, et al	2019	Hibridación in situ fluorescente (FISH) en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia. Experiencia de 5 años.	Colombia	Revista Colombiana de Cancerología	29
29	Ari E, et al	2018	Diagnóstico prenatal de aneuploidías de duplicación y microdelección en líquido amniótico y material fetal abortado por análisis QF-PCR y MLPA.	Turquía	Genética y genómica biomédica	55
30	Ewa B, et al	2011	Utilidad del método MLPA para la identificación prenatal rápida de aneuploidías. Resultados de 409 pruebas de diagnóstico.	Polonia	Departamento de genética médica	51
31	Fleitas L.	2014	Síndrome de Patau o trisomía 13: reporte de caso.	Paraguay	Departamento de Gineco-Obstetricia	48
32	Gómez L.	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.	México	Boletín médico del Hospital Infantil de México	46
33	Gallego M.	2011	Rol de la citogenética en pediatría.	Argentina	Archivo Argentino de Pediatría	33
34	Iguaz F, et al	2009	Valoración de una reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa y fluorescente (QF-PCR) para el diagnóstico rápido de aneuploidías.	España	Revista del Laboratorio Clínico	50
35	Ortega M, et al	2018	Fundamentos de la Citogenética Humana y Animal.	Colombia	Discursos y prácticas del desarrollo	2
36	Posada S, et al	2016	Hibridación genómica comparativa: su interpretación y uso como herramienta diagnóstica en retardo mental inespecífico y síndromes de microdelección/microduplicación.	Colombia	Revista de los estudiantes de medicina de la Universidad Industrial de Santander	54
37	Querejeta M, et al	1012	Diagnóstico prenatal y array-CGH II: gestaciones de bajo riesgo.	España	Asociación Española de Diagnóstico Prenatal	49
38	Santos F, et al	2019	Nuevas metodologías en el estudio de enfermedades genéticas y sus indicaciones.	España	Pediatría Integral	32
39	Schouten J, et al	2019	Amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) para el diagnóstico prenatal de aneuploidías comunes.	Estados Unidos	Diagnóstico Prenatal	35

40	Torres E.	2018	Ventajas y limitaciones de la citogenética en la medicina actual.	Paraguay	Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud	53
41	Stive M y Ojeda F	2016	Pruebas de diagnóstico prenatal para desordenes genéticos: Boletín de práctica.	España	Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos	67