

## **Resultados del Diagnóstico Prenatal Citogenético en Camagüey, en el período 1986-2015**

Andy Arnaldo García Salazar<sup>1</sup>, Héctor Pimentel Benítez<sup>2</sup>

1. Estudiante de Quinto Año de Medicina. Alumno Ayudante de Medicina Intensiva y Emergencias. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Universitario Ginecobstétrico Provincial “Ana Betancourt de Mora”. Servicio Provincial de Genética Médica de Camagüey. agarcia@nauta.cu.
2. Máster en Genética Médica. Citogenetista. Profesor e Investigador Auxiliar. Servicio Provincial de Genética Médica. Camagüey. Carretera Central Oeste Km 3 ½. pimentel@iscmc.cmw.sld.cu.

### **Resumen**

**Introducción:** La técnica de cultivo de células presentes en el líquido amniótico posibilita conocer la constitución cromosómica fetal en el segundo trimestre del embarazo. En 1968 se reportó el primer diagnóstico prenatal en un caso con trisomía 21, siendo esta la cromosopatía más frecuente. La misma tiene una gran incidencia en Cuba tiene una gran incidencia. En Camagüey se diagnostican aproximadamente 10 niños con Síndrome Down al año. **Objetivo:** Describir los resultados del Diagnóstico Prenatal Citogenético en Camagüey en el período 1986-2015. **Material y métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal. El universo estuvo constituido por 5356 gestantes. Se utilizó como método el análisis documental. Los libros de registros de Diagnóstico Prenatal Citogenético constituyeron la fuente primaria de obtención de los datos. Se utilizó la estadística descriptiva para la tabulación de los datos. **Resultados:** En el período 1986-2015 fueron realizados 5356 estudios citogenéticos prenatales. Entre los principales criterios de indicaciones para el Diagnóstico Prenatal Citogenético estuvo la edad materna avanzada. La no disyunción cromosómica fue la causa más común de las anomalías numéricas siendo la principal causa del Síndrome Down. **Conclusiones:** El año de mayor cantidad de estudios por Diagnóstico Prenatal Citogenético fue el 2011 y el principal criterio de indicación lo constituyó la edad materna avanzada, mientras que las cromosopatías más

frecuentes fueron las numéricas. De acuerdo a la etiología del Síndrome Down, la que prevaleció fue la Trisomía libre por no disyunción.

**Palabras clave: diagnóstico prenatal citogenético; síndrome down; citogenética; cromosomopatía.**

## **Introducción**

Los defectos que pueden aparecer en el cariotipo humano son una causa importante de enfermedad y mortalidad en el feto, puesto que frecuentemente producen abortos espontáneos, óbitos, muerte neonatal, malformaciones congénitas, así como retraso mental.<sup>1,2</sup>

Es por ello que tiene vital importancia el diagnóstico precoz de cualquier defecto cromosómico que pueda aparecer en el feto ya que así se podrá valorar la posibilidad de realizar un tratamiento intrauterino, proponer la interrupción del embarazo y preparar al núcleo familiar y al personal de la salud, para garantizar la atención óptima del neonato afectado, cuyo fin será minimizar el daño y mejorar el tratamiento o rehabilitación.<sup>1,2</sup>

La citogenética es el campo de la genética que comprende el estudio de la estructura, función y comportamiento de los cromosomas, esta incluye análisis de Bandeo G en cromosomas, otras técnicas de bandeo citogenético, y también la citogenética molecular del tipo de hibridación por fluorescencia in situ (FISH) e hibridación por genómica comparativa (CGH). De esta ciencia se tienen registros que datan desde el siglo XIX.<sup>1, 2</sup>

Los primeros pasos en la citogenética humana se dieron a finales del siglo XIX con la publicación de Flemming en 1882 de las primeras ilustraciones del cromosoma humano a partir de observaciones al microscopio, aunque fueron observados por primera vez en células vegetales por Karl Wilhelm von Nägeli en 1842.<sup>3</sup>

Algunos años más tarde en 1888, otro anatomista alemán, Waldeyer introdujo el término cromosoma, que significa cuerpo coloreado.<sup>4</sup> Tras el desarrollo de la genética, a principios del siglo XX, se dedujo que el conjunto de cromosomas (cariotipo) era quien portaba los genes. Levitsky fue el primero que definió el cariotipo como la apariencia fenotípica de los cromosomas somáticos, en contraste con su contenido genético.

Estas primeras descripciones llevaron a la generación a realizarse algunas preguntas como cuál era el número total de cromosomas del cariotipo humano, y si existían variantes en dicho número dependiendo de la raza y el sexo, entre otros factores, debido a que algunos investigadores habían sugerido tales diferencias entre descendientes africanos y caucásicos y entre hombres y mujeres.<sup>5</sup>

En 1921, Painter demostró la presencia del cromosoma Y en preparaciones obtenidas a partir de testículo, e indicó que el número total de cromosomas era 48. A raíz de estos hallazgos, surge una nueva interrogante: si el sexo en los humanos era determinado mediante X/O o X/Y.<sup>6</sup> Pero el gran desarrollo de la citogenética se dio con la determinación del número de cromosomas en el cariotipo humano por Tjio y Levan en 1956 y confirmada en el mismo año por Ford y Hamerton.<sup>6, 7</sup>

El número cromosómico humano  $2n=46$ , fue confirmado en por lo menos 74 individuos hacia 1958. Los cromosomas mitóticos mostraron características morfológicas claras, tales como longitud de los brazos, lo cual permitió a los investigadores situarlos dentro de siete grupos: 1-3, 4-5, 6-12 + X, 13-15, 16-18, 19-20 y 21-22 + Y.

Una nomenclatura estándar para el cariotipo, fue propuesta en Denver por los siete grupos que habían publicado artículos sobre el cariotipo normal a principios de 1960. Estos siete grupos fueron denominados con letras desde la A hasta la G como fue propuesto por Patau en 1960.<sup>8</sup> Dicha nomenclatura fue universalmente aceptada y usada con mínimas modificaciones por cerca de 10 años. Los citogenetistas organizaron a los cromosomas en 23 pares, criterio que fue aceptado en la conferencia de Londres y en la reunión de Chicago posteriormente.<sup>7, 8</sup>

Se necesitaban nuevas técnicas para resolver definitivamente el problema:

- Utilizando células en cultivo,
- Pretratando células en un medio hipotónico, el cual penetra y dispersa los cromosomas,
- Detener la mitosis en metafase con una solución de colchicina,
- Aplastando la preparación para forzar a los cromosomas a ponerse en un mismo plano,

- Troceando una fotomicrografía y organizando el resultado en un cariograma indiscutible.

En 1966 Stelle y Breg reportaron la técnica de cultivo de células presentes en el líquido amniótico que posibilita conocer la constitución cromosómica fetal en el segundo trimestre del embarazo.<sup>9-11</sup> Valenti, en 1968 reportó el primer diagnóstico prenatal en un caso con trisomía 21, siendo la cromosomopatía más frecuente en la actualidad.<sup>12</sup>

Dentro de las múltiples aplicaciones médicas que tiene la citogenética, el punto más crítico lo tiene el Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC), debido a que de su resultado se deriva una decisión tan importante para la familia como continuar o no un embarazo. Este debe realizarse a su vez con rapidez y eficacia, estando involucrados múltiples factores que van desde la obtención de la muestra, la transportación, las condiciones de cultivo y procesamiento, así como el análisis cromosómico, que culmina con el resultado final del cariotipo fetal.

En correspondencia con esto, los citogenetistas deben saber evaluar cada caso individualmente y tomar decisiones adecuadas para brindar un correcto diagnóstico que permita un apropiado asesoramiento genético.

El diagnóstico prenatal por análisis de amniocitos se realiza a través de una técnica de cultivo a largo plazo, la cual es susceptible a la influencia de diversos factores externos que pueden dificultar la obtención de un diagnóstico certero, por lo que debe tenerse un gran cuidado en todos los pasos de su realización.

El diagnóstico prenatal debe efectuarse con el conteo de 15-20 metafases de al menos 2 frascos de cultivo diferentes. Se recomienda analizar 10 metafases de cada frasco de cultivo. Se deben analizar exhaustivamente 5 metafases (descartando aberraciones estructurales), contar 15 metafases, cariotipar y guardar en el analizador de imágenes 2 cariotipos.

Las aneuploidías se encuentran entre las cromosomopatías más frecuentes que afectan al ser humano (3-4% de todos los embarazos). La variante aneuploide más común es la trisomía 21, la cual constituye la primera causa de retraso mental moderado o severo de origen genético y con una frecuencia mundial alta (13:10 000 nacidos vivos).

La prevalencia de este síndrome en mujeres de 15 a 19 años es de 1:2000 con un aumento progresivo en correspondencia con el aumento de la edad materna, llegando a

ser alta en el grupo de edad de 35 a 39 años, con una proporción de 1:240, y siendo significativamente elevada después de los 40 años donde alcanza una proporción de 1:50.<sup>13</sup> En Cuba, este síndrome tiene una incidencia al nacimiento de 0,078% y en Camagüey son diagnosticados aproximadamente 10 niños con Síndrome Down (SD) o trisomía 21 al año.<sup>14</sup>

Desde la década de los años '70 del siglo pasado, a partir del desarrollo alcanzado en las técnicas citogenéticas, surgieron numerosos centros de diagnóstico prenatal, principalmente en países desarrollados. En 1984 en Ciudad de La Habana se inició el diagnóstico prenatal del SD y otras enfermedades cromosómicas<sup>15,16</sup>, experiencia que se extendió con la implementación de un subprograma para el diagnóstico prenatal de cromosopatías y enfermedades ligadas al sexo en el resto del país.

El Laboratorio de Citogenética del Grupo Provincial de Genética Médica de Camagüey, inició sus labores en 1986 con carácter territorial, prestando servicios además a las provincias de Ciego de Ávila y Las Tunas.

Teniendo en cuenta el desarrollo que la genética médica ha mostrado en los últimos 15 años en nuestro país, el objetivo de la presente investigación fue describir los resultados del DPC en la provincia de Camagüey, en el período 1986-2015.

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, en el Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, en el período 1986-2015. El universo de trabajo estuvo constituido por 5356 embarazadas atendidas en el período señalado.

Como método empírico se empleó el análisis documental, a través del cual se revisaron los registros del Laboratorio de Citogenética de dicha institución.

Los datos fueron obtenidos a partir de los libros de registros de DPC desde el año 1986 hasta el 2015.

Para el procesamiento de los datos se utilizó la estadística descriptiva, obteniéndose distribuciones de frecuencia en valores absolutos y relativos para las variables correspondientes. Los resultados se presentan en tablas de distribución de frecuencia y gráficos.

Para la realización de esta investigación se procedió a informar al Comité de Ética de la institución sobre la realización del estudio. Posteriormente, se solicitó la cooperación del personal que labora en el Departamento de Citogenética del centro, con vistas a acceder a los registros de DPC, garantizándose además la confidencialidad de toda la información solicitada, así como, de otros datos que se recogieron de las mismas. Para garantizar esto, el formulario de recolección no incluyó el nombre de las pacientes, a las que se asignó un código numérico.

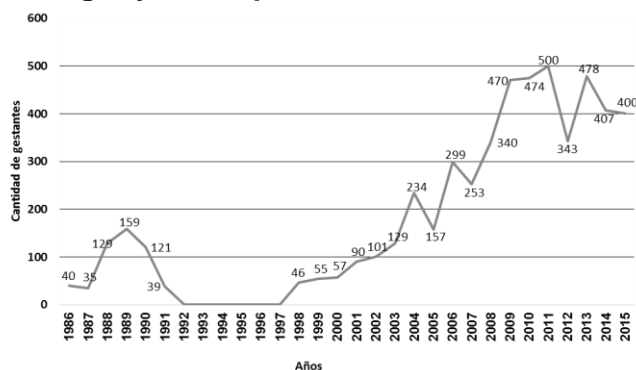
## Resultados y discusión

En el período comprendido desde 1986 hasta 2015 fueron realizados 5356 estudios citogenéticos prenatales (Gráfico1). La tendencia en el número de gestantes estudiadas define 3 etapas en el período. La primera va desde 1986 a 1989 con un aumento paulatino del número de casos estudiados, debido al alto conocimiento y aceptación del subprograma nacional de DPC en la provincia, tanto por la comunidad médica como por la población en general.

Una segunda etapa se extendió desde 1990 a 1997 donde hubo una disminución de los casos hasta llegar a ninguno desde 1992 hasta 1997 producto de las dificultades económicas por las cuales atravesó el país, viéndose limitado el subprograma de DPC principalmente por la falta de reactivos.

La tercera etapa comienza en 1998 donde se logró un nuevo aumento hasta lograr cifras superiores a las de la primera, exceptuando los años 2005, 2007 y 2012 en los cuales se observó una disminución del número de gestantes estudiadas citogenéticamente.

**Gráfico1. Curva de distribución por años de gestantes estudiadas por DPC en el Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, en el período 1986-2015.**



**Fuente:** Registros Laboratorio Citogenética. Centro Provincial Genética Médica. Camagüey.

Entre los principales criterios de indicaciones para el DPC estuvo la edad materna avanzada, la cual fue la más frecuente del total de las indicaciones con un 81,85%, seguida por otras (ansiedad materna o paterna, teratógenos) con un 6,38% y los marcadores ultrasonográficos asociados a cromosomopatías con un 4,31% (Tabla 1).

La edad materna avanzada es la indicación más frecuente de diagnóstico citogenético prenatal tanto en nuestro país como a nivel internacional, nuestros datos son similares a los obtenidos en estudios realizado en América Latina.<sup>17,18</sup>

Aunque las anomalías cromosómicas aparecen en hijos de madres de cualquier edad, no es menos cierto que la frecuencia de niños con alguna trisomía se eleva con la edad de la madre, aumentando exponencialmente después de los 35 años.<sup>19-21</sup>

El diagnóstico prenatal debe considerarse en todas las mujeres con 35 años o más en el momento del parto. Este mínimo de edad es muy arbitrario y el diagnóstico prenatal debe considerarse en algunas mujeres más jóvenes atendiendo a otras causas.

Resultados similares fueron obtenidos en una investigación realizada en Pinar del Río que abarcó un período de 6 años (enero 2007-diciembre 2012). En dicho estudio se recogió que el 89,9% del total de casos analizados tenía como indicación la edad materna avanzada de las gestantes. Le siguieron por orden de frecuencia las gestantes con hallazgos por ultrasonido de signos indirectos (4,0%) y los antecedentes personales de hijos previos con algún tipo de cromosomopatía (2,7%).<sup>21</sup>

En cuanto a las principales causas de indicación del DPC, en el territorio no difiere de los reportes cubanos e internacionales, donde en general la edad materna avanzada continúa siendo la causa fundamental, pues según aumenta la edad también lo hace la incidencia del SD, alcanzando 1/25 en mayores de 45 años. La literatura habla de 4 casos de SD por cada 100 pacientes.<sup>22-24</sup>

**Tabla 1. Indicaciones para el DPC en el Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey. Período 1986-2015.**

<b>Criterios de Indicaciones</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Edad materna avanzada ( $\geq 37$ años)	4384	81,85
Otras (ansiedad materna o paterna, teratógenos, entre otras)	342	6,38

Marcadores ultrasonográficos asociados a cromosomopatías	231	4,31
Hijo previo SD	132	2,46
Marcador sérico (Alfafetoproteína)	84	1,57
Adolescente	61	1,14
Hijo previo con otra cromosomopatía	61	1,14
Retraso mental familiar	47	0,87
Mujeres portadoras de enfermedades ligadas al sexo (Hemofilia y distrofia muscular de tipo Duchenne, entre otras)	12	0,22
Padre portador de algún reordenamiento genético	3	0,06
<b>Total</b>	<b>5356</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Registros Laboratorio Citogenética. Centro Provincial Genética Médica. Camagüey.

Las anomalías cromosómicas detectadas en los estudios realizados en el período de evaluación son mostradas en la tabla 2. Por su alta frecuencia se destacan las cromosomopatías numéricas con el 60,37%, de ellas la Trisomía 21 fue la más frecuente con el 38,99%, seguida por la Trisomía 18 (Síndrome de Turner) con 8,18%, mientras que la aberraciones estructurales representaron el 24,53% siendo las balanceadas las más frecuentes. Además de las cromosomopatías numéricas y estructurales se reportaron 23 casos de mosaicos para un 14,47% del total de casos positivos.

**Tabla 2. Resultados positivos del DPC según anomalías cromosómicas detectadas en el período 1986-2015.**

<b>Anomalías cromosómicas</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Trisomía 21 (SD)	62	38,99
Trisomía 18	13	8,18
Trisomía 13	10	6,28
Klinefelter	6	3,77
Marcadores supernumerarios	4	2,52
Trisomía 9	1	0,63
<b>Total Numéricas</b>	<b>96</b>	<b>60,37</b>



Balanceadas	25	15,72
No balanceadas	14	8,81
<b>Total Estructurales</b>	<b>39</b>	<b>24,53</b>
Mosaicos	23	14,47
46XX/46XY	1	0,63
<b>Total</b>	<b>159</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Registros Laboratorio Citogenética. Centro Provincial Genética Médica. Camagüey.

Es reportada, en diversas fuentes consultadas<sup>25-28</sup>, que la no disyunción es la causa más común de las anomalías numéricas, siendo más frecuentes las trisomías, esto coincide con los resultados de nuestro estudio, donde las trisomías sumaron el 89,58% (86/96) de las anomalías numéricas.

Aún en la actualidad se tratan de explicar los mecanismos que originan la no disyunción en las trisomías humanas, reconociendo entre las más frecuentes a las de los autosomas 8, 13, 15, 16, 18 y fundamentalmente el 21, 3 y 4, y entre los cromosomas sexuales la del X materno. Cabe destacar la baja frecuencia de aparición de mosaicos, aunque resultó más alta que los valores reportados en otros estudios revisados.<sup>25-28</sup>

Esto hace sospechar la posible ocurrencia de pseudomosaicismo, un fenómeno observado en el cultivo de células, aunque no poseemos datos para corroborar o rechazar esta hipótesis. Es notable que de 23 mosaicos reportados, 14 correspondieran a fetos con una línea celular con trisomía 21, apoyando los hallazgos obtenidos en otras bibliografías que sitúan a este síndrome como el más frecuente entre las cromosomopatías.<sup>25-29</sup>

En estudios realizados en otras partes del continente americano<sup>29-31</sup> se registró un menor número de anomalías, exceptuando un estudio realizado en Paraguay<sup>30</sup> donde los resultados obtenidos estuvieron muy por encima de los nuestros.

Entre las causas del SD observadas (tabla 3) la más frecuente fue la trisomía libre por no disyunción, la cual estuvo presente en el 76,25% de los casos en estudio y es considerado un evento de bajo riesgo de repetición. Este evento se asocia a múltiples

factores entre los que se encuentra la edad materna avanzada como uno de los principales. El mosaicismo representó el 17,5% de los casos analizados.

En este tipo de etiología del SD el pronóstico de la persona afectada está determinado por la proporción en que se hallan las células trisómicas y las células normales; y en el caso de la Translocación Robertsoniana. Esta representó el 6,25%, donde el riesgo de recurrencia depende de si los padres son portadores o no de la translocación, lo que aumentaría el mismo.

El conocimiento de la etiología del SD tiene gran relevancia para establecer las pautas correctas en la integración social de las personas con esta afección y así disminuir la gran prevalencia que este síndrome posee a nivel mundial donde 10 de cada 10 000 nacidos vivos lo padecen.

**Tabla 3. Distribución de los pacientes con SD diagnosticados, según su etiología. Período 1986-2015.**

<b>Etiología</b>	<b>Cantidad</b>	<b>%</b>
Trisomía libre por no disyunción	61	76,25
Mosaico	14	17,5
Translocación Robertsoniana	5	6,25
<b>Total</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Registros Laboratorio Citogenética. Centro Provincial Genética Médica. Camagüey.

Los datos coinciden con los obtenidos por un estudio realizado en la República del Ecuador<sup>31</sup> en el año 2010, en el cual se reporta una prevalencia de 1 por cada 500 nacimientos siendo la trisomía libre por no disyunción la causa más frecuente de este síndrome.

Con el actual desarrollo del diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas y defectos congénitos, es necesaria la constante preparación de un personal de salud altamente calificado que sea capaz de poder enfrentar el reto que implica un asesoramiento genético adecuado a estas pacientes, y la inversión en recursos altamente costosos para poder asegurar la atención especializada que requieren, así como el perfeccionamiento de los programas de riesgo preconcepcional y Materno-Infantil, contribuyendo a la disminución de casos positivos con alguna de las cromosomopatías

detectables en estudios citogenéticos, las cuales en la actualidad afectan a un gran número de gestantes.

Es de vital importancia que los servicios de Genética Médica en Cuba pongan cada vez mayor énfasis en la identificación del riesgo genético preconcepcional y/o prenatal, así como en la atención y cuidado del paciente como objetivos primordiales, además de la necesidad de conducir su actuación acorde con los principios éticos en la práctica de la genética médica, de manera que se garantice durante el asesoramiento el ejercicio de la autonomía del individuo en la toma de decisiones, cumpliendo con la obligación de ofrecerle toda la información que solicita y que requiere para ello.

La investigación desarrollada muestra que la edad materna avanzada de las gestantes fue durante 30 años el principal criterio de indicación para el estudio cromosómico del líquido amniótico, así como el hecho de que las aberraciones cromosómicas numéricas predominaron sobre las demás, y entre ellas, la trisomía libre por no disyunción del cromosoma 21.

Es por todo esto que sería importante la realización de estudios posteriores que contribuyan a disminuir la incidencia del principal factor de riesgo de tener un hijo con alguna anomalía cromosómica, para así poder ofrecerle una atención prenatal más integral y específica, elevar la calidad de vida de los recién nacidos y reducir el impacto que puede tener para la familia y la sociedad el nacimiento de un niño con algún defecto cromosómico.

## **Conclusiones**

- En los años 2010 y 2011 se realizaron la mayor cantidad de estudios a gestantes por DPC.
- La edad materna avanzada constituyó el principal criterio de indicación para el DPC en el Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica en Camagüey.
- Las cromosomopatías que predominaron fueron las numéricas prevaleciendo en este grupo las trisomías.
- De acuerdo con la etiología del SD, predominó la trisomía libre por no disyunción.

## Referencias bibliográficas

1. Stedman's Medical Dictionary. Cytogenetic and Chromosomopathies. 28<sup>th</sup> Ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams; 2009. p 123.
2. Méndez Rosado LA, Morales Rodríguez E, Quiñonez Maza O, Barrios Martínez A, Oliva Rodríguez JA, Nodarse Rodríguez A, et al. Aniversario 30 del Diagnóstico Prenatal Citogenético en La Habana, Cuba. Memorias de la Convención Internacional de Salud Pública [Internet]. 2012 [citado 20 de diciembre de 2016]. Disponible en: <http://www.convencionsalud2012.sld.cu/index.php/convencionsalud/2012/paper/view/585/261>.
3. Levitsky G.A. The material basis of heredity. State Publication Office of the Ukraine, Kiev. 2012; 15:84-9.
4. Levitsky G.A. The morphology of chromosomes. Applied Bot. Genet. Plant Breed. 2012; 27: 19-174.
5. Painter TS. The Y chromosome of man. Science 2012; 53: 503-4
6. Tjio JH, Levan A. The chromosome number in man. Heredity 2012; 42: 1-6.
7. The Normal Human Karyotype of The London Conference; 1963 August 28th-30th; London: Cytogenetics 1963; 2: 264-8.
8. Standardization in human cytogenetics of The Chicago Conference; 1966; Birth Defects Orig Artic Ser 2.
9. Tjio JH, Levan A. The chromosome number. Heredity.1958;36:5-3.
10. Hsu T.C. Human and mammalian cytogenetics: a historical perspective. New York: Springer-Verlag; 2013.
11. Milunsky A. Genetic Disorders and the Fetus. New York: Plenum Press; 2013.
12. Valenti C. Prenatal diagnosis of Down's syndrome. New York: Lancet; 2013. p 220.
13. Cuba. MINSAP. Por la vida. La Habana: Abril; 2014.
14. Pimentel Benítez Héctor I. Caracterización citogenética del Síndrome Down en la provincia Camagüey. Revista Médica Internacional sobre el Síndrome Down. 2003; 7(1):2-5.
15. Quintana Aguilar J, Quiñones Maza O, Méndez Rosado LA, Lavista González M, González NC, Hernández PG. Resultados el diagnóstico prenatal cromosómico en Ciudad Habana. Rev Cubana Obstet Ginecol. 1999; 25(3):153-8.

16. Méndez Rosado LA, Lantigua Cruz A, Quiñones Maza O, Barrios Martínez A, Soriano Torres M, González García N, et al. Aplicación de una estrategia en el diagnóstico prenatal del mosaicismo cromosómico para la eliminación de falsos positivos. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2011 [citado 12 de septiembre de 2016]; 5(1): [aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v5n1/rcgc050111.pdf>.
17. Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez Nájara A. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3,081 casos. Ginecol Obstet Mex. 2012;77(4):175-84.
18. Manual Merck de Información Médica para el Hogar (2008-2011). Pruebas de detección de anomalías genéticas. México: Elsevier. 2012. p. 206-15.
19. Witters I, Devriendt K, Legius E, Matthijs G, Van Schoubroeck D, Van Assche FA, Fryns JP. Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 in 5 049 consecutive uncultured amniotic fluid samples by fluorescence in situ hybridisation (FISH). Prenat Diagn. 2014; 22(1):29-33.
20. Lamb NE, Yu K, Shaffer J, Feingold E, Sherman SL. Association between Maternal Age and Meiotic Recombination for Trisomy 21. Am J Hum Genet. 2014; 76(1):91-9.
21. González García R, Maza Blanes MA, Oliva López Y, Menéndez García R. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río [internet] 2013 mayo-junio. [citado 20 de febrero de 2016] 17(3): [aprox. 10 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S156131942013000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S156131942013000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
22. Quiñones Maza O, Quintana Aguilar J, Méndez Rosado Luis A, Barrios Martínez Anduriña, Suarez U, García Caldés M, Del Sol M. Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2013 [citado 20 de febrero de 2016]; 4(3): [aprox. 7 p.] Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc060310.pdf>.
23. Betancourt K, Ramírez O, Arrieta R, Guerra J, Muñoz M. Aspectos epidemiológicos asociados a alteraciones del desarrollo en embarazadas añosas. AMC [Internet].

- 2012 [citado 20 de diciembre de 2016]; 14(2): [aprox. 9 p.] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n2/amc150210.pdf>.
24. Méndez Rosado LA, Quiñones Maza O. Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante cultivo de amniocitos. Rev Cubana Genet Comunit. [Internet]. 2013 [citado 25 de febrero de 2016]; 3 (1): [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n1/pdf/rcgc030109.pdf>.
25. Méndez Rosado LA. Mosaicismo cromosómico en el Diagnóstico Prenatal Citogenético por cultivo de amniocitos [tesis doctoral]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas; 2012.
26. Prakash S, Guo D, Maslen CL, Silberbach M, Milewicz D, Bondy CA. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. Genet Med. 2014 Jan; 16(1):53-9.
27. Scheffer PG, van der Schoot CE, Page Christiaens GC, de Haas M. Noninvasive fetal blood group genotyping of rhesus D, c, E and of K in alloimmunised pregnant women: evaluation of a 7-year clinical experience. BJOG. 2013;8(2): 1340-8.
28. Samarakoon L, Sirisena ND, Wettasinghe KT, Kariyawasam KW, Jayasekara RW, Dissanayake VH. Prevalence of chromosomal abnormalities in Sri Lankan women with primary amenorrhea. J Obstet Gynaecol Res. 2013 May; 39(5):991-7
29. Ascurra M, Rodríguez S, Ayala A, Bataglia R, Atobe O. Amniocentesis para diagnóstico prenatal: 6 años de experiencia en Paraguay. Mem Inst Investig Cienc Salud. 2013; 1(1):28-32.
30. Malespin W, Ortiz F, Castro Volio I. Diagnóstico molecular de cromosomopatías fetales en Costa Rica. Acta méd. costarric [Internet]. 2013 [citado 15 de febrero de 2016]; 51(4): [aprox. 4 p.] Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v51n4/a09v51n4.pdf>.
31. Cromosomopatías en la República del Ecuador. Rev. Cubana Genet Comunit. Mayo-Diciembre2011; 5(2-3): 18-21.