Artículos originales

Diagnóstico prenatal citogenético en Cienfuegos: años 2007-2018

Prenatal Cytogenetic Diagnosis in Cienfuegos: Years 2007-2018

Pedro Alí Díaz-Véliz Jiménez[1] Belkis Vidal Hernández[1] Teresa Velázquez Martínez[1] Yoelkis Sanjurjo Pérez[1] Iliana González Santana[1]

[1] Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

Cómo citar este artículo:
Díaz-Véliz-Jiménez P, Vidal-Hernández B, Velázquez-Martínez T, Sanjurjo-Pérez Y, González-Santana I. Diagnóstico prenatal citogenético en Cienfuegos: años 2007-2018. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2020 [citado 2026 Nov 3]; 10(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/776

Resumen

Fundamento: el diagnóstico prenatal citogenético forma parte de la atención que se brinda a la embarazada de alto riesgo y es un componente indispensable de los programas preventivos de genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud.
Objetivo: exponer los resultados del diagnóstico prenatal citogenético en la provincia Cienfuegos entre los años 2007 y 2018.
Método: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, análisis estadístico y de serie cronológica desarrollado en el Centro Provincial de Genética Médica de Cienfuegos acerca de todos los diagnósticos prenatales citogenéticos que se realizaron entre los años 2007 y 2018. Se analizaron: causas de estudio, cantidad de diagnósticos realizados, tipos de anomalías detectadas, relación entre las causas del estudio con los resultados del diagnóstico. Estos diagnósticos se obtuvieron de la base de datos del laboratorio de la Institución y se realizó una valoración cualitativa y cuantitativa de su comportamiento en el periodo analizado. Los resultados se presentan en tablas mediante números absolutos y porcentajes.
Resultados: en el período estudiado se determinaron 3260 diagnósticos prenatales citogenéticos, de ellos 83 presentaron alteraciones cromosómicas, para un 2,6 % de positividad. Solo el 33, 7 % de los casos positivos y sanos portadores tienen menos de 37 años. La anomalía cromosómica más frecuente fue la trisomía libre del 21 (45,8 %), las aberraciones estructurales fueron el 21,7 %, los mosaicos el 13,3 %, y el motivo de indicación más frecuente entre los casos positivos fue la edad materna avanzada (45 casos).
Conclusiones: los indicadores analizados se comportan de manera similar a los reportados en en el 2012 y en la literatura de Cuba y del mundo.

Palabras clave: diagnóstico, análisis citogenético, embarazo de alto riesgo

Abstract

Background: cytogenetic prenatal diagnosis is part of the care provided to the high-risk pregnant woman and is an indispensable component of preventive genetic programs promoted by the World Health Organization.
Objective: to expose the results of the cytogenetic prenatal diagnosis in the Cienfuegos province between 2007 and 2018.
Method: a descriptive, retrospective, statistical and chronological series analysis was carried out at the Provincial Center of Medical Genetics of Cienfuegos about all the cytogenetic prenatal diagnoses made between 2007 and 2018. There were analyzed: causes of study, number of diagnoses made, types of anomalies detected, relationship between causes of the study with the results of the diagnosis. Diagnoses were obtained from the database of the Institution's laboratory and a qualitative and quantitative assessment of their behavior was carried out during the period analyzed. The results are presented in tables using absolute numbers and percentages.
Results: 3260 cytogenetic prenatal diagnoses were determined during the study period, 83 of them presented chromosomal alterations, for 2,6 % positivity. Only 33,7 % of positive cases and healthy carriers are under 37 years old. The most frequent chromosomal abnormality was the free trisomy of 21 (45,8 %), the structural aberrations were 21,7 %, the mosaics were 13,3 %, and the most frequent reason for indication among the positive cases was age advanced maternal (45 cases).
Conclusions: the indicators analyzed behave similarly to those reported in 2012, in the literature of Cuba and the world.

Key words: diagnosis, cytogenetic analysis, pregnancy high-risk

Recibido: 2020-01-30 14:31:01
Aprobado: 2020-02-06 09:48:40

Correspondencia: Pedro Alí Díaz-Véliz Jiménez. Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos. pedroali@hosped.cfg.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Los defectos cromosómicos son una causa importante de enfermedad y mortalidad en el feto, porque producen abortos espontáneos, óbitos, muerte neonatal, malformaciones congénitas, se encuentran entre las principales causas de la pérdida gestacional en alrededor del 50 % de los abortos espontáneos del primer trimestre,[1-4] así como retraso mental; por lo que se considera de vital importancia el diagnóstico precoz de cualquier defecto cromosómico en el feto, ya que así se podrá valorar la posibilidad de tratamiento intrauterino, interrupción del embarazo o preparación del núcleo familiar y del personal de salud, para la atención óptima del neonato afectado, con el fin de minimizar el daño y mejorar el tratamiento o la rehabilitación.[1,2]

La toma de la muestra se realiza por amniocentesis, estudio que consiste en una punción que atraviesa la pared abdominal, al extraer una muestra del líquido amniótico que rodea al feto. La intervención se controla mediante ecografía, así se dispone del control visual del recorrido de la aguja en el interior del cuerpo materno, la posición de la placenta y el lugar que ocupa el feto en cada instante de la prueba y se realiza entre las 16 y 20 semanas. Este procedimiento invasivo es seguro, pero no está exento de riesgos y complicaciones fetales y maternas con riesgo de aborto entre el 0,5 y 1 % de los casos.[5,6]

Este programa se introduce en Cuba en la década del 80, al iniciarse en 1984 el Subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético (DPC) en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) que se extiende a finales de esa década a la provincia Villa Clara y ofrece cobertura, además, a las provincias Cienfuegos y Sancti Spíritus.[2]

El DPC en gestantes con riesgo, incluida la edad materna avanzada (EMA), forma parte del Programa Cubano de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos y tiene como objetivo brindar la oportunidad a las gestantes con mayor riesgo de tener descendencia afectada por aberraciones cromosómicas, de conocer en la etapa prenatal si el producto de la concepción está afectado, a fin de poder tomar por sí mismas las decisiones reproductivas de acuerdo a sus intereses. Las gestantes con riesgo más elevado incluyen las que tienen 37 o más años de edad, descendencia previa con síndrome Down (SD) u otra cromosomopatía, gestantes con sospecha de marcadores ultrasonográficos asociados a cromosomopatías, así como gestantes con antecedentes familiares de reordenamientos cromosómicos.[3]

El Centro Provincial de Genética Médica del Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto de Cienfuegos inició sus labores en el año 1991 con carácter territorial y el diagnóstico prenatal citogenético se inició a mediados del año 2006; anteriormente las embarazadas de la provincia debían trasladarse hasta Santa Clara para realizarse la amniocentesis,[1] fue realizado un estudio similar a este entre los años 2007 y 2010, pero como se trata de un periodo muy corto de tiempo se decide ampliar el estudio con esta investigación.

Por lo que el objetivo de este trabajo es: exponer los resultados del diagnóstico prenatal citogenético en la provincia Cienfuegos entre los años 2007 y 2018.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, análisis estadístico y de serie cronológica desarrollado en el Centro Provincial de Genética Médica de Cienfuegos acerca de todos los diagnósticos prenatales citogenéticos que se realizaron entre los años 2007 y 2018. Se analizaron: causas de estudio, cantidad de diagnósticos realizados, tipos de anomalías detectadas, relación entre las causas del estudio con los resultados del diagnóstico.

Se realizó el estudio en las pacientes que por su edad o antecedentes presentaban riesgo de tener un hijo con una cromosomopatía, se programó la toma de muestras entre las 15 y 18 semanas. A todas se les había brindado asesoría genética antes de obtener la muestra, con su correspondiente consentimiento informado.

Estas muestras se procesaron por triplicado, se hicieron con medio de cultivo Amniomax. Con la técnica de bandas G, se analizaron como mínimo, 8 células. Las indicaciones o causas de estudio para los DPC realizados fueron:

- Avanzada edad materna (a partir de los 37 años).
- Descendencia previa con SD o cualquier otra cromosomopatía.
- Un progenitor portador de reordenamiento

cromosómico balanceado.
- Mujeres portadoras de enfermedades ligadas al sexo (hemofilia y distrofia muscular tipo Duchenne, entre otras).
- Marcadores ultrasonográficos asociados a cromosomopatías.
- Adolescentes de 15 años y menos.[1]

Los estudios cromosómicos se realizaron a partir de células fetales contenidas en el líquido amniótico, obtenido por amniocentesis practicada a gestantes en el segundo trimestre del embarazo.

El líquido amniótico se cultivó a 37 grados Celsius en incubadora con medio de cultivo Amniomax, dependiente de CO2 y el proceso del líquido se realizó según las normas empleadas en Cuba y reportadas por Méndez Rosado en 2009.[1,7]

Se realizó bandeo cromosómico GTG de rutina,[1,7-9] y se analizaron entre 15 y 20 metafases en cada caso. Los resultados del DPC fueron enviados a las áreas de salud de procedencia de cada paciente.

Los diagnósticos se obtuvieron de la base de datos del laboratorio de la Institución y se realizó una valoración cualitativa y cuantitativa de su comportamiento en el periodo analizado. Los resultados se presentan en tablas mediante números absolutos y porcentajes.

RESULTADOS

Se realizó el diagnóstico prenatal cromosómico a un total de 3260 gestantes, de ellas 83 presentaron alteraciones cromosómicas, para un 2,6 % de positividad. (Tabla 1).

Tabla 1. Porciento de positividad

Total de diagnósticos	Positivos	Negativos
3260	83 (2,6 %)	3177 (97,4 %)

La anomalía cromosómica más frecuente fue la trisomía 21 (38 casos). Solo 28 de los casos tenían menos de 37 años, para un 33,7 %, las 55 restantes corresponden a mujeres mayores de 37 años para un 66,3 % de las alteraciones cromosómicas diagnosticadas. Las aberraciones estructurales, con 18 casos, representaron el 21,7 %. Además de las cromosomopatías numéricas y estructurales se reportaron 11 casos de mosaicos para un 13,3 % del total de resultados positivos. (Tabla 2).

Tabla 2. Porciento de alteraciones por edades y respecto al total

Alteraciones cromosómicas	Menores de 37 años	Mayores de 37 años	Total	Porciento
Trisomía libre 21	11 (28,9 %)	27 (71,1 %)	**38**	**45,8 %**
Aberraciones estructurales desbalanceadas	3 (50 %)	3 (50 %)	**6**	**7,2 %**
Trisomia libre 18	3 (50 %)	3 (50 %)	**6**	**7,2 %**
Mosaicos	2 (18,2 %)	9 (81,8 %)	**11**	**13,3 %**
Sano portador de aberraciones estructurales	6 (50 %)	6 (50 %)	**12**	**14,5 %**
Trisomia 22	1 (100 %)	-	**1**	**1,2 %**
Trisomia X	-	2 (100 %)	**2**	**2,4 %**
Klinefelter	-	2 (100 %)	**2**	**2,4 %**
Duplo Y	1 (50 %)	1 (50 %)	**2**	**2,4 %**
Trisomía 13	1 (50 %)	1 (50 %)	**2**	**2,4 %**
Marcador	-	1 (100 %)	**1**	**1,2 %**
Total	**28 (33,7 %)**	**55 (66,3 %)**	**83**	**100 %**

 ISSN 2221-2434

De las aberraciones estructurales se refirieron: mosaico de Trisomía 21 (2 casos), síndrome Klinefelter (2 casos), síndrome Turner (2 casos), síndrome Turner con SRY+ (1 caso), Trisomía 18 (1 caso), Trisomia X (1 caso), Trisomia 20 (1 caso) y un caso con células de S. Turner, Trisomía X y células normales. (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos de mosaicos diagnosticados, su número y porciento respecto al total de aberraciones cromosómicas

Tipo de mosaico	Número	Porciento del total de aberraciones cromosómicas
Trisomía 21	2	**2,4 %**
S. Klinefelter	2	**2,4 %**
Trisomía 18	1	**1,2 %**
S. Turner	2	**2,4 %**
S. Turner con SRY+	1	**1,2 %**
Trisomía 20	1	**1,2 %**
S. Turner, Trisomía X y células normales	1	**1,2 %**
Trisomía X	1	**1,2 %**
Total	**11**	**13,3 %**

En los años en los que hubo mayor incidencia en el diagnóstico de los tipos de aberraciones fueron: 2010, 2011 y 2013. (Tabla 4).

Tabla 4. Aberraciones estructurales por año y su porciento respecto al total

Tipo de aberración	2007	2008	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2017	2018	Total	% Según total de aberraciones
Isocromosoma 13	1										1	1,2 %
Sano portador Trans (13;14)		1	2	1				1			5	6 %
Deleción del X		1									1	1,2 %
Sano portador Trans (14;21)			1							1	2	2,4 %
Trans (2;9)				1							1	1,2 %
Sano portador Trans (2;9)						1					1	1,2 %
Deleción del brazo corto del 5				1		1					2	2,4 %
Sano portador Trans (5;18)					1						1	1,2 %
Sano portador Trans (8;14)						1					1	1,2 %
Sano portador Trans (1;7)							1				1	1,2 %
Sano portador Trans (1;10)							1				1	1,2 %
Trisomía 21 por Trans (14;21)									1		1	1,2 %
Total	**1**	**2**	**3**	**3**	**1**	**3**	**2**	**1**	**1**	**1**	**18**	**21,7 %**

Se demostró una total correspondencia entre el motivo de indicación de la prueba y los resultados del diagnóstico, en todos los casos positivos existió un motivo bien justificado para efectuar el diagnóstico. (Tabla 5).

Tabla 5. Relación del motivo de indicación con total de resultados

Motivo de indicación	Total
Antecedentes familiares	4
Antecedentes familiares y hallazgos ecográficos	1
Edad materna avanzada (EMA)	45
EMA y otras causas	10
Familia portadora de translocación	5
Hallazgos ecográficos	7
Translucencia nucal	11
Total	**83**

DISCUSIÓN

En los últimos años se produjo una verdadera revolución en el acercamiento de los servicios de genética médica a la atención primaria de salud a nivel nacional, lo que posibilitó que a partir del 2003 se produjera un incremento anual del número de gestantes a estudiar,[1,8] y en

Cienfuegos se observó también un incremento anual en el periodo de esta investigación. El criterio más frecuente para la indicación del DPC fue la edad materna avanzada (EMA). Numerosos estudios muestran la relación que existe entre la EMA y el riesgo de nacimiento de un niño SD,[6, 8,10-13] por lo que desde la implementación del Subprograma Nacional de DPC las mujeres de avanzada edad en el momento de la gestación constituyeron la mayoría de las gestantes a las que se les realizó dicho examen.[1, 4, 6, 8, 11,12]

El índice de positividad encontrado fue de 2,6 %, similar al 2,68 % reportado por La Habana en 30 años[12] y al 3 % reportado en Granma.[6] Este índice que muestra un rango entre el 2-3 % es considerado realmente bajo en la comunidad científica de nuestros días.[12]

Entre las anomalías cromosómicas detectadas, las numéricas se destacan por su alta frecuencia, pues sobrepasan a las estructurales en una razón de 4:1. Este resultado es similar a lo reportado en Cienfuegos en 2012[1] y a otras investigaciones donde también se observó una mayor prevalencia de las cromosomopatías numéricas sobre las estructurales. La anomalía cromosómica que se encontró con mayor frecuencia fue la trisomía 21, lo que coincidió con el estudio publicado también en Cienfuegos en el 2012 y que comprendió el 49,4 %, y con otros reportes.[1, 2, 4, 6, 8, 10-15]

Las anomalías estructurales se presentaron en el 22,1 % (balanceadas el 13,3 % y no balanceadas el 8,8 %), similar a lo reportado anteriormente en Cienfuegos[1] en Camagüey[8] Pinar del Rio[4] y en La Habana.[12]

Los hallazgos ecográficos (11 casos de translucencia nucal (TN) y 7 de otros hallazgos) fueron el segundo motivo de indicación más recurrente en los casos positivos, lo que corroboró que la ecografía prenatal constituye una herramienta importante en la identificación de defectos congénitos sugerentes de cromosomopatías en las gestantes de alto riesgo genético,[6,13] particularmente la TN puede identificar a más de 75 % de los fetos con trisomía 21, para una tasa de falsos positivos de 5 %.[13]

Se reporta que la no disyunción es la causa más común de las anomalías numéricas, siendo más frecuentes las trisomías,[1,11] planteamiento que se corrobora en los resultados de esta investigación, en la que las trisomías libres sumaron el 61,7 %, similar, aunque inferior, al 73,8 % reportado en Camagüey[8] y al 70,36 % en La Habana.[11]

Cabe destacar la baja frecuencia de aparición de mosaicos (13,3 % del total de casos positivos), similar al 12 % reportado en Camagüey e inferior a lo reportado en La Habana en 1999,[11] y a lo reportado en Cienfuegos en 2012 (15,63 %),[1] también es reportado como poco frecuente en otros estudios.[1, 4, 10, 3]

Entre las causas del SD observadas en este estudio la más frecuente fue la trisomía libre por no disyunción que se considera como un evento de bajo riesgo de repetición. Este evento está asociado a múltiples factores, entre los que se encuentra la EMA.[1,4,6,8,12,15-17] En el mosaicismo, el pronóstico de la persona afectada está determinado por la proporción entre células trisómicas y células normales.[1,8]

El DPC continúa siendo un importante programa en la detección precoz de cromosomopatías, porque proporciona un punto de partida para un adecuado asesoramiento genético a la familia. Es el inicio de un proceso que involucra a la pareja en la toma de decisiones referente al futuro de su descendencia y al sistema de salud en las acciones de apoyo al resultado de esa decisión.[1,8]

Existe en la población un consenso a favor de aceptar el aborto como una opción reproductiva preventiva ante el riesgo de enfermedades genéticas. Sin embargo, se respeta la decisión de las parejas que disponen la continuación del embarazo aun con el diagnóstico positivo de una cromosomopatía.[12]

Del total de gestantes estudiadas, 83 presentaron alteraciones cromosómicas, para un 2,6 % de positividad. El mayor porciento de alteraciones cromosómicas corresponde a la edad materna avanzada con un 66,3 %.

La alta frecuencia las cromosomopatías le corresponde a las numéricas con 53 (63,9 %); de ellas la trisomía 21 fue la más frecuente con 38 casos, para el 45,8 % del total. Las aberraciones estructurales, con 18 casos, representaron el 21,7 %, fueron reportados 11 casos de mosaicos para un 13,3 %. Se demostró una total correspondencia entre el motivo de indicación de la prueba y los resultados del diagnóstico.

Conflicto de intereses: los autores declaran la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Contribución de los autores:

Idea conceptual: Pedro Alí Díaz-Véliz Jiménez.

Análisis estadístico: Iliana González Santana.

Revisión de la literatura: Pedro Alí Díaz-Véliz Jiménez, Belkis Vidal Hernández.

Escritura del artículo: Pedro Alí Díaz-Véliz Jiménez, Teresa Velázquez Martínez.

Revisión crítica del artículo: Iliana González Santana, Yoelkis Sanjurjo Pérez.

Financiación: Hospital Pediátrico Universitario Paquito González Cueto. Cienfuegos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz-Véliz PA, Garrido Y, Guerra A, Vidal B. Diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos entre los años 2007 y 2010. Medisur [revista en Internet]. 2012 [citado 10 Jun 2013];10(5):[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1992

2. Blanco I, Mitjáns MC, Miñoso S, Barroso C, Socarrás A. Resultados en el diagnóstico prenatal citogenético en Pinar del Río. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2013 [citado 28 Jun 2019];17(6):[aprox. 8p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600009&lng=es

3. González R, Maza MA, Oliva Y, Menéndez R. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2013 [citado 2 Mar 2014];17(3):[aprox. 10p]. Disponible en: http://www.revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/698/html

4. Falcón Y, Cabrera N, Morejón G, Cruz AE, Pérez D. Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2015 [citado 28 Jun 2019];19(6):[aprox. 12p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942015000600014&lng=es

5. Díaz-Véliz PA, Vidal B, González I. Diagnóstico prenatal citogenético y ultrasonográfico de síndrome de Patau. Presentación de un caso. Medisur [revista en Internet]. 2016 [citado 28 Oct 2019];14(5):[aprox. 9p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-897X2016000500016

6. Martínez Y, Moreno HR, Mendoza Y, Escalona P, Otero SA, Tamayo A. Diagnóstico prenatal citogenético a gestantes de avanzada edad materna durante el período 2013-2017 en la provincia Granma. MULTIMED [revista en Internet]. 2018 [citado 28 Jun 2019];22(9):[aprox. http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1039p]. Disponible en: http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/1039

7. Méndez LA. Mosaicismo cromosómico en el diagnóstico prenatal citogenético por cultivo de amniocitos [Internet]. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. Centro Nacional de Genética Médica; 2009 [citado 15 Sep 2012]. Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/205/1/Mendez_Rosado.pdf

8. Pimentel HI, García A, Martín N, Alonso Y, Torres M, Suárez U. Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años. Rev Cubana Genet Comunit [revista en Internet]. 2008 [citado 23 Oct 2019];2(3):[aprox. 15p]. Disponible en: https://www.google.com/search?sa=N&q=Pimentel HI, García A, Martín N, Alonso Y, Torres M, Suárez U. Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años.&tbm=isch&source=univ&ved=2ahUKEwih6rWzvurnAhUCh-AKHQHpDxs4ChCwBHoECAoQAQ&biw=1366&bih=657

9. Méndez LA, Quiñones O. Diagnóstico prenatal citogenético mediante cultivo de amniocitos. Rev Cubana Genet Comunit [revista en Internet]. 2009 [citado 14 Sep 2017];3(1):[aprox. 8p]. Disponible en: http://karin.fq.uh.cu/acc/2014/CBM/0952014/PREMIO DE LA ACADEMIA DrC Luis A Mendez Rosado/diagnostico prenatal por amniocitos.pdf

10. Cerrillo M, Yerena MC, González ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez A. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3,081 casos. Ginecol Obstet Mex [revista en Internet].

2009 [citado 18 May 2018];77(4):[aprox. 9p]. Disponible en: https://ginecologiayobstetricia.org.mx/secciones/articulos-originales-numero83/amniocentesis-genetica-poblacion-alto-riesgo-experiencia-3081-casos/

11. Quintana J, Quiñones O, Méndez LA, Lavista M, González CE, Hernández G. Resultados del diagnóstico prenatal cromosómico en Ciudad Habana. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en Internet]. 1999 [citado 10 May 2018];25(3):[aprox. 5p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X1999000300003

12. Méndez RLA, Morales RE, Quiñonez MO, Barrios MA, Oliva RJA, Nodarse RA, et al. Aniversario 30 del diagnóstico prenatal citogenético en la Habana. Rev Cub Gen [revista en Internet]. 2014 [citado 28 Jun 2019];8(3):[aprox. 15p]. Disponible en: https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=64720

13. Huamán M, Quiroga MI, Martin B, Huamán M. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas: Chorionic villous sampling and amniocentesis for fetal karyotyping Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal. Rev peru ginecol obstet [revista en Internet]. 2016 [citado 28 Jun 2019];62(3):[aprox. 8p]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000300009&lng=es

14. Corral E, Moreno R, Pérez N, Ojeda ME, Campusano L, Sepúlveda W. Diagnóstico citogenético prenatal: Experiencia de 10 años en el Hospital Regional de Rancagua. Rev Chil Ultrasonog [revista en Internet]. 2007 [citado 27 Mar 2018];10(2):[aprox. 6p]. Disponible en: http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=481360&indexSearch=ID

15. González R, Maza MA, Oliva Y, Menéndez R. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río [revista en Internet]. 2012 [citado 10 Abr 2017];16(6):[aprox. 12p]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942012000600002

16. Oliver TR, Feingold E, Yu K, Cheung V, Tinker S, Yadav-Shan M, et al. New insights human nondisjunction of chromosome 21 in oocytes. PLoS Genet. 2008;4(3):1-10

17. Boyd PA, DeVigan C, Khoshnood B, Loane M, Game E, Dolk H. Survery of prenatal screening polices in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on deletion and termination rates for neural tube defects and Down´s syndrome. BJOG. 2008;115(6):689-96