

EVALUACIÓN DEL PROGRAMA DE DETECCIÓN PRENATAL DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS MEDIANTE ESTUDIOS CITOGENÉTICOS

EVALUATION OF THE PROGRAM OF PRENATAL DETECTION OF CHROMOSOMIC ANOMALIES BY CYTOGENETIC STUDIES

Daniel Quintana Hernández,^I Guillermo Hernández Guillama,^{II} Ismael Pérez Alvarez,^{III} Dayami Dorta García,^{IV} Lino Oviedo de la Cruz,^V Mercedes Rodríguez Domínguez^{VI}

^IEspecialista de I grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, Güines, Mayabeque, Cuba.

^{II}Especialista de I grado en Medicina General Integral y Ginecología. Máster en Atención Integral a la Mujer. Profesor Instructor. Hospital Materno "Piti Fajardo". Güines, Mayabeque, Cuba.

^{III}Especialista de I grado en Medicina General Integral y Ginecología. Profesor Instructor. Policlínico "Pascuala Restituta". Batabanó, Mayabeque, Cuba.

^{IV}Especialista de I grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque. Güines, Mayabeque, Cuba

^VEspecialista de I grado en Medicina General Integral. Máster en Asesoramiento Genético. Policlínico "Raúl Curra Regalado". Melena del Sur, Mayabeque, Cuba.

^{VI}Licenciada en Enfermería. Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque. Güines, Mayabeque, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el diagnóstico prenatal citogenético es una eficaz opción diagnóstica para conocer el complemento cromosómico fetal. En la provincia Mayabeque la amniocentesis, como proceder obstétrico para obtener células fetales, se comenzó a realizar en el año 2010.

Objetivo: describir los resultados del programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas por estudios citogenéticos en la provincia Mayabeque, en los años 2011 y 2012.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte longitudinal que abarcó el total de gestantes que se les indicó diagnóstico prenatal citogenético en el período señalado. Los datos fueron obtenidos de los registros de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque y las historias clínicas de cada gestante. Se analizaron diferentes variables, entre ellas: edad materna, motivo de indicación del estudio, cantidad de diagnósticos realizados y tipos de anomalías detectadas.

Resultados: de las 549 pacientes con criterios de estudio citogenético el 89,1 % correspondió a

gestantes con avanzada edad materna. El proceder lo realizaron 477 pacientes que significó el 86,9 % y dentro de las principales causas de no realización se encontró la no solicitud 48,6 %. Dentro de los resultados positivos el 54,5 % correspondió a aneuploidías dadas por trisomías en los cromosomas 13 y 21.

Conclusiones: con el diagnóstico prenatal citogenético se logró precisar el complemento cromosómico fetal en las gestantes de riesgo y en los casos positivos se logró un asesoramiento genético de mayor calidad.

Palabras clave: diagnóstico prenatal citogenético, anomalías cromosómicas, cromosomopatías, aneuploidía, trisomía, mosaicismo cromosómico.

ABSTRACT

Introduction: the prenatal cytogenetic diagnosis is an effective diagnostic option to know the fetal chromosome complement. Amniocentesis as an obstetric procedure to obtain fetal cells began performing in Mayabeque province in 2010.

Objective: to describe the results of the prenatal detection program of chromosomal anomalies by cytogenetic studies in Mayabeque province in 2011 and 2012.

Methods: it was performed a descriptive, retrospective and longitudinal study that included the total of pregnant women who were indicated prenatal cytogenetic diagnosis in the aforementioned period. Data were obtained from the records of cytogenetics of Mayabeque Provincial Center of Medical Genetics and the clinical histories of each pregnant woman. Different variables were analyzed, including: maternal age, motive for study indication, number of performed diagnoses and types of detected anomalies.

Results: of the 549 patients with cytogenetic study criteria 89.1 % corresponded to pregnant women with advanced maternal age. 477 patients underwent the procedure (86.9%) and within the major causes of failure to complete it, it was found the non-request of the procedure (48.6%). Among the positive results 54.5% corresponded to aneuploidies caused by trisomies in chromosomes 13 and 21.

Conclusions: with the prenatal cytogenetic diagnosis it was possible to specify the fetal chromosome complement in pregnant women at risk and in positive cases a highest quality genetic counseling was achieved.

Key words: prenatal cytogenetic diagnosis, chromosomal anomalies, cromosomopathies, aneuploidy, trisomy, chromosomal mosaicism.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico prenatal citogenético (DPC) es una eficaz opción diagnóstica para conocer el complemento cromosómico fetal, detectando aquellas anomalías cromosómicas que podrían ser causa de serios trastornos para el futuro niño.¹

La mayor parte de las alteraciones cromosómicas sucede en parejas con cromosomas sanos y se originan como eventos nuevos, casi siempre durante la gametogénesis.²

Se estima que del 18 al 19 % de los ovocitos y del 3 al 4 % de los espermatozoides son aneuploides, por lo que no es sorprendente que una de cada 13 concepciones tenga alteraciones cromosómicas con implicaciones médicas, económicas y sociales, no solo para la familia, sino para la sociedad en general.^{2,3}

En 1966, se reportó la técnica de cultivo de células presentes en el líquido amniótico y desde entonces posibilita conocer la constitución cromosómica fetal en el segundo trimestre del embarazo. En 1968, se describió el primer diagnóstico prenatal en un caso con trisomía 21.^{2,4}

El programa nacional para el diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos se inició en la provincia de La Habana a comienzos de los años 80 del pasado siglo y específicamente el laboratorio de citogenética comenzó en el año 1983 prestando servicios a la región occidental del país.¹

Para la obtención de las células fetales se pueden realizar diferentes técnicas como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas y la cordocentesis, todas llevan implícitas ventajas y desventajas si las comparásemos entre sí, pero todas son eficaces en la detección de las cromosomopatías.¹

El cultivo de amniocitos constituye la principal modalidad en Cuba para realizar los estudios cromosómicos prenatales en aquellas embarazadas con riesgos de tener un niño afectado con algún desorden cromosómico.⁵

Dentro de los criterios de indicación de amniocentesis para diagnóstico prenatal citogenético se encuentran la avanzada edad materna (37 años en adelante), hijo previo con diagnóstico de cromosomopatía, progenitor portador de una aberración cromosómica balanceada, la sospecha por signos ultrasonográficos de enfermedad cromosómica fetal, gestante portadora obligada o probable de enfermedad recesiva ligada al cromosoma X (sin diagnóstico molecular) y gestante con antecedente de malformado múltiple previo en que se sospechó una cromosomopatía y no pudo comprobarse, no realizándose a la pareja estudio previo en sangre periférica.⁴

En la provincia Mayabeque, la obtención de líquido amniótico para la realización del DPC se comenzó a realizar en el Centro Provincial de Genética Médica, en el año 2010 y hasta el momento no hay reportes del comportamiento de los indicadores del programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas por estudios citogenéticos en dicha provincia.

Teniendo en cuenta el impetuoso desarrollo que la Genética Médica ha mostrado en los últimos años en Cuba,^{4,6} y por las razones anteriormente planteadas, se decide realizar esta investigación para describir los resultados del programa de detección prenatal de anomalías cromosómicas por estudios citogenéticos en la provincia Mayabeque, en los años 2011 y 2012.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte longitudinal que abarcó el total de gestantes que se les indicó DPC en el período comprendido desde el 2011 hasta 2012, en la provincia Mayabeque.

El universo de estudio estuvo constituido por las 549 gestantes con criterio de realización de amniocentesis para DPC. Se revisaron los registros de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica (CPGM) de Mayabeque y las historias clínicas de cada gestante. Se analizaron diferentes variables, entre ellas: edad materna, motivo de indicación del estudio, cantidad de diagnósticos realizados, causas de los estudios no realizados y tipos de anomalías detectadas.

Se confirmó que a todas las pacientes se les había brindado asesoramiento genético antes de obtener la muestra, se les informó sobre las ventajas y riesgos del procedimiento, leyeron y firmaron el consentimiento informado.

La amniocentesis se les programó entre las semanas 15 y 19 de acuerdo con la última fecha de la menstruación o por resultados de un ultrasonido. Fue realizada por médicos ginecobiobstetras, en un local estéril del CPGM de Mayabeque, con un equipo de ultrasonido *Toshiba Famium 500*, siguiendo el procedimiento con dicho equipo en tiempo real para no dañar al niño. Previamente a la amniocentesis, se les efectuó un ultrasonido para determinar la localización de la placenta y buscar cualquier posible alteración fetal.

Las muestras se procesaron en el Centro Nacional de Genética Médica (CNGM) y los resultados se obtuvieron por escrito en documento oficial del laboratorio de citogenética de dicho centro.

Los resultados se presentan en tablas mediante números absolutos y porcentajes. En ningún caso fueron revelados los datos personales de las pacientes estudiadas.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presenta la distribución de las gestantes con criterio de indicación de DPC según la edad materna, donde en ambos años predominaron las pacientes con avanzada edad materna entre 37 y 40 años, en el año 2011 representaron un 71,4 % de frecuencia y en el año 2012 un 61,1 %. Del total de gestantes con criterios de indicación de DPC, el 86,9 % se realizó el proceder.

Tabla 1. Distribución de gestantes con criterio de indicación de DPC según la edad materna

Edad materna	2011		2012		Total	
	#	%	#	%	#	%
< 37 años	57	19,2	66	26,2	123	22,4
37- 40 años	212	71,4	154	61,1	366	66,7
≥ 41 años	28	9,4	32	12,7	60	10,9
Total	297	100	252	100	549	100

Fuente: Registro de citogenética. CPGM Mayabeque.

La tabla 2 representa la distribución de gestantes con DPC realizado según el motivo de indicación. En ambos años predominó la avanzada edad materna que representó el 74,2 % de la muestra, seguido de los antecedentes familiares de aneuploidías con un 12,8 %.

Tabla 2. Distribución de gestantes con DPC realizado según motivo de indicación

Motivo de indicación	2011		2012		Total	
	#	%	#	%	#	%
Avanzada edad materna	192	77,1	162	71,1	354	74,2
Antecedentes familiares de aneuploidías	25	10,0	36	15,8	61	12,8
Progenitor portador de reordenamiento cromosómico balanceado	0	0	1	0,4	1	0,2

Signos indirectos positivos de cromosomopatías en ultrasonido de primer trimestre	6	2,4	3	1,3	9	1,9
Signos indirectos positivos de cromosomopatías en ultrasonido de segundo trimestre	1	0,4	7	3,1	8	1,7
Retraso mental	20	8,0	15	6,6	35	7,3
Otros	5	2,0	4	1,8	9	1,9
Total	249	100	228	100	477	100

Fuente: Registro de citogenética. CPGM Mayabeque.

En la tabla 3, se observa que en ambos años fue la no solicitud el principal motivo de no realización de DPC, en el 2011 el 52,1 % y en el 2012 el 41,7 % de los casos. Dentro de las gestantes que tuvieron contraindicación médica se encuentran las que tenían inadecuada inserción placentaria y amenaza de aborto. En el año 2012 se reportaron 5 casos que no se realizaron el estudio por otras causas, dentro de ellas, ⁴ por no disponibilidad en el laboratorio de citogenética del medio de cultivo (*Amniomax*) y un caso que abortó el día antes del examen.

Tabla 3. Distribución de gestantes que no se realizaron el DPC según causas

Causas	2011		2012		Total	
	#	%	#	%	#	%
No solicitud	25	52,1	10	41,7	35	48,6
Avanzada edad gestacional	8	16,7	1	4,2	9	12,5
Contraindicación médica	8	16,7	4	16,7	12	16,7
Creencias religiosas	7	14,6	4	16,7	11	15,3
Otras	0	0	5	20,8	5	6,9
Total	48	100	24	100	72	100

Fuente: Registro de citogenética. CPGM Mayabeque.

En la tabla 4 se presenta el tipo de anomalía cromosómica observada en los estudios con DPC positivos, los que representaron el 2,3 % del total de casos estudiados. En el año 2011, dentro de las aberraciones cromosómicas numéricas por aneuploidías se encontraron 3 casos con trisomías del cromosoma 13 y 2 casos con trisomías del cromosoma 21. La anomalía estructural balanceada se correspondió con una inversión paracéntrica de novo del cromosoma 17 entre las regiones q21 y q23. La anomalía estructural no balanceada estuvo dada por una trisomía parcial de brazos cortos del cromosoma 13 y los dos estudios con mosaicismos cromosómicos fueron un (47, XYY/46, XY) y (47, XX,+8/46, XX). En el año 2012 se describieron una trisomía libre del par 21 y una aberración cromosómica balanceada [45, XX, t (14; 21) (q10; q10)]

Tabla 4. Clasificación del tipo de anomalía cromosómica en resultados positivos del DPC

DPC positivo	2011		2012		Total	
	#	%	#	%	#	%
Numérica por aneuploidías	5	55,6	1	50	6	54,5
Estructural balanceada	1	11,1	1	50	2	18,2
Estructural no balanceadas	1	11,1	0	0	1	9,1
Mosaico	2	22,2	0	0	2	18,2
Total	9	100	2	100	11	100

Fuente: Registro de citogenética. CPGM Mayabeque.

DISCUSIÓN

El progreso experimentado durante los últimos 30 años en las técnicas de análisis citogenético, en los procedimientos obstétricos y en las técnicas ecográficas ha permitido la identificación de anomalías cromosómicas susceptibles de causar retraso mental antes de que éste se manifieste. La aplicación del diagnóstico prenatal citogenético en grupos seleccionados de gestantes con riesgo elevado de cromosomopatía y la opción mayoritaria de interrumpir la gestación en presencia de un feto con anomalía cromosómica han modificado la prevalencia de este tipo de anomalías en recién nacidos, especialmente las trisomías más comunes: 21, 18 y 13.^{3,7}

Dentro del Programa Nacional para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos en Cuba, el subprograma de diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas en gestantes con riesgo incrementado, incluye aquellas con 37 y más años de edad, lo que explica que el mayor porcentaje de gestantes con indicación de DPC se corresponda con el grupo de edades comprendidas entre 37 y 40 años.

La indicación de estudio prenatal citogenético por avanzada edad materna es en Cuba y a nivel mundial el principal motivo de indicación, lo que ha sido referido por otros autores.^{1,8,9}

En un trabajo publicado por el CNGM con el propósito de describir los resultados de los principales programas asistenciales desarrollados en los servicios de genética médicas en Cuba se informa que desde 1983, el 6 % de las gestantes cubanas han solicitado el DPC (67 158 pacientes) y de ellas el 2,8 % han obtenido resultados positivos (1 877 pacientes) siendo el 35,7 % de estos casos positivos fetos con síndrome Down.¹⁰ En esta serie los casos positivos fueron el 2,3 % y de ellos el 27,3 % correspondieron a trisomía 21.

En otros estudios realizados en Cuba se han obtenido resultados similares debido a que a todas las gestantes cuando acuden a la consulta de detección de riesgo genético se les ofrece este diagnóstico, se le proporciona la coordinación para la amniocentesis y se informa sobre las ventajas y seguridad que a la pareja le proporciona conocer el cariotipo de su bebé previo al nacimiento.

No obstante otros grupos de riesgo solicitan o se les ofrece el DPC y al igual que a las gestantes con avanzada edad materna se le crean todas las condiciones para que se realicen el estudio, sólo que proporcionalmente son menos las mujeres que se embarazan después de los 41 años, que son portadoras de aberraciones cromosómicas balanceadas o que el diagnóstico ultrasonográfico de marcadores de cromosomopatías es positivo en primer o segundo trimestre.⁸

En un estudio similar del CPGM de Cienfuegos reportan que el 86 % de los DPC realizados obedecen como causa a la edad materna avanzada.³ Otro motivo importante de indicación de DPC fue la presencia de marcadores positivos de cromosomopatías en ecografías de primer y segundo trimestre del embarazo, demostrando que el papel de la ecografía en el diagnóstico prenatal es cada vez más importante. Relacionados con las anomalías cromosómicas se distinguieron malformaciones o anomalías mayores de la morfología fetal y marcadores ecográficos de riesgo de aneuploidía, menos específicos, y que se integran en los programas de cribado (*screening*).⁷

Las primeras constituyen una indicación clara de diagnóstico prenatal citogenético, en cambio los marcadores ecográficos son hallazgos menores que pueden encontrarse en gestaciones normales, pero que se presentan con mayor frecuencia en fetos aneuploides. La translucencia nucal aumentada (o pliegue nucal) es el marcador más indicativo de trisomía y el de mayor aplicación.⁷

Otras investigaciones señalan que la asociación entre translucencia nucal aumentada y ductus venoso patológico, representa un buen predictor para las trisomías 21 en el primer trimestre del embarazo.^{11,12}

En la evaluación de las causas de no realización del DPC, predominó la no solicitud del estudio lo que estuvo relacionado con el temor que tienen algunas pacientes a realizarse la amniocentesis por ser un proceder invasivo no exento de complicaciones. En un estudio realizado en el municipio Minas de Matahambre, Pinar del Río, en el año 2009 la cobertura fue de 89,3 % siendo su principal causa de estudios no realizados la edad gestacional avanzada.¹³ En esta serie predominaron los diagnósticos positivos por aneuploidías, lo que también ha sido resultado de otros estudios, dentro de ellos los reportes el CPGM de Cienfuegos que también reporta mayor incidencia de aneuploidías seguido de mosaicismos cromosómicos.¹³

Está descrito que la no disyunción es la causa más común de las anomalías numéricas, siendo más frecuentes dentro de estas las trisomías,⁴ lo que coincide con los resultados obtenidos, donde las trisomías sumaron el 100 % (6/6) de las anomalías numéricas.

El hallazgo de una trisomía autosómica en mosaico con una línea celular normal es un hecho bastante frecuente en los cultivos de líquido amniótico. No es posible predecir el fenotipo resultante con total seguridad, puesto que depende del tipo de trisomía, de la proporción de células anómalas y de la distribución de las líneas celulares entre los distintos tejidos.⁷

Se reportaron dos mosaicos, cada uno con dos líneas celulares - una trisomía de cromosomas sexuales (XYY) con cariotipo normal y la otra una trisomía de cromosoma autosómico con cariotipo normal - y hasta el momento del diagnóstico cromosómico no habían sido evidentes defectos congénitos en los fetos. Las trisomías más comunes (13, 18, 21) en mosaico comportan un riesgo muy alto de alteraciones fenotípicas, según los datos reportados por un estudio colaborativo estadounidense - canadiense.¹⁴

La detección de una alteración cromosómica estructural inesperada es un hecho frecuente en los programas de diagnóstico prenatal. Si ésta es aparentemente equilibrada y el cariotipo de los padres demuestra que es heredada, el riesgo de anomalía fenotípica es muy bajo. Si es desequilibrada, el riesgo es alto y su determinación dependerá de la identificación precisa del fragmento duplicado y/o deletreado. La dificultad es más evidente cuando la alteración es aparentemente equilibrada y *de novo*.⁷ Esta última situación se presentó en uno de los casos, que correspondió a una inversión paracéntrica.

En una revisión de referencia a partir de casi 380 000 amniocentesis, se informó que las inversiones presentaban un riesgo de anomalía congénita grave del 9,4 % (superior al riesgo general que está estimado entre 2 y 3%).¹⁵ Este aumento del riesgo se debe a la posible presencia

de duplicaciones o delecciones crípticas o a la implicación de algún punto de rotura en la inactivación de determinados genes.

Se concluye que con el diagnóstico prenatal citogenético se logró precisar el complemento cromosómico fetal en las gestantes de riesgo y en los casos positivos se logró un asesoramiento genético de mayor calidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Méndez Rosado LA, Morales Rodríguez E, Quiñonez Maza O, Barrios Martinez A, Oliva Rodríguez JA, Nodarse Rodríguez A, et al. Aniversario 30 del diagnóstico prenatal citogenético en La Habana [Internet]. La Habana: Cuba Salud; 2012 [citado 2 abr 2013]. Disponible en: <http://www.convensalud2012.sld.cu/index.php/convensalud/2012/paper/view/585/261>
2. Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez Májar A. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3,081 casos. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2009 [citado 2 abr 2013];77(4). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19496509>
3. Díaz-Vélez-Jiménez P, Garrido-Martínez Y, Guerra-Jorge A, Vidal-Hernández B. Diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos entre los años 2007 y 2010. Medisur [Internet]. 2012 [citado 2013 Abr 2];10(5). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/1992/7285>
4. Pimentel Benítez HI, García Borrego A, Martín Cuesta N, Alonso Barba Y, Torres Palacios M, Suárez Mayedo U. Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2008 [citado 2013 Abr 2];2(3). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/PDFs%201nfomed/rcgc07308.pdf>
5. Méndez Rosado LA, Quiñones Maza O. Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante cultivo de amniocitos. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2009 [citado 2013 abr 2];3(1). Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n1/pdf/rcgc030109.pdf>
6. Marcheco Teruel B. La genética en la Salud Pública: el desafío del acceso de todos a los beneficios. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2007 [citado 2013 abr 2];1(1). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v1n1/gcoed107.pdf>
7. Soler-Casas A, Sánchez-Díaz A, Morales-Peydró C. Impacto del diagnóstico prenatal en la prevención del retraso mental de causa cromosómica. Alteraciones cromosómicas detectables mediante diagnóstico prenatal. Rev Neurol [Internet]. 2006 [citado 2013 Abr 2];42(1). Disponible en: <http://www.revneurol.com/LinkOut/formMedLine.asp?Refer=2005705&Revista=RevNeurol>
8. Martínez de Santelices Cuervo A, Rizo López D, Amor Oruña MT, Fuentes Smith LE. Eficiencia del subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético en Ciudad de La Habana en el período 2005-2006. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2010 [citado 2013 Abr 2];4(3). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc080310.pdf>
9. Wald NJ. Prenatal screening for open neural tube defects and down syndrome: three decades of progress. Prenat Diagn [Internet]. 2010 [citado 2013 Abr 2];30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20572104>
10. Marcheco Teruel B. El programa nacional de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas y defectos congénitos de Cuba: 1981-2009. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2009 [citado 2013 Abr 2];3(2-3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v3n2_3/cuba.pdf
11. Sabria J, Comas C, Barceló-Vidal C, Illa M, Echevarria M, Gomez-Roig MD, Borrell A. Cumulative sum plots and retrospective parameters in first-trimester ductusvenosus quality

- assurance. *Prenat Diagn* [Internet]. 2013 [citado 2013 abr 2];14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23494871>
12. Demirturk F, Caliskan AC, Aytan H, Sahin S. A preliminary retrospective study about the relationship between ductus venosus Doppler indices, nuchal translucency (NT) and biochemical markers in the first and second trimester screening tests. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2012 [citado 2013 abr 2];28(5). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22364171>
13. González García R, Maza Blanes MA, Oliva López Y, Menéndez García R. La Genética Comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal en el municipio Minas de Matahambre. *Rev. Ciencias Médicas* [Internet]. 2012 [citado 2013 abr 2];16(6). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v16n6/rpr02612.pdf>
14. Wallerstein R, Yu MT, Neu RL, Benn P, Bowen CL, Crandall B, et al. Common trisomy mosaicism diagnosed in amniocytes involving chromosomes 13, 18, 20 and 21: karyotype-phenotype correlations. *Prenat Diagn* [Internet]. 2000 [citado 2013 abr 2];20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10694683>
15. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1991 [citado 2013 abr 2];49. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683246/>

Daniel Quintana Hernández. Especialista de I grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Instructor. Centro Provincial de Genética Médica de Mayabeque, San José de las Lajas, Mayabeque, Cuba. E-mail: daniel.quintana@infomed.sld.cu