

ARTÍCULO ORIGINAL

**Marcadores ultrasonográficos como signos predictivos de cromosomopatías en el período fetal precoz**

**Ultrasonographic markers as predictive signs of chromosomal aberrations in early fetal period**

Dr. Sandor Varela Iraola\*, Dra. Kenia Pérez de Zayas\*\*, Lic. Héctor Ignacio Pimentel Benítez\*\*\*, Dra. Maby Cruz Morales\*\*\*\*, Dra. Miosotis de Lourdes Fernández Lastre\*\*\*\*\*

\*Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Embriología. Profesor Asistente. \*\*Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Embriología. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. \*\*\*Licenciado en Ciencias Biológicas. Máster en Genética Médica. Profesor Auxiliar. Centro de Genética Médica. \*\*\*\*Licenciada en Enfermería. Especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora Asistente. \*\*\*\*\*Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Histología. Profesor Asistente. Universidad de Ciencias Médicas. Camagüey, Cuba.  
**Correspondencia a:** Dr. Sandor Varela Iraola, correo electrónico: adiazc@finlay.cmw.sld.cu.

Recibido: 12 de febrero de 2016

Aprobado: 8 de abril de 2016

**RESUMEN**

**Fundamento:** los estudios ecográficos se utilizan en el diagnóstico fetal precoz. Mediante marcadores ultrasonográficos se puede determinar un número importante de defectos congénitos.

**Objetivo:** describir la utilidad de los marcadores ultrasonográficos en el período fetal precoz, como signos predictivos de cromosomopatías.

**Métodos:** se realizó un estudio descriptivo transversal en gestantes de la provincia de Camagüey, durante los años 2012 a 2014. La población de estudio quedó constituida por las 117 gestantes que se les realizó estudio citogenético por ser el feto portador de algún marcador ultrasonográfico. Los datos fueron obtenidos en el laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey y de las historias clínicas de riesgo genético.

**Resultados:** la translucencia nucal y los quistes del plexo coroideo se encontraron en el 60 % de los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de la gestación. Se encontró relación de la translucencia nucal y la ausencia del hueso nasal con los resultados del estudio citogenético. La cromosomopatía más frecuente fue la trisomía 21, representando un 7,7 % de la muestra. El resto representa individualmente el 0,85 % de los desórdenes cromosómicos diagnosticados.

**Conclusiones:** se encontró relación entre los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de gestación y el diagnóstico prenatal citogenético. La translucencia nucal y los quistes del plexo coroideo se determinaron como los signos sonográficos de mayor frecuencia de presentación.

**Palabras clave:** MARCADORES ULTRASONOGRÁFICOS; MARCADORES CITOGENÉTICOS; CROMOSOMOPATÍAS; PERÍODO FETAL PRECOZ; SIGNOS PREDICTIVOS.

**Descriptores:** DIAGNÓSTICO/ultrasonografía; CITOGENÉTICA; TRASTORNOS DE LOS CROMOSOMAS; DESARROLLO FETAL.

**ABSTRACT**

**Background:** ultrasonographic studies are used in the early fetal diagnosis. By means of ultrasound markers a significant number of birth defects can be determined.

Citar como: Varela Iraola S, Pérez de Zayas K, Pimentel Benítez HI, Cruz Morales M, Fernández Lastre Md. Marcadores ultrasonográficos como signos predictivos de cromosomopatías en el período fetal precoz. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2016; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/691>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

**Objective:** to describe the usefulness of ultrasonographic markers in the early fetal period as predictive signs of chromosomal aberrations.

**Methods:** a cross-sectional and descriptive study was carried out in pregnant women in Camagüey province during the years 2012 to 2014. The study population was composed of 117 pregnant women who underwent cytogenetic study as the fetus was carrier of some ultrasonographic marker. The data were obtained from the cytogenetics laboratory of the Provincial Medical Genetics Center in Camagüey and the genetic risk health histories.

**Results:** nuchal translucency and choroid plexus cysts were found in 60 % of the ultrasonographic markers of the early fetal period of gestation. A relationship between the nuchal translucency and the absence of the nasal septum was found with the results of the cytogenetic study. The most frequent chromosomal aberration was trisomy 21, representing 7,7 % of the sample. The rest individually represents 0,85 % of the chromosomal disorders diagnosed.

**Conclusions:** a relationship between the ultrasonographic markers of early fetal period of gestation and cytogenetic prenatal diagnosis was found. Nuchal translucency and choroid plexus cysts were determined as the most frequently presented sonographic signs.

**Key words:** ULTRASONOGRAPHIC MARKERS; CYTOGENETIC MARKERS; CHROMOSOMAL ABERRATIONS; EARLY FETAL PERIOD; PREDICTIVE SIGNS.

**Descriptors:** DIAGNOSIS/ultrasonography; CYTOGENETICS; CHROMOSOME DISORDERS; FETAL DEVELOPMENT.

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, los avances alcanzados en la tecnología hacen que los estudios ecográficos se utilicen como un arma importante en la atención a la embarazada, por lo que se han desplazado al primer trimestre de la gestación; hasta hace poco se consideraban un pilar fundamental de los programas de pesquisa de aneuploidías, en estos momentos se pueden, además, determinar un número importante de defectos congénitos y precisar marcadores ecográficos. (1-3)

El advenimiento de la ecografía en la medicina fetal constituye hoy en día una de las herramientas más importantes en el avance del conocimiento de la anatomía y la fisiología embriofetal. (4)

Como parte del programa de atención materno-infantil, Cuba desarrolla actividades dirigidas al diagnóstico citogenético. Hasta hace pocos años el cribado prenatal de las cromosopatías fetales más comunes dependía exclusivamente de datos epidemiológicos, historia familiar, edad materna mayor de 35 años y antecedentes clínicos, pero su eficacia es mínima con una sensibilidad baja, inferior al 30 % y una tasa de falsos positivos del 10 %. (5)

El examen ultrasonográfico permite detectar las anomalías morfológicas o estructurales de un órgano o sistema, resultante de un desarrollo intrínsecamente anormal y, además, los marcadores ecográficos de cromosopatías, alteraciones que no pueden ser catalogadas como malformaciones, pero que constituyen signos de alerta, que obligan a descartar la presencia de una alteración cromosómica fetal. (6)

Las anomalías cromosómicas están presentes en, al menos, un 10 % de todos los espermatozoides y en un 25 % de los ovocitos maduros. (1, 2) El desarrollo normal del embrión humano no solo

depende del contenido genético, sino del equilibrio cromosómico. (4)

En 1990 el investigador inglés Kypros Nicolaidis introdujo el método para medir la Translucencia Nucal (TN) por ultrasonido en el primer trimestre de edad gestacional, para la detección de trisomía 21, así como el análisis del hueso nasal. Se estableció la TN como un marcador ultrasonográfico del primer trimestre, pues a mayor grosor de la misma, la probabilidad de riesgo de anomalías cromosómicas se incrementa. (7)

Estudios de más de una década, realizados en el Reino Unido, demuestran que en el 60-70 % de los fetos que presentan trisomía 21 el hueso nasal no es visible mediante ultrasonografía entre las semanas 11 y 14, y que el examen del mismo puede incrementar la tasa de detección del síndrome Down en más del 95 %. (8)

Los marcadores ecográficos del período fetal precoz son signos sonográficos o mensuraciones fetales que alertan acerca de la presencia de afectación cromosómica fetal, pueden ser transitorios y modifican los riesgos genéticos. (9, 10)

Entre los marcadores del período fetal precoz de la gestación se describen como fuertes: la translucencia nuchal, la ausencia o depresión del hueso nasal y las alteraciones del flujo sanguíneo del ductus venoso; y como débiles: la presencia de los quistes del plexo coroideo, la ectasia renal y la hiperecogenicidad intestinal, entre otros, los cuales se asocian con una mayor probabilidad en la aparición de cromosopatías. (10)

En países primermundistas, como Holanda y Francia, se describe la presencia de estos marcadores en determinadas enfermedades cromosómicas, (11) sin embargo, en algunos países de América Latina, como Perú y Honduras, por ser de medianos y bajos ingresos, los programas diseñados e implementados

para el control de enfermedades genéticas son aislados y sus cifras son poco convincentes, (12, 13) no ocurriendo de igual forma en los países de la Alianza Bolivariana para las Américas, donde los estudios clínico-genéticos han sido apoyados a través del personal médico cubano. En Cuba son escasos los datos que describen esta asociación. (14)

En el Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey existe la evidencia de un gran número de indicaciones de estudios cromosómicos prenatales a partir de la presencia de marcadores ultrasonográficos, que resultan en diagnósticos normales. (15)

Por la gran cantidad de estudios citogenéticos realizados en Cuba, particularmente en la provincia de Camagüey, por marcadores ecográficos del período fetal precoz de la gestación, cuyo resultado final es negativo, llama la atención la variabilidad de especificidad que presentan dichos marcadores en el diagnóstico certero de cromosomopatías, y que una vez corroborados puedan ser modificados mediante acciones preventivas, que lleven a disminuir los cuantiosos recursos que utiliza el país en el diagnóstico prenatal citogenético, el cual es altamente costoso. Por esto se realiza esta investigación, con el objetivo de describir la utilidad de los marcadores ultrasonográficos en el período fetal precoz, como signos predictivos de cromosomopatías.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el Centro Provincial de Genética Médica de la provincia de Camagüey, con el objetivo de describir la utilidad de los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de la gestación, como signos predictivos de cromosomopatías, mediante ecografía y compararlos con estudios citogenéticos. El período de estudio estuvo comprendido entre enero de 2012 y diciembre de 2014.

La población de estudio quedó constituida por las 117 gestantes de la provincia de Camagüey, a las que se les realizó estudio cromosómico por ser el feto portador de algún marcador ultrasonográfico, detectado en el período fetal precoz de gestación.

Las embarazadas, a las que se les detectó marcador ultrasonográfico positivo del período fetal precoz de la gestación, fueron remitidas al Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, donde se les confirmó, se les brindó asesoramiento genético y se les propuso el diagnóstico prenatal cromosómico. Se les confeccionó la historia clínica de riesgo genético y se les anexó un formulario con los datos necesarios para llevar a cabo la investigación.

El estudio citogenético se realizó a partir del líquido amniótico obtenido por amniocentesis, los cromosomas se obtuvieron según el procedimiento estándar con bandejo cromosómico Giemsa-Tripsina de rutina; se analizaron 20 metafases en cada caso, concluyendo cada uno de ellos su correspondiente fórmula cromosómica.

Los datos se obtuvieron de los libros de entrada y salida de muestras del laboratorio de citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey; solo se recopilaron los valores pertenecientes a las variables del estudio y se vaciaron en una ficha de recolección de datos primarios, confeccionado para darle salida a los objetivos propuestos en la investigación. Los datos fueron procesados mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0, empleándose estadística descriptiva a través de números absolutos y porcentajes, como medidas de resumen. En dependencia de los resultados, se aplicaron pruebas estadísticas y se estableció el índice de correlación entre variables.

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

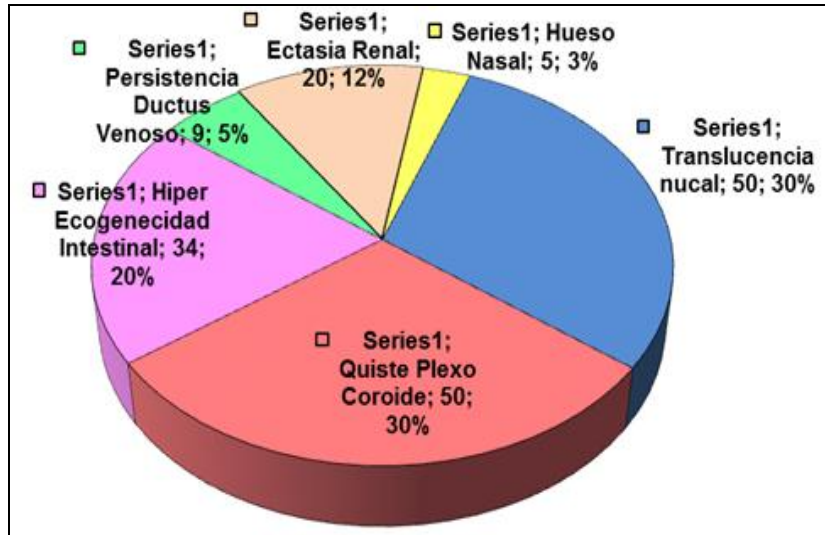
En el **grafico 1** se muestra la frecuencia de presentación de los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de gestación, donde la TN y los quistes del plexo coroideo son los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de la gestación mayormente encontrados en los fetos de las embarazadas analizadas, representando ambos el 60 %.

La TN constituye el marcador de mayor incidencia en la mayoría de las investigaciones publicadas. Estudio con similares características al presente, realizado por Galan M y colaboradores en el Instituto de Genética Médica en la Universidad de Zúrich, Suecia, donde fueron analizadas 1400 embarazadas entre la décima y doceava semana de gestación, se obtuvo como resultado que, en 15 de los 28 diagnósticos citogenéticos de trisomía 21, se halló previamente un aumento de TN. (15)

De igual manera, el estudio realizado por Jesús C y Méndez I, acerca de los marcadores ecográficos del período fetal precoz en la detección de aneuploidías fetales, en el Hospital San Carlos de Madrid, España, encontró que la TN, los quistes del plexo coroideo y el ductus venoso fueron los mayormente detectados con un número de casos de 72, 71 y 69, respectivamente. (16)

En relación a la frecuencia de los quistes del plexo coroideo, de los cuales la literatura reporta una incidencia entre 0,6 y 3 % del total de los fetos examinados ultrasonográficamente, se ha planteado la benignidad de los mismos, sin embargo, también lo han asociado con aneuploidías del par 21 y 18. (9)

**GRÁFICO 1. Frecuencia de presentación de los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz**



Fuente: registros del Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, 2012-2014

En la **tabla 1** se evalúa la utilidad de la TN, empleando los puntos de corte pre establecidos y definidos en la metodología. En el estudio realizado, de las trece cromosopatías diagnosticadas, diez presentaron translucencia nucal aumentada. La razón de disparidad (OR) se incrementó hasta cinco, siendo estadísticamente significativa, evidenciando relación importante entre este marcador y la detección de aneuploidías, lo que justifica su evaluación en el primer trimestre del embarazo. Este resultado ayuda al asesoramiento genético, siendo útil para explicar a la gestante el significado de su valor positivo.

La TN aumentada es un marcador transitorio, que tiende a desaparecer en el segundo trimestre de gestación, su pesquisaje se utiliza como primera medida, si esta se encuentra alterada, se valora el riesgo y se define la necesidad de proceder a invasivos. (11)

**TABLA 1. Valor de la translucencia nucal con el diagnóstico prenatal cromosómico**

Marcador	Cariotipo normal	Cariotipo afectado	Total
TN+	40	10	50
TN-	64	3	67
Total	104	13	117

$X^2=5,5018$ ;  $OR=5,33333$ ;  $p=0,0190$ ;  $OR > 1$ ;  $IC=1,383541-20,559157$ .

Este estudio se corresponde con el de Castillo Taucher y colaboradores y el de Oliva Rodríguez,

realizados en el Departamento de Genética Provincial en Ciudad Habana, con una muestra de 2504 embarazadas; de las 73 cromosopatías nueve correspondieron a translucencia nucal aumentada y su OR se incrementó a nueve. (9, 12)

**TABLA 2. Valor del hueso nasal con el diagnóstico prenatal cromosómico**

Marcador	Cariotipo normal	Cariotipo afectado	Total
HN+	4	1	5
HN-	100	12	112
Total	104	13	117

$X^2=0,9356$ ;  $OR=2,08333$ ;  $p=0,0065$ ;  $OR > 1$ ;  $IC=0,214880-20,198568$ .

La **tabla 2** muestra el valor del hueso nasal con el diagnóstico prenatal cromosómico y se observa como la ausencia del hueso nasal (HN), puede modificar el riesgo de aparición de aneuploidías en las gestantes estudiadas. Se presentó solo en uno del total de las cromosopatías detectadas en el estudio, consistente en una trisomía del par 21. La razón de disparidad (OR) se incrementó hasta dos, siendo estadísticamente significativa, por lo que corrobora una relación importante entre este marcador y la detección de cromosopatías. Es uno de los marcadores fuertes del período fetal. Su incidencia es menor que el de la translucencia nucal y el ductus venoso, sin embargo, su uso combinado con el resto de estos marcadores puede incrementar la capacidad predictiva de los mismos. (16)

En ocasiones para evaluar el hueso nasal solo se analiza su presencia o no. Según Nicolaides y Scott, entre otros, el hueso nasal ausente sugiere la presencia del Síndrome Down en el 73 % de los casos, mientras que su presencia raramente indica este diagnóstico, aunque no lo excluye. (8)

**TABLA 3. Valor de los quistes del plexo coroideo con el diagnóstico prenatal cromosómico**

Marcador	Cariotipo normal	Cariotipo afectado	Total
QPC+	45	5	50
QPC-	59	8	67
Total	104	13	117

X<sup>2</sup>=0,9736; OR=0,81844; p=0,0011; OR < 1; IC=0,251101-2,674181.

La **tabla 3** muestra los valores obtenidos en el análisis de la relación existente entre los quistes del plexo coroideo (QPC) y el resultado del diagnóstico prenatal citogenético en el período de investigación. Este se halló en cinco del total de las cromosopatías diagnosticadas en el estudio. El riesgo relativo (OR) fue menor que uno, mostrando estadísticamente poca relación este marcador y las aneuploidías. Resultado que es controversial, debido a que en la literatura especializada se plantea que sí tiene una relación con aneuploidías de los cromosomas 18 y 21, fundamentalmente; (8) en la presente serie, a pesar de estar presentes en 50 embarazadas, se relacionó a cinco defectos cromosómicos de los 13 diagnosticados, lo que llama la atención, porque sí demuestra su valor positivo en el diagnóstico de entidades cromosómicas y su OR; a pesar de no ser significativo, puede estar dado por el tamaño de la muestra del estudio.

**TABLA 4. Diagnósticos prenatales cromosómicos positivos del período fetal precoz**

Cariotipo	Marcador(es)
47, XY+21	Translucencia nucal aumentada (5 mm)
47, XY+21	Translucencia nucal aumentada (4 mm)
47, XY+21	Translucencia nucal aumentada (5 mm)
47, XY+21	Translucencia nucal aumentada (9 mm)+Hiperecogenicidad intestinal
47, XY+21	Translucencia nucal aumentada (5,3 mm)+Ectasia renal bilateral+Hiperecogenicidad Intestinal
47, XY+21	Translucencia nucal aumentada (5,1 mm)+Quiste del plexo coroideo
47, XY+21	Translucencia nucal aumentada (3,1 mm)+Quiste del plexo coroideo
47, XY+21	Hueso nasal+Hiperecogenicidad intestinal
47, XX+21	Translucencia nucal aumentada (4 mm)+Quiste del plexo coroideo
45X	Quistes de plexos coroideos bilaterales
69, XXY/46, XY	Translucencia nucal aumentada (4 mm)+Persistencia del ductus venoso
47, XY+18	Quistes de plexos coroideos bilaterales
47, XX t (14,21)	Translucencia nucal aumentada (4 mm)+Hiperecogenicidad intestinal

La **tabla 4** muestra que se obtuvieron 13 diagnósticos prenatales cromosómicos positivos a partir de los marcadores ultrasonográficos durante el trienio estudiado. El cariotipo mayormente encontrado fue el 47, XY+21, y el marcador con mayor recurrencia para el diagnóstico de esta trisomía es la translucencia nucal aumentada de forma individual o en asociación con otros marcadores. Resultados estos que son avalados por los descritos por varios autores, como Nicolaidis, Cicero S. (9)

Otros hallazgos cromosómicos encontrados fueron: trisomía par 18 (1), monosomía del X (1), traslocación 7 14, 21 (1) y mosaico de poliploidía (1), las presentes observaciones concuerdan con la literatura revisada. (4)

## CONCLUSIONES

Tienen gran utilidad los marcadores ultrasonográficos en el período fetal precoz para determinar las cromosomopatías. Existe relación entre los marcadores ultrasonográficos del período fetal precoz de gestación y el diagnóstico prenatal citogenético. La translucencia nucal y los quistes del plexo coroideo se determinaron como los signos sonográficos de mayor frecuencia de presentación, precisándose la relación de la translucencia nucal y la ausencia del hueso nasal con los resultados del estudio citogenético; se definen los valores predictivos positivos de mayor relevancia para los quistes del plexo coroideo, la hiperecogenicidad intestinal y la translucencia nucal, constituyendo esta última una importante herramienta diagnóstica en la predicción de cromosomopatías, presentándose de forma única o combinada con otros marcadores, donde el síndrome Down fue la aneuploidía de mayor diagnóstico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Miranda Rosales F, Mirón Folgoso C, Balaguer Burón A, Iglesias Vidal E, Pérez González I, Cento Pernas D. Pesquisaje ultrasonográfico de marcadores genéticos y malformaciones congénitas mayores. Revista Archivo Médico de Camagüey [revista en internet]. 2012 [citado 8 de abril 2016]; 25(4): 76-84. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552012000300007](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000300007).
2. Valdés VA, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Embriología Humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.
3. Warner MJ, Ozanne SE. Mechanisms involved in the developmental programming of adulthood disease. Biochem J [revista en internet]. 2014 [citado 8 de abril 2016]; 427(3): 333-347. Disponible en: <http://www.biochemj.org/content/427/3/333.abstract>.
4. Gómez-Ruiz JC, Fernández N, Páez P, Zarante IM. Detección de anomalías congénitas en 12.760 nacimientos de tres hospitales en la Ciudad de Bogotá, Colombia 2004-2005 mediante ecografía prenatal. Rev Colomb Obstet Ginecol [revista en internet]. 2007 [citado 8 de abril 2016]; 58(3): 194-201. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74342007000300005&lng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342007000300005&lng=es).
5. Martínez de Santelices A, Rizo D, Amor MT, Fuentes LE. Eficiencia del subprograma de Diagnóstico Prenatal Citogenético en Ciudad de La Habana en el período 2011-2012. Rev Cubana Genet Comunit. [revista en internet]. 2012 [citado 8 de abril 2016]; 4(3). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rgc/v4n3/rgc081310.pdf>.
6. Méndez LA, Nodarse A, Morales E, Barrios A, Soriano M, Castelví A. Diagnóstico prenatal citogenético mediante la hibridación in situ con fluorescencia. Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en internet]. 2012 [citado 8 de abril 2016]; 38(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v38n1/gin01112>.
7. Houlsbergen MH, Van Calenbergh SG, Fryns JP. Abnormal first trimester screen in partial deletion of chromosome 6p21: a case report. JP. Gent Couns [revista en internet]. 2006 [citado 8 de abril 2016]; 18(2): 243-5. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/17710877>.
8. Campbell S. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. See Facts Views Vis Obgyn [revista en internet]. 2013 [citado 8 de abril 2016]; 5(3): 213-229. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987368/>.
9. Oliva Rodríguez JA. Ultrasonografía diagnóstica fetal, obstet y ginec. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p.9-26.
10. Pimentel Bravo H, García Borges A. Ultrasonografía transvaginal en el diagnóstico de malformaciones en el primero y comienzo del segundo trimestre. En: Bajo Arenas E, editor. Ultrasonografía Obstétrica. Madrid: Marban; 2013. p.49-64.

11. Senat MV, Frydman R. Increased nuchal translucency with normal karyotype. *Gynecol Obstet Fertil* [revista en internet]. 2007 [citado 8 de abril 2016]; 35(6): 507-15. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/17521948>.
12. Castillo Taucher S. Servicios para la atención y la prevención de defectos congénitos. Síntesis de una reunión de la Organización Mundial de la Salud y la Fundación March of Dimes. *Rev Méd Chile* [revista en internet]. 2007 [citado 8 de abril 2016]; 135(6): 806-13. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872007000600018&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872007000600018&script=sci_arttext).
13. Marcheco-Teruel B. Genética comunitaria: la principal prioridad para la genética médica en Cuba. *Rev. Cub. Genet. Comunit* [revista en internet]. 2008 [citado 8 de abril 2016]; 2(3): 3-4. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n3/PDFs%20Infomed/rcgc01308.pdf>.
14. Oficina Nacional de Estadísticas República de Cuba [en línea]. 2010 [citado 8 de abril 2016]. Disponible en: <http://www.one.cu/aec2010/datos/19.24.xls>.
15. Galan M, Guivier E, Caraux G, Charbonnel N, Cosson JF. A 454 multiplex sequencing method for rapid and reliable genotyping of highly polymorphic genes in large-scale studies. *BMC Genomics* [revista en internet]. 2010 [citado 8 de abril 2016]; 11(1): 1. Disponible en: <http://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-11-296>.
16. Illescas M T, Coronado M Pluvio J, Ortega H MD, Soler R P, Costa M G, Montalvo M J. Estudio descriptivo del cribado de cromosomopatías en el primer trimestre de la gestación, en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, España. *Rev Chilena Obst y Ginecol* [revista en internet]. 2013, Dic [citado 8 de abril 2016]; 76(5): 318-324. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S717](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S717).

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento - No Comercial - Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.