

ARTÍCULO ORIGINAL

Aberraciones cromosómicas como causa de infertilidad: diagnóstico y asesoramiento genético en Las Tunas

Chromosomal aberrations as a cause of infertility: diagnosis and genetic counseling in Las Tunas

Enelis Reyes Reyes*, Nora María Orive Rodríguez*, Glenys Katuska Silva González*, Lisset Romero Portelles*, Ivette Díaz Plá**

*Departamento Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. **Departamento Provincial de Genética Médica. Hospital Pediátrico Provincial "Mártires de Las Tunas". Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Enelis Reyes Reyes, correo electrónico: enelis@ltu.sld.cu.

Recibido: 10 de enero de 2017

Aprobado: 23 de febrero de 2017

RESUMEN

Fundamento: la infertilidad es un problema clínico, con un importante impacto médico-social en la salud de la pareja. Se considera que el 36 % de las causas genéticas de infertilidad son ocasionadas por aberraciones cromosómicas.

Objetivo: describir los resultados del estudio citogenético en sangre periférica de pacientes con infertilidad y otros fallos de la fertilidad, diagnosticados y asesorados genéticamente en Las Tunas, de enero 2014 hasta agosto 2016.

Métodos: se realizó una investigación observacional, descriptiva y retrospectiva de los estudios citogenéticos realizados en sangre periférica para el estudio de infertilidad, en la provincia y período de tiempo ya declarados. Se evaluaron las variables: positividad del estudio citogenético, sexo del paciente, alteración cromosómica según fenotipo sexual y las manifestaciones de infertilidad o fallos de fertilidad como criterio de indicación del estudio.

Resultados: se estudiaron 86 pacientes, en 5 aparecieron alteraciones cromosómicas, predominando el sexo masculino con 4 pacientes, para un 10,5 %; predominaron las aberraciones cromosómicas numéricas sobre las estructurales y en ellas el síndrome de Klinefelter; en dos pacientes se detectaron marcadores cromosómicos relacionadas con el cromosoma 9 y 16, respectivamente; el mayor número de indicaciones correspondió al criterio clínico de infertilidad, con 47 pacientes, para un 54,6 %, siendo insuficiente el número de pacientes estudiados con otros criterios.

Conclusiones: se describieron los resultados del estudio citogenético en sangre periférica de los pacientes incluidos en el estudio.

Palabras clave: INFERTILIDAD; ABERRACIONES CROMOSÓMICAS; ALTERACIÓN CROMOSÓMICA.

Descriptor: INFERTILIDAD; ABERRACIONES CROMOSÓMICAS; TRASTORNOS DE LOS CROMOSOMAS.

ABSTRACT

Background: infertility is a clinical problem with a significant social medical impact on the health of the couple. It is considered that 36 % of the genetic causes of infertility are caused by chromosomal aberrations.

Objective: to describe the results of the cytogenetic study in peripheral blood of patients with infertility and other fertility defects, diagnosed and genetically counseled in Las Tunas, from January 2014 to August 2016.

Methods: an observational, descriptive and retrospective research of the cytogenetic studies performed in the peripheral blood to study infertility was carried out in the province and during the period herein mentioned. The following variables were assessed: positivity of the cytogenetic study, patient sex,

Citar como: Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Silva González GK, Romero Portelles L, Díaz Plá I. Aberraciones cromosómicas como causa de infertilidad: diagnóstico y asesoramiento genético en Las Tunas. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2017; 42(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1045>.



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

chromosomal alteration according to sexual phenotype, and the manifestations of infertility or fertility defects as criteria for the indication of the study.

Results: 86 patients were studied. 5 patients presented chromosomal alterations, with a prevalence of the male sex with 4 patients for 10,5 %. The numerical chromosomal aberrations predominated over the structural ones, presenting the Klinefelter syndrome. Chromosomal markers related to chromosome 9 and 16, respectively, were detected in two patients. The highest number of indications corresponded to the clinical criterion of infertility, with 47 patients for 54,6 %, being insufficient the number of patients studied with other criteria.

Conclusions: the results of the peripheral blood cytogenetic study of the patients included in the research were described.

Key words: INFERTILITY; CHROMOSOMAL ABERRATIONS; CHROMOSOMAL ALTERATION.

Descriptors: INFERTILITY; CHROMOSOME ABERRATIONS; CHROMOSOME DISORDERS.

INTRODUCCIÓN

La población mundial ha estado mostrando una tendencia creciente hacia el envejecimiento, dado por muchas causas, por lo que varias comunidades de científicos han centrado la atención en la misma. Dentro de las estrategias de los países se encuentra dar prioridad a la atención de los trastornos de la fertilidad. En Cuba, no ajeno a este problema global, se han dedicado esfuerzos al establecimiento de consultas de fertilidad en todo el territorio nacional.

La infertilidad es un problema clínico desconcertante, con un importante impacto médico social en la salud de la pareja, que requiere una investigación extensa antes de poder encontrar la causa, para posteriormente elegir la técnica reproductiva más adecuada de ser necesario. En el 30 % de los casos la anomalía se encuentra en el varón; en el 45 % en la mujer; en el 20 % la alteración se ubica en ambos miembros de la pareja y, en el 5 %, es imposible encontrar la causa. (1)

Las estimaciones de su incidencia no son muy precisas y varían según la región geográfica, en el mundo occidental se reporta que afecta al menos el 10 % de la población en edad reproductiva, (2) otros autores reportan aproximadamente que entre el 10 al 15 % de las parejas experimentan algún trastorno de la fertilidad durante su vida fértil y se estima que afecta aproximadamente de 60 a 80 millones de parejas en el mundo, y esta cifra va en aumento. (3, 4)

Varias afecciones genéticas han sido relacionadas a los trastornos de la fertilidad, entre ella las enfermedades monogénicas por afectación de un gen con una herencia mendeliana y las alteraciones cromosómicas, (5) estas últimas han sido demostradas en diversas investigaciones, que son más frecuentes en la pareja infértil que en la población general. (3)

En la actualidad, a pesar de los avances en el diagnóstico molecular, el cariotipo en sangre periférica es la primera línea de estudio para detectar problemas cromosómicos en la pareja y

personas infértiles, que pudieran afectar el embarazo o su posible trasmisión a la descendencia. (6)

En la consulta multidisciplinaria, establecida en el territorio para la atención de la infertilidad, la genética clínica y diagnóstica juega un papel relevante, tanto en el diagnóstico de infertilidad, o fallo de la fertilidad de causa genética, como en la prestación de un asesoramiento genético a las parejas o individuo, portadores de estos trastornos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de los estudios citogenéticos realizados en sangre periférica para el estudio de infertilidad, tomados de pacientes de Las Tunas en el periodo 2014 a 2016. Los pacientes procedían de la consulta de infertilidad, una vez descartadas las causas ginecobstétricas, endocrinas e inmunológicas, entre otras.

Se trabajó con el registro de datos del departamento de genética provincial y se analizaron las siguientes variables: positividad del estudio citogenético, sexo del paciente, alteración cromosómica según fenotipo sexual y las manifestaciones de infertilidad o fallos de fertilidad (abortos, molas, óbitos fetales, malformaciones fetales, infertilidad, azoospermia, amenorrea primaria), como criterio de indicación del estudio. Los datos fueron procesados según la estadística descriptiva y se presentan en números enteros y porcentuales.

RESULTADOS

La distribución del número de pacientes según su sexo, por año de estudio y positividad de se refleja en la **tabla 1**. Se estudiaron un total de 86 pacientes y se observó sólo un ligero predominio en el número de las féminas, que no llega a ser representativo, en el sexo femenino se encontró una positividad de un 2,0 % con un caso positivo, mientras se reportaron 4 positivos en 38 masculinos, para un 10,5 %. La positividad general resultó en un 5,8 %.

TABLA 1. Distribución de pacientes según sexo, por años estudiados y positividad del cariotipo

	2014	2015	2016	Total	Positividad	%
Femeninos	17	16	15	48	1	2
Masculinos	13	13	12	38	4	10,5
Total	30	29	27	86	5	5,8

En el estudio presentado se detectó predominio de aberraciones numéricas a las estructurales, en una proporción de 4:1 (**tabla 2**). La fórmula cromosómica que tuvo recurrencia fue el 47XXY (incluyendo un mosaicismo).

La **tabla 3** muestra el análisis de los criterios de indicación de los pacientes que fueron presentados en este estudio, predominando la infertilidad como criterio de indicación con 47 casos, para un 54,6 %.

TABLA 2. Aberraciones cromosómicas en pacientes con estudio de infertilidad, según fenotipo sexual

Cariotipo	No	%
Fenotipo masculino, n=38		
47XXY	1	2,6
46XY/47XXY	1	2,6
46,XY,t(2;16)	1	2,6
46,XX	1	2,6
Fenotipo femenino, n=48		
45,X/46 XX ,i X	1	2

TABLA 3. Criterios de indicación de los pacientes estudiados por infertilidad o fallos de fertilidad

Criterios de indicación	2014	2015	2016	Total	%
Amenorrea primaria	2	1	-	3	3,4
Abortos recurrentes	6	3	9	18	20,9
Infertilidad	19	14	14	47	54,6
Azoospermia	1	2	1	4	4,6
Defectos congénitos fetales	2	8	2	12	13,9
Hipoplasia genital	-	-	1	1	1,1
Óbitos fetales	-	1	-	1	1,1
Total	30	29	27	86	100

DISCUSIÓN

Factores genéticos desempeñan un importante papel en la reproducción humana. Las mutaciones que involucran largos segmentos de ADN, que pueden ser visualizadas a través del microscopio de luz, toman el nombre de aberraciones cromosómicas. Se considera que el 36 % de las causas genéticas de infertilidad son ocasionadas por problemas de tipo cromosómico. Dentro de estas se destacan tanto las anomalías numéricas, estructurales, así como las variantes citogenéticas. (7, 8)

Cuando estas alteraciones cromosómicas coexisten en las células germinales, pueden transmitirse a los gametos y a la descendencia; pueden llevar además a un arresto en la gametogénesis o al desarrollo de

gametos con alteraciones cromosómicas no balanceadas, es decir, afecta al genoma por exceso o por defecto del complemento cromosómico característico del genoma humano. (3)

Es por esas razones que el estudio del cariotipo ha quedado incluido en el protocolo de diagnóstico de las pacientes o parejas infértiles. Los resultados de este trabajo reflejan que en la provincia en los años estudiados se observó un ligero predominio en el número de las féminas estudiadas, que no llega a ser representativo, dado que en la mayoría de los casos, como parte del estudio de infertilidad, se estudian los dos miembros de la pareja.

Al analizar la positividad del estudio citogenético según el sexo del paciente y a pesar de no ser

representativas las diferencias entre estos, se encontró en el sexo femenino una positividad de un 2 % con un caso positivo, mientras se reportaron 4 positivos en 38 masculinos, para un 10,5 %. Estos resultados no coinciden con lo reportado por Pimentel y colaboradores, en un estudio más amplio realizado en Camagüey, donde se encontró predominio del sexo femenino. (3)

Los autores de esta investigación consideran que una posible causa del predominio masculino está en que muchas de estas aberraciones pasan fenotípicamente inadvertidas y asintomáticas en este sexo, hasta la aparición de los problemas de infertilidad, mucho más que las aberraciones cromosómicas de las mujeres, que por su sexo muestran más preocupaciones por la salud y han acudido previamente a servicios médicos por mínimas manifestaciones.

Aún así, se considera que es insuficiente el número de pacientes que llegan a estas interconsultas y reciben el beneficio de este estudio especializado de gran valor para el diagnóstico y la asesoría genética de estos casos, no siendo concluyente los resultados observados; se requiere de una muestra de estudio mayor.

Al analizar los tipos de alteraciones del cariotipo encontrado, se detectó predominio de aberraciones numéricas a las estructurales. Esto coincide con otras investigaciones en la literatura revisada. (3, 5, 9)

Anomalías cromosómicas numéricas, como la monosomía y la trisomía de los cromosomas sexuales, pueden asociarse a un fenotipo normal. Los hallazgos fenotípicos son limitados, y algunas anomalías de los cromosomas sexuales sólo pueden diagnosticarse por la ausencia de inicio normal de la pubertad, el reconocimiento de un desarrollo sexual secundario anómalo o la evaluación por infertilidad o pérdidas fetales. (9)

Ante una presunta aneuploidía cromosómica debe realizarse un análisis citogenético, evaluando un número adecuado de células, con el fin de descartar la posibilidad de un mosaicismo de escasa frecuencia, que significa la presencia en un individuo o tejido de, al menos, dos líneas celulares que difieren en su cariotipo, derivando ambas en un cigoto único. (10)

De mantenerse una alta sospecha de un trastorno de los cromosomas sexuales, y el análisis de los linfocitos en sangre periférica sea normal, deberá considerarse la evaluación de un segundo tejido, como los fibroblastos cutáneos. El estudio con FISH de un frotis bucal puede detectar un mosaicismo sin necesidad de recurrir a la biopsia invasiva y al cultivo de tejido.

La genética es de gran valor no sólo como diagnóstico, sino también en el asesoramiento genético, por ejemplo, se diagnosticó un caso que, al

ser un mosaicismo del síndrome de Turner (45,X/46 XX ,i X), cursó sin síntomas aparentes hasta el momento de desear la procreación. En algunos de estos casos se llega a observar una ovulación espontánea y se logra el embarazo. La posibilidad de fertilidad la sugiere el inicio espontáneo de la menstruación o valores normales de gonadotropinas antes de iniciar el tratamiento reproductivo cíclico. Algunos datos sugieren mayor probabilidad de malformaciones en la descendencia de estas pacientes. El consejo genético se orienta al mayor riesgo de sufrir abortos, menopausia precoz y se les ofrece un diagnóstico prenatal. (11)

En cuanto al síndrome de Klinefelter, lo padecen aproximadamente la tercera parte de los hombres con una producción espermática baja o ausente. Éste puede presentarse en mosaicismo, siendo asintomático hasta que aparecen los problemas de infertilidad. En este estudio se detecta un paciente con el síndrome y otro en forma de mosaicismo (47XXY, 46XY/47XXY). Para este síndrome no se dispone de tratamiento viable alguno para la infertilidad, un número reducido de pacientes han tenido hijos mediante técnicas de reproducción asistida (aspiración testicular, seguida de fecundación *in vitro* e inyección intracitoplásmica de esperma [ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*]). (5, 11, 12)

Por otra parte, se calcula que en el 5 % de las parejas con dos ó más pérdidas fetales tempranas uno de los miembros de la pareja tiene una translocación balanceada en alguno de sus cromosomas. Las personas con este tipo de translocaciones son asintomáticas, no presentará ninguna alteración fenotípica, pero la complicación aparecerá durante la gametogénesis; durante el proceso de meiosis, donde se pueden producir gametos con elementos cromosómicos duplicados o deficientes. Un gameto desequilibrado puede ocasionar defectos severos al nacimiento o pérdida reproductiva, los embriones con grandes desbalances cromosómicos serán inevitablemente abortados, este fenómeno puede darse entre un 20 a un 30 %. (5)

Las aberraciones cromosómicas estructurales balanceadas pueden haber surgido de nuevo durante la gametogénesis o haber sido segregados en una generación anterior. En caso de detectarse esta última, se vuelve necesario el estudio citogenético a los familiares de primer grado. De encontrarse en alguno de ellos la misma alteración, se deberá ampliar el estudio en esa línea familiar por motivos de asesoramiento genético.

La translocación observada con fórmula 46,xy,t(2;16) en un paciente masculino estudiado, ha sido responsable de los abortos recurrente de su pareja, en este caso se brinda asesoramiento genético a la pareja con oportunidad de diagnóstico prenatal citogenético, para los intentos de concepción que decidan.

Se diagnosticó una fórmula cromosómica 46 XX en un paciente con fenotipo masculino, casos como estos han sido descritos en la literatura, en estudios de infertilidad masculinas, donde ha sido implicado el gen SRY (implicado en la diferenciación testicular), el cual está presente pero en él se han perdido las regiones funcionales, asociadas con el factor de azoospermia (AZF). Este paciente se mantiene en seguimiento interdisciplinario con participación de Genética y Endocrinología, pendiente de estudios más específicos para definir su diagnóstico. (7)

No mostrado en la **tabla 2**, al no considerarse aberraciones, pero por el interés de este estudio se considera oportuno comentar la existencia en dos pacientes de marcadores cromosómicos (46,xy,9qh++ y 46,XX,16qh+), variantes en morfología o tinción de los cromosomas, denominado polimorfismo o variantes cromosómicas sin traducción fenotípica, con alteraciones de la heterocromatina en el cromosoma 9 y 16, correspondientemente, coincidiendo con los más observados, según la literatura revisada. (14) Autores refieren en su investigación que las variantes en el cromosoma 9 han sido relacionadas en pacientes con antecedentes de infertilidad y pérdidas repetidas de la gestación. (13, 14) No se encontró ninguna referencia a las variantes del 16, ambas variantes y otras que aparezcan serán de interés para el seguimiento de esta investigación.

Dependiendo de las características clínicas y analíticas, algunos pacientes deberán someterse a otros estudios. Pacientes con cariotipo normal pueden presentar anomalías de la meiosis, limitadas a la línea germinal (anomalías en el apareamiento de los cromosomas homólogos, desinapsis, asinapsis). Estas anomalías darán lugar a espermatozoides aneuploides, que en caso de fecundación del oocito serán responsables de la formación de embriones inviables.

En el análisis de los criterios de indicación de los pacientes que fueron presentados en este estudio, se refleja que aún se está dejando por procesar un número significativo de pacientes que tienen una casuística importante en la provincia, como es el caso de los defectos congénitos fetales. (15, 16, 17)

Es reflexivo, además, que siendo una prioridad la consulta de fertilidad, con la existencia de un equipo multidisciplinario formado por especialista ginecologista, endocrino, inmunólogo, genetista y otros profesionales, aún no llegan a ésta todos los pacientes con criterio para la misma, siendo los resultados del diagnóstico citogenético una evidencia de lo planteado. Es consideración de los autores que la atención primaria de salud (APS) del territorio debe trabajar más intencionado las indicaciones para el seguimiento de este tema, de tanta sensibilidad humana y de prioridad estratégica en la política de salud nacional.

Una buena atención del paciente con problema de infertilidad facilita su diagnóstico temprano y la toma oportuna de una conducta terapéutica, llegando muchos de ellos con edades límites para un embarazo sin riesgo.

Opciones, como la fertilización in vitro, consistente en la extracción de un óvulo maduro para fertilizarlo con espermatozoides e implantación de uno o más en el útero durante la fase de cuatro células, tiene alguna utilidad en estos casos. La probabilidad de generar un producto nacido vivo es de 5 a 10 % y, por ende, una gran esperanza para las parejas que desean un nuevo miembro en la familia. Para llegar a esta opción final deben vencerse etapas alternativas terapéuticas, en correspondencia con el diagnóstico realizado.

Desde el departamento provincial de genética médica se ofrece como primera opción el estudio citogenético en sangre periférica, una prueba fiable y económica, que permite descartar la mayor parte de las anomalías cromosómicas presentes en la población infértil.

El estudio citogenético muestra su utilidad como herramienta para el diagnóstico de aberraciones cromosómicas asociadas a trastornos de infertilidad. El paciente infértil que recibe un diagnóstico temprano de trastorno cromosómico tiene oportunidades para una conducta terapéutica, en correspondencia al diagnóstico realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Barret K, Barman S, Boitano S, Brooks H. Ganong Fisiología Médica. Cap 22: Desarrollo y función del aparato reproductor femenino. 24 ed. México: MacGraw Hill Lange; 2013. p. 497-538. Disponible en: <http://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1460>.
2. Polito M, Conti A, Tirolì M, Capece M, Muzzonigro G. Diet and male infertility. Journal of Andrological Sciences [revista en internet]. 2011 [citado 7 de marzo 2017]; 18: 60-63. Disponible en <http://liscuba.sld.cu/index.php?P=AdvancedSearch&Q=Y&FK=infertilidad&RP=10&SR=0&ST=Quick>.
3. Pimentel Benítez HI, Martín Cuesta N, García Borrego A, Gómez Benítez Z, Angulo Cebada E, Iglesias Carnot HE. Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas. AMC [revista en internet]. 2011, Oct [citado 7 de marzo 2017]; 15(5): 791-801. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000500003&lng=es.

4. Santana Pérez F. La infertilidad, una agenda prioritaria de investigación: a priority research agenda. *Rev Cubana Endocrinol [revista en internet]*. 2015, Ago [citado 7 de marzo 2017]; 26(2): 105-107. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532015000200001&lng=es.
5. Espín-Villacrés VH. Evaluación y asesoría genética en la pareja infértil. *Red Latinoamericana de Reproducción Asistida*; 2002. p. 223-232. Disponible en: http://redlara.com/aa_espanhol/database_livros_detalhes2.asp?cadastrid=121.
6. Quesada M, Bello AD, González FP, Cabrera RE. Frecuencia de aberraciones cromosómicas en sujetos con gonosomopatías. Experiencia en 19 años de trabajo. *Rev Cubana Endocrinol [revista en internet]*. 2004 [citado 7 de marzo 2017]; 15(2): 8-16. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532004000200004.
7. Barrios Martínez A, Méndez Rosado LA. Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos. *Rev Cubana Obstet Ginecol [revista en internet]*. 2014, Jun [citado 7 de marzo 2017]; 40(2): 246-257. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2014000200011&lng=es.
8. OMS. Infertility definition and terminology [en línea]; 2013 [citado 7 de marzo 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>.
9. Fernández Borbón H, Valle Rivera T, Fernández Ramos I, Ramírez Pérez N. Caracterización de la infertilidad en el municipio Pinar del Río. *Rev Ciencias Médicas [revista en internet]*. 2013 [citado 7 de marzo 2017]; 17(5): 64-73. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000500007.
10. Díaz-Véliz Jiménez P, Ocaña-Gil M, Sosa-Águila L, Vidal-Hernández B. Diagnóstico prenatal de mosaicismo 45, X/46, XX con presencia del gen SRY. Presentación de un caso. *Medisur [revista en internet]*. 2013 [citado 7 de marzo 2017]; 11(5). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2259>.
11. Falk Rena E. Genética en Endocrinología. En: *Manual de Endocrinología y Metabolismo*. 4ta ed: Lippincot & Wilkins; 2010. Disponible en <http://ovid.es/ovid.com/Pages/book.aspx?isbn=9788496921597&chapter=3&query=citogen%u00e9tica+e+infertilidad&relatedTerms>.
12. Mallok A, Flores-Sánchez RM, Alonso-Rodríguez CÁ, Martínez-Sánchez G. Desbalance redox en la infertilidad masculina. *Rev Cubana Farm [revista en internet]*. 2011, Jun [citado 7 de marzo 2017]; 45(2): 283-296. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-7515201100200013&lng=es.
13. Blanco Pérez I, Mitjans Torres M C, Miñoso Pérez S, Socarrás Gómez A. Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica. *Rev Ciencias Médicas [revista en internet]*. 2013, Dic [citado 7 de marzo 2017]; 17(6): 130-139. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000600013&lng=es.
14. Campanho CL, Heinrich JK, Couto E, Barini R. Fenótipo de subfertilidade, polimorfismos cromossômicos e falhas de concepção. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet [revista en internet]*. 2011, May [citado 7 de marzo 2017]; 33(5). Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032011000500007.
15. Reyes Reyes E, Silva González GK, Ochoa Hidalgo A, Rodríguez Peña Y, Figuera Regueiro A. Resultados de seis años de estudios citogenéticos en líquido amniótico. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en internet]*. 2015 [citado 7 de marzo 2017]; 40(11). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/369>.
16. Muñoz Callol JL, Silva González GK, Rodríguez Peña Y, Carcases Carcases E, Romero Portelles Ld. Incidencia prenatal de los defectos congénitos en Las Tunas. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en internet]*. 2015 [citado 7 de marzo 2017]; 40(5). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/62>.
17. Peña Mancebo O, Reyes Reyes E, Orive Rodríguez NM, Romero Portelles Ld, Figuera Castillo A. Prevención de enfermedades genética en Las Tunas, nonestre de 2015. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [revista en internet]*. 2016 [citado 7 de marzo 2017]; 41(5). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/718>.

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](#), 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.