

Medicent Electrón. 2015 oct.-dic.;19(4)

CENTRO PROVINCIAL DE GENÉTICA MÉDICA
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

Relación del comportamiento reproductivo en la mujer según edad y diagnóstico prenatal citogenético en Placetas

Relation of the reproductive behaviour in women according to age and cytogenetic prenatal diagnosis in Placetas

MSc. Dra. Gisela Noche González¹, Dra. C. Manuela Herrera Martínez², MSc. Dra. María Dolores Noa Machado³, Dra. Patricia Casanova Noche⁴

1. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. *Master* en Asesoramiento Genético. Asistente. Centro Provincial de Genética. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: giselang@capiro.vcl.sld.cu
2. Doctora en Ciencias. Especialista de Segundo Grado en Genética Médica. Profesora Titular e Investigadora Titular. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba Correo electrónico: mauelahm@ucm.vcl.sld.cu
3. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. *Master* en Asesoramiento Genético. Asistente. Centro Provincial de Genética. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: cpgmvc@infomed.sld.cu
4. Residente de segundo año de Fisiología. Universidad de Ciencias Médicas Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: patriciacn@ucm.vcl.sld.cu

RESUMEN

Introducción: la prevalencia del síndrome de Down puede ser reflejo del comportamiento reproductivo por edad materna al parto o del diagnóstico prenatal citogenético.

Objetivo: caracterizar la relación del comportamiento reproductivo de la mujer según edad y el diagnóstico prenatal citogenético en el municipio de Placetas.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo de corte transversal donde se evaluó la edad materna en 1 440 partos en el municipio Placetas entre enero de 2011 y junio de 2013 y los síndromes de Down ocurridos, independiente del destino del producto; se evaluaron, además, parámetros de eficacia de acciones de Genética Comunitaria en el diagnóstico prenatal citogenético por grupos de edad materna (cobertura global y real, proporción de positividad del estudio y prevención). Simultáneamente, se describieron los resultados de los estudios citogenéticos prenatales y posnatales realizados, y se estableció la prevalencia ajustada de aberraciones cromosómicas y síndromes de Down, así como su relación con la natalidad por edad materna.

Resultados: en este período, en Placetas, la natalidad por encima de 35 años fue de 10,8 %, la prevalencia ajustada de síndrome de Down en todas las edades, de 4,17 por mil nacidos vivos. La

proporción de positividad del estudio fue de 5,95 % en edades avanzadas, y se logró la prevención del 100 % en la avanzada edad materna.

Conclusiones: existió una cobertura satisfactoria con el diagnóstico prenatal citogenético a las mujeres que tuvieron una avanzada edad materna y se logró prevenir el 100 % de síndrome Down en este grupo de mujeres.

DeCS: diagnóstico prenatal, análisis citogenético, edad materna, síndrome de down/prevención & control.

ABSTRACT

Introduction: prevalence of Down syndrome can be a result of the reproductive behaviour due to the maternal age at delivery or due to the cytogenetic prenatal diagnosis.

Objective: to characterize the relation of the reproductive behaviour in women according to age and cytogenetic prenatal diagnosis in Placetas municipality.

Methods: a descriptive study of transversal type was carried out in order to evaluate maternal age in 1440 births and the Down syndromes occurred, regardless of the destiny of the product, in Placetas municipality from January, 2011 to June, 2013; there were also evaluated the parameters of effectiveness of actions of the Community Genetics in cytogenetic prenatal diagnosis for maternal age groups (real and global range, proportion of positivity of the study and prevention). At the same time, results of cytogenetic prenatal and postnatal studies were described, and the age-adjusted prevalence of chromosomal abnormalities and Down syndromes was established, as well as, their relationship with maternal age.

Results: natality over 35 years was of 10.8 % in this period in Placetas, and the age-adjusted prevalence of Down syndrome was of 4,17 % for each thousand born alive in all ages. Proportion of positivity of the study was of 5,95 % at advanced ages, and the prevention of the 100 % of women at advanced maternal age was achieved.

Conclusions: there was a satisfactory range with the prenatal cytogenetic diagnosis in women who had an advanced maternal age and the prevention of the 100 % of Down syndrome was also achieved in this group of women.

DeCS: prenatal diagnosis, cytogenetic analysis, maternal age, down syndrome/prevention & control.

INTRODUCCIÓN

Los defectos cromosómicos son una importante causa de enfermedad y mortalidad. Las cromosomopatías se encuentran entre las principales causas de la pérdida gestacional en alrededor del 50 % de los abortos espontáneos del primer trimestre.¹ Las alteraciones cromosómicas son cambios que afectan el número y la estructura de uno o más cromosomas; estos pueden ser heredados, a partir de inversiones o translocaciones cromosómicas balanceadas que están presentes en alguno de los padres; pueden ser de novo, producto de una nueva mutación en células germinales o en el período poscigótico, o adquiridos en los casos de leucemia y cáncer.²⁻⁴

Está demostrado que el riesgo de tener un hijo afectado con una cromosomopatía se incrementa con la edad materna avanzada, en especial, después de los 35 años, no solamente en Cuba sino en el mundo, lo que propicia la realización de programas preventivos de salud.⁵ Además, los médicos han reconocido la necesidad de determinar los riesgos genéticos y ambientales que amenazan cada gestación y la necesidad de conocer los servicios de diagnóstico prenatal disponibles.⁶

La genética comunitaria es la interfase entre la genética básica y clínica, y la medicina comunitaria. Este concepto integra estrategias para la detección y prevención del riesgo genético a nivel

poblacional desde el nivel de atención primaria de salud, que es a su vez el punto inicial de contacto entre la población y los servicios de salud.⁷

La introducción de servicios de genética clínica en la comunidad, el asesoramiento genético preconcepcional, pre- y posnatal, la educación en genética a los profesionales de la salud y a la población en general, la monitorización de la presencia de enfermedades genéticas y comunes en la población cubana, son los principales objetivos de trabajo y desafíos en el desarrollo de la Genética Comunitaria en Cuba, que entre sus prioridades incluye la atención integrada y el seguimiento riguroso al riesgo reproductivo, y la edad materna extrema constituye un grupo importante de esta condición, que exige un control sistemático, tanto preconcepcional como desde la etapa prenatal.^{8,9}

Estudios realizados en los últimos años en Cuba, han coincidido en informar que existe un aumento significativo de mujeres que quedan embarazadas con 37 años o más, aspecto que tiene igual comportamiento en los países desarrollados; teniendo en cuenta esta situación, las políticas de salud están encaminadas a ofrecer una atención gratuita y con accesibilidad para realizarse estudios de diagnóstico prenatal citogenético, a toda la población con esta categoría de riesgo.¹⁰

La única variable epidemiológica consistentemente asociada a las cromosomopatías, y en particular al síndrome de Down (SD), es la edad materna avanzada. Las características de la natalidad por edad materna ejercen, por tanto, una influencia importante en la prevalencia del síndrome de Down, la cual sufre modificaciones en relación con la existencia o no de programas de diagnóstico prenatal y su estabilidad; por ello, la aparición de esta enfermedad genética en nacidos vivos es la resultante de la interacción dinámica entre estos dos factores.¹¹

La tendencia al incremento de la edad materna al momento del parto en el municipio de Placetas en los últimos años, y sus consecuencias sobre la prevalencia del síndrome de Down y el diagnóstico prenatal citogenético (DPC), motivó a las autoras a realizar este estudio para caracterizar la relación del comportamiento reproductivo en la mujer según edad y DPC en este municipio.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, en cual se analizaron los 1 440 partos ocurridos en el municipio de Placetas entre enero 2011 y junio 2013, por edad materna, y las edades de las madres de todos los productos con síndrome de Down ocurridos independiente del destino del producto; se evaluaron, además, parámetros de eficacia de las acciones de genética comunitaria en el DPC por grupos de edad materna (cobertura global y real, proporción de positividad del estudio (PPE) y prevención); simultáneamente, se describen los resultados de los estudios citogenéticos pre- y posnatales realizados en el municipio, y se estableció la prevalencia ajustada de aberraciones cromosómicas y síndrome de Down, así como su relación con las características de la natalidad por edad materna. Los datos se obtuvieron de los libros de parto del servicio de Ginecobstetricia del Hospital General de Placetas y los libros de Registro lineal del Servicio Municipal de Genética Comunitaria. Se utilizó el análisis de distribución de frecuencia mediante el cálculo de porcentajes y se realizó, además, el de las tasas. Los resultados se muestran en tablas de estadísticas descriptivas.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se describe que, durante el período estudiado, en el municipio de Placetas se produjeron 1 440 partos y, de ellos, 173 ocurrieron en mujeres en edades extremas: 18 en adolescentes menores de 15 años y el resto (155) en edades avanzadas por encima de los 35 años; en este último grupo, predominaron las edades de 35, 36, 40 y mayores de 41 años. Además, el mayor número de mujeres con edades extremas al parto (92) pertenecían al área de

salud Sur del municipio de Placetas, lo cual está relacionado con que esta área es la de mayor población. Del total de 18 menores de 15 años, solo cuatro tenían 14 años o menos.

Tabla 1. Comportamiento de los nacimientos por intervalos de edad materna por años. Grupos modales de edad materna.

Años	-15	16-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	+45	Totales	Moda x edad simple
2011	5	73	209*	166	75	58	14	2	602	21
2012	8	69	189*	179	70	38	14	3	570	21
2013	5	23	93*	75	46	13	11	2	268	24
Total	18	165	491*	420	191	109	39	7	1440	22

Fuente: Registros de nacimientos hospitalarios.

El porcentaje de natalidad en mujeres mayores de 35 años en ese período fue de 10,8 % (Tabla 2), y en los 155 partos que tuvieron lugar en este grupo de edad se produjo el nacimiento de dos niños con síndrome de Down, para una tasa de 12,9 por 1 000 partos en mujeres con edad superior a los 35 años.

Tabla 2. Natalidad en mujeres de más de 35 años por años y prevalencia ajustada de síndrome de Down en dichas edades.

Años	S. Down	S. Down en más de 35	No. de partos en más de 35	Tasa SD en mas de 35*	No. de partos	% Natalidad en más de 35
2011	3	1	74	13,5	602	12,3
2012	0	0	55	0,0	570	9,6
2013	3	1	26	38,5	268	9,7
Total	6	2	155	12,9	1440	10,8

* (tasa por 1 000 partos en mujeres mayores de 35 años).

Fuente: Libros de Registros de nacimientos. Hospital de Placetas.

La Tabla 3 refleja la eficacia y la eficiencia global del DPC para el síndrome de Down, pues del total de mujeres con edades extremas por encima de los 37 años que llegaron al parto en este periodo, a 96 de ellas se les ofreció el estudio prenatal citogenético, que se realizó a 84 mujeres, para una cobertura del 87,5 % del Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético. Hubo 12 estudios de DPC ofrecidos que no se realizaron por las siguientes causas: cinco mujeres se negaron al estudio por creencias religiosas, tres por temor al procedimiento, y a cuatro gestantes que tenían criterio, no se les realizó el estudio en el 2012 por carecer de los reactivos necesarios en el laboratorio. Existieron tres complicaciones, presumiblemente asociadas al estudio: en un caso se produjo el aborto espontáneo en horas posteriores al procedimiento, y en dos gestantes ocurrió posteriormente la muerte fetal. No se ofreció el DPC a 66 gestantes con AEM; de ellas, 52 por tener edad de 35 o 36 años, 14 mujeres cumplieron 37 años con posterioridad a la concepción (y se ofrece solo a las mayores de 37 años); además, a 14 adolescentes de 15 años de edad, a pesar de tener una edad extrema, no se les ofreció el estudio; esto solo se hizo en las de 14 años o menos, y solo lo aceptó una, cuyo resultado fue negativo. En esta tabla también se muestra la

proporción de positividad del estudio, que fue del 5,95 %; se logró prevenir el síndrome de Down al 100 % de las mujeres que se realizaron el procedimiento.

Tabla 3. Eficacia y eficiencia global del diagnóstico prenatal citogenético para el síndrome de Down.

Años	2011	2012	2013	Total
Parámetros	%	%	%	%
PPE	3/37 = 8,1	1/28 = 3,6	1/19 = 5,3	5/84 = 5,95
Prevención todas edades	66,6	-	33,3	50,0
Prevención AEM	100,0	-	100,0	100,0
Pérdidas tempranas	1	0	0	1
Pérdidas tardías	1	1	0	2
Pérdidas totales	2	1	0	3
DPC realizados	37/39	28/36	19/21	84/96
Cobertura real (%)	94,9	77,7	90,5	87,5
DPC no indicado	36	24	6	66

Fuente: Registro perinatal de síndrome de Down y registros de nacimientos hospitalarios.

PPE (proporción de positividad del estudio)

DPC (diagnóstico prenatal citogenético)

AEM (avanzada edad materna)

La Tabla 4 muestra la prevalencia total de aberraciones cromosómicas y del síndrome de Down: en siete de los estudios citogenéticos prenatales, los resultados fueron positivos (en cuatro de ellos se diagnosticaron otras aberraciones cromosómicas, como: una trisomía 18, dos síndromes de Klinefelter y una con inversión del cromosoma X, y en tres, se diagnosticó síndrome de Down por trisomía libre 21; pero al sumar a estos los síndromes de Down diagnosticados con posterioridad al nacimiento en este periodo, hijos de tres madres con edades entre 20 y 34 años, hacen un total de seis síndromes de Down, para una tasa de prevalencia ajustada para esta cromosomopatía de 4,17 (Gráfico). El grupo etario donde existió mayor prevalencia para cromosomopatías en este estudio correspondió al de las mujeres mayores de 45 años (con una prevalencia total para el síndrome de Down de 25,6 x 1000 e igual tasa para las otras aberraciones cromosómicas). No se muestran las edades menores de 19 años en el estudio, pues no se encontró en este grupo ningún tipo de aberración cromosómica.

Tabla 4. Prevalencia ajustada de aberraciones cromosómicas y síndrome de Down por grupo, edad materna y por años.

Grupos de edades	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	+45	Total	Tasa Período
Aberraciones cromosómicas								
2011	0	1	1	1	1	2	6	9,97
2013	1	1	1	1	0	0	4	14,9
Total AC Período	1	2	2	2	1	2	10	6,9
Tasa AC por mil x grupo de edad	2,04	4,76	10,5	18,3	25,6	285,7	6,9	
Total SD Período	1	2	1	1	1	0	6	4,17
2011	0	1	1	0	1	0	3	
2012	1	1	0	0	0	0	2	
2013	0	0	0	1	0	0	1	
Tasa SD por mil x grupo de edad	2,04	4,76	5,24	9,01	25,6	0,0	4,17	

Fuente: Registro perinatal de síndrome de Down y registros de nacimientos hospitalarios
 AC: Aberraciones cromosómicas SD: Síndrome de Down.

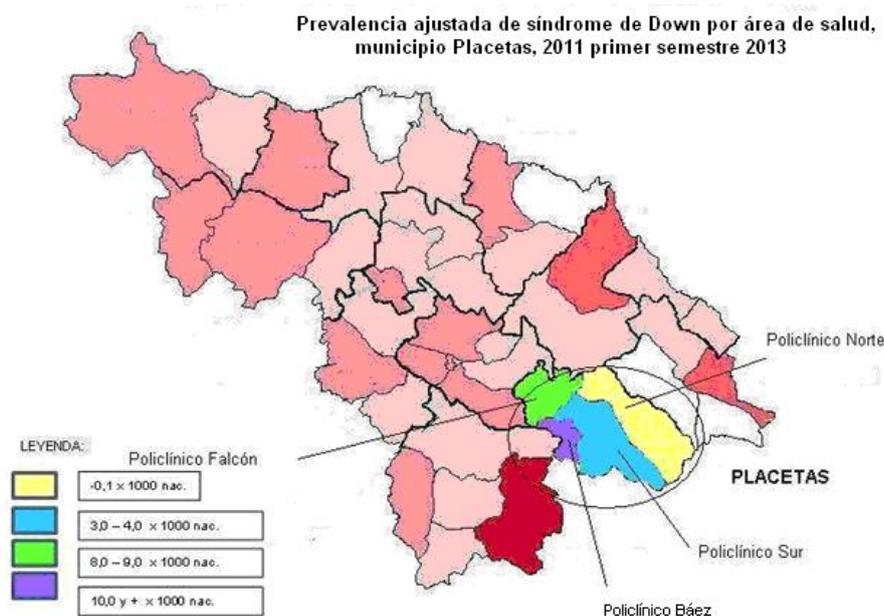


Gráfico. Tasa de prevalencia ajustada de síndrome de Down en Placetas por áreas de salud.

El Gráfico también describe que en este estudio realizado en Placetas, en este período, la tasa de prevalencia ajustada más alta de síndrome de Down (para todas las edades maternas) correspondió al área del Policlínico de Báez de este municipio (14,2); es decir, en 141 nacimientos que tuvieron lugar en esta área, dos nacieron con síndrome de Down; en el resto de las áreas, esta

prevalencia quedó como se refleja a continuación: Policlínico Sur (3/759 = 3,95), Policlínico Norte (0/417 = 0), Policlínico de Falcón (1/112= 8,93).

DISCUSIÓN

En el estudio realizado, se observa una tendencia al incremento de la edad materna al parto, comportamiento que se corresponde con los resultados de la literatura consultada,^{1,4,6} y, al relacionarlo con un estudio similar realizado en la provincia de Villa Clara por Herrera Martínez, durante los años 1985-2000, se observa que la natalidad de este grupo etario en este municipio se incrementa considerablemente y en el momento actual llega a ser de un 10,8 %, en relación con un 4,9 % en el período anterior.¹¹

Según estudios realizados en diferentes países, la edad materna –como factor de riesgo para ofrecer la posibilidad de DPC– se sitúa en los 35 años y más; sin embargo, en Cuba y en la provincia de Villa Clara, hasta el año 2005 era de 38 años y más, y a partir del 2006 se comienza a ofrecer con 37 años y más.¹² No obstante, en los últimos años se han ido introduciendo en el mundo –y nuestro país las lleva a cabo– técnicas no invasivas que permiten realizar la búsqueda de marcadores fonográficos y bioquímicos, cuya presencia hace sospechar, desde el primer trimestre, la posibilidad de que un feto pueda estar afectado por una aneuploidia cromosómica; a estos se suman otros más factibles de detectar ya en el segundo trimestre que, además de no ser invasivos, abarcan a toda la población que llega al embarazo independientemente de su edad, dentro de las cuales quedan incluidas las que tienen una edad de 35 y 36 años, a las que en nuestro medio no se les ofrece DPC.¹³⁻¹⁵

En el estudio realizado en el municipio de Placetas, la cobertura real que se alcanzó mediante él fue muy positiva, lo que a su vez determinó que se lograra la prevención total para el síndrome de Down en el grupo de mujeres que se realizaron el procedimiento; este comportamiento es muy exitoso, al compararlo con el obtenido en un estudio similar realizado en la provincia en años anteriores, pues en los años 1985 al 2000 solo se logró prevenir el síndrome de Down en el 44 % de las mujeres que recibieron el DPC en este municipio.¹¹

Fue muy pequeño el número de mujeres a las que se les ofreció la posibilidad de realizar el estudio y no la aceptaron, así como la aparición de pérdidas fetales con posterioridad al procedimiento, pues solo se informaron en tres casos; estos datos coinciden con los resultados de otras investigaciones, y las causas descritas concuerdan con lo informado en otros trabajos publicados en estudios similares, por Hernández Tigrero y González García.^{9,10}

La prevalencia ajustada para el síndrome de Down en este estudio tiene un comportamiento superior con relación al de Herrera Martínez, en Villa Clara, en años anteriores; en el momento actual, esta tasa, en el municipio de Placetas, se eleva a 4,17 x 1000 nacimientos con relación a la tasa de 0,75 x 1000 nacimientos en el período anterior.¹¹

Con los resultados obtenidos en esta investigación, se evidencia que el registro sistemático de la edad materna al parto permite disponer de información epidemiológica para proyectar la prevalencia del síndrome de Down y los recursos necesarios para el DPC, así como disponer de las características de la natalidad por edad materna; la prevalencia del síndrome de Down por edades resultó de gran utilidad para poder comprender los actuales movimientos demográficos y la tendencia de la prevalencia de cromosomopatías; a su vez, exige proyectarse para realizar estudios del comportamiento de la edad materna al parto y su repercusión sobre la prevalencia de cromosomopatías en todos los municipios de Villa Clara y compararlo con el comportamiento de la provincia en el período previo estudiado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quiñones Maza OL, Quintana Aguilar J, Méndez Rosado LA, Barrios Mesa A, Suárez Mayedo U, García M, *et al.* Frecuencias de reordenamientos cromosómicos estructurales acorde a las indicaciones para estudios citogenéticos prenatales y postnatales. Rev Cubana Genét Comunit. [internet]. 2010 [citado 20 jul. 2013];4(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc060310.pdf>
2. Méndez Rosado LA, Nodarse Rodríguez A, Morales Rodríguez E, Barrios Martínez A, Soriano Torres M, Castelvi López A. Diagnóstico prenatal citogenético mediante la hibridación *in situ* con fluorescencia. Rev Cubana Obstet Ginecol [internet]. 2012 [citado 15 jul. 2013]; 38(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v38n1/gin01112.pdf>
3. Qi Q, Zhou X, Jiang Y, Hao N, Zhou J, Zhang L. A rare de novo duplication of chromosome 21q22.12→q22.3 with other concomitant deletion and duplication of small fragments in 21q associated with Down syndrome: Prenatal diagnosis, molecular cytogenetic characterization. Mol Cytogenet. [internet]. 2013 Mar. 6 [citado 24 jul. 2013];6:[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3599797/>
4. Betancourt Gamboa K, Ramírez Milán O, Arrieta García R, Guerra Menéndez J, Muñoz Rodríguez M. Aspectos epidemiológicos asociados a alteraciones del desarrollo en embarazadas añosos. Arch Méd Camagüey [internet]. 2010 [citado 15 jul. 2013];14(2):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v14n2/amc150210.pdf>
5. López Rodríguez Y. Embarazo en la adolescencia y su repercusión biopsicosocial sobre el organismo de la madre y de su futuro hijo. Rev Cubana Enferm [internet]. 2011 [citado 15 jul. 2013];27(4):[aprox. 14 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/enf/v27n4/enf11411.pdf>
6. Valls Hernández M, Safora Enríquez O, Rodríguez Izquierdo A, López Rivas J. Comportamiento del embarazo en mujeres mayores de 40 años. Rev Cubana Obstet Ginecol [internet]. 2009 ene.-mar. [citado 15 jul. 2013];35(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v35n1/gin02109.pdf>
7. Marcheco Teruel B. La genética en la Salud Pública: el desafío del acceso de todos a los beneficios. Rev Cubana Genét Comunit [internet]. 2007 [citado 27 abr. 2012];1(1):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v1n1/gcoed107.pdf>
8. Pérez Martín MM, Falcón Fonte Y, Licourt Otero D, Cabrera Rodríguez N, Cruz Miranda A. Indicadores de efectividad del asesoramiento genético. Rev Cienc Méd Pinar del Río [internet]. 2012 mayo-jun. [citado 22 feb. 2013];16(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942012000300005&script=sci_arttext
9. Hernández Triguero Y, Suárez Crespo M, Rivera Esquivel MC, Rivera Esquivel VC. La genética comunitaria en los programas de diagnóstico prenatal. Rev Cienc Méd Pinar del Río [internet]. 2013 mayo-jun. [citado 15 jul. 2013];17(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000300009&lng=es
10. González García R, Maza Blanes MÁ, Oliva López Y, Menéndez García R. Programa de diagnóstico prenatal citogenético mediante la amniocentesis en Minas de Matahambre. Rev Cienc Méd Pinar del Río [internet]. 2013 mayo-jun. [citado 15 jul. 2013];17(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000300008&lng=es
11. Herrera Martínez M. Genética y epidemiología del Síndrome de Down en Villa Clara [tesis]. Santa Clara: Universidad de Ciencias Médicas; 2005.
12. Algora Hernández AE, García Sosa JM, de la Torre Santos ME. Análisis costo-beneficio del programa de diagnóstico prenatal citogenético en Villa Clara (2004-2008). Medicent Electrón [internet]. 2011 [citado 15 jul. 2013];15(4): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/viewFile/354/437>
13. Papageorgiou EA, Patsalis PC. Non-invasive prenatal diagnosis of aneuploidies: new technologies and clinical applications Genome Med [internet]. 2012 May 28 [citado 24 jul. 2013];4(5):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3506912/>

14. W. Liao GJ, Allen Chan KC, Jiang P, Sun H, Leung TY, K. Chiu RW, *et al.* Noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 21 by allelic ratio analysis using targeted massively parallel sequencing of maternal plasma DNA. PLoS One [internet]. 2012 May 29 [citado 23 jul. 2013];7(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3362548/>
15. 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. Arch Méd Camagüey [internet]. 2012 mayo-jun. [citado 15 jul. 2013];16(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000300007&lng=es

Recibido: 12 de noviembre de 2014

Aprobado: 17 de enero de 2015

MSc. Dra. Gisela Noche González. Especialista de Segundo Grado en Medicina General Integral. *Master en Asesoramiento Genético.* Asistente. Centro Provincial de Genética. Santa Clara, Villa Clara. Cuba. Correo electrónico: giselang@capiro.vcl.sld.cu