



## ARTÍCULO ORIGINAL

### Estudios citogenéticos en pacientes con fallas reproductivas. Pinar del Río, 2015-2020

Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. Pinar del Río, 2015-2020

Irenia Blanco Pérez<sup>1</sup> , Sahily Miñoso Pérez<sup>1</sup> , María del Carmen Mitjans Torres<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 6 de julio de 2021

**Aceptado:** 3 de agosto de 2021

**Publicado:** 6 de octubre de 2021

**Citar como:** Blanco Pérez I, Miñoso Pérez S, Mitjans Torres MC. Estudios citogenéticos en pacientes con fallas reproductivas. Pinar del Río. 2015-2020. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(5): e5200. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5200>

#### RESUMEN

**Introducción:** el estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica es una herramienta muy utilizada para el diagnóstico de diferentes cromosopatías de origen genético en pacientes con fallas reproductivas.

**Objetivo:** describir los resultados del diagnóstico citogenético postnatal realizado a los pacientes con fallas reproductivas.

**Métodos:** se efectuó un estudio descriptivo, retrospectivo en la provincia de Pinar del Río de enero del año 2015 hasta diciembre del 2020, a partir de los resultados del diagnóstico cromosómico en sangre periférica en pacientes que fueron remitidos al centro provincial de genética médica por fallas reproductivas, los cuales se clasificaron en tres grupos de acuerdo con el criterio de indicación.

**Resultados:** en el período analizado, se diagnosticaron 12 casos con anomalías cromosómicas, de los cuales el 58,3 % correspondieron a aneuploidías cromosómicas numéricas, el 25 % a mosaicos cromosómicos y el 17 % con aberraciones cromosómicas estructurales. Resaltar que el 9 % de los casos diagnosticados presentaban variantes polimórficas, sobre todo del cromosoma 9. El aborto espontáneo fue el motivo de indicación más frecuente para el estudio citogenético.

**Conclusiones:** es relevante la importancia del estudio citogenético en sangre periférica a las personas con fallas reproductivas, con el fin de establecer un diagnóstico certero, oportuno y brindar en el asesoramiento genético los elementos etiológicos para las opciones reproductivas futuras de estas parejas.

**Palabras clave:** Cariotipo; Infertilidad; Abortos Espontáneos; Aberraciones Cromosómicas; Paciente.

## ABSTRACT

**Introduction:** cytogenetic study in peripheral blood lymphocytes is a widely used tool for the diagnosis of different chromosomal pathologies of genetic origin in patients with reproductive failure.

**Objective:** to describe the results of postnatal cytogenetic diagnosis in patients with reproductive failure.

**Methods:** a descriptive, retrospective study was carried out in Pinar del Río province from January 2015 to December 2020, based on the results of chromosomal diagnosis in peripheral blood in patients who were referred to the provincial center of medical genetics for reproductive failures, which were classified into 3 groups according to the indication criteria.

**Results:** in the analyzed period, 12 cases with chromosomal anomalies were diagnosed, where 58,3 % corresponded to numerical chromosomal aneuploidies, 25 % to chromosomal mosaics and 17 % to structural chromosomal aberrations. It should be pointed out that 9 % of the diagnosed cases presented polymorphic variants, especially of chromosome-9. Spontaneous abortion was the most frequent reason for indication for cytogenetic study.

**Conclusions:** the importance of cytogenetic study in peripheral blood is relevant in people with reproductive failure, in order to establish an accurate and timely diagnosis and to provide genetic counseling with etiological elements for the future reproductive options of these couples.

**Keywords:** Karyotype; Fertility; Abortion, Spontaneous; Chromosome Aberrations; Patient.

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, en el mundo existen, aproximadamente ochenta millones de parejas con problemas de fertilidad o de concepción, es decir unas 15 de cada cien parejas no logran llevar a cabo un embarazo a término.<sup>(1)</sup>

En Cuba se estima que un 20 % de las parejas en edad reproductiva (más de 290 mil) presentan problemas de este tipo. El estudio de los trastornos o fallas reproductivas representa para la ciencia médica un reto y constituye un importante motivo de estudio de la genética médica.<sup>(2)</sup>

Existen diferentes factores como causa de las mismas, que pueden ser genéticos, uterinos, endocrinos, infecciosos e incluso ambientales, aunque en algunos casos no se encontrará una causa.<sup>(3,4,5,6)</sup>

En la actualidad son numerosos los trabajos publicados acerca del papel que representan las anomalías cromosómicas como causas de infertilidad y de pérdidas de embarazos, que incluyen óbito fetal y abortos espontáneos; estos últimos son alrededor del 50 al 60 %.<sup>(3,6)</sup>

Las alteraciones cromosómicas constituyen la causa más frecuente de pérdida gestacional tanto en abortos esporádicos como en recurrentes. Entre el 15 y 20 % de los embarazos terminan en aborto espontáneo, principalmente durante las 13 primeras semanas; este porcentaje incrementa con la edad materna, ya que entre los 20 a 30 años es de 9 a 17 %; mientras que a los 45 años es de 80 %.<sup>(7,8,9)</sup>

Diversos investigadores coinciden en que las parejas que presentan abortos espontáneos recurrentes, niños previos con malformaciones múltiples y/o muertes fetales, tienen una alta frecuencia de reordenamientos cromosómicos.<sup>(8)</sup>

En la actualidad, a pesar de contar con herramientas diagnósticas moleculares, el cariotipo en sangre periférica es la primera línea de estudio para el diagnóstico de diferentes cromosomopatías de origen genético sobre todo en pacientes con fallas reproductivas.<sup>(7,10)</sup>

El propósito del presente estudio es describir los resultados del diagnóstico citogenético postnatal realizado a los pacientes con fallas reproductivas en la provincia de Pinar del Río.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo entre los meses de enero del 2015 y diciembre del 2020, a partir de los resultados del diagnóstico cromosómico en sangre periférica de 367 pacientes que fueron remitidos al laboratorio de citogenética del centro provincial de genética médica de Pinar del Río por fallas reproductivas, los cuales se clasificaron en tres grupos de acuerdo con el criterio de indicación:

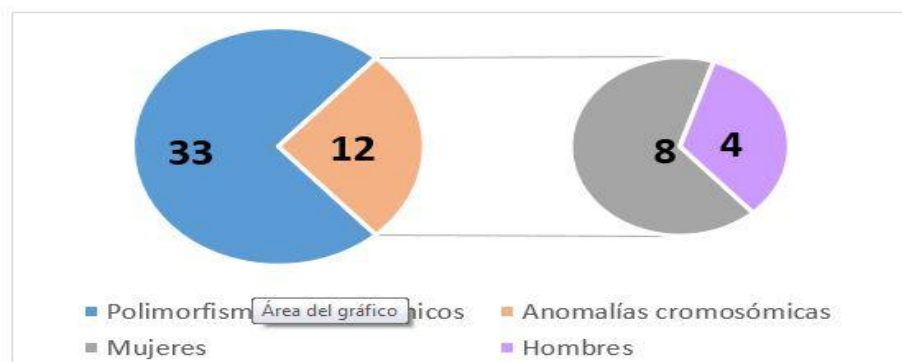
- tres abortos espontáneos consecutivos o cinco alternos.
- Feto con defectos congénitos.
- Infertilidad.

El estudio citogenético convencional se realizó en linfocitos de sangre periférica; para el mismo se tomaron 5 ml de sangre a cada paciente, en jeringuillas previamente heparinizadas. Se cultivó en medio Quantum PBL y suero del paciente. Se incubaron durante 72 horas a 37 °C. Media hora antes de procesarlos, se detuvieron las divisiones celulares con demecolcine (90ul) para obtener las células en metafase. Se realizó un tratamiento hipotónico con cloruro de potasio por 30 min a 37 °C, se realizó bandeo cromosómico con bandas G.

Para el diagnóstico microscópico de los casos se contaron entre 8 y 20 metafases por pacientes con una resolución de 350-450 bandas. Se utilizó la técnica molecular de *FISH* (Hibridación in situ fluorescente) en un caso con un cromosoma marcador para detectar el origen del mismo. Se siguieron las reglas de la nomenclatura internacional ISCN 2016. Se solicitó previamente el consentimiento informado para la realización de estos estudios.

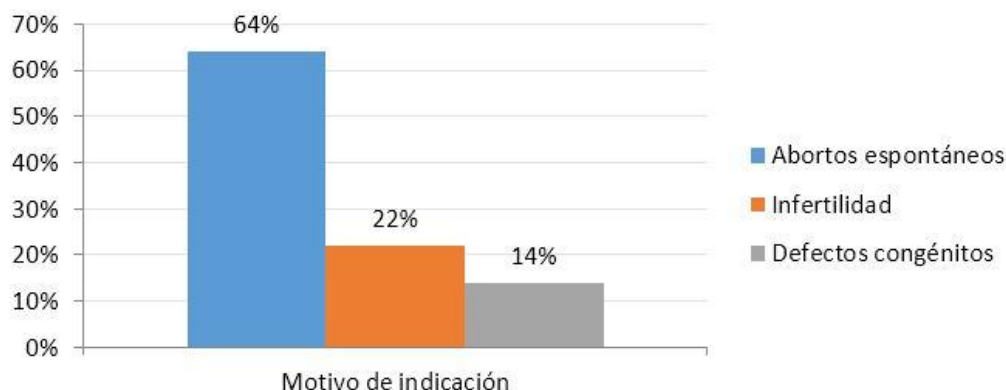
## RESULTADOS

De los casos remitidos a los cuales se les realizó estudio citogenético en sangre periférica, el 58 % fueron mujeres y el 42 % hombres y solo fueron parejas el 37 %. Se confirmó la presencia de anomalías cromosómicas en 12 casos para un 3,3 % de positividad, de estos ocho fueron cariotipos femeninos y cuatro cariotipos masculinos y se diagnosticaron un total de 33 casos (9 %) con polimorfismos cromosómicos. (Gráf. 1)



**Gráf. 1** Hallazgos cromosómicos encontrados en pacientes con fallas reproductivas. Pinar del Río de enero 2015 hasta diciembre del 2020.

Predominó como motivo de indicación los abortos espontáneos con el 64 % de los casos, seguido del motivo infertilidad con 22 % y feto con defectos congénitos con un 14 %. (Gráf.2)



**Gráf. 2** Motivos de indicación en pacientes con fallas reproductivas

Se diagnosticaron 33 polimorfismos cromosómicos, considerados variantes normales los cuales prevalecieron más en el sexo femenino (67 %) con respecto al sexo masculino (33,3 %). El cromosoma 9 fue el más involucrado con un 73 % con dos variables: la primera la inversión pericéntrica del cromosoma 9 en 14 pacientes, siendo más frecuente en mujeres que en hombres y la segunda 9qh+ que se presentó en 10 pacientes. Se encontraron otras variantes en la zona de heterocromatina de los cromosomas 1, 16y Y.

De las aberraciones cromosómicas encontradas, las numéricas fueron las más frecuentes (58 %), seguidas de los mosaicos cromosómicos (25 %) y por último las anomalías estructurales (17%). (Tabla 1)

En el grupo de las aberraciones numéricas se diagnosticó un caso con un cromosoma marcador (47, XX + Mar (invdup15q), y seis casos con alteraciones de los cromosomas sexuales, tres casos con el síndrome de Turner (45, X) y tres con síndrome de Klinefelter (47, XXY).

En cuanto a los mosaicismos cromosómicos se diagnosticaron tres casos, de ellos dos involucran los cromosomas sexuales y un caso que involucra un cromosoma marcador.

En el grupo de las aberraciones estructurales, se diagnosticó un caso con una translocación balanceada que involucra los cromosomas acrocéntricos 14 y 15 y un caso con una deleción del brazo largo del cromosoma X.

**Tabla 1.** Alteraciones cromosómicas detectadas en pacientes con fallas reproductivas

Aneuploidías	No. de pacientes	%
47,XXY	3	25
45,X	3	25
47,XX+mar	1	8,33
Anomalías estructurales		
45,XX, t(14;15)(q10;q10)	1	8,33
46,X,del(X)(q11-qter)	1	8,33
Mosaicismos cromosómicos		
47,XX+mar / 46,XX	1	8,33
47,XXX / 45,X	1	8,33
45,X / 46,XY,Yq-	1	8,33
Total	12	100

Fuente: registro de sangre periférica del laboratorio de citogenética.

## DISCUSIÓN

En este estudio cabe destacar la alta prevalencia de polimorfismos cromosómicos, considerados variantes normales según los protocolos de diagnósticos establecidos en Cuba, sobre todo del cromosoma 9. Sin embargo, otros autores sugieren un probable factor implicado en las fallas reproductivas, principalmente en pacientes con antecedentes de infertilidad y pérdida repetida de la gestación, lo que puede estar dado porque los grandes bloques de heterocromatina (ADN no codificante) pueden desestabilizar el emparejamiento de los cromosomas y causar una detención meiótica, que desencadena las fallas reproductivas antes mencionadas.<sup>(11,12,13)</sup>

El cromosoma 9 presenta la mayor cantidad de variaciones morfológicas entre los cromosomas humanos. Dentro de estas se incluyen: 9qh+ (heterocromatina aumentada en el brazo largo) y la inversión pericéntrica, inv (9) (p11 q13) (se refiere a que la heterocromatina se ubica en el brazo corto del 9), entre otros.<sup>(13,14,15)</sup>

Estos resultados indican que en la población estudiada prevalece más la inversión pericéntrica del cromosoma 9, con predominio más en el sexo femenino, estas variantes son actualmente consideradas normales; sin embargo, su estudio en poblaciones con fallas reproductivas ha sido discutido y controversial.

La mayor parte de las alteraciones cromosómicas sucede en parejas con cromosomas sanos y se originan como eventos nuevos, casi siempre durante la gametogénesis. Se estima que del 18 al 19 % de los ovocitos y del 3 al 4 % de los espermatozoides son aneuploidías, por lo que no es sorprendente que una de cada 13 concepciones tenga alteraciones cromosómicas con implicaciones médicas, económicas y sociales.<sup>(16)</sup>

En cuanto a las aberraciones cromosómicas, las numéricas fueron las de mayor prevalencia, se diagnosticaron tres casos con síndrome de Klinefelter, tres casos con síndrome de Turner, aneuploidías que se producen por fallas en la segregación cromosómica durante la meiosis, ambos con manifestaciones clínicas propias de la condición genética que poseen y que afectan la esfera reproductiva y un caso de un cromosoma marcador proveniente del cromosoma 15(inv dup) diagnosticado por citogenética molecular mediante la técnica *FISH* (hibridación in situ fluorescente) en el laboratorio de citogenética del centro nacional de genética médica.<sup>(17)</sup>

Varios reportes muestran que cuando una inv dup (15) está presente puede intervenir en el proceso de meiosis durante la gametogénesis.<sup>(17,18)</sup>

En el caso de las anomalías estructurales cabe destacar que son reordenamientos cromosómicos que se producen como consecuencias de rupturas o la unión incorrecta de segmentos cromosómicos que alteran la morfología del mismo, estas pueden ser balanceadas donde el complemento cromosómico está completo, es decir no ha sufrido pérdidas ni ganancias de material genético, aunque su distribución no sea la normal, por lo que suelen ser inocuos, con la excepción de aquellos casos, muy pocos frecuentes, en los que los puntos de rupturas dañan importantes genes funcionales.

Sin embargo, el ser portadores de reordenamientos balanceados como la translocación diagnosticada en el estudio, entraña el riesgo de producir gametos desequilibrados y como consecuencia, el embrión o embarazo resultante, heredarán este desequilibrio. O sea, conduce a la pérdida de embarazos tempranos o al nacimiento de un niño con múltiples anomalías cromosómicas. También pueden ser no balanceadas, donde se afecta al genoma por exceso o por defecto del complemento cromosómico, como es el caso de la delección terminal del cromosoma X, diagnosticada en el estudio. Es por esto que el motivo de consulta más frecuente de los individuos portadores de estos reordenamientos suele ser el de "trastornos reproductivos".<sup>(18,19)</sup>

Un mosaicismo es una alteración genética que implica la coexistencia en un individuo o en un tejido de dos o más poblaciones celulares con diferentes constituciones cromosómicas, derivadas del mismo cigoto, los más frecuentes implican anomalías numéricas que se producen como consecuencia de una no disyunción, una pérdida anafásica postcigótica o un fenómeno de rescate de trisomía en un cigoto afectado. Sus repercusiones clínicas son muy variables y dependen del tipo de alteración genética, la frecuencia de las líneas mutantes y los tejidos implicados.<sup>(20)</sup>

En el estudio se detectaron tres casos, dos que involucran a los cromosomas sexuales y un caso que involucra un cromosoma marcador (cualquier cromosoma pequeño que aparece extra a la línea celular diploide normal, y en el cual su origen y composición no puede ser definido por la citogenética convencional).

La prevalencia de aberraciones cromosómicas detectadas en pacientes femeninas fue superior a la encontrada en los pacientes masculinos, datos muy similares a lo reportado en la literatura y que pueden estar dados porque el problema de la fertilidad desde el punto de vista social preocupa y repercute más en la mujer que en el hombre.

Es conocido a nivel mundial que las mujeres acuden al médico con mayor frecuencia que los hombres debido a que suelen ser más precavidas y afanadas en el cuidado de la salud, tienen más capacidad para solicitar ayuda y sobre todo son las que toman la decisión inicial de acudir a una consulta especializada. Históricamente a la mujer se le ha designado como inseparable el hecho de la maternidad y la familia, y esto pudiera estar relacionado con los resultados obtenidos donde los pacientes con fallas reproductivas que acudieron a realizarse el estudio citogenético fueron mujeres.

Se concluye que a pesar del avance de la biología molecular y de la citogenética molecular, la citogenética clásica es una valiosa herramienta para el diagnóstico de alteraciones cromosómicas, incluidos los polimorfismos cromosómicos en pacientes con fallas reproductivas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de autoría

**IBP:** se encargó de la conceptualización, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

**SMP:** se encargó de la conceptualización, investigación, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

**MCMT:** participó en la conceptualización, investigación, redacción - borrador original.

### Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

### Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: [www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5200](http://www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5200)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres Pérez M, Ortiz Labrada YM, Pérez Rodríguez M, Torres Pérez M. Principales causas de infertilidad en parejas atendidas en consulta municipal, Policlínico Guillermo Tejas Silva de Las Tunas. RevEugEsp [Internet].2021 [citado 21/03/2021]; 15(1): [aprox. 13 p.]. Disponible en:[http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2661-67422021000100030](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422021000100030).
2. Reyes Tapanes Md, Díaz Ojeda JL, Domínguez Blanco AR. Infertilidad en las parejas cubanas: de la prevención a la reproducción asistida. Prog [Internet].2020 [citado 21/05/2021]; 3(2): [aprox.14 p.]. Disponible en: <http://www.revprogaleño.sld.cu/index.php/progaleño>.
3. Vendrell X. La genética reproductiva. Pensamiento [Internet]. 2017 [citado 19/11/2020]; 73(276): [aprox. 14 p.]. Disponible en:<https://revistas.comillas.edu/index.php/pensamiento/article/view/7998/7739>.
4. Mora Alferez P, Paredes D, Rodríguez O, Quispe E, Chavesta F, de Zighelboim EK, et al. Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. Rev peru. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2016 [citado 19/11/2020]; 62(2): [aprox. 11 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2304-51322016000200002](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200002)

5. Okutman O, Rhouma MB, Benkhalifa M, Muller J, Viville S. Genetic evaluation of patients with non-syndromic male infertility. J Assist Reprod Genet [Internet]. 2018[citado 19/11/2020]; 35(11): [aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240550/>
6. Ávila Darcia S, Gutiérrez Gómez J. Aborto Recurrente Med Leg. Costa Rica [Internet]. 2017 [citado 19/11/2020]; 34(1): [aprox. 11 p.]. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1409-00152017000100226&lng=en&nrm=iso&tlng=es](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152017000100226&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
7. Esparza García E, Cárdenas Conejo A, Huicochea Montiel JC, AráujoSolís MA. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. Rev MexPediatr[Internet]. 2017 [citado 19/11/2020]; 84(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediatr/sp-2017/sp171g.pdf>
8. Pimentel BenítezHI, Martín CuestaN, García Borrego A, Gómez Benítez Z, Angulo Cebada E, Iglesias Carnot HE. Trastornos de la fertilidad y aberraciones cromosómicas asociadas. AMC [Internet]. 2011 [citado 19/11/2020]; 15(5): [aprox. 11p.].Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552011000500003](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000500003)
9. Méndez Rosado LA, Galarza Brito JE. Acerca de ciertas variantes estructurales del genoma humano. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2017 [citado 19/11/2020]; 11(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/41/65>.
10. Díaz-Véliz Jiménez PA, Vidal Hernández B,González Santana I. Diagnóstico prenatalcitogenético y ultrasonográfico de síndrome dePatau. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2016 [citado 21/05/2021]; 14(5): [aprox. 6 p.]. Disponible en:[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2016000500016&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000500016&lng=es).
11. Perdomo Arrién JC, Luna Ceballos EJ, Castro López M. Factores del riesgo reproductivo preconcepcional en varones con trastornos de la fertilidad. revgencom [Internet]. 2018 [citado 19/11/2020]; 12(1): [aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://www.revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/16>.
12. Corominas A, Laiseca J, Serale C, Matilla Mendez L, Castañon A, Cruz C, Refort JP, Pérez MS, Benasayag S. El polimorfismo 9ph o inv (9) tendría un rol significativo en pacientes con problemas reproductivos. Revista Bioanálisis [Internet]. 2020 [citado 21/03/2021]: [aprox. 8 p.]. Disponible en:<http://www.revistabioanalisis.com/images/flippingbook/Rev%20102n/Nota%202.pdf>.
13. Pal AK, Ambulkar PS, Waghmare JE, Wankhede V, Shende MR, Tarnekar AM. Chromosomal Aberrations in Couples with Pregnancy Loss: A Retrospective Study. J HumReprodSci [Internet]. 2018 [citado 19/11/2020]; 11(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc6262666#free-full-text>.
14. Rivas Álpizar E, Otero Pérez I, Rojas Quintana P, Reyes Pérez A. Polimorfismo del cromosoma 9. Presentación de dos casos. Medisur [Internet]. 2017 [citado 19/11/2020]; 15(5): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ms/v15n5/ms17515.pdf>.
15. Díaz-Véliz Jiménez Pedro Alí, Vidal Hernández Belkis, González Santana Iliana, Portero Cabrera Doris, Sosa Águila Leydi María. Diagnóstico prenatal de atresia duodenal en feto con Síndrome Down. A propósito de un caso. Medisur [Internet]. 2020 Abr [citado 21/05/2021]; 18(2): 272-278. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2020000200272](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000200272)



16. 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. RevElect Dr. Zoilo E. MarinelloVidaurreta [Internet]. 2017[citado 19/11/2020]; 42(2): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/1045/pdf\\_388](http://www.revzoilomarinellosldcu/index.php/zmv/article/view/1045/pdf_388).
17. Méndez Rosado LA, Molina Gamboa O, Miñoso Pérez S, Blanco Pérez I, Barrios Martínez A, de la Torres Santos ME. Caracterización de tres pacientes con marcador cromosómico supernumerario derivados de una inv dup (15). ResearchGate [Internet]. 2020 [citado 19/11/2020]:[aprox. 13 p.]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/343510394>.
18. Potapova T, Gorbsky GJ. The Consequences of Chromosome Segregation Errors in Mitosis and Meiosis. Biology [Internet]. 2017 [citado 19/11/2020]; 6(1): [aprox. 33 p.]. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC5372005&blobtype=pdf0>.
19. Díaz-Véliz Jiménez Pedro, Vidal Hernández Belkis, Pérez Alicia, Velázquez Martínez Teresa. Detección de translocaciones cromosómicas mediante diagnóstico citogenético. Cienfuegos, 2006-2016. Medisur [Internet]. 2018 Feb [citado 21/05/2021]; 16(1): 29-34. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000100006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100006&lng=es).
20. Espinosa Reyes Tania M., Valdés Gómez Wendy, Pérez López Henry. Mosaicismo sexual. Rev Cubana Endocrinol [Internet] .2019 Dic [citado 21/05/2021]; 30(3): e176. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532019000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532019000300007&lng=es).