



---

Reporte Original

**Variedades de cultivo de líquido amniótico para el diagnóstico *in vitro* de poliploidías**

Amniotic fluid culture varieties for poliploidy *in vitro* diagnosis

Tania Díaz González<sup>1\*</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-3166>

Llanetsy Llanes Mesa<sup>1</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6948-4603>

Héctor Pimentel Benítez<sup>1</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2389-4273>

<sup>1</sup>Centro Provincial de Genética de Camagüey, Camagüey, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [dgtania.cmw@infomed.sld.cu](mailto:dgtania.cmw@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

**Fundamento:** El cultivo celular permite el análisis directo de las células vivas mediante un microscopio. El estudio de las células contenidas en el líquido amniótico, mediante técnicas de cultivo, detecta anomalías en número y morfología de los cromosomas, que pueden relacionarse con enfermedades genéticas.

**Objetivo:** Caracterizar las variedades de cultivo de líquido amniótico para el diagnóstico *in vitro* de poliploidías.

**Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo transversal, en el Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey, en el periodo de noviembre de 2016 a abril de 2018. La población de estudio estuvo constituida por 1571 muestras útiles de líquido amniótico obtenidas por amniocentesis, en gestantes en el segundo trimestre, evaluadas en consulta multidisciplinaria con criterios clínicos de estudios cromosómicos según lo establecido en el diagnóstico prenatal citogenético, previo consentimiento informado. Se utilizaron 20 mL de líquido amniótico para la siembra de células fetales, y se aplicaron tres variantes de cultivo abierto (directo, centrifugado y expandido). Se determinó el complemento cromosómico en cada variedad.

**Resultados:** Predominó el complemento cromosómico normal. Las tetraploidías prevalecieron en el cultivo expandido. El índice mitótico fue similar en las tres variedades de cultivo y el cultivo directo tuvo el más bajo índice de poliploidías.

**Conclusiones:** El cariotipo normal fue predominante. Las tetraploidías fueron las alteraciones más frecuentes y prevalecieron en el cultivo expandido. En el cultivo directo se presentó el más bajo índice de errores inducidos *in vitro*.

**DeCS:** LÍQUIDO AMNIÓTICO/citología; CULTIVO DE SANGRE; POLIPLOIDÍA; TETRAPLOIDÍA.

**Palabras clave:** Cultivo celular; cultivo de sangre; líquido amniótico y citología; poliploidías; tetraploidía.

## ABSTRACT

**Background:** Cell culture allows direct analysis of live cells under a microscope. The cell study contained in amniotic fluid, by culture techniques, detects abnormalities in chromosome number and morphology, which can be related to genetic diseases.

**Objective:** To describe amniotic fluid culture strains for the *in vitro* diagnosis of polyploidy.

**Methodology:** A cross-sectional descriptive study was conducted at the Camagüey Provincial Center of Medical Genetics, from November 2016 to April 2018. The study population consisted of 1571 useful amniotic fluid samples obtained by amniocentesis, in pregnant women in the second trimester, evaluated by multidisciplinary discussion with clinical criteria for chromosomal studies as established in the cytogenetic prenatal diagnosis, prior informed consent. 20 mL of amniotic fluid were used for fetal cell seeding, and three open culture strains (direct, centrifuged and expanded) were applied. Chromosomal complement was determined in each variety.

**Results:** Normal chromosome complement was predominant. Tetraploidy prevailed in the expanded culture. The mitotic index was similar in the three culture strains and the direct culture had the lowest polyploidy index.

**Conclusions:** Normal karyotype was predominant. Tetraploidy were the most frequent modifications and prevailed in the expanded culture. Direct culture had the lowest rate of the *in vitro* induced errors.

**MeSH:** AMNIOTIC FLUID/cytology; BLOOD CULTURE; POLYPLOIDY; TETRAPLOIDY.

**Keywords:** Cell culture; blood culture; amniotic fluid and cytology; polyploidy; tetraploidy.

## INTRODUCCIÓN

Las células vivas pueden mantenerse y estudiarse fuera del cuerpo, lo que tiene gran utilidad para el estudio del efecto aislado de las moléculas sobre un tipo de célula o tejido. El cultivo celular permite el análisis directo del comportamiento de las células vivas mediante un microscopio, así como también de diversos procesos que no se pueden llevar a cabo en un animal vivo y que sí se pueden efectuar *in vitro*.

El cultivo de tejidos se considera como una mezcla de ciencia y arte. Hay áreas de investigación dependientes de las técnicas de cultivo celular como son: virología, investigación del cáncer, inmunología, ingeniería de proteínas, estudios de interacción y así como para detectar anomalías de la estructura cromosómica que pueden tener consecuencias clínicas o reproductivas y relacionarse con enfermedades genéticas.<sup>(1)</sup>

El diagnóstico cromosómico fetal mediante cultivo de las células fetales descamadas del líquido amniótico es el método más utilizado en el diagnóstico prenatal citogenético (DPC) y es un componente indispensable de los programas preventivos en genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud (OMS), además constituye la principal modalidad en Cuba para realizar los estudios cromosómicos prenatales.<sup>(2)</sup> Su objetivo es establecer de forma precoz la existencia de una anomalía cromosómica fetal. Las anomalías cromosómicas constituyen la causa principal de enfermedad genética, que genera una gran proporción de pérdidas reproductivas, malformaciones congénitas y retraso mental.<sup>(3,4)</sup>

El análisis de las poliploidías está bien establecido en el cultivo de sangre periférica. Sin embargo, se reportan frecuencias variables de células poliploides en cultivo de líquido amniótico; estas pueden ser muy particulares para cada tipo de célula de este fluido. Debido a las condiciones artificiales del cultivo donde deben desarrollarse las células del líquido amniótico, en ocasiones se producen errores en los mecanismos de control de la mitosis, que ocasionan fenómenos de cambios en el complemento cromosómico, y no reflejan el cariotipo real del feto.<sup>(3)</sup>

La etapa prenatal es el momento ideal para el diagnóstico de las cromosomopatías a través del cultivo celular, sin embargo, no se especifica la frecuencia de aparición de alteraciones numéricas en cada variedad del mismo.

En la actualidad se acepta que los cultivos celulares inducen errores en la mitosis, por lo que esta investigación pretende caracterizar las variedades de cultivo de líquido amniótico para el diagnóstico *in vitro* de poliploidías.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo transversal. La población objeto de estudio fueron 1571 muestras útiles de líquido amniótico que se obtuvieron por amniocentesis de las gestantes evaluadas en la consulta multidisciplinaria del Servicio Provincial de Genética Médica con criterios clínicos de estudios cromosómicos, según los criterios establecidos para el diagnóstico prenatal citogenético y que consintieron en la realización de la misma.

Se utilizaron 20 mL de líquido amniótico en la siembra de células, según técnicas de cultivos establecidas por el Centro de Genética Nacional con el medio de cultivo *amniomax*. En todos los casos se realizaron las tinciones cromosómicas de rutina y técnicas de bandeo cromosómico, se analizaron de 10 a 15 metafases de los diferentes frascos de cultivos para identificar el complemento cromosómico.

Se calcularon los siguientes índices:

Índice mitótico (IM): Mide la actividad proliferativa celular directamente en la sección histológica elegida. Se refiere específicamente al número de células que se expresa como una fracción del total. Se mide como número de mitosis por el número de campos que el investigador decida (10 campos). Las metafases se contabilizaron en 2000 células sucesivas por 10 campos; se evaluó con la siguiente fórmula: <sup>(4)</sup>

$$IM = \frac{\text{Número de metafases}}{2000 \text{ células}} * 100 \text{ en las muestras de líquido amniótico}$$

Índice de poliploidías (IP): Mide la aparición de poliploidías directamente en la sección histológica elegida. Se refiere al número de células poliploides ( $\neq 2n$ ) expresado como una fracción del total de células con complejo cromosómico normal ( $=2n$ ). Se evaluó con la siguiente fórmula: <sup>(5)</sup>

$$IP = \frac{\text{Número de células } (\neq 2n)}{\text{Total de células con complejo cromosómico normal } (=2n)} * 100$$

Los datos se procesaron con el paquete estadístico *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) versión 21.0 para *Windows*, se utilizaron medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas, los resultados se presentaron en tablas y gráficos estadísticos.

## RESULTADOS

La tabla 1 muestra que en el periodo analizado se estudiaron 1571 pacientes con riesgo prenatal de cromosopatías, de las cuales con cariotipo normal fueron 1478 (95 %), mientras que solo 93 pacientes (5.9 %), tuvieron alguna alteración citogenética del número de cromosomas.

**Tabla 1.** Identificación del complemento cromosómico en los estudios citogenéticos prenatales.

Complemento cromosómico	Años							
	2016		2017		2018		Total	
	n.º	%	n.º	%	n.º	%	n.º	%
Cariotipo normal	276	93.5	603	96.2	599	96.1	1478	95
Alteraciones numéricas	19	6.4	48	7.3	26	3.8	93	5.9
<b>Total</b>	<b>295</b>	<b>100</b>	<b>651</b>	<b>100</b>	<b>623</b>	<b>100</b>	<b>1571</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Registro Provincial de Estudios Citogenéticos.

Las células con cariotipo normal aparecieron con una frecuencia relativa del 97.70 %, mientras que solo se observaron 433 células poliploides en el cultivo directo que representan menos del 3 % de la muestra, de ellas las tetraploides se observaron en todos los frascos, (2.28 %), mientras que células triploides solo hubo 2 (0.01 %) en los frascos de cultivo 1 y 2. (Tabla 2)

**Tabla 2.** Características del complejo cromosómico según frascos de cultivo en la variedad de cultivo directo.

Complemento cromosómico	Cultivo directo							
	Frasco n.º 1		Frasco n.º 2		Frasco n.º 3		Total	
	n.º	%	n.º	%	n.º	%	n.º	%
Cariotipo normal	6162	97.32	5868	97.68	6399	98.05	18429	97.70
Células triploides	1	0.01	1	0.01	0	0	2	0.01
Células tetraploides	166	2.62	138	2.29	127	1.94	431	2.28
<b>Total</b>	<b>6329</b>	<b>100</b>	<b>6007</b>	<b>100</b>	<b>6526</b>	<b>100</b>	<b>18862</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Registro Provincial de Estudios Citogenéticos.

El 95.84 % de las células tenía un cariotipo normal mientras que las células poliploides estuvieron confinadas a menos del 5 %, las triploidías con solo el 0.10 % y las tetraploidías con 4.04 %. Estas alteraciones numéricas del complemento cromosómico aparecieron en todos los frascos de cultivo. (Tabla 3)

**Tabla 3.** Características del complejo cromosómico según frascos de cultivo en la variedad de cultivo expandido.

Complemento cromosómico	Cultivo expandido							
	Frasco n.º 1		Frasco n.º 2		Frasco n.º 3		Total	
	n.º	%	n.º	%	n.º	%	n.º	%
Cariotipo normal	5709	94.75	5978	96.60	6182	96.12	17869	95.84
Células triploides	8	0.13	7	0.11	5	0.07	20	0.10
Células tetraploides	308	5.11	203	3.28	244	3.79	755	4.04
<b>Total</b>	<b>6025</b>	<b>100</b>	<b>6188</b>	<b>100</b>	<b>6431</b>	<b>100</b>	<b>18644</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Registro Provincial de Estudios Citogenéticos.

En el estudio del cultivo centrifugado, que se muestra en la tabla 4, las células tetraploides fueron las más frecuentes de las poliploidías (2.96 %) y aparecen en todos los frascos de cultivos, solo se observaron células triploides en el frasco 1 que representaron el 0.03 % del mismo. Los complementos cromosómicos con cariotipo normal fueron los más frecuentes y aportó el 97.27 % de la muestra.

**Tabla 4.** Características del complejo cromosómico según frascos de cultivo en la variedad de cultivo centrifugado.

Complemento cromosómico	Cultivo centrifugado							
	Frasco 1		Frasco 2		Frasco3		Total	
	n.º	%	n.º	%	n.º	%	n.º	%
Cariotipo normal	5835	96.12	6016	97.04	6903	97.7	18804	97.27
Células triploides	2	0.03	0	0	0	0	2	0.01
Células tetraploides	233	3.83	183	2.95	158	2.23	574	2.96
<b>Total</b>	<b>6070</b>	<b>100</b>	<b>6199</b>	<b>100</b>	<b>7061</b>	<b>100</b>	<b>19330</b>	<b>100</b>

**Fuente:** Registro Provincial de Estudios Citogenéticos.

La tabla 5 muestra que en todos los cultivos prevaleció el cariotipo normal siendo la variante expandida la de menor frecuencia (32.4 %) y con menos figuras mitóticas (32.8 %). El mayor índice mitótico fue 9.6 en el cultivo centrifugado y en la totalidad de las muestras de 9.3. En cuanto al índice de poliploidías en el cultivo directo fue de 2.3, mientras que en la variedad de cultivo expandido este índice alcanzó casi el doble (4.3). Al analizar este indicador de forma general el índice de poliploidías no sobrepasó un 3.2.

**Tabla 5.** Análisis citogenético según variedad de cultivo aplicada.

Técnica de cultivos	Análisis citogenético								
	Total de células		Metafasas		Cariotipo normal		Índice mitótico	Poliploidías	Índice poliploidías
	n.º	%	n.º	%	n.º	%			
Directo	299161	32.7	18862	33.1	18429	33.4	9.4	433	2.3
Centrifugado	304702	33.3	19330	34.0	18804	34.1	9.6	576	3.0
Expandido	310423	33.9	18644	32.8	17869	32.4	9.3	775	4.3
<b>Total</b>	<b>914286</b>	<b>100</b>	<b>56836</b>	<b>100</b>	<b>55102</b>	<b>100</b>	<b>9.3</b>	<b>1784</b>	<b>3.2</b>

**Fuente:** Registro Provincial de Estudios Citogenéticos.

## DISCUSIÓN

Las cifras encontradas en el presente estudio coinciden con un estudio realizado que reporta una serie de 800 análisis citogenéticos en líquido amniótico por año, en el 93 % de los casos el resultado con cariotipo normal y en el resto (6 %) se encontraron alteraciones numéricas. <sup>(4)</sup> En décadas pasadas se realizaron estudios que arrojaron resultados concluyentes en laboratorios de citogenética de Zaragoza donde las alteraciones numéricas fluctúan en un rango entre 0.10 % al 0.30 % dentro de las alteraciones cromosómicas. <sup>(5)</sup>

Ribate Molina en la Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza también coinciden en que las cromosopatías numéricas tienen prevalencia sobre las estructurales, a pesar de su baja aparición en las poblaciones de estudio. <sup>(5)</sup>

En estudio realizado en el Laboratorio de Citogenética del Centro Provincial de Genética Médica de Camagüey por Pimentel Benítez en un periodo de 20 años, sobre los resultados del diagnóstico prenatal citogenético, a partir de líquido amniótico obtuvo, que el 25.62 % eran aberraciones numéricas. <sup>(6)</sup>

Resultados similares se plantean en el Manual de Citogenética Teórico Práctico del 2015, la aparición de células tetraploides es común en las preparaciones a partir de líquido amniótico. <sup>(7)</sup>

Los resultados de la presente investigación coinciden con el estudio realizado en Costa Rica en el cual 3.97 % de las metafases de los cultivos de líquido amniótico son tetraploides y se pueden encontrar en más de un frasco de cultivo. <sup>(8)</sup>

El estudio realizado en Camagüey, del fenotipo mixoploide, refiere la baja frecuencia de poliploidías en los estudios prenatales y las triploidías son infrecuentes y son incompatibles con la vida del niño si el embarazo llega a su término. <sup>(6)</sup>

A pesar de la coincidencia en los resultados en cuanto a la frecuencia de aparición de las poliploidías no se encontró en la bibliografía examinada algún estudio que tratara este tema según las técnicas de cultivo aplicadas.

Otra investigación, obtiene similares resultados, pero no los relacionan con las variantes de cultivo aplicadas; de 625 cariotipos fetales obtenidos, fueron normales 570 y solo 55 tuvieron alteraciones numéricas. <sup>(8)</sup> Datos similares refiere el manual de Córdoba de 2015 el cual expone que las células tetraploides o triploides son infrecuentes, a pesar de realizarse estudios prenatales citogenéticos en muestras amplias y de varios años. <sup>(7)</sup>

La baja aparición de las triploidías también se reporta por *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* y la Universidad de Zaragoza. <sup>(5,9)</sup>

El reporte realizado por *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* del 2015 y las investigaciones de Gómez-Puente, en la Facultad de medicina y Hospital Universitario, UNAL, coinciden en la aparición de células poliploides en cultivos celulares teniendo mayor frecuencia las triploidías. <sup>(9,10)</sup>

En Camagüey, tienen resultados similares a los obtenidos en esta investigación. Se ha demostrado la baja frecuencia de estas alteraciones, en 2015 Pimentel solo detectó un caso de alteración numérica del complemento cromosómico coincidiendo con el primer caso en Cuba de mixoploide diploide/triploide, diagnosticado en el período prenatal. <sup>(11)</sup>

Todos los estudios consultados coinciden en la frecuencia de aparición de células poliploides, sin embargo, en ninguno se establece relación con los tipos de cultivos utilizados, pero coinciden en que pueden producir alteraciones en cualquier momento de la mitosis o por las condiciones de cultivo.

Esa baja frecuencia de poliploidías no se reporta en México, por la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, en un estudio de 7 años realizado por Gómez-Puente, et al.; en él se muestra que dentro de las alteraciones cromosómicas estructurales la más frecuente fue la presencia de alteraciones numéricas las que correspondieron al 77 % de 249 muestras. <sup>(10)</sup>

En Cuba, el grupo de investigaciones del Centro de Genética Nacional declara que en una serie de estudio en 10676 diagnósticos prenatales citogenéticos analizados existieron bajos porcentos con alteraciones numéricas solo el 0.04 %. <sup>(12)</sup>

Si bien se han incrementado las investigaciones sobre este tema tanto en el ámbito internacional como en Cuba, en la bibliografía revisada se encontraron suficientes estudios sobre diagnóstico de alteraciones cromosómicas relacionados con los tipos de cultivo.

Chen CP, en Taiwan, hace referencia, al fenómeno de la endorreduplicación que puede surgir debido al cultivo en un medio artificial siempre por debajo del 3 % de las células en metafase, pero no al índice de poliploidías que pueden aparecer en los mismos. <sup>(13)</sup>

En América como el de Silva en Colombia, y Garibay en México abordan las características del cultivo celular en el diagnóstico prenatal citogenético, sin embargo, no reflejan los índices de aparición de poliploidías en los cultivos. <sup>(14,15)</sup>

Lo mismo ocurre en investigaciones de Saurat en Francia, que alega la aparición de alteraciones numéricas en los cultivos celulares, pero no los índices de poliploidías. <sup>(16)</sup>

En un estudio citogenético, realizado en la provincia Las Tunas en Cuba, las trisomías fueron las cromosopatías numéricas más frecuentes. <sup>(17)</sup>

Investigaciones en Cuba refieren que algunos cambios en la estructura y en especial el número de los cromosomas detectados durante el análisis citogenético, no están asociados con defectos clínicos, por lo que representan una disyuntiva para el asesor genético principalmente durante la realización de un estudio prenatal. <sup>(11,17)</sup>

En la bibliografía analizada, no se hace referencia a estos índices en los cultivos de células del líquido amniótico solo a la frecuencia de aparición de células poliploides o con cariotipo normal.

Además, es criterio de los autores de esta investigación, que el aumento de la frecuencia de células poliploides en algunos de los tipos de cultivos utilizados se debe a los cambios de los medios de cultivo, asimismo, en la medida que más se mantengan en el tiempo los cultivos *in vitro*, mayores son las posibilidades de poliploidías, ocurriendo también, endoploidías y otros errores de la mitosis.

## **CONCLUSIONES**

El cariotipo normal fue predominante. Las tetraploidías fueron las alteraciones más frecuentes y prevalecieron en el cultivo expandido. En el cultivo directo se presentó el más bajo índice de errores inducidos *in vitro*.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garrote Santana H, Lavaut Sánchez K, Amor Vigil A, Díaz Alonso C, Fernández Martínez L, Ruiz Moleón V, et al. Cinco décadas de la biología molecular y la citogenética aplicadas a la hematología cubana. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2017 [citado 16 Ene 2020];33(1):1-8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v33n1/hih04117.pdf>
2. Carrasco Salas P, Gómez González C, Prior de Castro C, Cuesta Peredo A, Santamaría González M, Granell Escobar R, et al. Estudios genéticos en diagnóstico prenatal. Rev Lab Clin [Internet]. 2019 [citado 16 Ene 2020];12(1):27-37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-del-laboratorio-clinico-282-pdf-S1888400818300850>
3. Alfirevic Z, Navaratnam K, Mujezinovic F. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 22];9(9). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6483702/pdf/CD003252.pdf>
4. Esquivel Vázquez B. Valoración epidemiológica de 10.264 estudios citogenéticos prenatales y contribución de las técnicas de Biopsia Corial y FISH a su diagnóstico [Tesis Internet]. Canarias: Universidad de la Laguna; 2010. [citado 22 Mar 2019]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/21122/cp602.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
5. Ribate Molina MP, Ramos Fuentes FJ. Diagnóstico prenatal [Tesis Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2015. [citado 22 Mar 2019]. Disponible en: [http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/2965/Diagnostico\\_prenatal.pdf;jsessionid=FEA47AA B31C99E18BE2FA4A3061732AF?sequence=1](http://riberdis.cedd.net/bitstream/handle/11181/2965/Diagnostico_prenatal.pdf;jsessionid=FEA47AA B31C99E18BE2FA4A3061732AF?sequence=1)
6. García Salazar AA, Pimentel Benítez H. Resultados del Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey, en el periodo 1986-2015 [Internet]. 2017 [citado 22 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.tecnosaludcmw2017.sld.cu/index.php/socoenf/tecnosalud2017/paper/viewFile/91/54>
7. Aiassa D, Bosch B, Gentile N, Mañas F, Gorla N. Citogenética. Teoría y Práctica. Manual. Córdoba: Cepyd; 2015.
8. Castro Volio I, Sander Mangel K, Vargas Prado M, Sánchez Chaves L, Escalante Lopez G. Diagnóstico prenatal citogenético mediante amniocentesis durante los trimestres II y III de gestación en Costa Rica. Rev biol trop [Internet]. 2001 [citado 22 Mar 2018];49(3-4):1227-36. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S003477442001000300044](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003477442001000300044)
9. Icbdsr. Annual Report 2014 [Internet]. Rome: Icbdsr; 2015. [cited 2018 Mar 22]. Disponible en: [http://www.icbdsr.org/wp-content/annual\\_report/Report2014.pdf](http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf)
10. Gómez-Puente VM, Esmer Sánchez MC, Quezada Espinoza C, Martínez de Villareal LE. Estudio citogenético en líquido amniótico, Experiencia de 7 años en la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, UANL. Medic Univers [Internet]. 2012 [citado 22 Mar 2019];14(54):23-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-pdf-X1665579612234352>

11. Pimentel Benítez HI, Arrieta Garcia R, Lantigua Cruz A, Lechuga Carbo G, Trull Martinez A. Mixoploides humanos: su fenotipo clínico. Experiencia en Cuba y revisión de la literatura. Rev Cubana Genet Comunit [Internet]. 2015 [citado 22 Mar 2018];9(2):30-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2015/cgc152e.pdf>
12. Soriano-Torres M, Morales Rodríguez E, Rojas Betancourt I, Méndez Rosado LA. Variantes de la heterocromatina y la eucromatina en el diagnóstico prenatal citogenético. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2014 [citado 22 Mar 2018];40(1):79-88. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v40n1/gin09114.pdf>
13. Chen CP, Lin CL, Ko TM, Chern SR, Chen YT, Wu PS, et al. Interphase FISH on uncultured amniocytes at repeat amniocentesis for rapid confirmation of low-level mosaicism for tetrasomy 18p. Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]. 2014 [cited 2018 Mar 22];53(1):126-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455914000333?via%3Dihub>
14. Silva Ospina E, Giraldo Ríos A, Bermúdez AJ. Diagnóstico prenatal citogenético: líquido amniótico versus vellosidades coriónicas. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol. [Internet]. 30 de septiembre de 1997 [citado 1 Oct 2021];48(3):169-75. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/1190/1318>
15. Garibay García J. Intercambio de cromátides hermanas inducidos por el tratamiento en pacientes con cáncer de mama [Tesis]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2013 Mar [citado 22 Mar 2017]. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14374/407856.pdf?sequence=1>
16. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, Lipsker D, Lacour JP, et al. Génodermatoses et Dermatologie Malformations. 4 ed. Paris: Masson; 2004.
17. 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. Rev electrón "Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta [Internet]. 2015 [citado 22 Mar 2018];40(11). Disponible en: [http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/369/html\\_109](http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/369/html_109)

### **Conflicto de intereses**

Se declara que no existe conflicto de intereses entre los autores durante la planificación, redacción, revisión y publicación de la investigación.

### **Contribución de autoría**

**Tania Díaz González:** Concepción y diseño de la investigación, obtención y análisis de los datos primarios, redacción del documento, revisión y aprobación final del manuscrito.

**Llanetsy Llanes Mesa:** Obtención de los datos primarios y procesamiento estadístico, revisión y aprobación final del manuscrito.

**Héctor Pimentel Benítez:** Revisión bibliográfica, revisión crítica del diseño y resultados de la investigación, revisión y aprobación final del manuscrito.

**Recibido:** 28/04/2021

**Aprobado:** 08/09/2021



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)