

## **Cariotipos humanos en sangre periférica, diez años de experiencia en el Departamento de Citogenética del Centro de Diagnóstico y Estudios Biomédicos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.**

Jenny Álvarez Vidal<sup>1</sup>,  
Teodoro Jerves Serrano<sup>2</sup>,  
Verónica Encalada Guerrero<sup>2</sup>,  
Laura Pesántez Pacheco<sup>3</sup>.

### **RESUMEN**

**Introducción.** El análisis de los cariotipos en linfocitos T obtenidos de sangre periférica es una técnica citogenética accesible, además fue la única disponible en el austro ecuatoriano por mucho tiempo. Los estudios realizados en Ecuador sobre anomalías cromosómicas carecen de datos de nuestra región. Este estudio expone la experiencia del Servicio de Citogenética en la realización de cariotipos humanos.

**Objetivo.** Describir las anomalías cromosómicas identificadas en los cariotipos de los pacientes remitidos al Servicio de Citogenética del Centro de Diagnóstico y Estudios Biomédicos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo con los registros del Servicio de Citogenética durante un periodo de 10 años (2001-2010), el total de exámenes realizados fue 513. Se cultivaron las muestras siguiendo la metodología convencional y se utilizó la técnica de Bandas G.

**Resultados.** El 27.8% de los cariotipos presentaron anomalías cromosómicas. El 84.17% fueron numéricas, el 3.6% fueron estructurales y el 12.23% fueron mosaicos. La anomalía más frecuente fue el síndrome de Down con 80.58%, seguido del síndrome de Turner con el 15.83%. El 4.8% de los cariotipos fue solicitado sin criterio clínico adecuado. El 8% de los pedidos no reportó diagnóstico presuntivo. La prevalencia de pacientes con genitales ambiguos fue del 7.6%.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos en el estudio fueron similares a otros realizados en Ecuador y Latinoamérica. Las anomalías cromosómicas más frecuentes fueron las de tipo numéricas, y dentro de éstas, el Síndrome de Down seguido del síndrome de Turner.

**Palabras clave:** cariotipos, citogenética, anomalías cromosómicas, sangre periférica.

1. Tecnóloga médica.  
Licenciada en administración  
en Salud. Responsable del  
Departamento de  
Citogenética del Centro de  
Diagnóstico de la  
Universidad de Cuenca.  
Diploma Superior en  
Educación Universitaria en  
Ciencias de la Salud.

2. Estudiante de Medicina de  
la Universidad de Cuenca.  
Ayudante de Cátedra de  
Biología.

3. Estudiante de Medicina  
de la Universidad de Cuenca.  
Ayudante de Cátedra de  
Morfología.

**DeCS:** Análisis citogenético-utilización; Cromosomas humanos/genética; Cariotipificación/métodos; Fenómenos fisiológicos de la sangre-genética; Aberraciones Cromosómicas/Estadística y datos numéricos; Cuenca-Ecuador.

## ABSTRACT

**Introduction.** The analysis of the karyotypes in peripheral blood T lymphocytes obtained from is an accessible cytogenetic technique, besides it was the only one available in the Southern of Ecuador. Studies in Ecuador on chromosomal abnormalities do not have data in our region. This study describes the experience of Cytogenetics Service in conducting human karyotypes.

**Objective.** Describe the identified chromosomal abnormalities in the karyotypes of the patients referred to the Cytogenetics Service Diagnostic Center and Biomedical Research, University of Cuenca.

**Materials and methods.** This is a descriptive study of the Cytogenetics Service records for a period of 10 years (2001-2010); the total number of tests performed was 513. Samples were grown by conventional methodology and used the G banding technique.

**Results.** The 27.8% of the karyotypes showed chromosomal abnormalities. The 84.17% was numeric type, 3.6% were structural and 12.23% were mosaics. The most frequent abnormality was Down syndrome with 80.58%, followed by Turner syndrome with 15.83%. 4.8% of the karyotypes were applied without appropriate clinical criteria. The prevalence of patients with ambiguous genitalia was 7.6%.

**Conclusions.** The results obtained in the study were similar to others carried out in Ecuador and Latin America. Chromosomal abnormalities were the most frequent numeric type, and among them, Down Syndrome followed by Turner Syndrome.

**Key words:** karyotype, Cytogenetics, chromosomal abnormalities, peripheral blood.

**DeCS:** Cytogenetic Analysis/utilization; Chromosomes, Human/genetics; Karyotyping/methods; Blood Physiological Phenomena/genetics; Chromosome Aberrations/statistics & numerical data; Cuenca-Ecuador.

## INTRODUCCIÓN

La Citogenética surgió a mediados del siglo XX, permitiendo el estudio de cada uno de los cromosomas humanos, gracias a lo cual se estableció que las anomalías cromosómicas tanto estructurales como numéricas eran las causas de una gran cantidad de síndromes clínicos y anormalidades físicas. El análisis del cariotipo, la principal herramienta de esta subespecialidad de la Genética, es el proceso a través del cual se ordenan los cromosomas observados en el microscopio, basándose en su morfología, tamaño, cantidad y posición del centrómero<sup>(1-6)</sup>.

Desde el año de 1985 funciona el Departamento de Citogenética del Centro de Diagnóstico y Estudios Biomédicos de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, ubicado en Cuenca, la tercera ciudad más importante del Ecuador, en donde se realizan cariotipos a pacientes del austro ecuatoriano, remitidos por endocrinólogos, ginecólogos, pediatras, neurólogos, médicos generales y otros profesionales.

El cariotipo es un examen complementario con indicaciones específicas. Entre las principales se encuentran dismorfismos, problemas de fertilidad, genitales ambiguos, síndrome de Down y pacientes con retardo psicomotriz o del crecimiento. En la actualidad, su aplicación es también para el diagnóstico prenatal a partir de muestras obtenidas mediante amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas<sup>(7-8)</sup>. Cabe destacar que el cariograma de los linfocitos T obtenidos a partir de sangre periférica es la técnica más accesible<sup>(1)</sup>, habiendo sido la única disponible en la región austral del Ecuador por mucho tiempo.

En 1994, el destacado genetista ecuatoriano César Paz y Miño publicó su libro "Genética

Humana: Conceptos Básicos e investigaciones en el Ecuador” en donde da a conocer la prevalencia de las distintas cromosomopatías obtenidas del Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas (RNCAVCH), que desafortunadamente no incluyeron los datos de la ciudad de Cuenca<sup>(9)</sup>. Entre 2001 y 2005, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), realizó una investigación comparando las frecuencias de malformaciones congénitas en los hospitales ecuatorianos, en dicho estudio no se encuentran datos explícitos de Cuenca<sup>(10)</sup>. Nuestro estudio expone la experiencia del Departamento de Citogenética reflejando la realidad del austro ecuatoriano durante los últimos diez años, tomando en cuenta las diferencias de cada región. En otros países latinoamericanos con situaciones similares a la nuestra se han llevado a cabo estudios recientes sobre cromosomopatías<sup>(11-14)</sup>.

En el presente estudio se van a describir las alteraciones cromosómicas identificadas, edad, sexo, procedencia, diagnóstico clínico de referencia, año en que se realizó el estudio y tipo de institución solicitante en los cariotipos de los pacientes remitidos al Departamento de Citogenética del Centro de Diagnóstico y Estudios Biomédicos de la Universidad de Cuenca durante el período 2001-2010.

## MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo en el cual se incluyeron los resultados de los cariotipos de las personas que acudieron al Departamento de Citogenética del Centro de Diagnóstico y Estudios Biomédicos de la Universidad de Cuenca entre enero del 2001 y diciembre del 2010. Se excluyeron los casos en los que la muestra para el cultivo no era adecuada a causa de hemólisis, contaminación, cantidad insuficiente de sangre, cariotipos realizados exclusivamente con motivo de docencia, y aquellas observaciones con más de 3 datos perdidos en el libro de registros del departamento y los cultivos fallidos.

La técnica se llevó a cabo utilizando sangre periférica obtenida mediante venopunción

con materiales estériles en un tubo al vacío heparinizado. Las muestras se cultivaron en dos tubos de ensayo por 72 horas a 37°C siguiendo la metodología convencional, en un ambiente y con materiales estériles. En cada tubo se colocaron, 5ml de medio RPMI 1640 y 0.2 ml de penicilina y estreptomycin, además en uno de los tubos se reforzó con 1 ml suero bovino fetal y en el otro con 1 ml de New Born. Se indujo la mitosis de los linfocitos con 0.2 ml de fitohemaglutinina y, finalmente, se agregó 0.5 ml de sangre en cada tubo<sup>(3-4)</sup>.

Se detuvo la división celular en metafase con 0.2ml de colchicina (Colmecid). Se centrifugó la preparación a 1500-2000 rpm durante 10 minutos, luego se agregó una solución hipotónica de cloruro de potasio (0.075 M). Después se aplicó Fijador de Carnoy (metanol- ácido acético 3:1) con la cual se realizaron varios lavados, la preparación se transfirió por goteo con una pipeta Pasteur a un portaobjetos. Todos los reactivos utilizados fueron de la marca Gibco®<sup>(3-4)</sup>.

Las metafases se analizaron después de emplear la técnica de tinción de Bandas G<sup>(3-4)</sup>. Se consideraron 20 o más metafases cuando la anomalía era de carácter lineal y 30 o más en caso de presentarse mosaicismo. El ordenamiento de los cromosomas se realizó en 2 o más metafases y la nomenclatura se realizó según las pautas del Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética (ISCN)<sup>(2-15-16)</sup>.

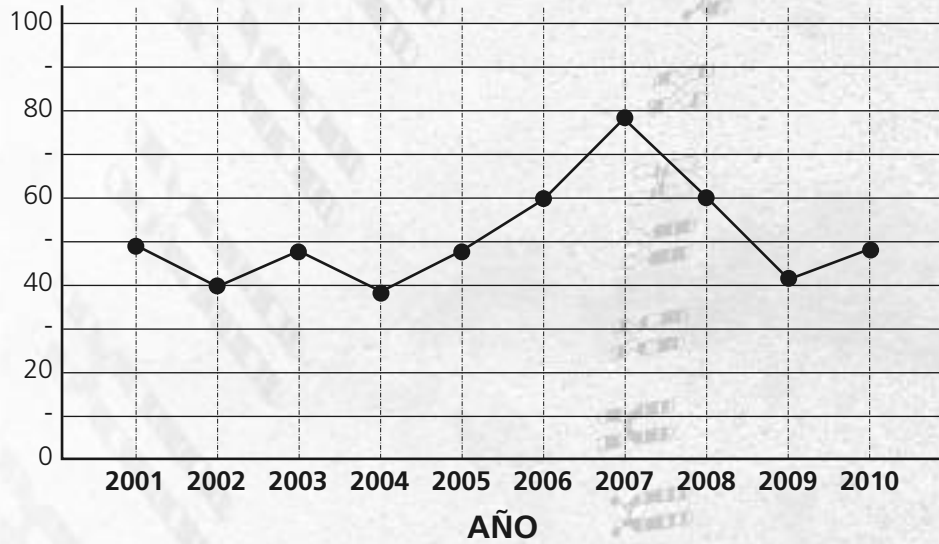
Los datos fueron recolectados utilizando Excel 2007 y el análisis de los resultados se llevó a cabo con el programa estadístico STATA 11.

## RESULTADOS

Del total de cultivos sembrados (n=513) se obtuvieron 500 cultivos viables para el estudio del cariotipo que corresponden a un índice de éxito del 97.47%. El Gráfico 1 muestra la distribución de los cariotipos según el año en que se realizaron. El Gráfico 2 expresa la distribución de los pacientes según el tipo de institución que solicitó el examen.

**GRÁFICO 1**

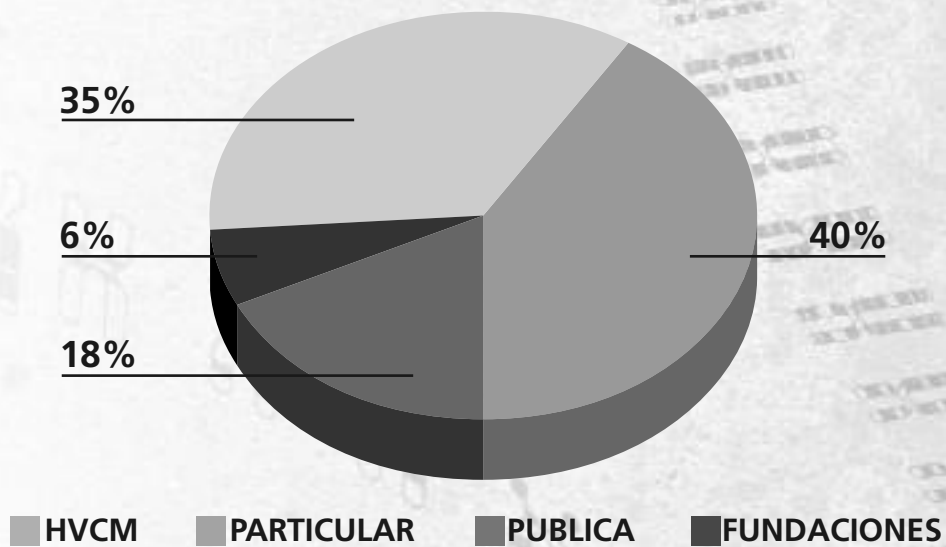
Distribución de los cariotipos según el año en que se realizaron.



Fuente: Libro de Registro del Departamento de Citogenética

**GRÁFICO 2**

Distribución de individuos según el tipo de institución que solicitó el examen\*.



\*9 datos perdidos HVCM Hospital Vicente Corral Moscoso  
Fuente: Libro de Registro del Departamento de Citogenética

<b>TABLA 1</b>		
<b>Características de los individuos</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Edad</b>		
Menos de año 1	201	40,20
1-4 años	54	10,80
5-14 años	59	11,80
15-49 años	184	36,80
50 o más años	2	0,40
<b>Sexo</b>		
Varón	214	42,80
Mujer	286	57,20
<b>Procedencia*</b>		
Azuay	383	78,97
Cañar	57	11,75
Loja	6	1,24
El Oro	21	4,33
Morona Santiago	13	2,68
Pichincha	3	0,62
Manabí	1	0,21
Otros (Perú)	1	0,21

<b>TABLA 2</b>		
<b>Resultados del análisis de cariotipos, según el ISCN.*</b>		
<b>VARIABLE</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>I. Cariotipos sin alteraciones</b>		
46, XX	210	42,00
46, XY	151	30,20
<b>II. Alteraciones cromosómicas</b>		
<b>numéricas</b>		
45, X	16	3,20
47, XY, +21	52	10,40
47, XX, +21	49	9,80
<b>III. Alteraciones cromosómicas</b>		
<b>estructurales</b>		
46, XY, Yq+	1	0,20
46, XY, 21p+	1	0,20
46, XY, t(9;22)	1	0,20
46, XY, t(14;21)	1	0,20
46, XX, t(14;21)	1	0,20
<b>IV. Mosaicos</b>		
46, XX / 47, XX, +21	3	0,60
46, XY / 47, XY, +21	6	1,20
45, X / 46, XX	6	1,20
46, XY [18]/ 92, sl x 2 [2]	1	0,20
46, XX [15]/ 92, sl x 2 [5]	1	0,20

Se estudiaron los cariotipos de 500 pacientes (286 mujeres y 214 varones) entre pacientes recién nacidos y de 52 años. Las características de los pacientes estudiados se detallan en la Tabla 1.

Del grupo de menores a 1 año el 51.74% (n=104) correspondió a mujeres y el 48.26% (n=97) a varones. Del grupo de niños entre 1 y 4 años el 48.15% (n=26) fueron mujeres y el 51.85% (n=28) fueron varones. Del grupo de pacientes entre 5 y 14 años el 52.54% (n=31) fueron mujeres y 47.46% (n=28) varones. Del grupo entre 15 y 49 años el 67.39% (n=124) correspondió a mujeres y el 32.61% (n=60) a varones. Del grupo de personas mayores a 50 años el 50% (n=1) correspondió al sexo femenino y el 50% (n=1) al masculino. Participaron en el estudio 38 parejas de las cuales el 97.37% (n=37) lo hicieron por abortos repetidos y el 2.63% (n=1) por infertilidad. Se encontraron alteraciones en el 2.63% de las parejas (n=1), un hombre que presentó 46, XY, 21p+.

De los 500 cariotipos el 72.20% (n=361) fueron normales mientras el 27.80% (n=139) presentaron anomalías cromosómicas detalladas en la Tabla 2.

De acuerdo a los grupos etareos, el diagnóstico clínico de referencia más frecuente en los grupos de menores a un 1 año y de niños entre 1 y 4 años fue el síndrome de Down con el 62.19% (n=125) y el 35.19% (n=19) respectivamente. En el grupo entre 5 y 14 años el síndrome de Turner con el 25.42% (n=15) fue el diagnóstico clínico de referencia más frecuente. En el grupo entre 15 y 49 años los abortos espontáneos con el 47.83% (n=88) fueron el diagnóstico presuntivo más frecuente y en el grupo de 50 o más procesos el 100% (n=2) correspondió a los procesos malignos.

De acuerdo al diagnóstico clínico la frecuencia de cariotipos con anomalías cromosómicas osciló entre 0% (Para los diagnósticos de falta de desarrollo puberal, amenorrea primaria, retraso mental, anomalías estructurales, síndrome de Edwards, síndrome de Klinefelter,

**TABLA 3**  
**Diagnóstico clínico de referencia según el genotipo encontrado\***

DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE REFERENCIA	N	%	CARIOTIPO CON VARIACIONES	
			Descripción	N
Edad materna mayor a 35 años	17	3,40	47, XX, +21	1
Malformaciones mayores aisladas	2	0,40	47, XY, +21	1
Presencia de 3 o más defectos congénitos menores	18	3,60	46, XY, Yq+	1
Padres de niños con ACE	3	0,60	47, XY, +21	1
Abortos a repetición	88	17,60	47, XY, 21p+	1
			45, X / 46, XX	1
Infertilidad/Esterilidad	13	2,60	46, XX [15]/ 92, sl x 2 [5]	1
Procesos malignos	6	1,20	46, XY, t(9;22)	1
			46, XY [18]/ 92, sl x 2 [2]	1
Sospecha de ACE	2	0,40	Ninguno	0
Síndrome de Down	159	31,80	47, XX, +21	48
			47, XY, +21	50
			46, XX / 47, XX, +21	3
			46, XY / 47, XY, +21	6
			46, XX, t(14;21)	1
			46, XY, t(14;21)	1
Síndrome de Turner	39	7,80	45, X	16
			45, X / 46, XX	5
Otros (Síndrome de Klinefelter, síndrome de Edwards, Sospecha de ACE, retraso mental, amenorrea primaria, falta de desarrollo puberal, sospecha ecográfica de cromosomopatía, genitales ambiguos, muerte neonatal de causa inexplicada, dismorfismos, trastornos del crecimiento y retraso psicomotor)	86	17,20	Ninguno	0
Sin diagnóstico	40	8,00	Ninguno	0
Solicitud inadecuada	24	4,80	Ninguno	0

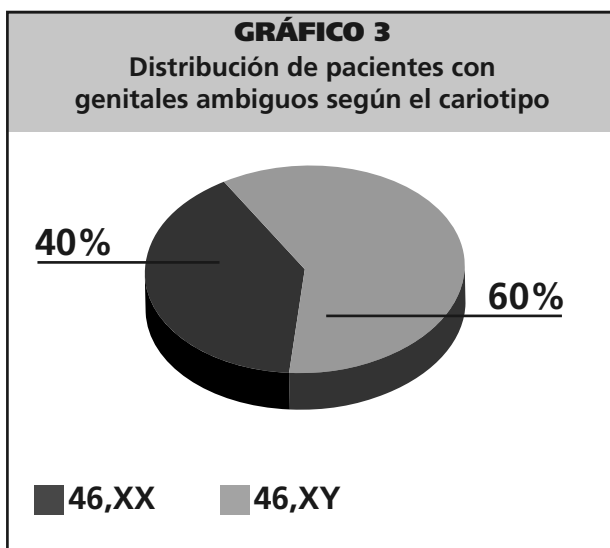
\*ACE: Anomalías cromosómicas estructurales

muerte neonatal de causa inexplicada, dismorfismos, trastornos del crecimiento y retraso psicomotor) hasta 68.55% (n=109) para el síndrome de Down (Tabla 4).

Del total de pacientes con intersexo (n=40) el 60% (n=24) de los cariotipos fueron masculinos y el 40% (n=16) fueron femeninos. (Gráfico 3).

### DISCUSIÓN

El departamento de citogenética principalmente trabaja con muestras de pacientes que en su mayoría pertenecen a la región sur del Ecuador con el 98.96% del total de los mismos, esto se debe a que el laboratorio fue el único en



realizar cariotipos en la región hasta el año 2004, posteriormente comenzaron a operar otros dos centros de citogenética particulares. Toda clase de instituciones se han beneficiado del servicio de este laboratorio, al ser de carácter docente y público, como lo demuestra el Gráfico 2.

Es preocupante que el 4.8% de los cariotipos hayan sido solicitados con un criterio inadecuado<sup>(7)</sup>. Esto demuestra un desperdicio de recursos económicos y humanos, tomando en cuenta la gran demanda existente hacia los servicios que este laboratorio presta.

El porcentaje de anomalías encontradas en los cariotipos fue de 27.80% y coincide con trabajos análogos de Argentina (23.84%) y de Chile (16.7% y 37.9%)<sup>(11-12)</sup>. Sin embargo, las anomalías cromosómicas estructurales encontradas que corresponden al 1%, son inferiores a las de otros estudios 24.27%, 23.33% y 20% seguramente debido a la falta de implementación de nuevas técnicas citogenéticas<sup>(11-13)</sup>.

Hubo 112 cariotipos de síndrome de Down que corresponden al 80.58% del total de cariotipos con anomalías, siendo la alteración cromosómica encontrada más frecuente un hallazgo superior al del RNCVCH que reporta un 66.30%. El 90.18% de estos fueron trisomías 21 libre, lo cual indica un porcentaje intermedio entre otros estudios encontrados que presentan un 83.82%, 86.06% y 96.24%. Las anomalías por mosaicismos de trisomía 21 corresponden al 8.03%, determinando un valor intermedio entre otros estudios (0.57%, 10.01% y 10.78%). La translocación (14:21) fue la menos frecuente para este síndrome con el 1,79%, siendo similar a los resultados de otros estudios (1.64%, 3.17% y 5%). De acuerdo al sexo, en nuestro estudio se establece una razón de Síndrome de Down con trisomía libre masculino: femenino de 1.06:1, mientras que en otro estudio muestra una frecuencia superior para el sexo masculino con una razón de 1.39:1. El mosaicismo presenta una razón 2:1 que es muy semejante a otro estudio, 1.9:1. Por último, la translocación robertsoniana

(14:21) presenta una razón de 1:1 superior a otro estudio (0.86:1). Las variaciones con respecto a los estudios comparados se deben a las características demográficas de la población de los mismos<sup>(9-17-19)</sup>.

La segunda anomalía cromosómica más frecuente fue el Síndrome de Turner con el 19.64% del total de alteraciones, una cifra superior a la del RNCVCH que fue del 15.85%. De los 39 diagnósticos presuntivos se confirmaron 51.28%, mientras que se encontró un 50-60% en otro estudio realizado acerca de este síndrome<sup>(20)</sup>.

Con respecto al Síndrome de Klinefelter, a lo largo de estos diez años, hubo solamente una sospecha clínica, la cual resultó negativa, por lo tanto no se evidenció ningún paciente que presente este síndrome. Sin embargo, el RNCVCH reportó 11 casos y otro estudio revela una cantidad de 53 casos a lo largo de un periodo igual al que tuvo el presente estudio, por lo tanto, es posible que no se haya diagnosticado ningún caso en nuestro medio debido a la falta de sospecha clínica<sup>(21)</sup>.

De las 38 parejas estudiadas la mayor parte (97.37%) consultaron por abortos repetidos. Se encontraron alteraciones en el 2.63% de las parejas. El porcentaje encontrado es inferior al obtenido en estudios similares 7.23%, 10%, 38.98%. Los únicos resultados anormales correspondieron a un hombre con una variante cromosómica 46, XY, 21p+.22-24, y otro con 46, XY, Yq+.

Con respecto a los pacientes con genitales ambiguos se encontró una prevalencia del 7.6% en el estudio. Según la bibliografía revisada, no se conoce la prevalencia exacta de estos estados intersexuales. Sin embargo, se estima que está dentro de un rango de 0.1 a 2%. De tal forma que la prevalencia encontrada en nuestro estudio es superior en comparación con el RNCVCH que muestra un 4%. También debemos considerar que a nivel mundial, la mayoría de estudios de intersexo se realizan a edades tempranas y aplicando las técnicas de

biología molecular para poder establecer el diagnóstico. No obstante, los datos obtenidos por nuestro estudio demuestran que el mayor porcentaje de personas con esta alteración (30.98%), se encuentran en la edad adulta<sup>(25)</sup>.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarro, C. Tema 37: El cariotipo Humano. Disponible en: <http://mural.uv.es/monavi/disco/primero/biologia/Tema35.pdf>
2. Lacadena JR, Citogenética. Madrid: Ed. Complutense; 1996.
3. Passarge, E. Genética: Texto y Atlas. 3ª Ed. Madrid: Ed. Médica Panamericana, S.A; 2010.
4. Rooney, D, Czepulkowski B. Human Cytogenetics: a practical approach. Oxford: IRL Press; 1986.
5. Margarit E, Soler A, Carrión A, Costa D, Ballesta F. Citogenética. Servicio de Genética Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínica Barcelona. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/61/1403/41/1v61n1403a13020180pdf001.pdf>
6. Alonzo C. Bases cromosómicas de las alteraciones genéticas humanas. Química Clínica; 26 (4) 224-228, 2007. Disponible en: [http://www.google.com/url?sa=t&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CBgQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.seqc.es%2Fdl.asp%3F190.149.209.249.18.14.31.7.101.130.5.96.239.189.84.105.203.147.66.244.138.127.78.166.254.62.202.81.95.11.0.129.120.244.136.64.30.199.33.4.3.177.20.251.204.194&rct=j&q=Bases%20cromos%20C3%B3micas%20de%20las%20alteraciones%20gen%20C3%A9ticas%20humanas.%20Qu%20C3%ADmica%20C3%ADnica&ei=jjZvTbyXFMT6lwfho61U&usq=AFQjCNE5h5r6RHt-kAQTZ-WiNrKBD\\_XuHg&cad=rja](http://www.google.com/url?sa=t&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CBgQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.seqc.es%2Fdl.asp%3F190.149.209.249.18.14.31.7.101.130.5.96.239.189.84.105.203.147.66.244.138.127.78.166.254.62.202.81.95.11.0.129.120.244.136.64.30.199.33.4.3.177.20.251.204.194&rct=j&q=Bases%20cromos%20C3%B3micas%20de%20las%20alteraciones%20gen%20C3%A9ticas%20humanas.%20Qu%20C3%ADmica%20C3%ADnica&ei=jjZvTbyXFMT6lwfho61U&usq=AFQjCNE5h5r6RHt-kAQTZ-WiNrKBD_XuHg&cad=rja)
7. Galán, E. Aplicaciones del laboratorio de citogenética a la clínica. *Pediatr Integral*. 6(9):820-830, 2002. Disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/\\_USER\\_/Aplicaciones\\_citogenetica\\_clinica.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Aplicaciones_citogenetica_clinica.pdf)
8. Lorda-Sánchez I, Ramos C, Ayuso C. Consulta genética y diagnóstico genético prenatal. *Pediatr Integral*; 14(8): 604-612, 2010. Disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/\\_USER\\_/604-612%20Consulta%20genetica%282%29.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/604-612%20Consulta%20genetica%282%29.pdf)
9. Paz y Miño, C. Genética Humana: Conceptos básicos e investigaciones en el Ecuador. Quito: Universidad Central del Ecuador; 1994.
10. Montalvo G, Girón C, Camacho A, Martínez E, Toscano M, Sacoto A, et al. Frecuencia de malformaciones congénitas en hospitales ecuatorianos de la red ECLAMC. Período Junio 2001-Junio 2005. Órgano Oficial de Difusión Científica H.C.A.M. 9, 2006. Disponible en: [http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/fisura\\_palatina/pdf/2006\\_FRECUENCIA\\_malformaciones\\_hospitales\\_ecuatorianos.pdf](http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/fisura_palatina/pdf/2006_FRECUENCIA_malformaciones_hospitales_ecuatorianos.pdf)
11. Aiassa D, Gorla N. Prevalencia de anomalías cromosómicas en pacientes referidos para diagnóstico citogenético en la Ciudad de Río Cuarto. *Experiencia Médica*. 1(28),2010. Disponible en: <http://www.experienciamedicahp.com.ar/v28n1/descarga/original.pdf>
12. Estay, A, Parra R, Benítez H. Alteraciones cromosómicas en linfocitos en sangre periférica. *Rev. Chil. Pediatr*. 78(4): 363-368, 2007. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062007000400003&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062007000400003&script=sci_arttext)
13. Balkan M, Akbas H, Isi H, Oral D, Turkyilmaz A, Kalkanli S, et al. Cytogenetic analysis of 4216 patients referred for suspected chromosomal abnormalities in Southeast Turkey. *Genetics and Molecular Research* 9 (2): 1094-1103, 2010. Disponible en: <http://www.funpecpr.com.br/gmr/year2010/vol9-2/pdf/gmr827.pdf>
14. Castillo, S. Tobclla, L. Salazar, S. Daher, V. Sanz, P. López, F. et al. Alteraciones cromosómicas en niños referidos para estudio citogenético. *Rev. Chil. Pediatr*. 65(4); 210-214, 1994. Disponible en: <http://www.scielo.cl/pdf/rcp/v65n4/art04.pdf>
15. Gonzalez J, Meza-Espinoza J, Massey G, Weinstein H, Zipursky A. Use of the International System for Human Cytogenetic Nomenclature. *Blood J*;108 (12), 2008. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/reprint/108/12/3952>
16. Mueller R, Young I. Genética Médica. 10ª edición. Madrid: Editorial Marbán, 2001.
17. Ramírez R, Isaza C, Gutiérrez M. La incidencia del síndrome de Down en Cali. *Corporación Editora Médica del Valle*. (27), 3-4, 1996. Disponible en: <http://simef.univalle.edu.co/colombiamed/Vol27no3-4/down.pdf>
18. Chandra N, Cyrus C, Prema L, Nallasivam P, Ramesh P, Marimuthu K.M. Cytogenetic Evaluation of Down Syndrome: a Review of 1020 Referral Cases. *Int J. Hum Genet*. 10 (1-3): 87-93, 2010. Disponible en: <http://www.krepublishers.com/02-Journals/IJHG/IJHG-10-0-000-10-Web/IJHG-10-1-2-3-000-10-Abst-PDF/IJHG-10-1-2-3-087-10-430-Chandra-N/IJHG-10-1-2-3-087-10-430-Chandra-N-Tt.pdf>
19. Jaouad I C, Cherkaoui Deqaqi S, Sbiti A, Natiq A, Elkerch F, Sefiani A. Cytogenetic and epidemiological profiles of Down syndrome in a Moroccan population: a report of 852 cases. *Singapore Med J*; 51(2): 133, 2010. Disponible en: <http://smj.sma.org.sg/5102/5102a6.pdf>
20. Albisu Y. Síndrome de Turner, del genotipo al fenotipo. Hospital Nuestra Señora de Aranzazu Donostia. Disponible en: <http://www.svnp.es/Documen/turner.pdf>
21. Mayayo E, Labarta J, Tamparillas M, Puga B, Ferrández A. Síndrome de Klinefelter: una patología frecuente pero poco diagnosticada en la edad pediátrica. *Rev. "Hormona Factores Crecimiento"*. 4(2),2000. Disponible en: <http://www.sindromedeklinefelter.es/downloads/estudiohospitalinfantil.pdf>
22. Torres E, Ascurra M, Rodríguez S. Prevalencia de cromosopatías en parejas con trastornos reproductivos. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud*. 1(1): 37-43. 2002. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v1n1/v1n1a07.pdf>
23. Vega V, Viñas C, Lantigua A. Defectos cromosómicos y fallas reproductivas. Un estudio en 452 pacientes. *Rev. Cubana Obstet Ginecol*. 25(1): 19-23, 1999. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol25\\_1\\_99/gin04199.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol25_1_99/gin04199.pdf)
24. Neira C. Hallazgos citogenéticos en personas con problemas de fertilidad. XXIV Congreso Nacional de Investigación Biomédica; 2007 Ago. 29-Sep 1; Monterrey, N.L., México; 2007.
25. Rodrigo M. Desarrollo sexual anormal. Trastornos de la identidad sexual. XIX CONGRESO DE LA SEPEAP; 2005 Oct 29-31; Madrid, España; p. 11-15, 2005.