

Cromosopatías y alteraciones congénitas en Cochabamba: un análisis epidemiológico a través del cariotipo

Chromosopathies and congenital alterations in Cochabamba: an epidemiologic analysis through karyotyping

Carlos Eróstegui^{1,a}, Angela del Callejo^{1,b}, Maria Isabel Garcia-Sejas^{1,c}, Sandra Pacheco^{2,d}, Mabel Mendoza^{3,4,e}, Alejandra Olivares^{1,f}

Resumen

Objetivos: Describir las características epidemiológicas de las alteraciones cromosómicas y de las malformaciones congénitas en Cochabamba. **Métodos:** Se incluyeron en el estudio 166 pacientes con sospecha de alteración cromosómica, referidos de hospitales de Cochabamba. A cada paciente se le realizó la anamnesis, exploración física y la prueba de cariotipo en muestra de sangre periférica. **Resultados:** De los 166 pacientes estudiados, 79 (48 %) tenían cariotipo sin alteración y 87 (52 %) tenían alguna anomalía cromosómica. La alteración más frecuente fue Síndrome de Down (34 %), seguido por Síndrome de Turner, (11 %), Síndrome de Edwards, (2 %), trisomía 22 (1 %) Klinefelter (1 %), Deleciones (2 %) o cromosoma marcador 5 (1 %). La distribución de pacientes entre 0 y 1 año con dismorfia congénita fue la siguiente: 10% de recién nacidos hasta 7 días, 20 % neonatos entre 8 y 28 días y 70 % de lactantes menores y mayores desde 28 días a un año. Dentro este grupo encontramos alteración cromosómica confirmada en 43 pacientes (62 %) y en 26 (38%) cariotipo sin alteración. La edad promedio de los padres de niños con Sd. de Down, fue mayor a 40 años y para los otros síndromes fue menor a 30 años. **Conclusiones:** Las cromosopatías más frecuentes fueron el Sd. de Down, Sd. de Turner y Sd. de Edwards. La mayor parte de los cariotipos fueron con alteración completa o libre en los diferentes Síndromes. La edad de la madre y del padre y el número de abortos parecen ser un factor de riesgo para el Síndrome de Down, y para el Síndrome de Turner.

Palabras clave: aberraciones cromosómicas, aneuploidia, anomalías congénitas, cariotipo

Abstract

Objectives: to describe the epidemiological characteristics of chromosomal abnormalities and congenital malformations in Cochabamba. **Methods:** 166 patients with suspected chromosomal abnormalities referred from hospitals in Cochabamba were included in the study. Each patient underwent a medical history, physical examination, and chromosomal analysis using a peripheral blood sample. **Results:** Of the 166 patients studied, 79 (48%) had normal chromosomal results and 87 (52%) had some chromosomal abnormality. The most common abnormality was Down syndrome (34%), followed by Turner syndrome (11%), Edwards syndrome (2%), trisomy 22 (1%), Klinefelter syndrome (1%), deletions (2%), or marker chromosome 5 (1%). The distribution of patients between 0 and 1 year of age with congenital dysmorphism was as follows: 10% of newborns up to 7 days, 20% of neonates between 8 and 28 days, and 70% of infants from 28 days to one year. Within this group, confirmed chromosomal abnormalities were found in 43 patients (62%) and normal chromosomal results in 26 (38%). The average age of parents of children with Down syndrome was over 40 years, while for other syndromes it was under 30 years. **Conclusions:** The most frequent chromosomal disorders were Down syndrome, Turner syndrome, and Edwards syndrome. Most chromosomal results were complete or free of alteration in the different syndromes. The mother's and father's age and the number of abortions appear to be risk factors for Down syndrome, and for Turner syndrome.

Keywords: chromosome abnormalities, aneuploidies, congenital abnormalities, karyotype

Las cromosopatías son alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas. Las aneuploidías son las Anomalías Cromosómicas (AC) más comunes y de mayor importancia clínica, presentan adición o eliminación de cromosomas dando lugar a trisomías o monosomías¹.

Las cromosopatías producen alteraciones fenotípicas

generalmente severas, que incluyen dismorfismos y alteraciones funcionales importantes en diferentes órganos, elevando el riesgo de una muerte prematura. Pueden producirse durante la gametogénesis, por lo que todas las células del sujeto estarán afectadas dando lugar a lo que se conoce como estado libre, o pueden producirse durante la división del cigoto, en la que solo ciertas líneas celulares están alteradas, lo que se conoce como mosaico^{2,3}.

En las cromosopatías, el fenotipo es muy variado, ocasionando abortos, alteraciones anatómicas leves, malformaciones y disfunciones severas. Sin embargo, hay cierto porcentaje que llega a término, muchos de ellos mueren en el primer año de vida y otros, dependiendo el grado y tipo de lesión que presenten, sobreviven muchos años. En términos generales, las anomalías cromosómicas numéricas

¹Laboratorio de Genética y Salud Reproductiva del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBISMED), Facultad de Medicina-UMSS.

²Unidad de Apoyo procesamiento de datos y análisis de información del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IIBISMED), Facultad de Medicina-UMSS.

³Hospital Materno Infantil Manuel Ascencio Villarreal.

⁴Hospital Rojas Mejía.

⁵<https://orcid.org/0000-0002-5071-2992>

⁶<https://orcid.org/0000-0002-2940-9833>

⁷<https://orcid.org/0000-0001-9415-0197>

⁸<https://orcid.org/0000-0002-8191-5100>

⁹<https://orcid.org/0000-0002-6092-264>

¹⁰<https://orcid.org/0000-0002-4338-6658>

*Correspondencia a: Carlos Eróstegui

Correo electrónico: carerostegui@gmail.com

Recibido el 07 de junio de 2022. Aceptado el 10 de octubre de 2022

Tabla 1. Distribución de pacientes por sexo y edad

Edad (años)	Total	%	Mujer	Hombre
0 a 5	117	70	64 (54,7%)	53 (45,3%)
6 a 10	21	13	13 (61,9%)	8 (38,1%)
11 a 15	15	9	14 (93,3%)	1 (6,7%)
>16	13	8	7 (53,8%)	6 (46,2%)
Total	166	100	98 (59%)	68 (41%)

autosómicas viables más comunes a nivel mundial son, el Síndrome de Down Libre,⁴ las alteraciones de cromosomas sexuales como el Síndrome de Turner y el Síndrome de Klinefelter² son menos frecuentes, y otras cromosomopatías como la trisomía 13 (Síndrome de Patau) o la trisomía 18 (Síndrome de Edward) son raras⁵.

Por otra parte, las anomalías congénitas son alteraciones del desarrollo fetal, determinadas por diversas causas que actúan antes, durante o después de la gestación⁶. Los agentes causales pueden ser genéticos, ambientales, por interacción de ambos y en algunos casos por causas desconocidas⁸. Se caracterizan por presentar alteraciones en la estructura y/o morfología de uno o más órganos y manifestaciones fenotípicas diversas que pueden ser de relevancia clínica importante o insignificante^{6,7}.

El diagnóstico de las alteraciones cromosómicas se realiza con técnicas citogenéticas que van desde el cariotipo convencional, hasta el cariotipo molecular, pasando por las técnicas de hibridación como el FISH y secuenciación. Sin embargo, el cariotipo convencional sigue siendo el gold estándar para el estudio de cromosomas⁸.

Las malformaciones congénitas en niños menores de un año de edad, en general, son la cuarta causa de muerte en recién nacidos en el mundo y la segunda en las Américas², siendo que Bolivia está cerca al 3% de mortalidad por malformaciones congénitas teniendo un incremento de 2,5% desde el año 2000⁷.

Las alteraciones cromosómicas se expresan también en el desarrollo psicomotor, el cual es un proceso continuo que va de la concepción a la madurez, con una secuencia similar en todos los niños, pero con un ritmo variable. Mediante este proceso el niño adquiere habilidades en distintas áreas: lenguaje, motora, manipulativa y social, que le permiten una progresiva independencia y adaptación al medio¹⁰.

En Cochabamba, muchos recién nacidos con malformaciones o alteraciones funcionales o metabólicas congénitas son diagnosticados solo clínicamente, pues no se realizan los estudios citogenéticos correspondientes; esto contribuye a que muchas enfermedades cromosómicas o alteraciones congénitas que no son clínicamente tan evidentes, pasen desapercibidas. Por ello, las características epidemiológicas de estas alteraciones cromosómicas son desconocidas. El objetivo de este trabajo es describir las características epidemiológicas de las alteraciones cromosómicas y de las malformaciones y disfunciones congénitas en Cochabamba.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo transversal en el que se incluyeron 166 pacientes con sospecha de alteración cromosómica en el transcurso de 3 años, referidos del Hospital del Niño Manuel Ascencio Villarroel (centro de tercer nivel), Hospital Rojas Mejía y otros hospitales y centros de salud de la ciudad de Cochabamba, por tanto, los 166 pacientes constituyen la muestra de un universo que comprende toda la población cochabambina. Se incluyeron a todos los pacientes referidos.

A cada paciente se le realizó la anamnesis y exploración física correspondiente previa firma de un consentimiento informado por uno de los padres o apoderados. Se realizó la toma de muestra de sangre periférica y posteriormente se llevó a cabo el estudio citogenético mediante el procedimiento de bandedo cromosómico Giemsa-Tripsina de rutina, adaptado a las condiciones de nuestro laboratorio⁹. Para la obtención correspondiente del cariotipo se analizaron entre 20 y 40 metafases por cada caso, utilizando el cariotipador MICROPTIC (MetaClass Sistema Cariotipador+FISH). La tabulación y análisis de los datos se realizó mediante software Microsoft Excel y SPSS versión 25.

Resultados

De las 166 personas estudiadas, 98 (59%) fueron Mujeres y 68 (41%) fueron varones. Las edades oscilaron entre recién nacidos y adultos, con una distribución etaria mostrada en la Tabla 1.

De los 166 pacientes estudiados, 79 (48%) tenían cariotipo sin alteración y 87 (52%) tenían alguna anomalía cromosómica. Dentro de los que tenían alguna anomalía, la distribución fue la siguiente: la mayor parte correspondía a un cariotipo de Sd. de Down, (libre y mosaico) (34%), seguido por Sd. de Turner, (11%), Sd. de Edwards, (2%), trisomía 22

Tabla 2. Distribución de alteraciones cromosómicas según sexo y mosaicismo

Malformación	Cromosómica %	No cromosómica %
Cráneo	22	39,1
Cara	2,4	21,7
Ojos	97,6	56,5
Nariz	63,4	52,2
Oreja	75,6	56,5
Boca	24,4	8,7
Mentón	7,3	17,4
Cuello	80,5	43,5
Tórax	46,3	39,1
Abdomen	7,3	13
Desarrollo sexual	7,3	21,7
Neuromuscular	0	0
Extremidades	85,4	43,5
Columna vertebral	2,4	8,7



Figura 1. Cariotipo de las principales alteraciones cromosómicas. A. Cariotipo con Sd. Down (Trisomía 21). B. Cariotipo con Sd. Edward (Trisomía 18).

(1%), Sd. de Klinefelter (1%), deleciones (2%), cromosoma marcador 5 (1%), (Figura 2).

Así mismo, de los 87 pacientes con anomalías cromosómicas, 63 (72,4%) fueron cariotipos libres y 24 (27,6%) fueron mosaicos (Ver Tabla 2). Los diferentes tipos de mosaicismo encontrados para el Sd. de Down fueron: 46,XY,+21/46,XY (n=6) y 46,XX,+21/46,XX (n=2); para el Sd. de Turner se encontraron tres tipos de mosaicismo: 45,X/46,XX (n=8), isocromosoma 45,X/46,X,i(Xq), (n=1) y triple X, 45,X/47,XXX (n=1); el mosaicismo para el Sd. de Edwards: 47,XX,+18/46,XX (n=3) (Figura 2); el mosaicismo para el Sd. de Klinefelter: 47,XXY/46,XX (n=1); para la Trisomía 22: 47,XX,+22/46,XX (n=2). Se encontraron también, deleción del brazo largo del cromosoma 18: 46,XY,del(18q); deleción del brazo corto del cromosoma 4: (46,XX,del(4p)); deleción del brazo corto del cromosoma 12: (46,XY,del(12p)), y en un paciente se encontró un marcador.

Así mismo, podemos notar que, de acuerdo a la frecuencia de anomalías cromosómicas, la distribución por sexo es (62% mujeres y 38% varones), y es similar a la distribución general (59% mujeres y 41% varones), excepto en el síndrome de

Turner que es exclusivo en mujeres.

Malformaciones congénitas en niños menores de un año

De los 166 pacientes atendidos en nuestro laboratorio, 69 (42%) pacientes eran menores de 1 año. La distribución por edad de estos pacientes con dismorfia congénita fue: 10% entre recién nacidos hasta 7 días, 20% neonatos entre 8 y 28 días y 70% lactantes menores y lactantes mayores entre 29 días y un año. De estos, 43 (62%) tenía alteración cromosómica confirmada, y 26 (38%) tenían cariotipo sin alteración (Figura 3). De los 43 pacientes que tenían alteración cromosómica, 81,4% tenían Sd. de Down, 9,3% con Sd. de Edwards (trisomía 18), 2,3% con Sd. de Turner, 2,3% con trisomía 22 y 2,3% con Sd. de Klinefeter. El bajo porcentaje del Sd. de Turner, se debe a que es un síndrome que se diagnostica tardíamente y en este grupo etario solo uno tenía Sd. de Turner.

Dismorfias en alteraciones cromosómicas

El análisis de las dismorfias fue hecho en base a una comparación entre los niños con alteración cromosómica y los que tienen cromosomas normales, y nos muestra que las malformaciones congénitas más frecuentes en pacientes con alteración cromosómica fueron: epicanto en ojos en un 97,6

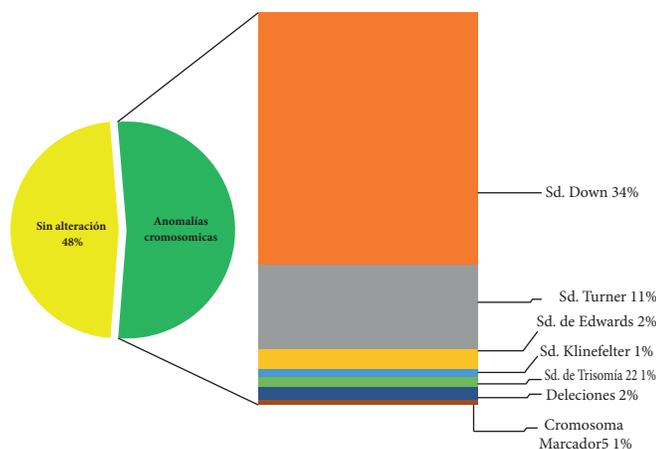


Figura 2. Distribución porcentual de las alteraciones cromosómicas



Figura 3. Pacientes atendidos en nuestro laboratorio que presentan alteraciones morfológicas. A. Paciente con Síndrome de Edwards, que presentaba hipoplasia y displasia de oreja, con implantación baja. B. Malformación congénita de miembros superiores (artrogriposis) en una niña con cariotipo sin alteración.

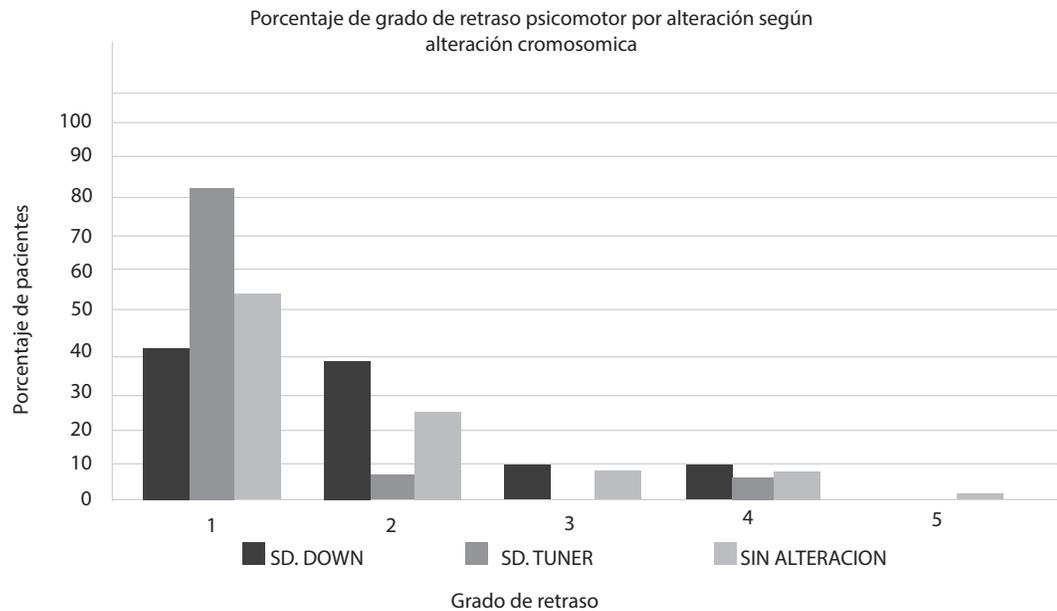


Figura 4. Distribución porcentual de niños con diferente grado de retraso psicomotor según alteración cromosómica. (Valores asignados: 1. Normalidad, 2. Retraso leve, 3. Retraso moderado, 4. Retraso severo y 5. Retraso muy severo, implica inmovilidad total).

%, seguida de cuello corto y dismorfias en extremidades, con 80,5% y 85,4% respectivamente. Las malformaciones en orejas, como implantación baja y microtia entre otras, representan el 75,6%. Las de nariz un 63,4%; las de tórax, 46,3%, dentro de este grupo (Tabla 3).

Desarrollo psicomotor de síndromes cromosómicos

El análisis del retraso psicomotor de los pacientes atendidos, tanto con alteración cromosómica como aquellos sin alteración cromosómica, fue realizada promediando el valor asignado al nivel de desarrollo psicomotor, considerando

la edad a la que levantó la cabeza, la edad a la que se sentó y a la que el niño se paró y caminó. Se asignaron valores en una escala de 1 a 5, siendo de 1 a la normalidad, 2 al retraso leve, 3 al retraso moderado 4, al retraso severo, y 5, al retraso muy severo que implicaba inmovilidad total. Este análisis se realizó a tres grupos clasificados según su cromosomopatía: Sd. de Down, Sd. de Turner y sin alteración cromosómica, pero con retraso en el desarrollo.

La distribución de dichos valores de cada síndrome analizado se muestra en la figura 4. Los valores de retraso de los pacientes con Sd. de Down y de los que no tenían alteración

Tabla 3. Distribución de alteraciones cromosómicas según sexo y mosaicismo

Cromosomopatía	N Total	%	Libre		Mosaico	
			Mujeres	Varones	Mujeres	Varones
Sin alteración	79	47,6	-	-	-	-
Sd. Down	56	33,7	25(44,6%)	23 (41%)	2 (3,6%)	6 (10,7%)
Sd. Turner	19	11,4	9 (47,4%)	-	10 (52,6%)	-
Sd. de Edwards	4	2,4	1 (25%)	-	3 (75%)	-
Sd. Klinefelter	2	0,6	-	1 (50%)	-	1 (50%)
Sd. Trisomía 22	2	1,2	-	-	2 (100%)	-
Deleciones	3	1,9	1 (33,3%)	2 (66,6%)	-	-
Cromosoma Marcador ⁵	1	0,6	1 (100%)	-	-	-
Total	166	100	37	26	17	7

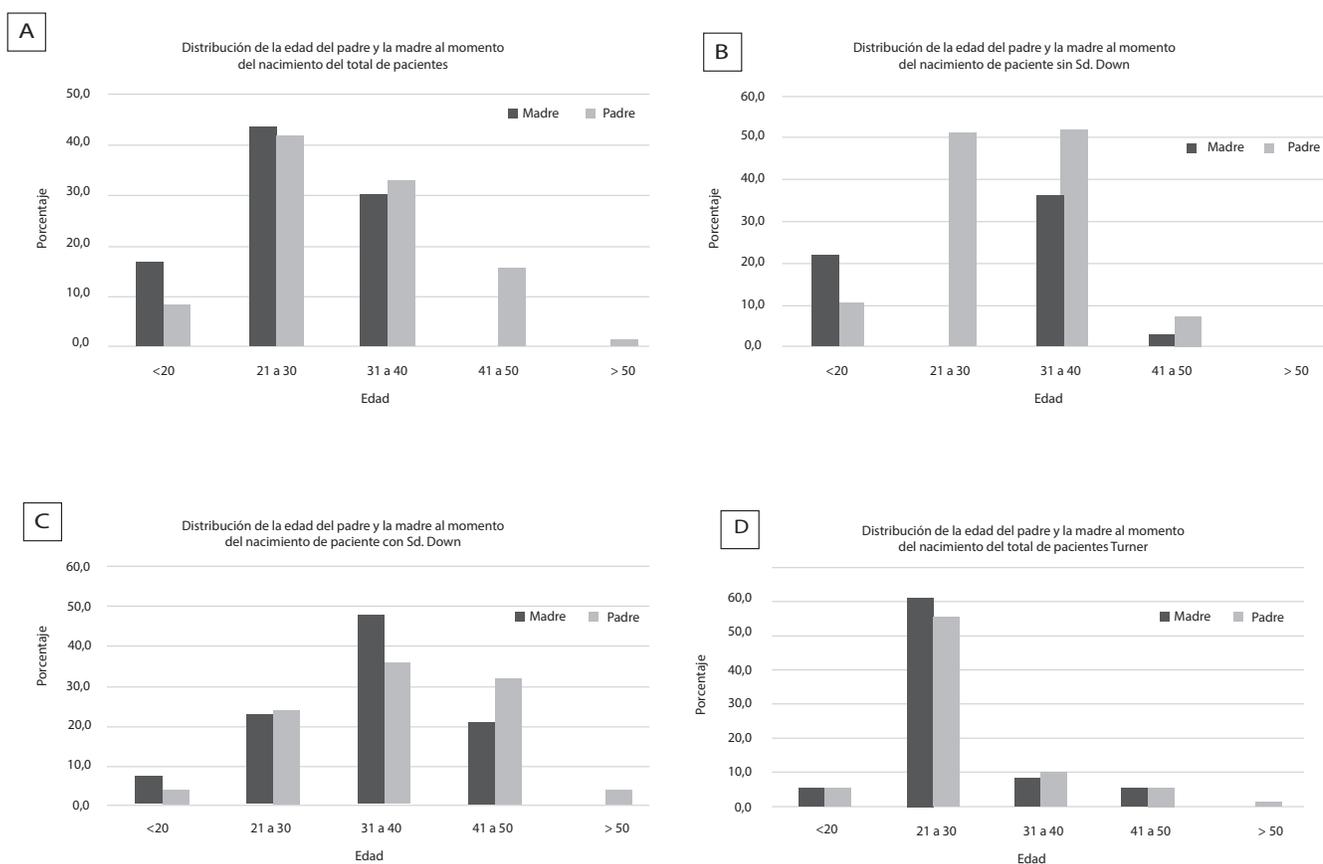


Figura 5. Distribución etaria materna y paterna en los casos de pacientes con síndromes cromosómicos y no cromosómicos al tiempo de la gestación. En la figura A, se muestra el porcentaje de la edad de madres y padres de todos los pacientes atendidos. En B, distribución de la edad del padre y la madre de pacientes del grupo que no incluye a los pacientes con Sd. Down. En C, distribución de la edad de madres y padres de progenitores de niños con Sd. de Down. En D distribución de la edad de padres y madres de niños con Sd. Turner

cromosómica evidente fueron parecidos, con porcentajes muy cercanos para los distintos grados de retraso; a diferencia de las pacientes con Sd. de Turner que en su mayor parte (90%) no presentan retraso.

Factores de riesgo asociados a cromosopatías más frecuentes

Siendo la edad de los progenitores de pacientes con diagnóstico de Sd. Down un factor importante. En nuestros datos, de todos los pacientes atendidos, la edad más frecuente de la madre como del padre al tiempo del parto fue entre 21 y 30 años (43,8%, y 41,8% respectivamente), seguida del grupo etario de 31 a 40 años (30,1% y 32,9%) (figura 5A). La edad más frecuente de las madres de pacientes con Sd. Down, fue entre 31 a 40 años (48,1%), seguida del grupo etario de 21 a 30 años (23,1%) y 41 a 50 años (21,2%), (figura 5C) mientras que la edad de las madres de pacientes con otros síndromes fue de 21 a 30 años (54,5%) y de 31 a 40 años (36,2%) (figura 5B). En el caso de los padres de pacientes con Sd. de Down, la edad más frecuente es de 31 a 40 años (36%), mientras la de los otros pacientes es de 21 a 30 años (51%) y de 31 a 40 años (31,3%).

Para el grupo pacientes con diagnóstico de Sd. de Turner, (Figura 5D), la edad más frecuente de las madres y padres fue

de 21 a 30 años (61,1% madres y 55,6% padres), mientras que para el Sd. de Edwards el porcentaje de casos es igual en todas las edades (datos no mostrados).

Otro factor de riesgo que se destaca, es el número de abortos. Las madres con mayor número de abortos son aquellas que tienen niños con Sd. de Down, sin embargo, la prueba de Chi cuadrado muestra que la asociación entre el número de abortos y el número de madres con hijos con Sd. de Down no es significativa (0,989).

Las características socioeconómicas no tienen influencia en la aparición de las alteraciones cromosómicas, y están descritas en los siguientes Figuras (Figura 6).

Respecto a la escolaridad de los padres de los pacientes atendidos, encontramos que ésta fue más frecuentemente de nivel bachiller o universitario, es decir que la mayor parte de los pacientes provenían de un ambiente familiar con grado de instrucción media y profesional (Figura 6).

Otro factor de riesgo genético es la cercanía a algún elemento que pudiera afectar la concepción o gestación, lo que se puede presentar en el tipo de actividad económica que realizan los padres. En este estudio, calculamos este riesgo a partir de la evaluación del entorno de la actividad económica en la que se desempeñaba la madre o el padre. Fueron

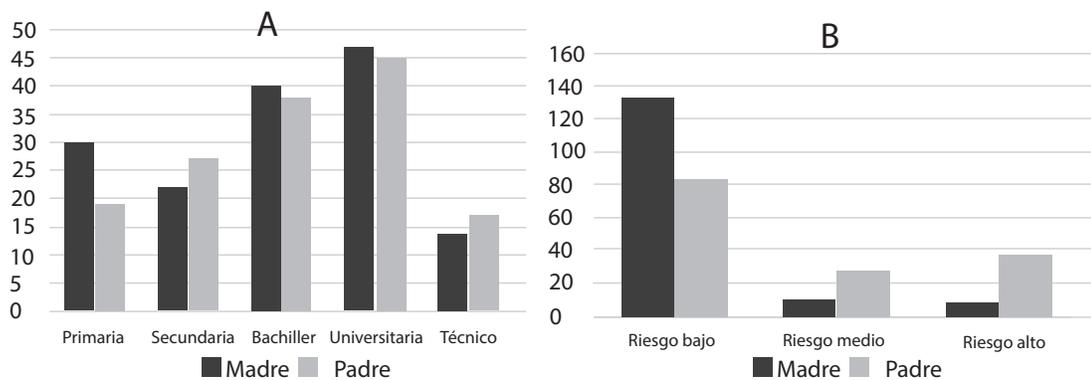


Figura 6. A) Grado de escolaridad de los progenitores de pacientes atendidos. B) El riesgo ocupacional de enfermedades genéticas fue calculado a partir de la actividad de los padres.

calificados como de riesgo alto actividades como: albañil, tornero, artesano, herrero, pintor, laboratorista, vendedor de sustancias químicas para el padre, y agricultora, limpieza, laboratoristas para la madre.

La gráfica 6B muestra que en general el riesgo es bajo y medio, pero de los que fueron clasificados como riesgo alto, los padres están en mayor frecuencia que las madres.

El área de residencia de los pacientes atendidos es un parámetro importante para conocer posibles riesgos externos. La distribución que encontramos fue de 40% provenían de zonas periféricas, 37% del área rural y 23 % del área urbana.

Discusión

Las anomalías cromosómicas (AC) son una de las principales causas de discapacidad infantil, en especial las aneuploidías¹¹. En nuestro estudio encontramos que, del total de pacientes con sospecha de anomalías cromosómicas (AC) que acudieron a realizarse la prueba de cariotipo, prácticamente la mitad no presentó AC ; pero dentro del grupo de pacientes que sí tuvieron, las aneuploidías más frecuentes fueron el Sd. Down, seguido del Sd. Turner y Trisomía 18. Estos resultados son similares a los reportados en la literatura^{12,13}. Cabe recalcar que el sexo femenino fue el grupo donde las AC están en mayor frecuencia (60%) a pesar de que otros estudios reportan lo contrario. Sin embargo, el sexo no es considerado un factor predisponente para las AC, excepto en el síndrome de Turner que es exclusivo en mujeres (12). Los cariotipos encontrados para Sd. Down y los otros síndromes fueron libres en la mayor parte, excepto para el Sd. de Turner para el que encontramos cerca al 50 % de los pacientes con distintos mosaicos, como se reporta también en la literatura¹⁴.

Encontramos también que el porcentaje de niños menores de 1 año con malformaciones congénitas sin alteración cromosómica es de solo 32%, lo cual nos muestra que la mayor proporción de alteraciones congénitas se debió a alteración cromosómica.

En cuanto al retraso del desarrollo psicomotor, en nuestro estudio, éste puede ser atribuido, en su mayor parte a cromosopatías como Sd. Down y Sd. de Edward. Cabe recalcar que los retrasos en el desarrollo motor como de

lenguaje, pueden ser temporales y no estar sujetos a un pronóstico de retraso mental u otra discapacidad cognitiva¹⁵. Haciendo una comparación del retraso del desarrollo psicomotor entre el Sd. Down, Sd. de Turner y los que no tenían evidencia de alteración cromosómica, nuestros datos muestran que el Sd. Down afecta en un mayor porcentaje, mientras que los de Sd. de Turner son muy poco afectados en esta área. Los que no tenían alteración cromosómica fueron también afectados, pero en menor grado que los con Sd. de Down.

Uno de los factores de riesgo de las cromosopatías considerado como más frecuente en el Sd. Down, es la edad de los progenitores. En nuestro estudio la frecuencia de padres de niños con Sd. Down fue aumentando conforme la edad de la madre y del padre era mayor, lo que implica que existe un factor en los progenitores que induce a la trisomía, no obstante, también se presentó en padres con edades tan jóvenes como menores de 20 años y entre 20 y 30, lo que muestra que la edad de la madre fue un factor asociado, pero no exclusivo por lo que, la mutación puede deberse a otros factores no relacionados a la edad como también lo refiere M. Vashist y Neelkamal¹⁶. Por otra parte, es interesante que la edad de las madres de niños con Sd. de Turner, sea más bien joven. Si la edad es un factor de riesgo, se espera que la distribución de hijos con Sd. de Turner sea uniforme, sin embargo, la frecuencia mayor fue de padres entre 20 a 30 años, lo que sugiere pueda haber un factor no asociado a la edad, sino al ambiente, como, por ejemplo, el ambiente de la gestación (post concepción), que podrían estar presentes en estas madres, ya que la mitad de ellas tuvo aborto, es decir, un factor adicional. La edad del padre también es importante, ya que en nuestro estudio, la mayor parte de los casos eran hijas de padres menores de 30 años, lo que podría estar relacionado a los reportes de que la mayor frecuencia de la mutación es de origen paterno¹⁷. En los otros síndromes, la edad de los padres no parece influir.

Respecto a los factores socioeconómicos y la escolaridad, ninguno de los dos parece ser un factor de riesgo, ya que la mayor parte tiene, según nuestra clasificación, riesgo bajo.

En conclusión, encontramos que la prevalencia de las alteraciones cromosómicas en Cochabamba es similar a la

reportada en otros países. Las aneuploidías más frecuentes en Cochabamba fueron el Sd. Down, seguido del Sd. Turner y Trisomía 18. Los cariotipos de Sd. Down y otros fueron libres en la mayor parte, excepto para el síndrome de Turner que tiene mosaicos en alto porcentaje. La mayoría de los dimorfismos se deben a la cromosomopatía. La edad de la madre y del padre parece ser un factor de riesgo para el Sd. Down.

Agradecimientos

Agradecemos a la Cooperación Sueca ASDI por el financiamiento del proyecto. C-10, y a la Cooperación Belga por su apoyo logístico.

Agradecemos a María Luisa Gamarra por su apoyo en la toma de muestras, y a Alejandra Luizaga y Celida Llosa por su apoyo en el desarrollo de este trabajo.

Referencias bibliográficas

1. Nussbaum RL, McInnes RR, Williard HF, Thompson JS, Thompson MW. *Thompson & Thompson genética en medicina*. Barcelona: Elsevier; 2016.
2. Mitchell C. PAHO/WHO | Congenital anomalies are the second-leading cause of death in children under 5 in the Americas [Internet]. Pan American Health Organization / World Health Organization. 2015 [cited 2022 Nov 11]. Available from: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es.
3. Zubieta Ruiz B, Sánchez Márquez P, Castillo Cruz RA. Enfermedades genéticas y defectos al nacimiento. Impacto en la morbilidad y mortalidad pediátrica. *Acta Pediatr Mex*. 2009;30(4):220-225.
4. Papavassiliou P, York TP, Gursoy N, Hill G, Nicely LV, Sundaram U, et al. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(4):573-83.
5. Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenlees R, Haeusler M, Nelen V, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(5):521-6.
6. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*. 1971 ;2(7731):971-2.
7. Vélez JE, Herrera LE, Arango F, Guillermo L. Malformaciones congénitas: correlación, diagnóstico ecoFigura y clínico. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2004;55(3):201-8.
8. Rojas M, Walker L. Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. *International Journal of Morphology*. 2012;30(4):1256-65.
9. Verma RS, Babu A. *Human Chromosomes*. Wiley-Blackwell; 1989.
10. García Pérez MA, Martínez Granero MÁ. Desarrollo psicomotor y signos de alarma. *Curso de Actualización Pediatría*; 2016.
11. Alliance G. Anomalías cromosómicas [Internet]. www.ncbi.nlm.nih.gov. Genetic Alliance; 2009. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132208/>.
12. García LA, Valencia LG, Cortes Viayra A, Soriano KL, García RS. Análisis retrospectivo de anomalías cromosómicas de tipo numéricas en pacientes del hospital regional de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” (2005-2015). *Revista de Salud Pública y Nutrición*. 2017;15(4):1-8.
15. González Alvaredo S, Sanz Rojo R, García Santiago J, Gaztañaga Expósito R, Bengoa A, Pérez-Yarza E. Criterios de diagnóstico genético en casos de retraso mental y del desarrollo de origen idiopático. *Anales de Pediatría*. 2008;69(5):446-53.
16. Vashist y Neelkamal M. Edad materna: un factor de controversia en la trisomía 21. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*. 2013;17(1):8-12.
17. Pasarell OM. Origen paterno del síndrome de Turner: estudio molecular del espermatozoide humano. *Universitat Autònoma de Barcelona*; 1999. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=247340>