



HALLAZGOS CITOGENÉTICOS Y EDAD MATERNA EN PACIENTES CON SÍNDROME DOWN EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA PEDIÁTRICO EN EL PERÚ

CYTOGENETIC FINDINGS AND MATERNAL AGE IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME IN A PEDIATRIC REFERRAL HOSPITAL FROM PERU

Yesica Llimpe Mitma de Barrón ^{1,a,d}, Maribel Susana Ccoyllo Álvarez ^{1,b,4},
Milana Trubnykova ^{2,c,3}, Rocío Margarita González Moreno ^{2,a}

RESUMEN

Introducción: El síndrome Down es un trastorno congénito originado por una trisomía total o parcial del cromosoma 21 y es considerada la causa genética más común de malformaciones congénitas y discapacidad intelectual. El objetivo de este estudio fue describir las alteraciones citogenéticas de pacientes con Síndrome Down y su relación con la edad materna. **Métodos:** Estudio transversal, descriptivo-analítico. Se incluyó 436 pacientes con Síndrome Down admitidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño durante el período 2017-2019. Se analizaron las variables: alteración citogenética y edad materna. **Resultados:** Se encontró que el 99,3% (n=433) de pacientes presentaron algún tipo de alteración citogenética y tres pacientes presentaron cariotipo normal. La edad de los pacientes al momento de la toma de muestra estuvo comprendida entre los 0,03 y 17 años, la relación masculino/femenino fue de 1.2:1. La alteración citogenética más frecuente fue la trisomía 21 libre (94,7%), seguida por la translocación Robertsoniana (n=16) y el mosaicismo (n=6). En el caso de la edad materna se encontró una mediana de 37 años (rango: 13-47). **Conclusiones:** La trisomía 21 libre es la alteración citogenética más común en Síndrome Down; sin embargo, la translocación Robertsoniana y los mosaicismos fueron más frecuentes en edad materna menor de 35 años, sugiriendo que existe otros factores de riesgo diferentes a la edad materna avanzada en este grupo etario.

Palabras clave: Síndrome de Down; Análisis citogenético; Edad materna; Pediatría. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome is a congenital disorder caused by a total or partial trisomy of chromosome 21 and is considered the most common genetic cause of congenital malformations and intellectual disability. The objective of this study was to describe the cytogenetic alterations of patients with Down syndrome and their relationship with maternal age. **Methods:** Cross-sectional, descriptive-analytical study. 436 patients with Down syndrome admitted to the Instituto Nacional de Salud del Niño during the 2017-2019 period were included. The variables analyzed were: cytogenetic diagnosis and maternal age. **Results:** It was found that 99,3% (n=433) of patients presented some type of cytogenetic alteration and three patients presented a normal karyotype. The age of the patients at the time of sampling was between 0,03 and 17 years, the male/female ratio was 1.2:1. The most frequent cytogenetic alteration was free trisomy 21 (94,7%), followed by Robertsonian translocation (n=16) and mosaicism (n=6). In the case of maternal age, a median of 37 years was found (range: 13-47). **Conclusions:** Free trisomy 21 is the most common cytogenetic condition in Down syndrome; however, the Robertsonian translocation and mosaicisms were more frequent in patients whose mothers were less than 35 years old, suggesting that there are other risk factors than advanced maternal age in this group.

Keywords: Down syndrome; Cytogenetic analysis; Maternal age; Pediatrics. (Source: MESH-NLM)

¹ Facultad de Medicina. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima-Perú.

² Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo. Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima-Perú.

³ Facultad de Ciencias en Salud. Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima-Perú.

⁴ Laboratorio Precisa, Clínica San Borja, Lima-Perú.

^a Bióloga.

^b Tecnólogo médico

^c Médico cirujano - genetista.

^d PHD.

Citar como: Mitma de Barrón YL, Ccoyllo Álvarez MS, Trubnykova M, González Moreno RM. Hallazgos citogenéticos y edad materna en pacientes con Síndrome Down en un hospital de referencia pediátrico en el Perú. Rev Fac Med Hum. 2023;23(3):115-121. [doi:10.25176/RFMH.v23i3.5503](https://doi.org/10.25176/RFMH.v23i3.5503)



INTRODUCCIÓN

El síndrome Down se origina por una trisomía total o parcial del cromosoma 21^(1,2) y es considerada la causa genética más común de malformaciones congénitas y discapacidad intelectual, además comprende un conjunto complejo de patologías en prácticamente todos los órganos y sistemas⁽¹⁾. La incidencia del Síndrome Down a nivel mundial es de 1 por cada 1000 a 1100 nacidos vivos⁽³⁾, cifra que puede variar según la distribución de la edad materna y por la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal⁽⁴⁾. En el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas se reportó una prevalencia de 1.88 por 1000 nacimientos en el periodo 1998-2005 para 9 países sudamericanos⁽⁵⁾.

El diagnóstico de síndrome Down es clínico y se confirma con el análisis citogenético⁽¹⁾, este último, se realiza a partir del cultivo de linfocitos de sangre periférica en un medio líquido, que permita su proliferación y posterior interrupción en el estadio de metafase, en el que los cromosomas logran su máxima condensación. Son tres los hallazgos citogenéticos más comunes en este síndrome e incluyen, la trisomía 21 libre (trisomía total), translocaciones Robertsonianas que involucran al cromosoma 21 y los mosaicismos, asimismo, se han identificado otras variantes citogenéticas relacionadas al cuadro clínico del síndrome Down⁽⁶⁾. La trisomía 21 libre es una aneuploidía autosómica que se caracteriza por un cromosoma 21 adicional, observándose 47 cromosomas en el cariotipo. La translocación Robertsoniana es el producto de la fusión del cromosoma 21 con un cromosoma acrocéntrico. El mosaicismo caracteriza a individuos con dos o más líneas celulares distintas, una de ellas con la trisomía 21. En estudios realizados en México, Algeria, Australia, Egipto y otros países en diferentes periodos de tiempo, se ha reportado la trisomía 21 libre en frecuencias que varían desde el 60 % hasta el 96 %^(2,7-10) y, en menor porcentaje, la translocación Robertsoniana y los mosaicismos⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

En el Perú, actualmente no se dispone con estudios epidemiológicos que determinen la incidencia ni prevalencia del síndrome Down⁽¹⁵⁾; no obstante, en el año 2016 el Consejo Nacional para la Integración de la Persona con Discapacidad, publicó que tiene inscritos a 8800 personas con Síndrome Down entre los 0 y más de 60 años⁽¹⁶⁾. Sin embargo, respecto a las alteraciones

citogenéticas en pacientes con Síndrome Down y su relación con la edad materna se ha encontrado pocos reportes. El objetivo del presente estudio fue describir los hallazgos citogenéticos en pacientes con Síndrome Down y su relación con la edad materna, ya que contribuiría a las estrategias para reducir su incidencia y advertir si hubiera la necesidad de consejería genética a los padres.

Población y métodos

Estudio transversal, descriptivo-analítico. La población de estudio estuvo conformada por 991 pacientes diagnosticados con Síndrome Down admitidos en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN) en Lima (Perú), durante el período 2017-2019. Los datos sobre el hallazgo citogenético y edad materna fueron recolectados a partir de los registros del Servicio de Genética y Errores Innatos del Metabolismo del INSN. Con ese fin, se utilizó un formato de recolección de datos cuyo contenido fue cargado en una base de datos electrónica.

Variables

Alteración citogenética y edad materna.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado por la Oficina Ejecutiva de Apoyo a la Investigación y Docencia Especializada y por el Comité Institucional de Ética en Investigación del INSN. No se requirió el consentimiento informado de los padres de los pacientes.

Análisis estadístico

Se utilizaron el programa Microsoft Office-Excel versión 2207 y el paquete estadístico Jasp versión 0.16.1 para realizar la estadística descriptiva y analítica. Se realizó las pruebas de Shapiro-Wilk para evaluar si los datos de la edad materna presentaban distribución normal, y la de chi-cuadrado para determinar si existe relación entre la edad materna y el tipo de alteración citogenética, con un nivel de significancia de $p < 0,05$. Los datos de la variable categórica se presentan en números absolutos y porcentajes, mientras que la variable cuantitativa como mediana, rango de primer y tercer cuartil e intervalos, ya que no presentó distribución normal.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se registraron 991 pacientes con diagnóstico clínico de Síndrome Down,



de los cuales a 436 se les realizó el estudio cromosómico con la técnica GTG (bandas G, digestión con tripsina y tinción con Giemsa) y los hallazgos citogenéticos se describieron según la nomenclatura según The International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2016. Se encontró que el 99,3% de casos presentaron algún tipo de alteración citogenética y solo tres pacientes presentaron cariotipo normal. La edad de los pacientes al momento de la toma de muestra estuvo comprendida entre los 0,03 y 17 años, la relación masculino/femenino fue de 1.2:1. La trisomía 21 libre fue alteración citogenética más frecuente (94,7%, n=410), seguida por la translocación Robertsoniana (n=16) y por último el mosaicismo (n=6).

Dos pacientes con trisomía 21 libre presentaron además otra alteración citogenética en la misma clona, las que se describen como: $46,XX,+21,del(10)(q21q22)$ y $46,XX,+21,t(1;8)(q21;p22)$. Se encontró un caso con una alteración citogenética no clásica en Síndrome Down representada por la translocación recíproca $t(5;21)$. Las translocaciones Robertsonianas en su mayoría fueron $rob(14;21)$ (50%, n=8), pero también se hallaron: $rob(21;21)$ (37,5%) y $rob(15;21)$ (12,5%) (tabla 1), siendo 11 casos pacientes de sexo femenino y 5 masculino. En los casos de mosaicismos, se analizaron entre 15 a 82 metafases, observándose que la línea celular normal fue la más predominante (83,3%), asimismo, hubo igual distribución por sexos.

Tabla 1. Cariotipo en pacientes con Síndrome Down por translocación.

Cariotipo	n
Translocación Robertsoniana	
46,XX,rob(14;21)(q10;q10)+21	4
46,XY,rob(14;21)(q10;q10)+21	4
46,XX,rob(15;21)(q10;q10),+21	2
46,XX,rob(21;21)(q10;q10),+21	4
46,XY,rob(21;21)(q10;q10),+21	2
Translocación recíproca	
47,XY,+21,t(5;21)(q13;q22)	1
Total	17

La edad materna de la población no presentó distribución normal, por lo que se calculó la mediana obteniéndose un valor de 37 años (rango: 13 a 47) (figura 1a). Se encontró mayor número de pacientes con Síndrome Down en el grupo etario de 36 a 40 años (30,7%, n=134). Considerando las alteraciones citogenéticas más comunes, se encontró que, entre 36 y 46 hubo más casos de trisomía libre (n=132), 31 a 35 años para la translocación Robertsoniana (n=6) y 21 a 25 para el mosaicismo (n=3).

Los datos de la edad materna se organizaron en tres grupos con la finalidad de analizar la relación entre las variables edad materna y alteración citogenética. Así tenemos: menores de 30 años en el grupo 1, de 30 a

menores de 40 años en el grupo 2 y, de 40 a más años en el grupo 3. Por otro lado, las alteraciones citogenéticas se agruparon en: trisomía 21 libre, translocación Robertsoniana y mosaicismo (tabla 2). En la figura 1b se muestran los rangos intercuartílicos, donde también se aprecian los valores correspondientes a las medianas de cada grupo: 25; 28,5 y 37, respectivamente. Si bien la trisomía 21 libre fue el hallazgo más frecuente en los tres grupos etarios, se observaron mayor número de casos de translocación Robertsoniana (n=8) y mosaicismo en el grupo 1 (n=4).

Finalmente, se encontró que si existe relación entre la edad materna y las alteraciones citogenéticas más comunes en Síndrome Down ($p=0,002$).

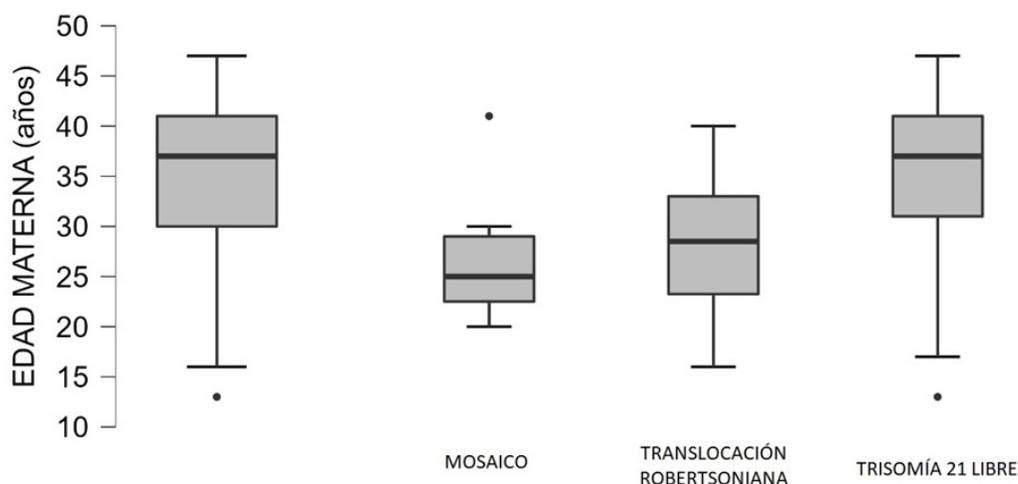


Figura 1. Distribución según grupo etario y alteración citogenética.

1a: N=991

1b: Alteraciones citogenéticas más comunes

Tabla 2. Distribución de las alteraciones citogenéticas según grupo etario materno.

Edad materna (años)	n	Trisomía 21 libre	Translocación Robertsoniana	Mosaico
<30	97	85	8	4
30≤x<40	182	174	7	1
≥40	153	151	1	1
Total	432	410	16	6
X ² =16.784	gl=4	p=0.002		

gl: grados de libertad

DISCUSIÓN

El estudio citogenético es una herramienta de ayuda al diagnóstico en los trastornos congénitos tales como el Síndrome Down. En el INSN, uno de los hospitales de mayor complejidad, que atiende niños y adolescentes de todo el Perú, se encontró que la trisomía 21 libre fue la alteración citogenética más frecuente en los pacientes con Síndrome Down (94,7%). Una investigación previa realizada por Mansilla (2014) en otra institución de salud del Perú, encontró un valor similar (98,6%)⁽¹⁷⁾. En otras regiones, los estudios realizados en Egipto y en la India hallaron la trisomía 21 libre en el 96,1% y 93,75%, respectivamente^(7,11), menores porcentajes se encontraron en Bosnia y Herzegovina con 86,6%⁽¹⁸⁾ y 87,3% en México⁽⁸⁾. Esta

variación podría atribuirse a la población estudiada, la edad materna o a la cantidad de metafases analizadas, aunque en todos los reportes, la trisomía 21 libre siempre es predominante. Se ha descrito que el cromosoma 21 adicional tiene origen materno en alrededor del 95%, fundamentalmente en la meiosis I⁽¹⁹⁾. En este estudio, la translocación Robertsoniana se observó en el 3,7 %, de manera análoga, en México, Kosovo, Cuba, Bosnia y Herzegovina e India se reportaron porcentajes que van desde 4,3 a 15,2%^(8,12,14,18,20), siendo este hallazgo el segundo en frecuencia, a excepción en México⁽⁸⁾. Belmokhtar y col. (2016) compararon los hallazgos citogenéticos en pacientes con Síndrome Down en varios países encontrando que, en algunos, la translocación



Robertsoniana es menos frecuente que los mosaicismos⁽⁹⁾. Ya que las translocaciones Robertsonianas son más comunes de novo⁽⁸⁾ y de origen materno⁽²¹⁾, las diferencias entre esas frecuencias probablemente respondan a la variabilidad genética⁽²²⁾ o factores que afecten a la madre, propios en cada región. No obstante, debido a que las translocaciones Robertsonianas que originen un Síndrome Down pueden ser de novo o heredadas, es preciso realizar el cariotipo a los padres para detectar un posible portador y evaluar el riesgo de recurrencia⁽⁶⁾, de importancia en la consejería genética. En este estudio no se contó con la información de los cariotipos de los padres, por lo que no se pudo conocer su origen.

Respecto a los mosaicos, éstos se observaron en el 1,4% y los cariotipos normales fueron solo 3 (0,7%). En otros estudios, no se encontró cariotipos normales, como en un reporte anterior en Perú⁽²³⁾, o se hallaron porcentajes tales como 4%⁽¹²⁾ y 7,4%⁽²⁴⁾ en la India y, 4,8%⁽¹³⁾ y 12,2%⁽⁸⁾ en México. Los cariotipos normales en Síndrome Down podrían ser en realidad mosaicos en los que no hubo el número suficiente de metafases analizadas para determinarlos, o bien, son consecuencia de la duplicación de una "región crítica" en el cromosoma 21⁽¹³⁾. Esto sería, en parte, una explicación para las manifestaciones clínicas variables en este síndrome, a las que se suman el efecto de otros genes no ubicados en esta región y que, en conjunto, interactúan entre sí y con el ambiente, confiriéndole una alta complejidad a su fisiopatología subyacente⁽¹⁾. Modi y col. (2003) mostraron la relación directa entre el porcentaje de células trisómicas y el grado de manifestaciones fenotípicas en Síndrome Down mosaico⁽²⁵⁾.

Así, es importante considerar el número de metafases que se debe incluir en el análisis citogenético cuando se sospeche de mosaicismo, ya que es dependiente de la proporción de células trisómicas⁽²⁶⁾ y éste a su vez, del tejido seleccionado⁽²⁷⁾. Incluso para determinadas características clínicas del Síndrome Down, existiría una afectación distinta del mosaicismo sobre los tejidos de un mismo origen embrionario⁽²⁸⁾. Por ello, para mejorar la capacidad de detectar mosaicismos, se establece el análisis de cientos de núcleos interfásicos a través de la técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH)⁽²⁹⁾ a razón de su mayor sensibilidad. Se ha determinado que la edad materna es el factor de riesgo más importante para el Síndrome Down⁽³⁰⁾. Este estudio

contó con la información sobre la edad materna en toda la población, la que no presentó distribución normal, verificada con la prueba de Shapiro-Wilk, determinándose una mediana de 37 años. Los tres grupos etarios formados presentaron medianas de: 25; 28,5 y 37, respectivamente. La mayoría de las madres de pacientes con Síndrome Down se presentaron en el grupo etario 2 (42,1%, n=182), seguido del grupo 3, lo que refleja que la mayoría fueron madres añosas (mayores de 35 años, 59,6%); no obstante, un 3,9% (n=17) fueron madres adolescentes (menores de 20 años), característica que también ha sido sugerida como factor de riesgo⁽³⁰⁾. Para analizar si la edad materna varía según el tipo de alteración citogenética en Síndrome Down, se representó nuestros hallazgos en la figura 3, donde se observa que existe una diferente distribución de los casos de Síndrome Down por translocación, en el grupo etario 1: 50% (n=8), grupo 2: 43,8% (n=7) y grupo 3: 6,3% (n=1). Los mosaicos fueron más frecuentes en el grupo 1 (66,7%, n=4). La trisomía 21 libre fue común en los tres grupos etarios, pero el Síndrome Down por translocación fue más frecuente en los productos de madres menores de 30 años.

Es probable que varios procesos biológicos se vean afectados por la edad materna avanzada, tales como la acumulación de efectos tóxicos y la degradación de la maquinaria meiótica durante la detención del ovocito, lo que llevaría a una reanudación subóptima de la meiosis. Los errores en la disyunción cromosómica explican la trisomía 21 libre en el Síndrome Down, pero habría otros factores de riesgo más allá de la edad materna, como la exposición ambiental y la etnia⁽²²⁾ que podrían dar cuenta también del Síndrome Down por translocación o mosaicismo que, como se han revisado en otros trabajos, en su mayoría están presentes en pacientes con este síndrome cuyas madres son menores de 30 años^(7,12,13,18,31). Las limitaciones de este estudio incluyen la dificultad de realizar el análisis citogenético, tanto en toda la población de estudio como a los padres de los pacientes con translocaciones Robertsonianas, además del número reducido de metafases examinadas en los casos de mosaicismos (entre 15 y 82).

CONCLUSIONES

Se encontró que la trisomía 21 libre fue la alteración citogenética más frecuente en pacientes con Síndrome Down representando el 95%, seguida por la translocación Robertsoniana, representada en su

mayoría por la translocación rob(21;21). La trisomía libre fue más común en productos de madres añosas, pero la translocación Robertsoniana y el mosaicismo en

menores de 35, sugiriendo que habría otros factores de riesgo diferentes a la edad materna avanzada que intervienen en este grupo etario.

Contribuciones de autoría: Los autores gestaron y desarrollaron el manuscrito así como el análisis e interpretación de datos.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en el manuscrito.

Financiamiento: Autofinanciado.

Recibido: 21 de Enero, 2023.

Aprobado: 26 de Julio, 2023.

Correspondencia: Yesica Llimpe Mitma de Barrón.
Dirección: Av. Miguel Grau 755, Lima 15001.
Teléfono: +51 6197000 Anexo: 4630 / 940 144 524
Correo electrónico: yllimpem@unmsm.edu.pe

REFERENCIAS

- Díaz-Cuellar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Genomics of down syndrome. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(5):289-96. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000500289
- González-Herrera L, Pinto-escalante D, Ceballos-Quintal JM. Prevalencia de mosaicos en 100 individuos con diagnóstico de Síndrome de Down. *Biomedica*. 1998;9(4):214-22. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000100007
- United Nations. Down Syndrome [Internet]. [cited 2022 Aug 24]. Disponible en: <https://www.un.org/en/observances/down-syndrome-day#:~:text=The estimated incidence of Down,born with this chromosome disorder>
- Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol*. 2010;88(6):474-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20589916/>
- Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del síndrome de down. *Rev Chil Pediatr*. 2011;82(2):105-12. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062011000200004
- Kaminker P. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch Argentina Pediatr* [Internet]. 2008;106(3):249-59. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v106n3/v106n3a11.pdf>
- El-Gilany AH, Yahia S, Shoker M, El-Dahtory F. Cytogenetic and comorbidity profile of down syndrome in Mansoura university children's hospital, Egypt. *Indian J Hum Genet*. 2011;17(3):157-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22345986/>
- Garduño-Zarazúa LM, Giammatteo L, Kofman-Epstein S, Cervantes AB. Prevalencia de mosaicismo para la trisomía y análisis de las variantes citogenéticas en pacientes con diagnóstico síndrome de Down. Revisión de 24 años (1986-2010) del Servicio de Genética del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga." *Bol Med Hosp Infant* [Internet]. 2013;70(1):31-6. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462013000100007
- Belmokhtar F, Belmokhtar R, Kerfouf A. Cytogenetic study of down syndrome in Algeria: Report and review. *J Med Sci*. 2016;36(2):46-52. Disponible en: <https://www.imedscindm.com/article.asp?issn=1011-4564;year=2016;volume=36;issue=2;page=46;epage=52;aulast=Belmokhtar>
- Staples AJ, Sutherland GR, Haan EA, Clisby S. Epidemiology of Down syndrome in South Australia, 1960-89. *Am J Hum Genet*. 1991;49(5):1014-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683237/>
- Nigam N, Tripathi S, Agrawal M, Singh PK, et al. Cytogenetic Analysis of Down Syndrome Patients in Eastern Uttar Pradesh. *Int J Contemp Med Res [IJCMR]*. 2019;6(10):1-5. Disponible en: https://www.ijcmr.com/uploads/7/17/14/6/77464738/ijcmr_2771_v3.pdf
- Sharath K, Asha KR, Prabha Subhash L, Kadandale JS. Cytogenetic, epidemiological and clinical profile of children with Down syndrome in Karnataka. *J Anat Soc India* [Internet]. 2018;67(2):133-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jasi.2018.11.001>
- Flores-Ramírez F, Palacios-Guerrero C, García-Delgado C, Morales-Jiménez AB, et al. Cytogenetic Profile in 1,921 Cases of Trisomy 21 Syndrome. *Arch Med Res*. 2015;46(6):484-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26314225/>
- Kolgeci S, Kolgeci J, Azemi M, ShalaBeqiraj R, et al. Cytogenetic Study in Children with Down Syndrome Among Kosova Albanian Population Between 2000 and 2010. *Mater Socio Medica*. 2013;25(2):131. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3769083/>
- Manassero G. Guía De Práctica Clínica Del Síndrome Down. *Rev la Fac Med Humana*. 2016;16(1). Disponible en: <https://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH/article/view/338/6034>
- CONADIS. Informe Temático N° 2 Síndrome de Down en el Perú. *Obs Nac La Discapac* [Internet]. 2016;8:1-8. Disponible en: https://www.conadisperu.gob.pe/observatorio/images/articulos/pdf/Down_Observatorio_Marzo22_2016_final.pdf
- Mansilla M. "Universidad Nacional del Altiplano". 2014; Disponible en: <http://repositorio.unap.edu.pe/handle/UNAP/2188>
- Sotonica M, Mackic-Djurovic M, Hasic S, et al. Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. *Med Arch (Sarajevo, Bosnia Herzegovina)*. 2016;70(2):88-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27147778/>
- Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG, Adelsberger PA, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: Determination by using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet*. 1992;50(3):544-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1347192/>
- Calá O. Caracterización del Síndrome de Down en la población pediátrica. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2013;17(4):33-43. Disponible en: http://scielosld.cu/scielo.php?pid=S156131942013000400005&script=sci_abstract
- Shaffer LG, Jackson-Cook CK, Stasiowski BA, Spence JE, et al. Parental origin determination in thirty de novo Robertsonian translocations. *Am J Med Genet*. 1992;43(6):957-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1357969/>
- Kato T, Inagaki H, Yamada K, Kogo H, et al. Genetic Variation Affects de Novo Translocation Frequency. *Science*. 2006;311(5763). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16484486/>
- Cruz E, Liñan A, Prötzel A, Mayorga G, et al. Incidencia y patologías asociadas del Síndrome Down en recién nacidos. *Rev Med basadrina*. 2015;9(1):15-9. Disponible en: <https://revistas.unjbg.edu.pe/index.php/rmb/article/view/572>
- Chandra N, Cyril C, Lakshminarayana P, Nallasivam P, et al. Cytogenetic evaluation of down syndrome: A review of 1020 referral cases. *Int J Hum Genet*. 2010;10(1-3):87-93. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09723757.2010.11886090>
- Modi D, Berde P, Bhartiya D. Down syndrome: A study of chromosomal mosaicism. *Reprod Biomed Online*. 2003;6(4):499-503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12831601/>
- Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95%, and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet*. 1977;29(1):94-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1685228/>



27. Papavassiliou P, York TP, Gursoy N, Hill G, 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 Part A*. 2009;149(4):573–83. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19291777/>

28. Moncada WA, Perdomo ES, Rivera AY, Espinoza-Moreno NA, et al. Multi-tissue cytogenetic analysis for the diagnosis of mosaic Down syndrome: A case report. *Clin Case Reports*. 2022;10(4):1–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35425598/>

29. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: A review. *Am J Med Genet Part A*. 2015;167(1):26–39. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25412855/>

30. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down Syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2007;13:221–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17910090/>

31. Kothare S, Shetty N, Dave U, Kothare S, et al. Maternal Age and Chromosomal Profile in 160 Down Syndrome Cases – Experience of a Tertiary Genetic Centre from India. *IJHG*. 2002;2(1):49–53. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09723757.2002.11885784>