

**EDAD MATERNA Y/O PATERNA COMO FACTOR DE RIESGO GENÉTICO EN NIÑOS DEL CENTRO DE ATENCIÓN MATERNO INFANTIL DE LA UNIVERSIDAD DE PAMPLONA (CAIMIUP) Y EL INSTITUTO LA AURORA DE LA CIUDAD DE PAMPLONA, NORTE DE SANTANDER, COLOMBIA**

Jacid Palomino G., Luz Mary Bahamón O., Mildred C. Pontón A., Yeredis Canedo A., Ariadna Osorio G., Aida Callejas C., Matilde Molina C.

Laboratorio de Biología Molecular y Genética. Universidad de Pamplona  
jacidpalomino@unipamplona.edu.co

**RESUMEN**

Se estudió, mediante la realización de cariotipos, las alteraciones cromosómicas que presentan niños del Centro de Atención Materno Infantil de la Universidad de Pamplona (CAIMIUP) y del Instituto La Aurora de Pamplona. Los resultados permitieron inferir correlación entre la edad materna y paterna con la frecuencia del síndrome de Down hallado en la población. No se encontró ningún otro síndrome.

Esta investigación será de importancia para las instituciones dedicadas a la rehabilitación de niños Down, ya que a partir de sus resultados se les podrá ofrecer mejor atención y cuidados tanto físicos como intelectuales.

**ABSTRACT**

An investigation was made of cariotypes; this is a study of the alterations of the chromosomes found in some of the children at the Center of Maternal and infant Care at the university of Pamplona (CAIMIUP) and from the Aurora Institute of Pamplona. The results of this research permitted a correlation to be made between the ages of the parents with the frequency of Down's syndrome, found in this particular population. No other syndrome was found.

This investigation will be of great importance for these institutions dedicated to the rehabilitation of children with Down's syndrome. From the time this investigation was made, these children have received better physical and intellectual attention and care.

**KEYWORDS**

Cariotypes, syndrome, correlation.

## INTRODUCCIÓN

La edad materna y/o paterna están correlacionadas con las alteraciones cromosómicas y genéticas, las cuales se presentan durante la gametogénesis. Al aumentar la edad de los padres aumentan también las probabilidades de que en éstos se generen anomalías en sus cromosomas tales como inversiones, translocaciones, deleciones, aumento o disminución en su número y mutaciones en los genes. En edad temprana puede ocurrir anomalías o alteraciones cromosómicas y genéticas pero con menor frecuencia.

En la Universidad de Pamplona se reporta un trabajo sobre alteraciones cromosómicas en niños del Instituto La Aurora, Martha Herrera Acosta, Jairo Urbina Wilches (1986). El estudio se realizó con base en características fenotípicas.

En el centro hospitalario Pereira Rossell se realizó un estudio ginecológico a una paciente en estado de embarazo en el cual por medio de ecografías y un cariotipo fetal se identificó que el feto padecía Síndrome de Turner con genotipo 45X.

En los laboratorios de Stephen Warren en Atlanta, David Nelson, y Ben Oostra en Holanda se descubrió el gen de retardo mental de X frágil (FMR1) el cual fue reportado por Verkerk et al (1991). Este descubrimiento demostró que hay una amplificación de la repetición del trinucleótido, CGGn, el cual se expande dramáticamente en individuos con una mutación completa. El gen FMR1 es

metilado de tal modo que la producción de la proteína no ocurre.

En Estados Unidos se obtuvieron datos de diferentes estudios prenatales que confirman que la prevalencia de la trisomía 21 aumenta con la edad materna y que la prevalencia durante el embarazo, es mayor que al nacimiento. Combinando datos de dos estudios multicéntricos en amniocentesis entre las 16-20 semanas de embarazo, uno en Estados Unidos sobre 56,094 embarazos y el otro en 52,965 casos en Europa, muestran que a las 16-20 semanas la prevalencia de trisomía 21 es aproximadamente un 30% mayor que al nacimiento.

Nicolaides y colaboradores (1991) estudiaron 15,793 embarazos mediante cariotipos entre las 9-14 semanas mostrando que la prevalencia de trisomía 21 es un 50% mayor a esta edad gestacional que al nacimiento.

**Cambios estructurales en los Cromosomas.** Los estudios sobre genoma humano han reportado que en cada célula del cuerpo hay 30.000 genes que están localizados en 46 cromosomas, 22 pares autosómicos y un par sexual. Si un cromosoma o pieza de cromosoma se pierde o se duplica hay pérdida o ganancia de genes respectivamente, hecho que determina alteraciones en el desarrollo somático, fisiológico y mental.

**Inversión.** Una inversión consiste en dos roturas en un cromosoma. El área entre las roturas se invierte y gira,

entonces se reinserta y las roturas quedan unidas al resto del cromosoma. Cuando en una inversión pericéntrica una rotura está en el brazo corto y una en el brazo largo la nomenclatura citogenética puede leerse 24, XY,inv(3) (p23q27).

**Delección.** Las roturas cromosómicas parecen relativamente frecuentes, pero en su mayor parte se corrigen rápida, espontánea y correctamente. Los fragmentos desprendidos de los cromosomas, que no llevan un centrómero (acéntricos), se pierden durante la mitosis siguiente, pues ya no queda ningún punto donde puedan fijarse las fibrillas del huso mitótico.

**Duplicación.** Consiste en la doble representación, en el mismo cromosoma, de una sucesión aislada de genes. Esto significa que hay presentes genes extras que pueden causar un incremento de riesgo de nacimientos defectuosos o problemas en el desarrollo. La nomenclatura sería: 46, XY, dup (7) (q112q22).

**Translocación.** Se debe probablemente a unión cruzada de puntos de rotura en dos cromosomas vecinos. En general las células hijas tienen también un número desigual de cromosomas, las translocaciones pueden ser engañosas. Los brazos largos del cromosoma 7 y del 21 están rotos y cambiados de sitio. Luego se puede ver un cromosoma 7 y 21 normales y un 7 y 21 translocados.

**Anomalías cromosómicas que se producen durante la división celular.** La no disyunción, es la causa principal de un gran número de anomalías

cromosómicas (aneuploidismo). Puede tener lugar en la meiosis, la mitosis o en ambas, parece mucho más frecuente en la mujer que en el hombre, sobre todo en los últimos años de la vida sexual. Esto podría relacionarse con el estado especial de los cromosomas en los oocitos primarios, debido a su larga permanencia en profase, desde el final del desarrollo del ovario en el feto. La única constitución de 45X cromosomas que se encuentra en la naturaleza es la carencia de un cromosoma sexual conocida como síndrome de Turner.

**Edad y Aneuploidismo.** En los cultivos de leucocitos de individuos normales, el aneuploidismo aumenta con la edad, estudiando individuos entre 19 y 90 años, se han observado células aneuploides en las mujeres mayores de 55 años y en los hombres mayores de 65 años. En ambos sexos el aumento de aneuploidismo después de estos límites resulta debido a células X0, fenómeno más pronunciado en la mujer ( hasta 7 por 1000 de las metafases).

**Síndrome de Down.** Langdon Down describió por primera vez el síndrome en 1866 observando que "la piel era deficiente en elasticidad, dando la apariencia de ser muy larga para el cuerpo"

El síndrome de Down es un grave trastorno genético que ocasiona retraso mental al igual que ciertas deformidades físicas. En este síndrome, la cara tiene algunos rasgos semejantes a los grupos mongoles, de ahí que en el pasado se les llamara incorrectamente mongolismo. El

retraso mental puede variar entre leve y moderado con un IQ de 50 como promedio. Cerca de la tercera parte de quienes nacen tienen graves defectos cardíacos.

Si una mujer de 30-35 años queda embarazada, aunque no haya ningún otro problema, su embarazo es considerado de alto riesgo. A pesar de que el Cromosoma extra puede provenir tanto de la madre como del padre la posibilidad de tener un hijo con el síndrome aumenta con la mayor edad de la madre.

**Ds por translocación.** Hay varios tipos de translocaciones que dan lugar al síndrome de Down. Las más frecuentes son las que involucran un acrocéntrico grande (del grupo D) y el número 21, y las que involucran dos acrocéntricos pequeños. Un 4% de los pacientes con síndrome de Down tienen 46 cromosomas uno de los cuales constituye una translocación robertsoniana entre el cromosoma 21q y el brazo largo de uno de los otros cromosomas acrocéntricos, generalmente el cromosoma 15 o 22.

**Síndrome de Patau, Trisomía 13.** Fue descrita por Patau en 1960 y es la tercera trisomía en orden de frecuencia con una prevalencia al nacimiento de 0.083 por 1.000 nacidos vivos. Al igual que las trisomías 21 y 18 su prevalencia aumenta con la edad materna. En ocasiones por un evento accidental, el óvulo o el espermatozoide contienen un cromosoma de más, y al unirse con el otro gameto el resultado es un bebé que tiene un cromosoma extra, este

fenómeno puede generar trisomía 13, 18, 21. El síndrome de Patau, es un desorden cromosómico severo caracterizado por facciones dimórficas y alteraciones orgánicas.

**Síndrome de Turner.** El síndrome de Turner es una disgenesia gonadal que se presenta en 1 cada 5000 nacimientos. Este fue descrito en 1938, dentro de las causas genéticas de aborto espontáneo es la etiología más frecuente. La mitad de los Turner tienen cariotipos 45X, la otra mitad tiene una variedad de anormalidades de uno de sus cromosomas sexuales y puede ser un mosaico. El fenotipo es de mujer, con baja estatura, retardo mental y gónadas subdesarrolladas, la frecuencia es de 1 por cada 4.000 nacidas vivas y es mucho más frecuente en los productos de abortos espontáneos.

**Síndrome X Frágil.** El síndrome es causado por un solo gen en el cromosoma X, 1 de cada 2000 varones y uno de cada 4000 mujeres pueden estar afectados, es responsable de aproximadamente el 30% de todas las formas de deterioro cognoscitivo. Aunque normalmente afecta más severamente a los varones, puede afectar a mujeres con una variedad de problemas en el desarrollo y en el aprendizaje, incluido retraso mental severo, también se manifiestan problemas de atención, hiperactividad y conductas autistas. El síndrome del cromosoma X frágil, llamado también síndrome de Martín & Bell, es la primera causa de retraso mental hereditario.

**Síndrome de Klinefelter.** Es la polisomía del cromosoma X más frecuente. El cariotipo más común es 47 XXY, el retardo mental aumenta con los X presentes. El fenotipo es de varón estéril y femenino. Estos individuos son frecuentemente mosaicos teniendo células normales y anormales en relación con el número de Cromosomas. El cariotipo 47 XYY, llamado super-macho, no es estrictamente un Klinefelter pero puede considerarse una variedad de él. La frecuencia del síndrome se estima en 1 de cada 500 varones nacidos vivos, y la del 47 XYY en 1 de cada 1000.

**Síndrome de Edwards.** Descrita por Edwards en 1960, con una prevalencia al nacimiento de 0.16 por 1000 nacidos vivos. La trisomía 18, causante de este síndrome aumenta su incidencia con la edad materna avanzada y muestra una tasa de letalidad intrauterina mayor. Se caracteriza por retraso mental grave y múltiples deformidades, tales como anomalías del cráneo, micrognatia, facies anormal con orejas de implantación bajas, y occipucio prominente, labio leporino y paladar hendido, puños cerrados, pies zambos y sindactilia.

**Labio leporino.** El labio leporino es un defecto debido a trisomía 15 se caracteriza por una hendidura o separación en el labio y/o en el paladar. El labio leporino y el paladar hendido pueden presentarse simultáneamente pero también pueden ocurrir por separado. Afecta a uno de cada 700-750 recién nacidos.

**Síndrome de Morris.** El primero en definir claramente el síndrome fue Morris. Este síndrome de feminización testicular se caracteriza por producir amenorrea primaria. Se debe sospechar su existencia cuando el canal vaginal es ciego y no hay útero. Se trata de un caso típico de pseudohermafroditismo masculino. El genotipo y gónadas de estos individuos son masculinas con fracaso en la virilización. Este trastorno es transmitido por un gen recesivo ligado al cromosoma X que es el responsable del receptor androgénico intracelular.

**Síndrome de Prader-Willi o SPW.** El SPW es un trastorno genético complejo que incluye baja estatura, retraso mental, desarrollo sexual incompleto, problemas de comportamiento característicos, bajo tono muscular y una necesidad involuntaria de comer constantemente, la cual lleva a la obesidad si no se interviene. Aunque el SPW se asocia a una anomalía en el cromosoma 15, no está considerada en general como una condición hereditaria, si no un defecto genético espontáneo que se da durante la concepción. El SPW se encuentra en personas de ambos sexos y en todas las razas, se estima que tiene el SPW uno de cada 15.000 nacidos, es la causa genética más común de obesidad que ha sido identificada.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

**Población.** La población estuvo conformada por 40 niños con compromiso cerebral de origen genético. Diez (10) pertenecen al Centro de Atención Materno Infantil

(CAIMIUP) y treinta (30) al Instituto La Aurora.

**Muestra.** Esta se conformó por 9 niños, 3 del CAIMIUP y 6 del Instituto la Aurora. A cada niño le fue asignado un código para proteger su identidad.

**Tipo de Investigación:** Aplicada.

**Toma de muestras de sangre periférica.** Los niños seleccionados como muestra, previa autorización de sus padres, fueron llevados al laboratorio de Biología Molecular y Genética donde se les tomó 3 ml de sangre periférica a cada uno para la obtención de los correspondientes cariotipos. (Ver figura 1).

**Cultivo de linfocitos para obtención de metafases.** Los cultivos de linfocitos se realizaron a partir de la muestra de sangre periférica. Los

medios de cultivo utilizados fueron: RPMI 1640, Medio esencial mínimo y medio TC 199, se adicionó suero fetal bovino (SFB) para suministrar factores de crecimiento y proliferación celular. Como los linfocitos normalmente no se multiplican "in vivo", necesitan del estímulo con un agente de acción mitogénico, para tal efecto se agregó fitohemaglutinina (PHA).

**Siembra del cultivo.** En ambiente completamente estéril se adicionó 0.5 ml de sangre heparinizada con Lique mine en un frasco de cultivo que contenía 5 ml de RPMI 1640 suplementado con suero fetal bovino al 20%, 0.2 ml de solución de antibiótico y 0.2 ml de Fitohemaglutinina y se incubó a 37°C por 64 horas.

**Cosecha.** Al frasco de cultivo se le agregó 0.5 ml de colchicina y se incubó a 37°C por 20 minutos; pasados éstos



Figura 1: Toma de muestra de sangre periférica a paciente de 9 años del CAIMIUP



se sacó el frasco de cultivo de la incubadora y se centrifugo a 8000 revoluciones por 10 minutos, luego se descartó el sobrenadante y se aforó a 11ml con solución hipotónica (KCl 0.075 M) y se incubó a 37°C por 10 minutos. Después de adicionar 1 ml de solución fijadora se mezcló y se centrifugo a 8000 revoluciones por 10 minutos. (ver figura 2).

Se descartó el sobrenadante y se aforó a 5 ml con solución fijadora fría, se resuspendió y se mantuvo a 4°C por 20 minutos, se centrifugo a 8000 revoluciones por 10 minutos y se descartó el sobrenadante. Finalmente se aforó a 5 ml con solución fijadora fría y se centrifugo a 8000 r.p.m. durante 10 minutos; se descartó el sobrenadante y se repitió este paso dos veces. (ver figura 3).

**Tinción.** Se adiciono 1 ml de solución

fijadora fría y se resuspendió.

Se extendieron 2 gotas del preparado en una lámina y se dejó secar a temperatura ambiente, luego se le adiciono 2ml del colorante Giemsa por 7 minutos, Pasado estos se lavó la placa con agua y se dejó secar.

**Hechura de cariotipos.** Los preparados óptimos de cada muestra fueron seleccionados y microfotografiados, con las mejores fotografías se elaboro cada uno de los cariotipos.

**Modelos Estadísticos.** Se utilizaron los modelos  $r$ ,  $t$ (studens) y  $X^2$  para establecer si existe correlación entre la frecuencia de los síndromes hallados en la población con la edad materna y/o paterna y si existen o no diferencias significativas, o si estas obedecen únicamente a fenómenos de azar.



Figura 2. Centrifugación de los cultivos de linfocitos para su lavado



Figura 3. Refrigeración del cultivo de Linfocitos en solución fijadora

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

**Historia Clínica de las Familias Estudiadas.** El rango de edad de los pacientes está comprendido entre 1.7 y 31 años de los cuales seis (6) son de sexo masculino y tres (3) de sexo femenino. Las edades de los padres están comprendidas entre 24 y 42 años, estos presentan diferentes ocupaciones. Se observa un caso de consumo de alcohol y drogas en uno de los padres durante el periodo de concepción de su esposa. Las edades de las madres están comprendidas entre 19 y 40 años, éstas en su mayoría son amas de casa, en ninguno de los

casos se presentó consumo de bebidas alcohólicas. Las madres muestran entre uno (1) y once (11) embarazos, ninguna presenta abortos ni enfermedades durante la gestación (ver tabla 1).

**Análisis fenotípico y genotípico de los pacientes.** Los fenotipos de los pacientes, mediante examen directo antropomórfico, reflejaron las características clásicas del síndrome de Down tales como baja estatura, párpado mongoloide, manos cortas y anchas con un solo pliegue palmar como los simios, cara redonda, dedos cortos y lengua estriada (ver figura 4).



Figura 4: Paciente Código 09 Mostrando Las Características Fenotípicas Del Síndrome De Down



Tabla No. 1. Historia clínica de las familias estudiadas

Código del Paciente	Instituto	Edad en años	Sexo	Edad del padre en años	Ocupación	Consumo de Alcohol y drogas	Edad de la madre en años	Ocupación	Consumo de alcohol y drogas	No. de embarazos	No. de abortos	Enfermedades durante el embarazo
03	La Aurora	10	M	42	independiente	0	38	Ama de casa	0	8	0	0
04	La Aurora	15	M	37	Conductor	0	32	Ama de casa	0	2	0	0
05	La Aurora	31	M	37	Albañil	Consumo de alcohol	39	Ama de casa	0	6	0	0
06	CAIMIUP	5	F	35	Conductor	0	34	Ama de casa	0	11	0	0
07	La Aurora	15	F	40	Comerciante	0	39	Comerciante	0	4	0	0
08	CAIMIUP	9	M	42	Independiente	0	40	Ama de casa	0	6	0	0
09	La Aurora	17	M	42	Agricultor	0	38	Ama de casa	0	4	0	0
10	La Aurora	5	F	24	Estudiante	0	23	Psicóloga	0	1	0	0
11	CAIMIUP	9	M	26	Vigilante	0	19	Estudiante	0	2	0	0

La fórmula cromosómica hallada mediante el estudio de los cariotipos, 47XY + 21, 47XX + 21 y 47XX + 21, t(7-14), muestra trisomía del cromosoma autosómico 21 para machos y hembras típico del síndrome de Down. La

paciente, código 10, además presenta una traslocación 7/14 no equilibrada que podría acentuar su compromiso cerebral y dificultad para formar células sexuales normales (ver tabla 2, figuras 5, 6 y 7).

Tabla No. 2 Fenotipos y genotipos hallados en los pacientes estudiados

CÓDIGO	SEXO	FENOTIPOS	FORMULA CROMOSOMICA
03	M	Cuello corto y ancho Manos cortas y anchas	47XY + 21
04	M	Baja estatura, ojos separados y cuello corto	47XY + 21
05	M	Baja estatura, cuello corto y ancho, manos cortas	47XY + 21
06	M	Cuello ancho y corto, estrabismo y baja estatura, lengua larga y estriada	47XY + 21
07	F	Cuello ancho y corto, estrabismo, baja estatura	47XX + 21
08	M	Cuello ancho y corto, ojos separados, estrabismo, dientes pequeños, lengua estriada, hipoplasia de la segunda falange del quinto dedo.	47XY + 21
09	F	Fuente nasal aplanado, tórax hundido, baja estatura	47XX + 21
10	F	Cara redonda, párpado mongoloide, quinto dedo curvado	47XX + 21, t(7-14)
11	M	Párpado mongoloide, quinto dedo curvado, una sola línea palmar como los simios.	47XY + 21

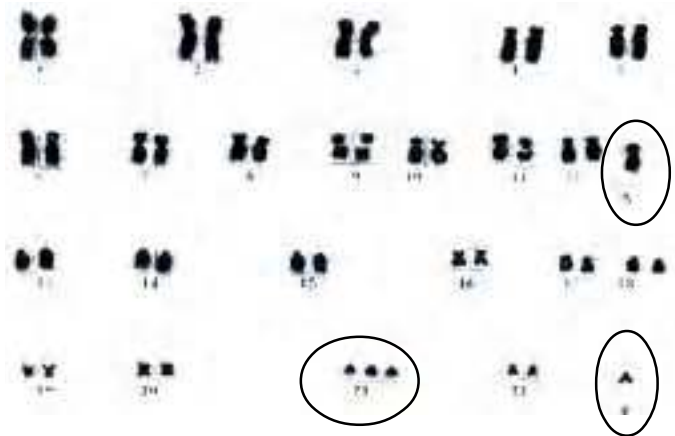


Figura 5. Cariotipo de Síndrome de Down, 47XY +21. Paciente código 11 y 9 años de edad

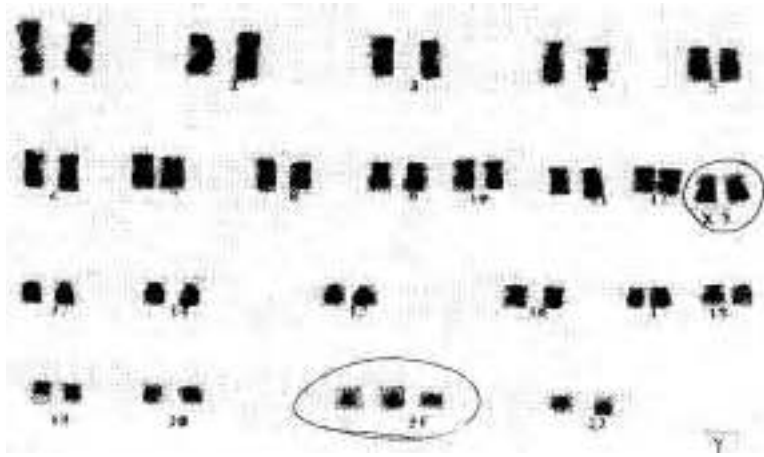


Figura 6. Cariotipo de Síndrome de Down, 47XX +21. Paciente código 06 y 5 años de edad

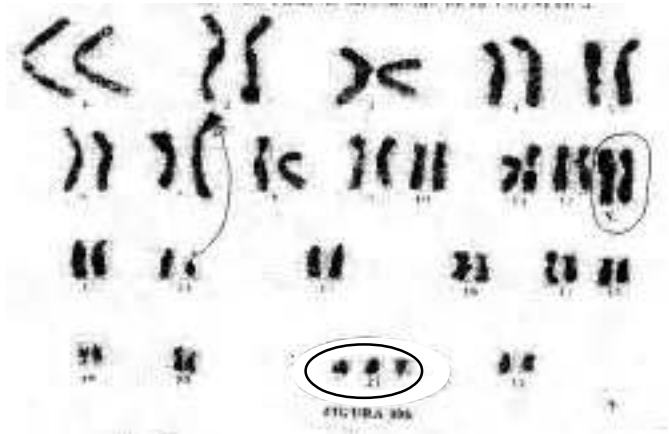


Figura 7. Cariotipo de Síndrome de Down, 47XX +21, t(7-14). Paciente código 10 y 5 años de edad

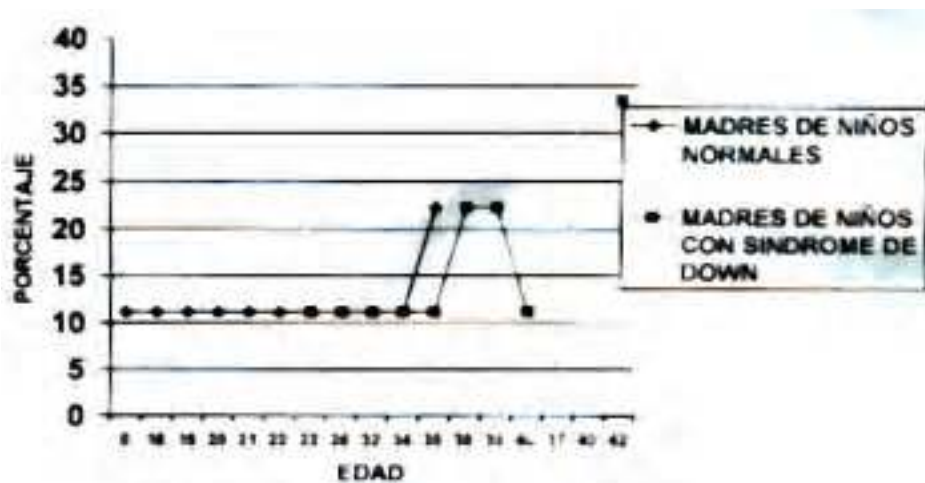
**Análisis estadístico.** Los valores del índice de correlación,  $r$  muestran correlación de la edad materna y paterna con la frecuencia del síndrome de Down hallado en la muestra. Los valores de  $t$  permiten confirmar este índice de correlación, siendo mas significativo para la edad paterna, caso no descrito antes de esta investigación. La prueba de significancia  $X^2$  permite inferir diferencias altamente significativas entre las variables estudiadas, siendo

mayores, de igual manera, para la edad paterna (ver tabla 3)

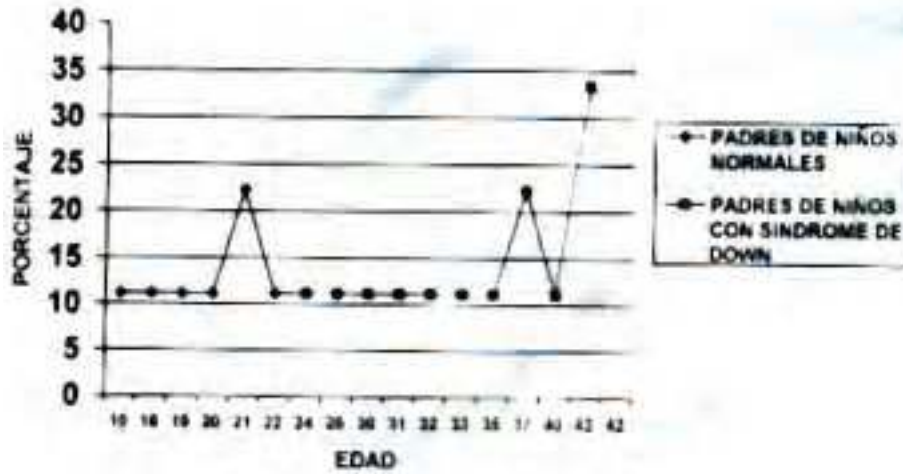
Las edades de los progenitores se graficaron en relación con el porcentaje de casos Down hallados en la población, lo cual permite demostrar, al igual que el análisis estadístico, la correlación entre la edad de los progenitores con la frecuencia del síndrome. (ver graficas 1 y 2)

Tabla 3. Valores Estadísticos Hallados Entre Progenitores De Niños Normales Y Down

Progenitores	$r$	T 0.05	g.l	$X^2$	g.l	p.
Madres de niños normales, madres de niños Down	0.29	2.23	7	5.76	8	> 0.05
Padres de niños normales, padres de niños Down	0.54	5.33	7	27.18	8	> 0.05



Gráfica 1. Correlación de la edad de las madres de niños normales y madres de niños con síndrome de Down



Grafica 2. Correlación de la edad de los padres de niños normales y padres de niños con síndrome de Down

**CONCLUSIONES**

Las edades de los pacientes presentan un rango amplio, pues están comprendidas entre 17 meses y 31 años, estos son tanto de sexo femenino como masculino

Las edades de los progenitores de los pacientes que presentan síndromes es mas alta respecto a la de los progenitores de niños normales.

La correlación  $r=0.29$  y  $t=2.23$  entre madres de pacientes normales y madres de pacientes con Síndrome de Down indica que el Síndrome de Down está correlacionado con la edad materna.

La correlación  $r=0.54$  y  $t=5.33$  entre padres de pacientes normales y padres de pacientes con síndrome de Down indica que de igual manera el síndrome de Down está correlacionada con la edad paterna, pero en el presente estudio la correlación paterna es mas alta que la correlacion materna

La prueba de significancia  $X^2$  en ambos casos fue significativa, siendo altamente significativa para los padres.

La representación gráfica de las edades de madres y padres de niños normales y de niños con Síndrome de Down reafirma lo expresado en el análisis estadístico.

El estudio fenotípico y genotípico mostrado fundamentalmente en los correspondientes cariotipos, señalan que los pacientes analizados presentan Síndrome de Down reflejando la fórmula cromosómica  $47XY + 21$ ,  $47XX + 21$ .  $47Xx + 21t$  (7-14).

Se concluye finalmente que la edad materna y/o paterna están correlacionados con la fecundación y gestación de pacientes con Síndrome de Down y que por consiguiente las edades de los progenitores constituyen factor de riesgo genético.

**REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- BEGSMA Daniel. Birth Defects Compendium. Second Edition. Editor MD, MPH. The National Foundation March of Dimes, Alan R, Liss, Inc, New York Pag 32-39.
- BORRASCA LOPEZ Antonio. Enciclopedia Iberoamericana de Hematologia. Edición Universidad de Salamanca. Tomo 1,2,3,4. España 1992. Pag 120 - 126
- BUYSE Mary Loise. Birth Defects "Encyclopedia Editor - in - Chief. Edit. Center for Birth Defects Information Services Inc. Vol II Pág 89-96
- COURT BROWN y COL. Chromosome studies on adults. Eugenics Laboratory Memoirs 42. Cambridge University Press Londonm 1966.
- COURT BROWN y Col. Chromosome studies on adults. Eugenics Laboratory Menoirs 42. Cambridge University Press Londonm 1966. Pag 78-83
- GAMARRA IGLESIAS Antonio. Citogenética Humana. Ministerio de Salud. Instituto de Salud. Bogota Colombia. Pag 356 - 361
- GORLIN y COHEN. Syndromes of the head and neck 2nd editon, Oxford university press ed, 1992. Pag. 458-468.
- GUZMAN TOLEDANO Rodolfo. Defectos Congenitos en el Recien Nacido. Edit. Trillas.-2da. Edición 1990. - Mexico Pag 485 - 491
- HERNANDEZ GÓMEZ, R. Deficiencias Cerebrales Infantiles. Pablo del Río Editor, Madrid, 1977. Pad 78-85.
- HOENIGSBERG, Hugo. Genética de Poblaciones. Editora Géminis Ltda.. Sta Fé de Bogotá. Enero de 1992 Pag. 8-10
- J.J Yunis et al. DNA. Replication analysis in identifying the cytogenetic defect in Down´s syndrome (mongolism. Lancet 1: 465. 1965).
- J.J Yunis. Hool y Mayer. DNA replication análisis in identifying the cytogenetic defect in downs síndrome. 1-465. 1965.
- J.J. Yunis. Hook y Mayer. DNA replication análisis in identifyn the cytogenetic defect in downs síndrome. 1-465. 1965. Pag. 89-92
- J.J Yunis. Op cit. Pag 433-440 1965
- J.L. Hamerton. Chromosomes in medicine. London 1962.
- J. L. Hamerton. Chromosomes in medicine. London 1962. Pag 235-245
- J. Morris. The syndrome of testicular menization in male pseudohermaphrodites. 65: 1192 - 1953. Pag 245-256.
- KARP, Gerald. Biología Molecular y Genética. Editorial Mc Graw Hill Interamericana. México 1996. Pag 390-392, 596-600
- K. Patau, D. Smith et al. Multiple congenital anomaly cause bi an extra autosome. Lancet 1:790. 1960 Pag 234-240
- KLEMPMAN Sherman. www.sindromeenhumanos.com.co 1996
- LIVINGSTONE Churchill. Principies and Practice of medical Genetics. 3rd edition, ed, 1986, Emery and Rimoin. Pag 256-267.
- M. J. Lynch et al. Métodos de laboratorio 2. Nueva editorial INTERAMETICANA S.A. México D.F. 1977. pp 1382-1384.

- M.L. Barr et al. The sex chromosomes in evolution and in medicine 95 : 1137  
1966 Pag 378-385
- MOSBY. Ed 1996. Radiology os fyndromes, metabolic disorders and skeletal  
dysplasias. Pag 365-373.
- NOWEL, P. C. Phytohemagglutinin: an initiator of nitosis in cultures on normal  
and leukocytes.. 20-462. 1960. Pag. 48-58.
- NOWELL, P.C. Phytohemagglutinin: an initiator of mitosis in cultures on normal  
and leukocytes. 20-462. 1960. Pag 48-58
- OLIVER Fernando Luis. Fundamentos de Genetica. Editorial Mc Graw Hill. Mexico.  
1997. Pag 108 - 115
- Pieretti et al., 1991; Imbert et al., 1998. [www.sindormewxfragil.com.co](http://www.sindormewxfragil.com.co)
- ROSENBERG, H.S. Clayton. Familian true hermaphrodism. Feb. 1963. Pag 203  
- 206
- SALAMANCA F. Citogenética Humana. Edit. Medica Panamericana. - 1ra Edición  
1993. Mexico. Pag 850 - 886
- STEVENSON, May. Goodman Human Malformations and related anomalies  
Oxford university press ed, 1993. Pag. 36-42.
- STANLEY, S, Rápale. Métodos de laboratorio. Segunda edición. Nueva editorial  
Interamericana, México D.F. 1977. Pag 1378-1387, 1394-1405, 1408-1416, 1420-  
1432.
- [www.sindrometurner.com.co](http://www.sindrometurner.com.co)