

ARTICULO ORIGINAL

Diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos entre los años 2007 y 2010

Cytogenetic Prenatal Diagnosis in the Province of Cienfuegos between 2007 and 2010

Lic. Pedro Alí Díaz-Véliz Jiménez, ⁽¹⁾ Dra. Yamelis Garrido Martínez, ⁽²⁾ Lic. Aime Guerra Jorge, ⁽³⁾ Lic. Belkis Vidal Hernández. ⁽⁴⁾

¹ Licenciado en Biología. Citogenetista. ² Especialista de I Grado en Medicina General Integral. MSc. en Asesoramiento Genético. ³ Licenciada en Biología. Citogenetista. MSc. en Genética Médica. ⁴ Licenciada en Biología. Citogenetista. MSc. en Bioseguridad. Centro Provincial de Genética Médica. Cienfuegos.

¹ Bachelor Degree in Biology. Cytogeneticist. ² Second Professional Degree in General Medicine. MSc. in Genetic Counselling. ³ Bachelor Degree in Biology. Cytogeneticist. MSc. in Medical Genetics. ⁴ Bachelor Degree in Biology. Cytogeneticist. MSc. in Biosafety. Provincial Center of Medical Genetics. Cienfuegos.

RESUMEN

Fundamento: el diagnóstico prenatal citogenético en la actualidad forma parte de la atención que se brinda en el mundo desarrollado a la embarazada de alto riesgo y es un componente indispensable de los programas preventivos de genética que impulsa la Organización Mundial de la Salud.

Objetivo: exponer los resultados del diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos.

Métodos: estudio de serie cronológica desarrollado en el Centro Provincial de Genética Médica de Cienfuegos acerca de todos los diagnósticos prenatales citogenéticos que se realizaron entre los años 2007 y 2010. Se analizaron: causas de estudio, cantidad de diagnósticos realizados, tipos de anomalías detectadas.

Resultados: en el período estudiado se procesaron 1 172 amniocentesis de pacientes embarazadas, se diagnosticaron 1 076 de ellas para un 91, 81 % de efectividad. El 85,5 % de los casos estudiados fueron mujeres de más de 37 años. Se detectaron 32 anomalías cromosómicas. El orden de frecuencia de las anomalías cromosómicas entre los casos positivos fue: aberraciones

numéricas (65,63 %), aberraciones estructurales (18,75 %) y mosaicos (15,63 %). La anomalía cromosómica más frecuente fue el síndrome de Down con el 46,88 % del total de aberraciones detectadas.

Conclusiones: los indicadores analizados se comportan de manera similar a los reportados en la bibliografía revisada, tanto en nuestro país como internacionalmente.

Palabras clave: diagnóstico prenatal; análisis citogenético

Límites: humanos; adulto; femenino

ABSTRACT

Background: cytogenetic prenatal diagnosis is nowadays part of the care provided in developed countries to high-risk pregnant women and is an indispensable component of preventive genetic programs driven by the World Health Organization.

Objective: To present the results of cytogenetic prenatal diagnosis in the province of Cienfuegos.

Methods: A chronological series study was developed at

Recibido: 2 de octubre de 2011

Aprobado: 20 de octubre de 2012

Correspondencia:

Lic. Pedro Alí Díaz-Véliz Jiménez.
Centro Provincial de Genética Médica.
Calle 39 # 3602 e/ 36 y 38.
Cienfuegos. CP: 55 100.

Dirección electrónica: genetica@hosped.cfg.sld.cu

the Provincial Center of Medical Genetics of Cienfuegos on all cytogenetic prenatal diagnoses that were performed between 2007 and 2010. We analyzed causes of study, number of diagnoses and types of anomalies detected.

Results: during the period analyzed, 1172 amniocentesis of pregnant patients were processed and 1076 of them were diagnosed for 91, 81 % efficiency. 85,5 % of the cases studied were women over 37 years old. 32 chromosomal abnormalities were detected. The order of frequency of chromosomal abnormalities among the positive cases was: numerical aberrations (65, 63 %), structural aberrations (18, 75 %) and mosaics (15,63 %). The most common chromosomal abnormality was Down syndrome with 46,88 % of total aberrations detected.

Conclusions: the indicators analyzed behave similarly to those reported in literature both from our country or international.

Key words: prenatal diagnosis; cytogenetic analysis

Limits: humans; adult; female

INTRODUCCIÓN

La mayor parte de las alteraciones cromosómicas sucede en parejas con cromosomas sanos y se originan como eventos nuevos, casi siempre durante la gametogénesis. Se estima que del 18 al 19 % de los ovocitos y del 3 al 4 % de los espermatozoides son aneuploides, por lo que no es sorprendente que una de cada 13 concepciones tenga alteraciones cromosómicas con implicaciones médicas, económicas y sociales, no solo para la familia, sino para la sociedad en general.⁽¹⁾

En 1966, Stelle y Breg reportaron la técnica de cultivo de células presentes en el líquido amniótico que posibilita conocer la constitución cromosómica fetal en el segundo trimestre del embarazo. Valenti, en 1968, reportó el primer diagnóstico prenatal en un caso con trisomía 21, cromosopatía esta más frecuente.⁽¹⁻⁴⁾

El diagnóstico prenatal por análisis de amniocitos se realiza a través de una técnica de cultivo a largo plazo, la cual es susceptible a la influencia de diversos factores externos que pueden dificultar la obtención de un diagnóstico certero,⁽⁵⁾ por lo que debe tenerse un gran cuidado en todos los pasos de su realización.

El diagnóstico prenatal debe efectuarse con el conteo de 15-20 metafases de al menos 2 frascos de cultivo diferentes; se recomienda analizar 10 metafases de cada frasco de cultivo.⁽¹⁾

Se deben analizar exhaustivamente 5 metafases (descartando aberraciones estructurales), contar 15 metafases, cariotipar y guardar en el analizador de imágenes 2 cariotipos.⁽¹⁾

En la provincia de Cienfuegos no se cuenta con un cariotipador, por lo que se guardan las láminas durante un año, después de analizadas.

Desde la década de los 70, a partir del desarrollo alcanzado en las técnicas citogenéticas, surgieron numerosos centros de diagnóstico prenatal, principalmente en países desarrollados.⁽³⁾

En 1984, en Ciudad de La Habana, se inició el diagnóstico prenatal del síndrome de Down (SD) y otras enfermedades cromosómicas,⁽³⁾ experiencia que se extendió con la implementación de un subprograma para el diagnóstico prenatal de cromosopatías y enfermedades ligadas al sexo, en el resto del país.⁽²⁾

En Cuba se han realizado varios estudios que reflejan que los casos positivos al diagnóstico prenatal citogenético (DPC) se encuentran en el rango de entre el 2 y el 4 % del total; la mayoría de estos indicados por edad materna avanzada (EMA), como lo reportado en Ciudad de la Habana^(3,6) y en Camaguey⁽²⁾, resultados que coinciden con lo reportado internacionalmente (México⁽¹⁾, Paraguay⁽⁴⁾).

Por lo anteriormente expuesto es muy importante el estudio de las pacientes embarazadas con más de 37 años de edad, debido al riesgo de tener un hijo con alguna anomalía genética.

El Centro Provincial de Genética Médica de Cienfuegos, inició sus labores en el año 1991 con carácter territorial y el diagnóstico prenatal citogenético se inició a mediados del año 2006; anteriormente las embarazadas de la provincia debían trasladarse hasta Santa Clara para realizarse la amniocentesis, razón por la que no se había realizado ninguna investigación similar a esta en Cienfuegos.

Teniendo en cuenta el impetuoso desarrollo que la Genética Médica ha mostrado en los últimos años en nuestro país,^(2,7) y por las razones anteriormente planteadas, se realizó esta investigación con el objetivo de exponer los resultados del diagnóstico prenatal citogenético en la provincia de Cienfuegos.

MÉTODOS

Estudio de serie cronológica desarrollado en el Centro Provincial de Genética Médica de Cienfuegos acerca de todos los diagnósticos prenatales citogenéticos que se realizaron entre los años 2007 y 2010. Se analizaron: causas de estudio, cantidad de diagnósticos realizados, tipos de anomalías detectadas.

Se realizó el estudio en las pacientes que por su edad o antecedentes presentaban riesgo de tener un hijo con una cromosopatía. A todas se les había brindado asesoría genética antes de obtener la muestra, se les informó sobre las ventajas y riesgos del procedimiento, leyeron y firmaron el consentimiento informado.

La amniocentesis se les programó entre las semanas 15 y 18 de acuerdo con la última fecha de la menstruación o por resultados de un ultrasonido, aunque algunas pacientes fueron captadas tardíamente y se les realizó la prueba entre las 19 y las 22 semanas de gestación.

El procedimiento lo realizaron médicos ginecoobstetras, en un local estéril con un equipo de ultrasonido Aloka,

siguiendo el procedimiento con dicho equipo en tiempo real para no dañar al niño. Previamente a la amniocentesis, se les efectuó un ultrasonido para determinar la localización de la placenta y buscar cualquier posible alteración fetal.

Las muestras se procesaron por triplicado, se hicieron con medio de cultivo Amniomax. Con la técnica de bandas G se analizaron, como mínimo, 8 células.

Las indicaciones o causas de estudio para los DPC realizados fueron:

- Avanzada edad materna (a partir de los 37 años).
- Descendencia previa con SD o cualquier otra cromosomopatía.
- Un progenitor portador de reordenamiento cromosómico balanceado.
- Mujeres portadoras de enfermedades ligadas al sexo (hemofilia y distrofia muscular tipo Duchenne, entre otras).
- Marcadores ultrasonográficos asociados a cromosomopatías.
- dolescentes de 15 años y menos.

Los estudios cromosómicos se realizaron a partir de células fetales contenidas en el líquido amniótico, obtenido por amniocentesis practicada a gestantes en el segundo trimestre del embarazo. Estas cumplían con al menos uno de los criterios de indicación para el DPC. El líquido amniótico se cultivó a 37 grados Celsius en incubadora con medio de cultivo Amniomax, dependiente de CO₂ y el proceso del líquido se realizó según las normas empleadas en nuestro país y reportadas por Méndez Rosado en 2009.⁽⁸⁾

Se realizó bandeado cromosómico GTG de rutina,^(2,5,8) y se analizaron entre 15 y 20 metafases en cada caso. Los resultados del DPC fueron enviados a las áreas de salud de procedencia de cada paciente.

Los diagnósticos se obtuvieron de la base de datos de nuestro laboratorio, y se realizó una valoración cualitativa y cuantitativa de su comportamiento en el periodo analizado.

Esta investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética del Hospital Pediátrico Paquito González Cueto.

Los resultados se presentan en tablas mediante números absolutos y porcentajes.

RESULTADOS

Fueron diagnosticadas 32 anomalías cromosómicas, fundamentalmente trisomía 21; en solo 6 de los 32 casos de anomalía la madre tenía menos de 37 años de edad. (Tabla 1).

En el período que se reporta se realizaron 1 172 amniocentesis, se realizó el DPC a 1 076 embarazadas, para un 91, 81 % de eficacia. Los casos que se dieron como no concluyentes fueron aquellos en los que no se logró estudiar el mínimo establecido de 8 células y debido a la edad gestacional de la paciente ya no

resultaba posible repetir la prueba. (Tabla 2).

Tabla 1. Tipos de anomalías cromosómicas detectadas

Diagnóstico	Positividad	Edad materna	Total
Delección parcial del X (síndrome de Turner)	Positivo	38	1
Duplo Y	Positivo	38	1
i(13q)	Positivo	18	1
		37	1
Síndrome de Klinefelter	Positivo	39	1
Total Klinefelter			2
		37	2
Translocación (13;14)	Sano portador	20	1
Total translocaciones (13;14)			3
		24	1
Translocación (14;21)	Sano portador	24	1
Total translocaciones			4
		39	1
Trisomía 18	Positivo	46	1
Total trisomía 18			2
		24	1
		25	1
		38	5
		40	2
		41	3
		42	1
Trisomía 21	Positivo	43	1
Total trisomía 21			14
Trisomía 22	Positivo	30	1
Trisomía del X	Positivo	40	1
Mosaico de Klinefelter	Positivo	37	1
Mosaico de trisomía 18	Positivo	42	1
Mosaico de trisomía 20	Positivo	29	1
Mosaico de trisomía 21	Positivo	37	1
Mosaico de Turner	Positivo	37	1
Total de mosaicos			5
Total general			32

Tabla 2. Estudios realizados

Estudios realizados	No.	%
Diagnosticados	1076	91,81
Sin resultado	45	3,84
No concluyentes	35	2,99
Repeticiones	16	1,36
Total amniocentecis	1172	100

El número de DPC se fue incrementando cada año, salvo en el 2010 donde hubo un ligero descenso. El número de casos positivos sin embargo se mantuvo estable, y los casos no concluyentes se presentaron en 2009 y se incrementaron en 2010 debido a fallas técnicas con la incubadora del Centro. (Tabla 3).

Entre los principales motivos de indicación para el DPC, la avanzada edad materna fue el más frecuente (1002

incluyendo los casos en que el motivo de indicación era la edad materna más otras causas) para un 86 %. (Tabla 4).

Tabla 3. Resultados de los diagnósticos por año

Año	Positividad	Total
2007	Negativo	234
	Positivo	6
	Repetir	1
	Sin resultado	18
	Total 2007	259
2008	Negativo	284
	Positivo	7
	Repetir	1
	Sano portador	1
	Sin resultado	4
Total 2008	297	
2009	Negativo	276
	No concluyente	14
	Positivo	8
	Repetir	3
	Resembrar	1
	Sin resultado	12
Total 2009	313	
2010	Negativo	242
	No concluyente	25
	Positivo	7
	Repetir	12
	Sano portador	3
	Sin resultado	14
Total 2010	303	
Total general	1 172	

Tabla 4. Motivos de indicación del DPC

Motivo de indicación	No.	%
Edad materna avanzada	952	81,23
Edad materna avanzada y otras causas	50	4,27
Otras causas	170	14,50
Total	1 172	100

De las 32 anomalías detectadas (26 se estudiaron por EMA, para un 81, 25 % de las mismas), se destacaron por su alta frecuencia las cromosomopatías numéricas con 21 (65,6 %); de ellas la trisomía 21 fue la más frecuente con 14 casos, para el 43,75 % del total.

También se diagnosticaron dos síndromes de Klinefelter (6,25 %); dos trisomías 18 (6,25 %), una trisomía 22 (3,13 %); una trisomía X (3,13 %) y un Duplo Y (3,13 %). Las aberraciones estructurales, con 5 casos, representaron el 15,63 %. Además de las cromosomopatías numéricas y estructurales se reportaron 5 casos de mosaicos para un 15,63 % del total de resultados positivos (los 5 por EMA), de los cuales uno es mosaico de trisomía 21, uno de síndrome de Klinefelter, uno de síndrome de Turner, uno de trisomía 18 y uno de trisomía 20. (Tabla 5).

Tabla 5. Total de anomalías cromosómicas detectadas por años

Anomalías cromosómicas	No. de casos por años					% respecto al total de aberraciones
	2007	2008	2009	2010	Total	
Numéricas	4	6	6	5	21	65,63
Trisomía 21	3	4	3	4	14	43,75
Trisomía 22	0	0	0	1	1	3,13
Trisomía 18	1	0	1	0	2	6,25
Trisomía X	0	0	1	0	1	3,13
Klinefelter	0	2	0	0	2	6,25
Duplo Y	0	0	1	0	1	3,13
Estructurales	1	2	0	3	6	18,75
Balanceados	0	1	0	3	4	12,5
No Balanceados	1	1	0	0	2	6,25
Mosaicos	1	0	2	2	5	15,63
Total anomalías	6	8	8	10	32	100

El total de anomalías cromosómicas detectadas, separadas por categorías, representan un 2,73 % de los diagnósticos realizados (1 de cada 34 diagnósticos). (Tabla 6).

Tabla 6. Porcentaje de anomalías cromosómicas detectadas respecto al número de diagnósticos por años y el total

Anomalías cromosómicas	% de anomalías cromosómicas respecto al número de diagnosticados por cada año				% respecto al total de diagnósticos
	2007	2008	2009	2010	
Numéricas	1,54	2,02	1,92	1,65	1,79
Estructurales	0,39	0,67	0	0,99	0,51
Balanceados	0	0,34	0	0,66	0,34
No Balanceados	0,39	0,34	0	0	0,17
Mosaicos	0,39	0	0,64	0,66	0,43
Total anomalías	2,32	2,69	2,55	3,3	2,73
Total de diagnósticos	259	297	313	303	1172

DISCUSIÓN

En los últimos años se produjo una verdadera revolución en el acercamiento de los servicios de genética médica a la atención primaria de salud a nivel nacional, lo que posibilitó que a partir del 2003 se produjera un incremento anual del número de gestantes a estudiar, ^(2,7) y en nuestra provincia se observó también un incremento anual en el periodo de esta investigación.

El criterio más frecuente para la indicación del DPC fue la edad materna avanzada (EMA). Numerosos estudios muestran la relación que existe entre la EMA y el riesgo de nacimiento de un niño SD, ^(1-3,9,10) por lo que desde la implementación del subprograma nacional de DPC las mujeres de avanzada edad en el momento de la gestación constituyeron la mayoría de las gestantes a las que se les realizó dicho examen. ^(2,3)

Entre las anomalías cromosómicas detectadas, las numéricas se destacan por su alta frecuencia, pues sobrepasan a las estructurales en una razón de 4:1. Este resultado es similar a otros estudios reportados en la literatura donde también se observa una mayor prevalencia de las cromosomopatías numéricas sobre las estructurales. ^(1,2-4,9,11-14)

La anomalía cromosómica que se encontró con mayor frecuencia fue la trisomía 21, que comprendió el 46, 88 %; es decir que una de cada 72 gestantes con diagnóstico presentó un síndrome de Down, algo superior a lo encontrado en Camagüey en un estudio retrospectivo de 20 años que fue de 42, 66 % del total de casos positivos detectados, ⁽²⁾ y al 39 % encontrado en un estudio en México en el 2009, ⁽¹⁾ así como al 32 % encontrado en Chile en el 2007, ⁽¹³⁾ mientras en Paraguay, en el año 2002, también se reporta (junto a la trisomía 18) en el 74, 2 % de los casos positivos. ⁽⁴⁾ Las anomalías estructurales se presentaron en el 18, 75 % (balanceadas el 12, 50 % y no balanceadas el 6, 25

%), en Camagüey los valores fueron: balanceadas 18, 67 % y no balanceadas 13,3 3 %; ⁽²⁾ en México fueron: balanceadas 13,2 % y no balanceadas 7 %. ⁽¹⁾ Se reporta que la no disyunción es la causa más común de las anomalías numéricas, siendo más frecuentes las trisomías, ⁽³⁾ planteamiento que se corrobora en los resultados de esta investigación, en la que las trisomías libres sumaron el 65, 63 %, similar, aunque inferior, al 73, 8 % reportado en Camagüey ⁽²⁾ y al 70, 36 % en Ciudad Habana. ⁽³⁾

Las alteraciones de los cromosomas sexuales fueron 7 (21, 83 %), mayor que el 11, 5 % reportado en México.

⁽¹⁾ Muchos autores aún tratan de explicar los mecanismos que originan la no disyunción en las trisomías humanas, reconociendo entre los más frecuentes a los de los autosomas 8, 13, 15, 16, 18 y fundamentalmente el 21 ^(2,15,16) y, entre los cromosomas sexuales, la del X materno. ^(2,15)

Cabe destacar la baja frecuencia de aparición de mosaicos (15, 63 % del total de casos positivos) similar al 12 % reportado en Camagüey e inferior a lo reportado en la Habana en 1999, ⁽³⁾ aunque resultó más alta que los valores reportados en este y en otros estudios. ⁽¹⁾ Entre las causas del SD observadas en este estudio la más frecuente fue la trisomía libre por no disyunción que se considera como un evento de bajo riesgo de repetición. Este evento está asociado a múltiples factores, entre los que se encuentra la EMA. ^(2,10,16-19) En el mosaicismo, el pronóstico de la persona afectada está determinado por la proporción entre células trisómicas y células normales. ⁽²⁾

El DPC continúa siendo un importante programa en la detección precoz de cromosomopatías, proporcionando un punto de partida para un adecuado asesoramiento genético a la familia. Es el inicio de un proceso que involucra a la pareja en la toma de decisiones referente al futuro de su descendencia y al sistema de salud en las acciones de apoyo al resultado de esa decisión. ⁽²⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cerrillo Hinojosa M, Yerena de Vega MC, González Panzzi ME, Godoy H, Galicia J, Gutiérrez Nájjar A. Amniocentesis genética en población de alto riesgo. Experiencia en 3,081 casos. *Ginecol Obstet Mex.* 2009;77(4):175-84.
2. Pimentel Benítez HI, García Borrego A, Martín Cuesta N, Alonso Barba Y, Torres Palacios M, Suárez Mayedo U. Diagnóstico prenatal citogenético en Camagüey. Resultados de 20 años. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2008;2(3):34-8.
3. Quintana Aguilar J, Quiñones Maza O, Méndez Rosado LA, Lavista González M, González Noa CE, Hernández Pérez G. Resultados del diagnóstico prenatal cromosómico en Ciudad Habana. *Rev Cubana Obstet Ginecol.* 1999;25(3):153-8.
4. Acurra M, Rodríguez S, Ayala A, Bataglia R, Atope O. Amniocentesis para diagnóstico prenatal: 6 años de experiencia en Paraguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud.* 2002;1(1):28-32.
5. Méndez Rosado LA, Quiñones Maza O. Diagnóstico prenatal citogenético mediante cultivo de amniocitos. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2009;3(1):7-15.
6. Martínez de Santelices Cuervo A, Rizo López D, Amor Oruña MT, Fuentes Smith LE. Eficiencia del subprograma de diagnóstico prenatal citogenético en Ciudad de La Habana en el periodo 2005-2006. *Rev Cubana Genet Comunit [revista en Internet].* 2012[citado 15 Sep 2012]; 4(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n3/rcgc080310.pdf>.

7. Marcheco TB. La genética en la Salud Pública: el desafío del acceso de todos a los beneficios. *Rev Cubana Genet Comunit.* 2007;1(1):5-6.
8. Méndez Rosado LA. Mosaicismo cromosómico en el diagnóstico prenatal citogenético por cultivo de amniocitos [Tesis doctoral]. Ciudad de La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana. Centro Nacional de Genética Médica; 2009. [citado 15 Ene 2012] Disponible en: http://tesis.repo.sld.cu/205/1/Mendez_Rosado.pdf.
9. Witters I, Devriendt K, Legius E, Matthijs G, Van Schoubroeck D, Van Assche FA, Fryns JP. Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 in 5 049 consecutive uncultured amniotic fluid samples by fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Prenat Diagn.* 2002;22(1):29-33.
10. Lamb NE, Yu K, Shaffer J, Feingold E, Sherman SL. Association between Maternal Age and Meiotic Recombination for Trisomy 21. *Am J Hum Genet.* 2005;76(1):91-9.
11. Jobanputra V, Roy KK, Kriplani A, Kucheria K. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in women with high risk pregnancies. *Indian J Med Res.* 2001;114(10):148-55.
12. Held K, Eiben B, Miny P. The long-term effect of external quality assessment on performance in service cytogenetics. *Cytogenet Cell Genet.* 2000;91(1-4):124-7.
13. Corral E, Moreno R, Pérez N, Ojeda ME, Campusano L, Sepúlveda W. Diagnóstico citogenético prenatal: Experiencia de 10 años en el Hospital Regional de Rancagua. *Rev Chil Ultrasonog.* 2007;10(2):44-9.
14. Forrester MB, Merz RD. Epidemiology of down síndrome (Trisomy 21), Hawaii, 1986-97. *Teratology.* 2002;5(65):207-12.
15. Thomas NS, Ennis S, Sharp AJ, Durkie M, Hassold TJ, Collins AR, Jacobs PA. Maternal sex chromosome nondisjunction: evidence for X chromosome_ specific risk factors. *Hum Mol Genet.* 2001;10(3):243-50.
16. Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, Lamb NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3-4):273-80.
17. Oliver TR, Feingold E, Yu K, Cheung V, Tinker S, Yadav-Shan M, et al. New insights human nondisjunction of chromosome 21 in oocytes. *PLoS Genet*[revista en Internet]. 2008[citado 20 Ene 2011];4(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.1000033>.
18. Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanisms. *Cytogenet Cell Genet.* 2000;91(1-4):199-203.
19. Boyd PA, De Vigan C, Khoshnood B, Loane M, Game E, Dolk H. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on deletion and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG.* 2008;115(6):689-96.