

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS  
DE VILLA CLARA

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS  
DE LA HABANA

CENTRO NACIONAL DE GENÉTICA MÉDICA

CENTRO COLABORADOR DE LA OMS PARA EL DESARROLLO DE ENFOQUES  
GENÉTICOS EN LA PROMOCION DE SALUD

"GENÉTICA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME  
DE DOWN EN VILLA CLARA".

TESIS

En opción al Grado científico de  
Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dra. Manuela Herrera Martínez

SANTA CLARA

2004

Instituto Superior de Ciencias Médicas de Villa Clara.  
Instituto Superior de Ciencias Médicas de la Habana.  
Centro Nacional de Genética Médica.  
Centro Colaborador de la OMS para el desarrollo de enfoques genéticos en  
la promoción de salud.

# **“Genética y epidemiología del Síndrome de Down en Villa Clara”.**

**TESIS**  
**En opción al Grado científico de  
Doctor en Ciencias Médicas.**

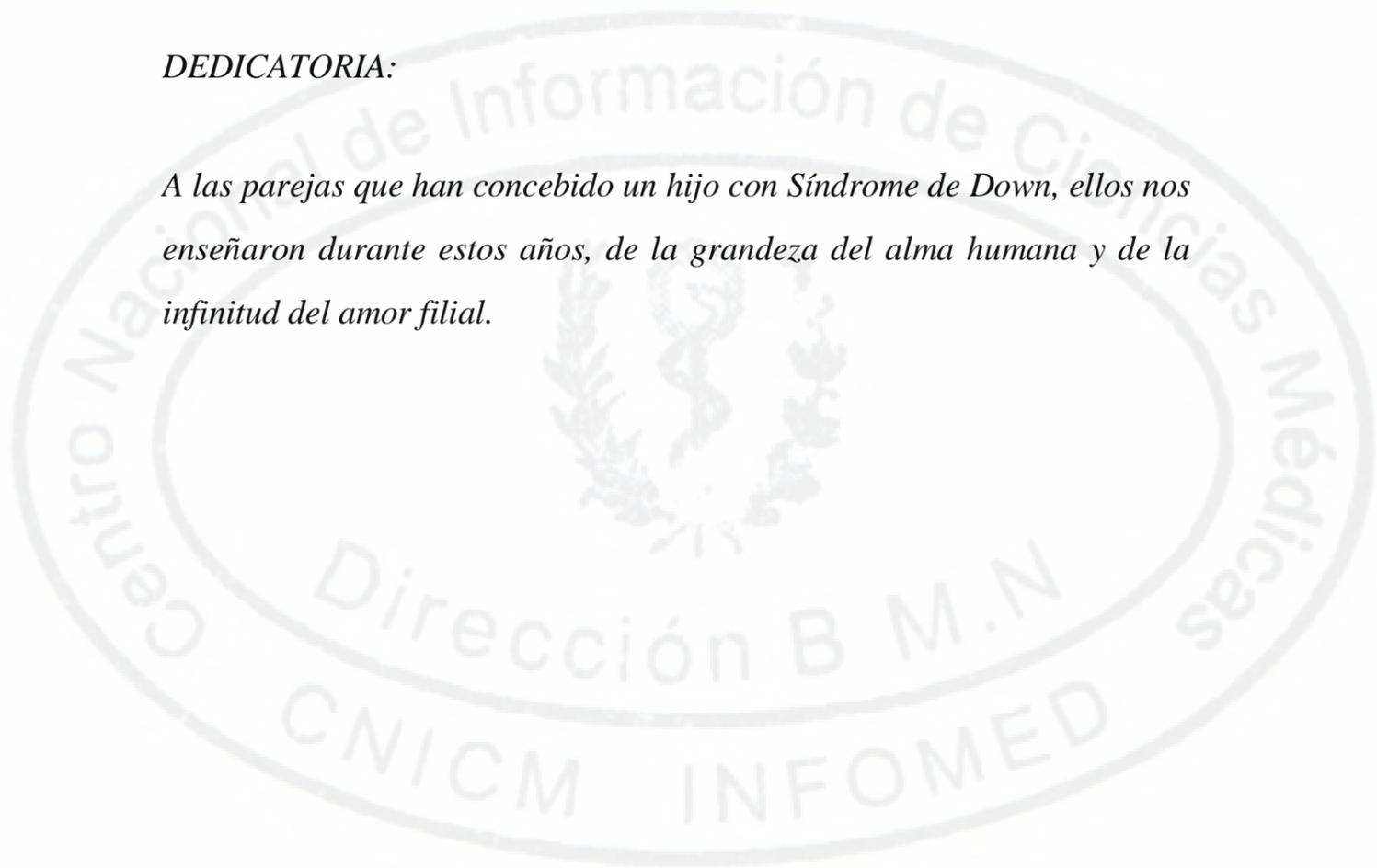
**Autor: Dra Manuela Herrera Martínez.**

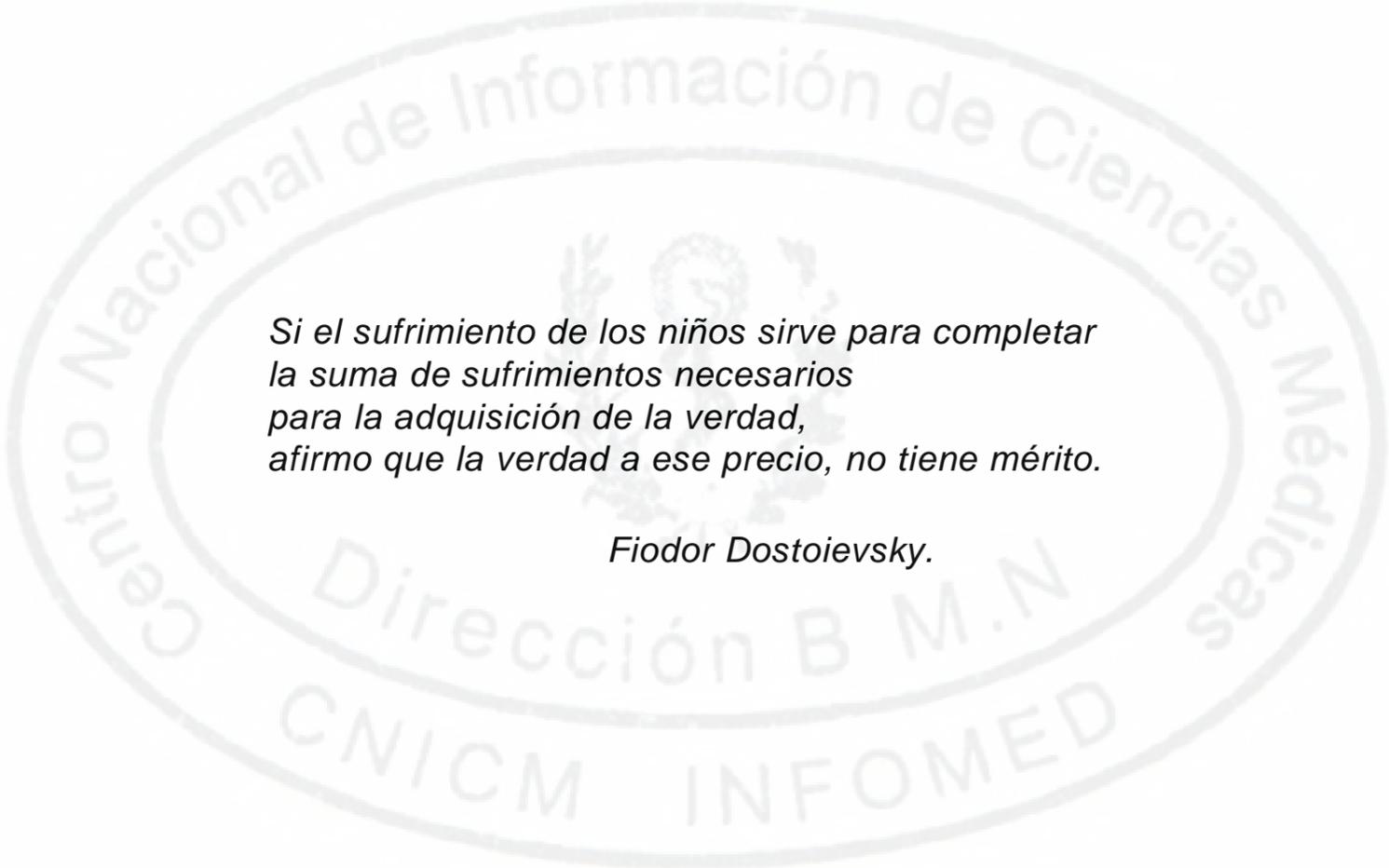
**Tutor: Dra C Montserrat Garcia Caldés. Asesor:  
Dra CB Maria J Machado Cano.**

**Santa Clara.  
2004**

**DEDICATORIA:**

*A las parejas que han concebido un hijo con Síndrome de Down, ellos nos enseñaron durante estos años, de la grandeza del alma humana y de la infinitud del amor filial.*





*Si el sufrimiento de los niños sirve para completar  
la suma de sufrimientos necesarios  
para la adquisición de la verdad,  
afirmo que la verdad a ese precio, no tiene mérito.*

*Fiodor Dostoievsky.*

#### AGRADECIMIENTOS:

Deseo dejar constancia de gratitud a quiénes durante esta etapa han hecho de la solidaridad una prueba del valor del género humano.

A los 119 médicos de familia que me es imposible nombrar, que participaron en las consultas de captación de riesgo en el proyecto de genética comunitaria en Villa Clara.

A mis colegas del Laboratorio de citogenética los que están ahora y los que trabajaron antes y en especial a sus técnicos Estrella y Julio.

A los Doctores Ricardo Grau y Julio Roberto Cárdenas por su ayuda inestimable al poner su vasta experiencia estadística y matemática a nuestro servicio

Al Prof Reinaldo Quiñones por su apoyo incondicional en el procesamiento estadístico.

A la Lic Msc Milagros Alegret especialista que nos brindara todo su conocimiento estadístico, de forma especial su experiencia en la interpretación y uso de los sistemas de análisis estadísticos del espacio y el tiempo, y por sus sugerencias a pesar de estar enfrascada en la realización de su tesis de doctorado.

A la asesora y hermana Dra CB Maria Julia Machado, por motivarnos hacia la Citogenética, por sus sabios consejos y por revisar el manuscrito tantas veces.

A la doctora en Ciencias y prof catedrático de la UA Barcelona, Monsterrat Garcia Caldés, por su confianza, por aquilatar y alertarnos del valor de la experiencia de genética comunitaria y por su inestimable e inteligente apoyo bibliográfico.

A la Dra Prof Aracely Lantigua Cruz por sus valiosas sugerencias, su inestimable ayuda y por el tiempo que nos dedicara aun enfrascada en la elaboración del texto de Genética para los estudiantes de medicina del país.

Al Dr C Académico Prof Pedro Mas, quien desinteresadamente nos realizara valiosas sugerencias y nos transmitiera su vasta experiencia como epidemiólogo a pesar de sus múltiples tareas.

Al Dr Lothar Pelz, de la Universidad de Rostock, científico de elevado prestigio, por ser uno de los inspiradores y por su confianza.

A las Dras en CB Lilia Moreira, Lucy Freitas y Lucy Magalhaes de la UF Bahia, por revisar el trabajo y por sus sugerencias.

A la Dra C Miriam Guitart, del Hospital Pare Tauli de Barcelona por sus sugerencias y por revisar el manuscrito.

A los colegas del CNGM por sus sugerencias.

A las Lie en Enfermería del ISCM de VC; Xiomara, Bertica, Mabdebis, Reina, Luisa, Idalmis y a mis enfermeras del Hospital Gineco Obstétrico Mariana Grajales a Lupe y a Mariana por su valiosa colaboración en la recolección de mucha información estadística

Al personal del Dpto de Ultrasonido del Hospital Gineco Obstétrico Mariana Grajales, en especial a las Dras Norys García, Ana Rojas y Lourdes Rodríguez por poner su vasta experiencia al servicio del diagnóstico genético, por facilitarnos numerosa información y por sus consejos Al personal de los Dptos de Anatomía Patológica del Hospital Gineco Obstétrico Mariana Grajales, el Dr Eliecer Anoceto e Irene Rodríguez y del Hospital Pediátrico Jose L Miranda los Dr Rafael Torrens y Carlos L Valentín por facilitarnos desinteresadamente los resultados de sus minucioso trabajo de muchos años.

Al personal del Laboratorio SUMA del Hospital Pediátrico José L Miranda por facilitarnos la posibilidad de

evaluar la AFP de las pacientes incluidas en este estudio, en especial a las Dras Bárbara Marcelo y Victoria Pascual y a las técnicas Ileana, Xiomara, Miriam .Al Lie Rubén Roquete del I ecnosuma de la región central por sus sugerencias y su confianza.

A los anatomistas y embriólogos que han colaborado con nosotros en estos tiempos, a los Doctores Oscar Cañizares, Nélda Sarasa, Aimé Vila y Maria Nelia Martínez..

A los compañeros del servicio de Neonatología, del hospital Gineco Obstétrico Mariana Grajales \ de los hospitales General de Sagua la Grande, Remedios y Materno de Placetas por su colaboración en el registro, de forma especial por su colaboración al Dr Orlando Molina.

A los compañeros de los Dptos de Estadísticas y Archivos del sectorial provincial, de los cuatro Hospital Gineco Obstétrico de la provincia y de los municipios de salud.

A los compañeros del Servicio de cardiología del Hospital pediátrico José L Miranda quiénes colaboraron para la confección del registro de Síndrome de Down en especial a la Dra Magdalena Rabassa.

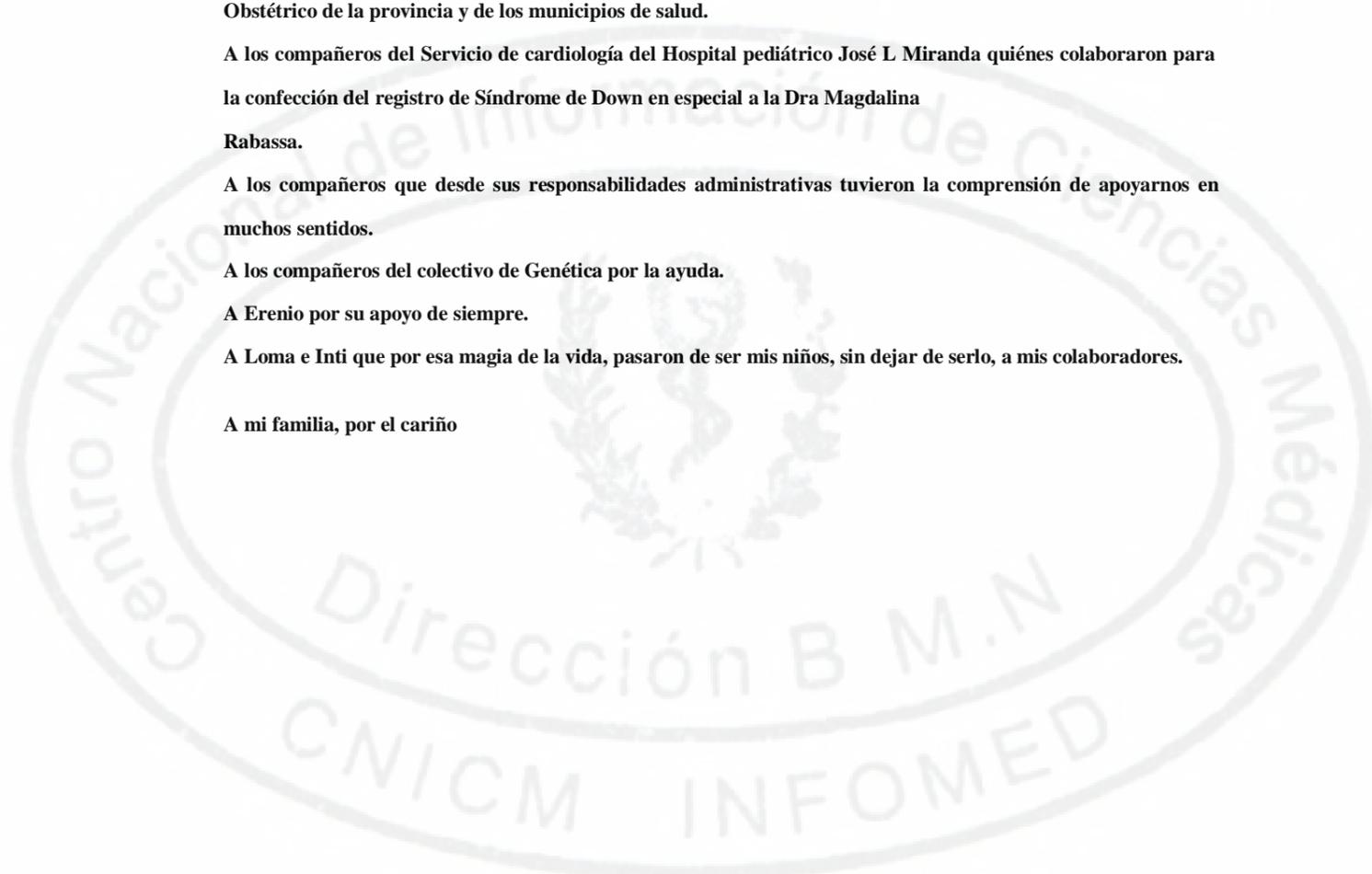
A los compañeros que desde sus responsabilidades administrativas tuvieron la comprensión de apoyarnos en muchos sentidos.

A los compañeros del colectivo de Genética por la ayuda.

A Erenio por su apoyo de siempre.

A Loma e Inti que por esa magia de la vida, pasaron de ser mis niños, sin dejar de serlo, a mis colaboradores.

A mi familia, por el cariño



## SINTESIS

Se realiza un análisis genético y epidemiológico del Síndrome de Down, en 170 946 nacimientos y 173 Síndrome de Down nacidos en Villa Clara entre 1986- 2000. Mediante estudio observacional descriptivo y longitudinal de la sobrevivencia por 15 años, usando el método de Kaplan Meier se establece una vida media de 9,65 años y del 70 % de los nacidos, encontrando la influencia de variables genéticas, clínicas y epidemiológicas asociadas; lo que constituye el primer acercamiento a esta temática en el país. Se caracteriza la prevalencia para municipios y años y su relación con la sobrevivencia derivándose un análisis para la búsqueda de variables genéticas y ambientales asociadas. Empleando análisis estadísticos de espacio y tiempo, se encuentran conglomerados de Síndrome de Down espaciales puros, temporales puros y espacio temporales, lo que es novedoso en nuestro contexto. La búsqueda de factores de riesgo asociados se hizo con un diseño analítico retrospectivo (caso control), estudiando variables genéticas y ambientales asociadas mediante estudios univariados y multivariados por método discriminante directo, en ambos casos considerando los estratos de edades maternas mayor y menor de 35 años e incluyendo casos explicables por no disyunción. Se encontraron diferencias en los riesgos en los grupos de Síndrome de Down de madres de más y menos de 35 años, lo que constituye un aporte novedoso al conocimiento de la no disyunción. Los análisis multivariados tuvieron alta sensibilidad y especificidad en la clasificación de los casos y los controles. Una intervención de Genética Comunitaria entre 1994 y el 2000 sobre el protocolo del diagnóstico prenatal de Síndrome de Down, implicó la creación de 42 consultas en las áreas de salud para la captación precoz de gestantes de alto riesgo y su remisión a los servicios de asesoramiento genético. Se creó la metodología para la evaluación de la intervención; y mediante diseño cuasi experimental se comparan los resultados con los de un período previo sin la intervención. Ello significó la creación e implementación de un método para evaluar la eficacia de las acciones preventivas en que está involucrada la atención primaria, y una disminución de la prevalencia al nacimiento considerable en mujeres mayores, y más discreta en edades inferiores a los 35 años. En una evaluación de las limitantes de la edad materna avanzada como criterio para la prevención de SD, se analiza la eficacia hipotética alcanzada con su empleo en los 15 años, y se caracteriza la natalidad por edad materna, su tendencia poblacional y la repercusión sobre la prevalencia y la prevención. Considerando las evidencias encontradas, se realiza una propuesta que contempla la inclusión de variables que se mostraron en el estudio asociadas al Síndrome de Down y con buenos parámetros de eficacia y se propone su utilización en una triple estrategia que propone incluir las gestantes jóvenes en riesgo en el pesquiasaje de Síndrome de Down y la realización de acciones de promoción de salud genética en la comunidad.

**ABREVIATURAS UTILIZADAS.**

AC: Aberraciones Cromosómicas

ACT: Amniocentesis.

ADN: Acido Dexosirribonucleico.

AEM: Avanzada Edad Materna.

AEP: Avanzada Edad Paterna.

AFP: Alfetoproteina.

AFPLA: Alfetoproteina del Líquido Amniótico.

AFPSM: Alfetoproteina sérica materna.

AG: Asesoramiento Genético.

ARN: Acido Ribonucleico.

ASS: Atención secundaria de Salud

APS: Atención Primaria de Salud BC:

Biopsia Coriónica.

CG: Cobertura Global.

CIUR: Retardo del crecimiento intrauterino.

CR: Cobertura Real.

CV: Coeficiente de Variación.

CC: Cardiopatía congénita CT: Cuádruple test DBP:

Diámetro biparietal DC: Defecto Congénito.

DPN: Diagnóstico Prenatal.

DPC: Diagnóstico Prenatal Citogenético.

DS: Daño a la Salud.

E: Especificidad EG: Edad Gestacional.

EM: Edad Materna.

ER: Enfoque de Riesgo.

F: Test de Fisher.

FR : Factor de Riesgo.

FPP: Fecha Probable de Parto.

FUM: Fecha de la última menstruación.

FISH: Hibridación in situ fluorescente GCH:

Gonadotropina Coriónica Humana.

GR: Grupo de Riesgo.

HGOP: Hospital Gineco Obstétrico Provincial.

HGC: Hibridación genómica comparativa.  
IC: Intervalo de Confianza. (LC: Límites de confianza)  
ICH: Intercambio de Cromátides Hermanas.  
IR: Indicador de Riesgo.  
IG: Interrupción de la gestación de causa genética.  
LA: Líquido amniótico  
LF: Longitud de fémur.  
MC: Malformación Congénita  
MM: Múltiplo de la Mediana.  
M-I: Meiosis I  
M-II: Meiosis II  
ND: No disyunción.  
PAPP-A: Proteína A del Plasma asociada al Embarazo.  
PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa.  
r: Coeficiente de Correlación.  
RA: Riesgo Absoluto.  
Ra: Riesgo Atribuible.  
RECUMAC: Registro Cubano de Malformaciones Congénitas.  
RECUPREMAC: Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas.  
RR: Riesgo Relativo.  
RM: Retraso mental.  
RPC: Razón de Productos Cruzados  
o Odd Ratio (OR ).  
s: Desviación Estándar.  
S: Sensibilidad.  
SD: Síndrome de Down.  
SOD: Superóxido Dismutasa.  
T: Test de Student.  
T21: Trisomía 21.  
TN: Traslucencia nugal  
TT: Triple test  
UGP: Péptido Urinario de la GCH.  
US: Ultrasonido.  
VPN: Valor Predictivo Negativo.  
VPP: Valor Predictivo Positivo.  
X: Media.  
X2: Test de Chi Cuadrado.

INDICE	Página
AGRADECIMIENTO	-
DEDICATORIA	-
SINTESIS	-
ABREVIATURAS EMPLEADAS	-
INTRODUCCIÓN	<b>1</b>
1. ESTADO DEL ARTE	<b>4</b>
1.1 Síndrome de Down. Bases genéticas del fenotipo y supervivencia	<b>4</b>
1.1.1 El fenotipo de la trisomía 21	<b>4</b>
1.1.2 Retraso Mental en el Síndrome de Down. Estado de la neurobiología y la educación avanzada.	<b>6</b>
1.1.3 Supervivencia de pacientes con Síndrome de Down	<b>7</b>
1.2 No disyunción del cromosoma 21. Prevalencia, mecanismos y causas invocadas	<b>8</b>
1.2.1 Prevalencia y registros de Síndrome de Down	<b>8</b>
1.2.2 Mecanismo de la no disyunción como base de la aneuploidia	<b>9</b>
1.2.3 Influencias ambientales sobre la no disyunción. Cluster de SD	<b>10</b>
1.2.4 Causas invocadas para explicar la no disyunción.	<b>10</b>
1.3 Diagnóstico Prenatal del Síndrome de Down. Eficacia e intervención comunitaria	<b>12</b>
1.3.1-Diagnóstico prenatal invasivo usando técnicas citogenéticas convencionales.	<b>13</b>
1.3.2 Evaluación general sobre la repercusión de los procedimientos invasivos	<b>14</b>
1.3.3 Diagnóstico prenatal invasivo usando técnicas de citogenética molecular	<b>14</b>
1.3.4 Diagnóstico prenatal no invasivo	<b>14</b>
1.3.5 Diagnóstico prenatal citogenético en Cuba	<b>15</b>
1.4 Programas de prevención de Síndrome de Down en población de bajo riesgo	<b>15</b>
1.4.1 La edad materna avanzada al parto y su empleo como criterio de selección para DPC y en la elección de criterios para el establecimiento de programas de prevención	<b>15</b>
1.4.2 Marcadores séricos utilizados para detectar población en riesgo de SD.	<b>16</b>
1.4.3 Marcadores sonográficos utilizados para selección de población en riesgo de SD	<b>17</b>
1.4.4 Ultrasonografía transvaginal	<b>18</b>

1.4.5 Experiencias internacionales con los pesquisajes de riesgo de SD	19
1.4.6 Experiencia en Cuba con los marcadores séricos y sonográficos en el diagnóstico prenatal del SD	19
1.5 Consideraciones generales sobre el estado del arte.	20
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>21</b>
2.1 Metodología para la caracterización genética, clínica y de la prevalencia del Síndrome de Down en relación con la supervivencia	21
2.1.1 Metodología para la evaluación de las variables que miden supervivencia general	21
2.1.2 Metodología para el estudio de las variables genéticas y análisis de su relación con la supervivencia.	22
2.1.3 Metodología para el estudio de las variables clínicas y su relación con la supervivencia.	22
2.1.4 Metodología para la evaluación de las variables epidemiológicas y análisis de la relación con la supervivencia.	23
2.1.5- Plan estadístico para la evaluación de los resultados del estudio descriptivo	23
Metodología para la identificación de variables genéticas y ambientales asociadas a la no disyunción del cromosoma 21.	24
2.2.1- Metodología para la búsqueda de conglomerados espaciales, temporales y espacio temporales de Síndrome de Down en Villa Clara demostrados mediante sistemas estadísticos de análisis del espacio y el tiempo.	24
2.2.2- Metodología para el estudio analítico retrospectivo caso control con evaluación univariada de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna.	24
2.2.3- Metodología para el estudio caso control con evaluación multivariada de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna	26
Metodología de una intervención comunitaria en el protocolo de diagnóstico prenatal de Síndrome de Down y evaluación de su eficacia en la modificación de la prevalencia al nacimiento.	27
2.3.1 Metodología de la intervención de genética comunitaria sobre el programa de prevención de Síndrome de Down.	27
2.3.2 Metodología elaborada para la evaluación de las acciones de la intervención comunitaria sobre el programa de prevención de Síndrome de Down	29

2.3.3-Plan estadístico para evaluar los resultados de la eficacia de la intervención comunitaria sobre el Programa de DPC.	31
2.4 Metodología para encontrar las limitaciones en los criterios actuales para la prevención y variables e indicadores útiles para su inclusión como otros criterios de selección para la prevención de Síndrome de Down.	31
2.4.1 Metodología para encontrar limitaciones del protocolo y la estrategia actual para la prevención del Síndrome de Down usando la edad materna avanzada como criterio de selección.	31
2.4.1.1 Metodología para evaluar el comportamiento de la edad materna al parto en la población durante los 15 años.	31
2.4.1.2- Metodología para determinar la distribución de Síndrome de Down en la población por edad materna durante los 15 años.	32
2.4.1.3- Metodología para evaluar la eficacia hipotética de la edad materna aislada como criterio epidemiológico único de selección de gestantes para DPC.	32
2.4.2 Metodología para el análisis de la tendencia de la edad materna al parto en la provincia de Villa Clara y su repercusión sobre la prevalencia ajustada de Síndrome de Down y la eficacia del Programa.	32
2.4.2.1 Tendencia de la moda de la edad materna al parto durante los 15 años.	32
2.4.2.2. Tendencias de la proyecciones de la edad materna al parto sobre la prevalencia ajustada de Síndrome de Down.	33
2.4.2.3 Tendencias conjuntas de la edad materna al parto, la prevalencia ajustada de Síndrome de Down y la repercusión sobre la prevención de Síndrome de Down.	33
2.4.2.4 Proyección temporal y espacial de Síndrome de Down en Villa Clara de mantenerse las actuales tendencias de la edad materna.	33
2.4.3 -Metodología para ampliar los criterios para la prevención de Síndrome de Down, evaluación de la eficacia hipotética y propuesta de acciones para el programa incluyendo a gestantes jóvenes.	34
2.4.3.1 Metodología para establecer otros criterios de gestante en riesgo de tener descendencia con Síndrome de Down.	34
2.4.3.2 Metodología para el estudio de variables potencialmente utilizables para incluir en los criterios de selección y evaluación hipotética de la eficacia de su utilización.	34

2.4.3.3 Metodología para la propuesta de protocolo y estrategia para acciones de promoción y prevención en el nivel de genética comunitaria.	<b>35</b>
2.4.3.4 Metodología para la propuesta de protocolo y estrategia de intervención transitoria para acciones de prevención de Síndrome de Down considerando las gestantes jóvenes.	<b>35</b>
2.5 Definiciones conceptuales y operacionales.	<b>35</b>
<b>3 ESTUDIO GENETICO Y EPIDEMIOLOGICO DEL SINDROME DE DOWN. RESULTADOS Y DISCUSION.</b>	<b>38</b>
3.1 Caracterización genética, clínica y de la prevalencia del Síndrome de Down en relación con la sobrevivencia.	<b>38</b>
3.1.1 Evaluación general de la sobrevivencia del Síndrome de Down en Villa Clara	<b>38</b>
3.1.2 Caracterización genética del Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia.	<b>39</b>
3.1.3 Caracterización clínica del Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia.	<b>41</b>
3.1.3.1- Influencia de las complicaciones de embarazo y parto sobre la sobrevivencia.	<b>41</b>
3.1.3.2- El comportamiento de la AFP del suero materno en el embarazo de niños con SD y relación con la sobrevivencia	<b>42</b>
3.1.3.3- Somatometria de los recién nacidos con Síndrome de Down. Relación con la sobrevivencia.	<b>43</b>
3.1.3.4- Sexo del Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia	<b>44</b>
3.1.3.5- Características fenotípicas en fetos y recién nacidos con Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia.	<b>45</b>
3.1.3.6- Malformaciones congénitas en recién nacidos y fetos con SD según la sobrevivencia.	<b>46</b>
3.1.4 Caracterización de la prevalencia de Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia.	<b>49</b>
3.1.4.1- Variables epidemiológicas asociadas a riesgo y supervivencia.	<b>49</b>
3.1.4.2- Variables epidemiológicas de prevalencia y sobrevivencia	<b>50</b>
3.1.4.2.1- Prevalencia al nacimiento . Registro de SD en Villa Clara.	<b>50</b>
3.1.4.2.2- Prevalencia ajustada de Síndrome de Down en Villa Clara	<b>51</b>

3.1.4.2.3- Prevalencia ajustada de Síndrome de Down según variables espaciales (municipios) y relación con la sobrevivencia	51
3.1.4.2.3.1-Prevalencia ajustada de Síndrome de Down por áreas de salud.	52
3.1.4.2.4- Prevalencia ajustada de SD según variables temporales (año de nacimiento) y relación con la sobrevivencia.	53
3.1.4.2.5- Efecto de la sobrevivencia del SD sobre la prevalencia en población.	53
3.2- Variables genéticas y ambientales asociadas a la no disyunción del cromosoma 21.	54
3.2.1- Conglomerados espaciales, temporales y espacio temporales de Síndrome de Down.	54
3.2.2 Estudios univariados de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna.	56
3.2.2.1 Factores de riesgo por edad de los padres.	57
3.2.2.1.1- La prevalencia ajustada según la edad. Riesgo de SD por edad materna simple en Villa Clara.	57
3.2.2.1.2 La edad paterna avanzada como factor de riesgo de trisomía 21	58
3.2.2.2- Factores de riesgo por antecedentes genéticos en la no disyunción del cromosoma 21 para estratos de edad materna.	59
3.2.2.2.1 Antecedentes genéticos y no disyunción del cromosoma 21. Riesgo de recurrencia.	59
3.2.2.2.2 Historia reproductiva previa y no disyunción del cromosoma 21	62
3.2.2.3-Factores de riesgo ambientales asociados a la no disyunción del cromosoma 21 para los estratos de edad materna considerados.	63
3.2.3 Estudios multivariados de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna	66
3.3 Intervención comunitaria sobre el Programa de Diagnóstico prenatal de Síndrome de Down y evaluación de su eficacia.	68
3.3.1 Eficacia de las acciones específicas que involucran la atención primaria en la intervención en el protocolo de prevención de Síndrome de Down	69
3.3.2 Eficacia y eficiencia global de la intervención de genética comunitaria sobre el protocolo de prevención de Síndrome de Down.	71

3.3.3 Eficacia y eficiencia integral de la intervención comunitaria sobre el protocolo de prevención de Síndrome de Down.	72
3.3.3.1- Eficacia de la intervención comunitaria medida por la prevención de SD lograda en los períodos con diferente protocolo de actuación de la APS.	72
3.3.3.2 Eficacia de la intervención comunitaria sobre el programa de DPC medida por la modificación del índice IG/NV lograda en los períodos con diferente protocolo de actuación de la APS.	74
3.3.3.3- Eficiencia en función de la relación entre SD evitados y DPC realizados.	75
3.3.3.4- Eficiencia en función de la relación entre SD evitados y pérdidas fetales atribuibles al proceder invasivo ocurridas.	76
3.3.3.5- Eficacia de la intervención comunitaria sobre el programa de DPC medida por la relación de la prevalencia ajustada y la prevalencia al nacimiento en los períodos estudiados.	76
3.3.3.6- Eficacia de la intervención comunitaria sobre el programa de DPC medida por la modificación de la prevalencia al nacimiento lograda en los períodos estudiados.	78
Limitaciones en los criterios actuales para la prevención y variables e indicadores útiles para su inclusión como otros criterios de selección para el programa de diagnóstico prenatal de Síndrome de Down.	80
3.4.1 Limitaciones del protocolo y la estrategia actual para la prevención del Síndrome de Down basado en la AEM como criterio de selección.	80
3.4.1.1 Comportamiento de la edad materna al parto en la población durante los 15 años.	80
3.4.1.2- Distribución de Síndrome de Down en la población por edad materna durante los 15 años.	81
3.4.1.3- Eficacia hipotética de la edad materna como criterio epidemiológico único de selección de gestantes para DPC.	83
3.4.2 Análisis de la tendencia de la edad materna al parto en la provincia de Villa Clara y su repercusión sobre la prevalencia ajustada de Síndrome de Down y la eficacia del Programa.	83
3.4.2.1 Tendencia de la moda de la edad materna al parto durante los 15 años.	83
3.4.2.2. Tendencias de la proyecciones de la edad materna al parto sobre la prevalencia ajustada de Síndrome de Down.	85

3.4.2.3 Tendencias conjuntas de la edad materna al parto, la prevalencia ajustada de Síndrome de Down y la repercusión sobre la prevención de Síndrome de Down.	86
3.4.2.4 Proyección temporal v espacial del Síndrome de Down en Villa Clara de mantenerse las actuales tenencias de la edad materna.	87
3.4.3 Propuestas de acción para modificar el programa de prevención de Síndrome de Down.	87
3.4.3.1 Otras variables a utilizar para seleccionar gestante joven en riesgo de tener descendencia con Síndrome de Down.	87
3.4.3.2 Estudio de variables potencialmente utilizables para incluir en los criterios de selección y evaluación hipotética de la eficacia de su utilización.	88
3.4.3.3 Propuesta de protocolo y estrategia para acciones de promoción en el nivel de genética comunitaria.	90
3.4.3.4 Propuesta de protocolo y estrategia de intervención transitoria para acciones de prevención de Síndrome de Down considerando las gestantes jóvenes.	91
CONCLUSIONES.	96
RECOMENDACIONES.	97
BIBLIOGRAFIA	-
ANEXOS.	-



# Introducción

## INTRODUCCION

El síndrome de Down (SD), es la primera causa de retraso mental (RM) de origen genético y constituye el 18% del total de deficientes mentales en instituciones especializadas (Moreira LA, 2000a). Tiene una prevalencia al nacimiento de 1 en 1000 y una prevalencia en población de 1 en 3000 lo que refleja una sobrevivencia disminuida. En Cuba según el estudio nacional de discapacidades viven 4919 personas con SD, de ellas 1429 menores de 15 años. Resultó ser el síndrome genético más frecuentemente encontrado en el estudio (22,07%) del total de retraso mental de causa genética (Colectivo, Por la vida, 2003).

En el plano clínico a pesar de los recientes avances moleculares, la correlación genotipo fenotipo sigue siendo una interrogante. Desde el punto de vista de su patogenia, aunque el proceso biológico central alterado es conocido, numerosos aspectos de la meiosis humana son controvertidos, sobre todo lo relacionado a su control genético y bioquímico.

La última década fue vital en el avance de los conocimientos sobre la no disyunción (ND) y los errores en la recombinación. No obstante no se conoce la causa de la única variable asociada inequívocamente a la no disyunción que es la avanzada edad materna (AEM). Entre el 10 y el 15 % de los SD, se producen por errores en las meiosis paternas (Hassold, 2000).

Desde el punto de vista de la medicina práctica, es un problema de salud, toda vez que no existe un tratamiento eficaz y al asumir las causas endógenas como las responsables de la mayoría de los errores de segregación de los cromosomas durante la meiosis, no es previsible establecer una profilaxis auténtica siendo hasta hoy el diagnóstico prenatal la única acción eficaz en su prevención, el que implica la realización de un proceder invasivo, que conlleva un riesgo de pérdidas fetales, siendo además costoso y laborioso, por lo que existen numerosas controversias éticas en su evaluación, así como diversos intentos para encontrar soluciones con una técnica confiable, sin riesgo para la madre y el feto (Christensen , 2003).

En el campo de la medicina preventiva, el SD es motivo de controversias, porque, el diagnóstico prenatal, es efectuado en la mayoría de los países a mujeres de más de 35 o 37 años, por ser las que tiene un mayor riesgo absoluto, así las madres jóvenes cuyo riesgo es menor, no tienen la opción reproductiva de evitar el nacimiento de un niño afectado. Se ha laborado en la búsqueda de marcadores bioquímicos y sonográficos que permitan la sospecha de un embarazo afectado y posteriormente ofrecer el diagnóstico prenatal (Benn, 2003).

Para la neurobiología, la psicología y la educación, constituye un reto la inserción social del SD, por la afectación de las funciones intelectuales superiores, y la variabilidad fenotípica.

Para la epidemiología; constituye un fértil campo de estudio, porque la única variable epidemiológica utilizada de forma constante para la organización de programas preventivos, que es la edad materna avanzada, requiere de monitoreos continuos en las poblaciones, por estar sujeta a cambios de las tendencias demográficas. La búsqueda de factores de riesgo que predispongan a la no disyunción, es una necesidad para avanzar en los campos de la prevención, y en la explicación de los mecanismos causales.

Los avances en la biología molecular no disminuyen el papel de los estudios epidemiológicos, requiriéndose un fortalecimiento de la interacción entre estos y la experimentación en el laboratorio, para encontrar asociaciones de exposiciones ambientales y probar la susceptibilidad genética, como la vía para dilucidar la etiología de la no disyunción.

Para la atención primaria de salud y la genética comunitaria; el SD, constituye un objetivo prioritario porque la prevención primaria es vital y se impone la realización de estudios epidemiológicos cuidadosos, que permitan establecer factores de riesgo y grupos poblacionales en riesgo genético para ofrecerles atención diferenciada.

En Cuba es necesario buscar vías para perfeccionar los resultados de los programas de salud pública encaminados a la prevención de enfermedades genéticas que permitan disminuir el nacimiento de niños afectados, aumentando la eficiencia en la selección de la población en riesgo genético, teniendo en cuenta la importancia de la evaluación de los resultados en las valoraciones de la atención médica, y en la definición de políticas de salud. Un número cada vez mayor de investigadores llama la atención sobre la necesidad de conocer los mecanismos por los cuales, la estructura y los procesos influyen en los resultados de la atención, orientados a la evaluación de calidad, eficiencia y equidad en los servicios de salud.

El Programa de diagnóstico prenatal citogenético (DPC), constituye el más necesitado de evaluaciones de esta naturaleza, pues por lo costoso y laborioso de su técnica, no es posible aplicarlo masivamente. En nuestro país, se realiza desde 1984, fundamentalmente en gestantes de avanzada edad, de acuerdo a criterios basados en estadísticas internacionales. Un programa de esta naturaleza, sólo hace prevención de un tercio de los casos, y en países con estructura de fecundidad de cúspide temprana su eficacia es menor, lo que hace obvia la necesidad de disponer de otros criterios de indicación para estudios citogenéticos prenatales.

Al analizar riesgos genéticos en el Síndrome de Down hay cuatro factores de importancia a evaluar (Harper,2000): La gran mayoría tienen una extraordinariamente baja recurrencia en la familia., es pobremente tratable y lo más eficaz es su prevención mediante diagnóstico prenatal, es necesario que el pequeño número de situaciones de alto riesgo sea claramente distinguido del gran número de situaciones de bajo riesgo y como la mayoría de las situaciones a evaluar tendrán un riesgo bajo, se necesita disponer de pruebas de tamisaje poblacionales a un costo relativamente bajo, que permita aplicarlos masivamente.

En Villa Clara no se dispone de datos de prevalencia del SD ni de sus características, no se conoce la sobrevivencia de estos pacientes ni se han estudiado las variables clínicas asociadas. La eficacia del programa de DPC que se aplica desde 1988 fundamentalmente a gestantes de edad avanzada solo ha recibido evaluaciones descriptivas medidas por el número de interrupciones de la gestación (IG) efectuadas anualmente y no se ha evaluado la modificación de la prevalencia al nacimiento ni la eficacia de cómo la atención primaria desarrolla las acciones relacionadas con la captación del riesgo en la gestación. No se han efectuado análisis buscando la existencia de fenómenos biológicos y/o ambientales asociados a su aparición.

Teniendo en cuenta lo anterior nos planteamos como preguntas de investigación las siguientes:

¿Puede un registro de SD proporcionar la información requerida para su estudio en la provincia de Villa Clara?

¿Cual es la sobrevida de estos pacientes en nuestra provincia y cual es su relación con variables clínicas y epidemiológicas específicas?

¿Existen conglomerados espaciales y/o temporales de Síndrome de Down en Villa Clara?

¿Existe asociación entre variables genéticas y ambientales y la aparición de la no disyunción del cromosoma 21 en mujeres menores y mayores de 35 años?

¿La intervención de genética comunitaria en el programa de Diagnóstico Prenatal puede resultar eficaz en la modificación de la prevalencia al nacimiento del Síndrome de Down?

¿Cómo evolucionará la prevalencia de síndrome de Down teniendo en cuenta la tendencia de la edad materna y la eficacia del diagnóstico precoz?

¿Existen variables de riesgo e indicadores asociados a la aparición de Síndrome de Down que puedan recomendarse para la prevención primaria o secundaria en mujeres jóvenes en nuestro medio?

Las hipótesis de trabajo que nos planteamos fueron que si se registraban adecuadamente todos los casos y se evalúan los riesgos presentes, sería posible encontrar variables asociadas significativamente al síndrome de Down y que si se organizaba adecuadamente la captación de riesgos en la atención primaria la eficacia del programa de diagnóstico prenatal debía mejorar.

En el presente trabajo nos planteamos como Objetivo general: Evidenciar la importancia de la epidemiología del síndrome de Down en su análisis preventivo y clínico genético.

Objetivos específicos:

1. Realizar la caracterización genética, clínica y de la prevalencia del Síndrome de Down en relación con la supervivencia.
2. Identificar variables genéticas y ambientales relacionados con la no disyunción del cromosoma 21.
3. Conocer la repercusión de una intervención de genética comunitaria en los resultados del programa de diagnóstico prenatal y en la modificación de la prevalencia al nacimiento de Síndrome de Down.
- 4- Identificar limitaciones en los criterios actuales para la prevención y variables e indicadores útiles para su inclusión como otros criterios de selección para el programa de diagnóstico prenatal de Síndrome de Down.



Estado del Arte

## CAPITULO I. ESTADO DEL ARTE

### 1.1 Síndrome de Down. Bases genéticas del fenotipo y sobrevivencia.

El primer paso en cualquier intento de promover una adecuada calidad de vida en los pacientes -con SD es asegurar su sobrevivencia. Ello es reflejo del desarrollo alcanzado por un sistema sanitario y expresión de la atención integral brindada a las personas con discapacidades. En la evaluación de la sobrevivencia de la trisomía 21 es necesario considerar la influencia de variables clínicas y epidemiológicas asociadas, que han sido consideradas con mayor o menor consistencia en la literatura sobre el tema.

#### 1.1.1 El fenotipo de la trisomía 21.

Hace más de 40 años Lejeune mostró que el SD es producido por un cromosoma 21 extra. El fenotipo resulta de la constelación de más de 80 signos clínicos, un subgrupo de los cuales, se encuentra en cada paciente. Fue descrito por Down y existe un fenotipo fetal reconocible y son conocidos los 10 signos cardinales en neonatos de Hall. Detallados protocolos de diagnóstico clínico en esa etapa de la vida se han publicado (Epstein 1990,1991)(Emery 2002).

El fenotipo se ha explicado por dos mecanismos: Que se debe al desbalance general y se insiste en la variabilidad, o que es debido a efectos de dosaje génico y se insiste en la similitud. La respuesta no está clara hasta hoy (Gilbert, 2000)(Carlson, 2000).

La hipótesis del desbalance general del desarrollo se origina en los criterios de Waddington sobre la canalización del desarrollo. Retomada por Shapiro y Opitz, si es cierta, debe producir un trastorno del desarrollo general con las expresiones fenotípicas siguientes: ruidos del desarrollo (anomalías menores múltiples), malformaciones mayores, disturbios del crecimiento, displasias, disturbios de la maduración, efectos sobre el sistema nervioso central, efecto sobre las gónadas, asimetría bilateral, atavismos e hiperreactividad a teratógenos (Opitz 1984).

En esta teoría se deben tener en cuenta: algunos caracteres parecen el resultado de que el SD predispone a ellos más que ser su causa, factores genéticos pueden influir en la variabilidad como la combinación de alelos diferentes presentes en tres copias y el genoma en su conjunto y muchas características son sensibles a influencias ambientales, pero en el SD cerca de 300 genes están actuando con un nivel de expresión inapropiado en diversas vías metabólicas (Hattori 2000) (Gardiner 2003). A favor de esta hipótesis están que cuadros que se observan en el SD se ven en otras trisomías y en la población general, con un incremento de la variación individual en el SD. así como el hallazgo de enfermos con disímiles trastornos. Se reportan pacientes con manifestaciones urológicas diversas (Mercer ES, 2004), pacientes con NF1 y cáncer de mama (Satge 2004), hipotiroidismo (Hardy 2004), pitiriasis rubra pilaris y otras manifestaciones dermatológicas (Terasaki 2004), anomalías nasales y del oído medio (Price 2004), epilepsia, con alteraciones similares en el metabolismo de la vitamina B6, D, Ca, y triptolano, por lo que factores nutricionales podrían estar jugando un papel en la ocurrencia unida de estas condiciones (Thiel 2004), riesgo incrementado de leucemia mieloide aguda, que parece ser un subtipo biológico diferente de la que se presenta en las personas no SD para la quimioterapia (Bakshi

2003), linfocitopenia T idiopática CD4+ (Tanaka 2004), leucemia megacariocítica, con detección de mutaciones GATA1 de la citidín deaminasa (Ge 2004), asociación de la aparición de leucemia a un haplotipo específico de HLA (DRB1)(Alaez 2003) y leucemia megacarioblástica aguda (Chang 2004)(Shimada 2004).

En esta teoría, solo se habían aportado pruebas de la variabilidad general. En el 2003, se reporta la primera evidencia de que un gen en el cromosoma 21, con expresión desbalanceada, interfiere la expresión de un gen situado en otro cromosoma. La proteína PK NOX1, un factor de transcripción mapeado en 21q22.3 cuyo producto se une al sitio Pbx/Pou del promotor FAB P7, mapeado en 6q22-23, estando sobrexpresado en el cerebro de los SD (Sánchez- Font 2003).

En la hipótesis del efecto de triple dosis de genes particulares, los estudios de unos pocos pacientes con duplicación de la región 21 q o de unos pocos genes de esa región, ha permitido establecer un mapa fenotípico del SD. Ello significaría que para genes específicos, la transcripción y el nivel de proteínas debe estar incrementado en un rango de 1.5 a 3 veces. No se ha podido demostrar que la duplicación de genes de la región crítica pueda producir el cuadro completo de la enfermedad. La región crítica 1 (DSCR1), comprende genes en las bandas 21q22.1 y 21q22.2, con 50 a 100 genes estimados con manifestaciones fenotípicas como el retardo mental, las cardiopatías congénitas, las características faciales, las anomalías de las manos y los cambios en el dermatoglifo(Korenberg 1990)(Hattori 2000) (Fuentes 2000) (Nadal 2001) . Se postuló una segunda región crítica para el SD (DSCR-2) con caracteres como la baja talla, la hiperlaxitud articular, hipotonía, RM, anomalías faciales y dermatoglíficas, mapeadas en la región D21S55 a MX1 que está dentro de la banda 21q22.3. Se reporta que las cardiopatías, están confinadas a la parte distal y la estenosis duodenal a la proximal (Ramos 2002).

Aunque en 9 genes se ha postulado el efecto de sobreexpresión génica, el efecto de dosis génica superior a 1,5 veces su concentración o la del RNA m correspondiente, se ha encontrado en el RNA m de la APP (proteína precursora amiloide) en el cerebro fetal y el RNA m de la proteína S-100 (subunidad beta) en el cerebelo. Entre las relaciones gen fenotipo están: Un gen DYRK1A que en el modelo de ratón transgénico se encontró sobreexpresión en áreas con disfunción motora específica (Martínez de Lagrán 2004)(Raich 2003) y un gen Sh3bgr expresado en músculo cardíaco y esquelético, sin señales de sobreexpresión (Sandri 2004).

Como la sobreexpresión no se encuentra para todos los genes del cromosoma 21, se han especulado diferentes mecanismos, en el gen h2 calponina hay una metilación del islote CpG adyacente (Kuromitsu 1997). La expresión de genes particulares parece estar sobrerregulada a través de algún mecanismo en la transcripción, que parece específico para esos genes y ese cromosoma, lo que podría guardar relación con la variabilidad fenotípica (Mao R, 2003).

En el 2003 un grupo de la Universidad de Viena, cuestiona la teoría de la sobreexpresión de genes específicos del cromosoma 21 como explicación del fenotipo del SD. Evalúan el nivel de 24 proteínas codificadas por dichos genes en cortes de tejido cerebral de fetos entre las 16 y 18

semanas mediante western blot y concluyen que en ninguna se demuestra la sobreexpresión como responsable de desarrollo anormal del cerebro (Cheon 2003(a)(b)(c) (d)).

Ha sido considerada la posibilidad de que los mecanismos de desbalance genómico y sobreexpresión de genes específicos no sean mutuamente excluyentes, planteando un modelo de ratón transgénico, que muestra los principales hechos de dicha teoría (Reeves 2001).

El cromosoma 21 fue el primero en ser secuenciado, abriéndose una perspectiva a la comprensión de los mecanismos involucrados en el SD, a su prevención y la posibilidad de un tratamiento efectivo (Antonarakis, 2002). Representa el 1,7 por ciento de la longitud del genoma haploide y tiene 51 x 10<sup>6</sup> pares de bases. Su brazo largo tiene 33,7 pares de megabase y es pobre en genes, contiene 127 genes conocidos, 98 presupuestos (de los cuales el 69 % no tiene una proteína similar conocida) y 59 pseudogenes. Entre los genes conocidos hay 10 quinasas, 5 genes de la vía de la ubiquitina, 5 moléculas de adhesión celular, 7 de los canales iónicos, 5 miembros de la familia de los receptores del interferón y numerosos factores de transcripción. Cerca del 22,4 % del cromosoma son secuencias espaciadoras Alu y LINE 1 (Hattori, 2000)(Lee, 2001). Se han realizado avances recientes como: la localización de posibles genes candidatos (WDR9 y HSA2), el atlas de expresión de los RNAm de los 178 genes ortólogos murinos (Reymond 2002)(Gitton 2002) (Tazi-Ahnini 2000), se delinear y mapean secuencias altamente conservadas de más de 100 pb con función no conocida (Toyoda 2002), se estudian las anomalías en la configuración estereo espacial del ADN (Lukina 2002), se identifica el gen CYR1 de una familia altamente conservada con RNA m en un amplio rango de tejidos (Vitale 2002), se identifican 19 nuevos transcritos, incrementando el conteo de genes en 9,5 % (Reymond 2002), el gen SH3BGR (región crítica 2) se supone relacionado a la hipotonía por expresarse en músculo esquelético (Egeo 2000), se reporta una región con una duplicación rara desde D21S55 hasta el telómero, postulando una región crítica para las cardiopatías y proponiendo DSCAM (Down syndrome cell adhesion molecule) como gen candidato, definida por D21S16 (21 q1.2) al telómero, no incluye los genes de D21S55, antes propuestos como región crítica, u otros genes como los del colágeno VI o VIII (Barlow, 2001). Genes de la región 1, intervienen en una vía de transducción de señales, que durante el desarrollo se expresa en el endocardio de la válvulas cardíacas, músculo del septum interventricular y miocardio (Lange, 2004). En niños con SD y cardiopatías, se encuentra una región pequeña de 9,6 cM con fuerte heterotrisomía (herencia de un alelo diferente de cada abuelo) (Baptista, 2000).

#### 1.1.2- Retraso Mental. Estado de la neurobiología y la educación avanzada.

El retraso mental en el Síndrome de Down es una característica patognomónica. Con respecto al grado del mismo, en años recientes se han realizado cientos de informes de carácter contradictorio que fueron agrupados previamente, acorde con el tipo y características del retraso mental, las influencias ambientales y genéticas, el coeficiente de desarrollo por escala mental y motora, la comparación entre niños institucionalizados y en el hogar y los resultados de la estimulación temprana que pueden ser consultados (Herrera, 1999).

Actualmente se obtiene información sobre la naturaleza neurológica y bioquímica del retraso mental en esta enfermedad, y se ensayan métodos psicológicos que contribuyen a dilucidar cuáles son las dificultades de estos enfermos para aplicar las estrategias del conocimiento avanzado. Existen cambios neuropatológicos, neuro químicos, pobre maduración de las dendritas, formación precoz de placas de amiloide, y diferentes patrones de ramificación de las células macrogliales en el desarrollo que predisponen a la epilepsia, incremento de la generación basal de superóxidos en las neuronas por deficiencia del complejo 1 de la cadena transportadora de electrones de la mitocondria, disminución de la serotonina plaquetaria por aumento de la actividad de la SOD Cu Zn (Schumann 2000), disminución del número y la densidad de las neuronas, defecto en el metabolismo de las especies reactivas del oxígeno, disminución del nivel de glutatión, causas mitocondriales o una apoptosis mediada por caspasa (Kadota 2002).

En los intentos por localizar un gen específico que explique el retraso mental, se describe el gen mini brain, un gen que parece ser un regulador de la transcripción o un transductor de señal, el C21orf5, con alta homología con el gen Pad 1 y aumento de expresión en zonas del cerebro (Lopes 2003) y una proteína bidimensional hipotética DKp564P0562.1 con aumento de su presencia en el cerebro de los SD (Engidawork 2003 a). Se estudian proteínas del cerebro fetal, confeccionando un mapa del proteoma y encontraron 11 proteínas que estaban disreguladas, lo que puede contribuir a la disgenesia del cerebro en estas personas (Engidawork, 2003 b).

#### 1.1.3 Supervivencia de pacientes con Síndrome de Down.

La supervivencia del SD está afectada desde la vida prenatal, abortándose el 75 % (Morris J, 2000). El hecho de que en la trisomía 21 no se encuentre sobreexpresión para muchos genes, se ha explicado por selección favorecedora para esos fetos, los mecanismos de la limitación de la sobreexpresión, podrían ser diversos (Kurumitsu, 1997). Se reportan diferencias en la proporción de aneuploidias de cromosomas específicos en el estadio de clivaje, muriendo más del 90 % antes del primer trimestre lo que permite evaluar la selección postcigótica contra la aneuploidia (Munne 2004).

En la vida postnatal un reporte del registro latinoamericano de malformaciones congénitas, plantea que la supervivencia en el primer año de vida de los SD que no tienen cardiopatías es de 66 %, significativamente mas baja que la de Italia con 84%, 89% en Canadá, 90% en Inglaterra y 93% en Dinamarca (Castilla 1998).

La mortalidad de estos pacientes ha variado, así en 1929 la expectativa de vida eran nueve años; en el momento actual se considera de 10-20 años por debajo de las de su país para el sexo correspondiente. Internacionalmente las causas de muerte se encuentran en los siguientes rangos: enfermedades respiratorias (23-41 %), cardiopatías congénitas (30-35 %), otras infecciones (2- 15 %), malignidad (2-9 %), senilidad y ataques (0-9 %) (Scriver, 2000).

Aparte de la corrección quirúrgica de las malformaciones cardiovasculares y atresias digestivas, y la utilización de antibióticos en las sepsis no hay un tratamiento efectivo hasta hoy, que produzca una mejoría de los signos y síntomas del síndrome de Down. Se han intentado: utilización de 5 hidroxitriptofano, mecanismos ortomoleculares, inyecciones a intervalos frecuentes de células embrionarias liofilizadas de animales, la terapia antioxidante, las drogas sicotrópicas, y la cirugía estética muy cuestionada éticamente (Jones 2000). Se reporta una suplementación dietética y a los doce meses se alcanzan niveles normales sin reacciones secundarias (Ciaccio 2003). Desde el punto de vista bioético se ha discutido si es un defecto suficientemente grave, evaluándose por la expectativa de vida, la relación entre prevalencia al nacimiento y en población y la morbilidad (Herrera 1999).

Recientemente se reportan aspectos genéticos y presencia de determinados polimorfismos en la sobrevivencia diferencial de estos pacientes (Hobbs 2002) (Benn, 2000).

### **1.2- No disyunción del cromosoma 21. Prevalencia, mecanismos y causas invocadas.**

#### **1.2.1 Prevalencia y registros de Síndrome de Down**

Uno de los primeros pasos en toda investigación epidemiológica, es la cuantificación de la ocurrencia de una determinada patología, definida por la prevalencia. Para los defectos al nacer, esta prevalencia en un momento determinado de la vida se expresa como prevalencia al nacimiento (Cornel 1999).

Entre los aspectos recomendados por la OMS para la organización de los servicios de salud genéticos, está la realización de registros de enfermedades que faciliten la eficacia de los servicios prestados. En su mantenimiento se presentan dificultades derivadas de los costos, organización y aseguramiento de requerimientos materiales y de personal entrenado, así como de métodos para evaluar la calidad y validez de la información obtenida (Emery, 2002). Tradicionalmente se usan para vigilancia epidemiológica, actualmente existe la tendencia a recomendarlos, para probar hipótesis específicas en la aparición de defectos al nacer (de Wals, 2000). El Síndrome de Down, no estuvo entre los primeros defectos que fueron reconocidos para vigilancia epidemiológica, debido a su condición de enfermedad cromosómica. En el momento actual es uno de los 15 defectos recomendados para este tipo de registro por la Confederación Internacional de Registros de Defectos al nacer junto a defectos multifactoriales (Clearinghouse, 2000).

Las modernas técnicas moleculares y la fertilización asistida han abierto la posibilidad de estudiar directamente la aneuploidias en las células donde tienen origen. La incidencia de la aneuploidía durante el desarrollo se resume de la siguiente forma: en el esperma de 1-2 %, en el ovocito de aproximadamente 20 %, en embriones pre implantación de 20 %, en el aborto pre clínico no es conocido con certeza, en los abortos espontáneos de 35 %, en los nacidos muertos de 4 % y en nacidos vivos de 0,3 % (Hassold, 2001). En nacidos, después del diagnóstico prenatal se reportan prevalencias más bajas (Forrester 2002).

En un estudio en el norte de Inglaterra, reportaron una prevalencia de SD de 1,52 por mil en la totalidad de los casos y la prevalencia al nacimiento fue de 1,03 por mil (Bell, 2003). En Singapur los valores son de 1,17 y 0.89 por mil respectivamente (Lai, 2002).

El diagnóstico prenatal viene jugando un papel importante en la reducción de la prevalencia neonatal del SD y la prevalencia puede modificarse por cambios de la incidencia real, provocadas por las variaciones en el esquema de natalidad por edad materna.

En Cuba en el 2002, en nacidos vivos analizados por los hospitales sujetos al Registro Cubano de Malformaciones Congénitas (RECUMAC) que dan cobertura al 95,9 % de los nacimientos, nacieron vivos 114 niños para una tasa de 0,84 por mil (Recumac, 2002).

#### 1. 2.2 Mecanismo de la no disyunción como base de la aneuploidia

Una nueva dirección de las investigaciones epidemiológicas se ha hecho posible con las técnicas de citogenética molecular. Los avances están centrados en: 1- La posibilidad de estudiar las aneuploidias en las células de origen o sea en los ovocitos y los espermatozoides, 2- La posibilidad de estudiar el origen, el estadio meiótico y la recombinación meiótica en las concepciones trisómicas, tanto en nacidos como en abortos.

Las evidencias por análisis de polimorfismo de DNA, permiten afirmar que la primera correlación molecular de la no disyunción es la recombinación alterada, los errores de la meiosis I comienzan con una recombinación reducida y los errores de la meiosis II, quizá con un aumento de recombinación de los cromosomas no disyuncionados (Petersen 2000).

Se supuso que los errores en mujeres de edad avanzada eran consecuencia de la larga profase meiótica de los ovocitos, pero al descubrir mediante marcadores moleculares centroméricos que los errores en Meiosis I son mayores que los de Meiosis II, tanto para mujeres jóvenes como para mayores, las explicaciones no están claras, pero favorecen que el primer evento que desencadena la vulnerabilidad se produzca en la vida fetal en mujeres que tienen hijos con SD. Se ha encontrado anomalías en la recombinación y en la localización de los quiasmas, observándose diferencias en los quiasmas terminales. Cuando se observa una meiosis femenina sin quiasma, o la existencia de un solo quiasma distal, hay una mayor predisposición a la no disyunción en MI, reflejando una recombinación reducida, los quiasmas garantizan que los homólogos permanezcan unidos hasta la anafase. En Mil, la mayor predisposición a la ND es por la presencia de un quiasma cerca del centrómero, se sugirió por Lamb, en 1997 que esto podría explicarse si la ND en Mil fuera mas aparente que real y los errores fueran realmente originados en MI por cromosomas involucrados en intercambio proximal, o por una separación prematura de las cromátides hermanas en MI con migración unida verdadera en la MIL se ha planteado que dos hits son necesarios: un incremento de intercambios 0 o solo distales o pericentroméricos, por lo que el primero sería el establecimiento de este bivalente vulnerable en profase I y el segundo un procesamiento incorrecto del mismo en Metafase I o años mas tarde, quizá por anomalías en las proteínas del citoesqueleto (Hassold 2000).

Los errores en MI pueden tener tres orígenes:- no disyunción verdadera, no disyunción aquíasmática y separación prematura de las cromátides hermanas. En la MII los errores son originados por falla en la separación de las cromátides, no hay certeza sobre los mecanismos involucrados. Se plantea además la existencia de otros mecanismos complicados que involucran secuencialmente a la MI y la MII (Hassold 2001).

La ausencia de la proteína 3 del complejo sinaptonémico (SCP3) promueve aneuploidias en ovocitos murinos, induciendo una segregación defectuosa de los cromosomas meióticos y provocando fetos aneuploides que mueren en el útero. La proporción de fetos muertos aumenta con la edad materna. La proteína es requerida para la formación del quiasma y para la integridad estructural del cromosoma meiótico, ello provee un modelo para el estudio de la degeneración de los ovocitos dependiente de la edad (Yuan 2002).

Se reporta una reducción de las recombinaciones para toda la célula no cromosoma específico, con un patrón de variación normal, si la recombinación es un carácter multifactorial, cuando el número de eventos recombinantes para el genoma es menor que un cierto valor (¿umbral?) cromosomas específicos podrían tener aumentado el riesgo de ND, lo que podría evidenciar la importancia de factores genéticos y ambientales en la ND (Brown 2000) (Feingold 2000).

Se le da mucha importancia a las proteínas del citoesqueleto en los mecanismos asociados a la ND, podrían estar afectados la oligomerización de actina, el autoensamblaje de tubulina, interacciones entre microtúbulos con proteínas asociadas, el GTP por ser clave para las asociaciones y las proteínas de filamentos intermedios (Cross,1999). Tiene interés las MAP relacionadas con la cinesina, la clase 5 de los filamentos intermedios (láminas nucleares I-III), que actúan como punto de fijación de los cromosomas, tienen una peculiar composición molecular y gran diversidad química y funcional, lo que las hace base biológica candidata para la no disyunción. Algunos aneúgenos tienen un mecanismo de acción compatible con interferencia de dichas estructuras (Sgura 2001) (Oshima 2001) (Guerci 2000) (Seoane 2001). Los centrómeros y los telómeros tienen un importante papel en el emparejamiento temprano de los cromosomas (Walker 2000), la variación en las proteínas centroméricas y de la estructura de la cromatina pueden estar involucradas (Shi 2000).

#### 1.2.3 Influencias ambientales sobre la no disyunción. Cluster de SD.

Se han invocado factores exógenos, con algunas comprobaciones en modelos animales, pero existe indefinición en cuanto al mecanismo de producción y la existencia real en humanos en vivo (de Pascau 2001). Muchos químicos inhiben la polimerización de los microtúbulos y causan errores en la ND (Seoane 2002)(Recio, 2001 )(Shi, 2001)(Baumgartner,2001)

Se han reportado variaciones estacionales, incluyendo conglomerados (cluster) en los meses de verano (Stolwijk 1997). Se han identificado distintos cluster de SD, describiéndose técnicas de computación sofisticadas para su análisis (Hook, 1997), en algunos no se ha descartado su aparición al azar (Dean 2000)(Morris 1998).

#### 1.2.4 Causas invocadas para explicar la no disyunción.

Conocer el origen de la no disyunción es un prerrequisito para los estudios epidemiológicos, los que se centran en el evento biológico en que tiene lugar: la meiosis, siendo controvertidos su control genético y bioquímico, invocándose criterios morfológicos y mecánicos. Aspectos de la función gonadal y de la maduración de las células germinales dentro y en coordinación con el compartimiento somático de la gónada, teniendo en cuenta que las células germinales están fisiológica y metabólicamente acopladas a las células somáticas que las rodean, durante muchos estadios de la meiosis han permanecido inasequibles hasta ahora (Kumar 1997) (Dong 1996). En el ovocito ocurren eventos, a partir del desbalance hormonal, con pérdida de la microvascularización óptima alrededor del folículo; incremento de productos anaeróbicos, disminución del pH intracelular, del tamaño del huso y ND del cromosoma (Aardeme, 1998).

Al asumir a las causas endógenas como las responsables de la mayoría de los errores durante la meiosis (Hunt 2000), a la vez que no hay razones para pensar que no existan drogas que puedan actuar como lo hacen proteínas durante el desarrollo humano, es prudente direccionar el estudio epidemiológico de los aneúgenos potenciales a fin de lograr resultados más confiables.

Los estudios epidemiológicos realizados hasta ahora pueden tener la contradicción (pero quizá no) de que han supuesto que los mismos factores que afectan la meiosis I afectan la meiosis II y la mitosis. Que los mismos factores que afectan la espermatogénesis afectan la ovogénesis.

La primera causa de ND es AEM, asociada a la probabilidad de un envejecimiento del ovocito. Los mecanismos planteados se resumen en: factores intrínsecos como la degeneración de las fibras del huso, persistencia nucleolar, fertilización retardada, regiones heterocromáticas grandes, desbalances hormonales, envejecimiento del óvulo y del espermatozoide, disminución del número de quiasmas por un gradiente en el ovario por lo que las células que se expulsan antes poseen más quiasmas (Zheng, 1992), disminución de la capacidad biológica para eliminar gametos aneuploides, por pérdida de la potencialidad de la selección natural (Tucker 1999). Las mutaciones en el DNA mitocondrial que aumentan desde los 30 años, determinarían en el ovocito defectos de la fosforilación, afectando la maduración y la meiosis (Schon 2000).

El mecanismo involucrado en las aneuploidias derivadas de la madre fue estudiado, por MultiFISH y cariotipo simultáneo del ovocito y del primer corpúsculo polar (Clyde 2001).

La reducción congénita o quirúrgica, del número de folículos en el ovario tendría relación con la aparición de hijos con SD (Freeman 2000) (Kline 2000), se propone un proceso fisiológico candidato ligado a la edad cronológica; la reducción del tamaño del pool de ovocitos, con influencia de factores exógenos y endógenos, como la menopausia ocurre cuando el número de folículos falla por debajo de cierto límite, se logra probar que la menopausia de las mujeres con SD es más temprana que la de mujeres con hijos euploides (Kline J 2000) (Kuczkowski 2003).

La influencia de la edad paterna avanzada se ha estudiado y en un tercio de los niños trisómicos la no disyunción es paterna, aumentando su frecuencia a partir de los 55 años. Se ha sugerido una interacción entre el cromosoma Y y el 21, dando un exceso de varones con trisomía 21 en la concepción (Soares 2001). La aplicación del FISH ha permitido estudiar más de 5 millones de

espermatozoides de 500 hombres normales. Los cromosomas 14, 21, 22 y los sexuales tienen frecuencias más elevadas de disomias. Algunos factores relacionados con estilos de vida y diferencias geográficas y étnicas investigadas tuvieron resultados contradictorios (Shi Q, 2000). En resumen sobre el momento de la ND en la T21 se plantea que: el 3 % se origina en MI (paterna), el 5 % en MU (Paterna), el 65 % en MI (materna), el 23 % en Mil (materna) y el 3 % es de origen postcigótico (Hassold,2001).

En los factores genéticos se reportan asociación entre la ND en MI y el tamaño pequeño de los DNA alfa 1 (Maratou 2000), cierta disposición espacial peculiar de los cromosomas en la metafase (Nagele 1998), genes para la no disyunción, riesgo de recurrencia 20 veces mayor para gestante de menos de 30 años con un hijo afectado, lo que pudiera estar en relación con mosaicismo parental, rearrreglos estructurales, genes mendelianos produciendo no disyunción u otros factores exógenos. El riesgo adicional al de la edad es 1 -2%, postulando la existencia de genes recesivos, no confirmados, pero existe un riesgo incrementado en las parejas consanguíneas, significativo en poblaciones británicas paquistaníes (Modell 2002).

Un factor de riesgo muy invocado en la literatura, es el referente a la historia reproductiva previa, y continua en discusión (Stephenson 2002)(Carp 2001). Hay inestabilidad cromosómica en los linfocitos de parejas con abortos recurrentes (Daniely 2001).

Además de la comprensión de los mecanismos de acción de la edad materna, la T21 requiere la comprensión de eventos celulares y moleculares y de vías bioquímicas que promuevan la ND. Se reporta aumento de la frecuencia de un polimorfismo de la metileno tetrahidrofolato reductasa MTHFR (C677T) y la metionina sintetasa MTRR (A66G) en las madres de niños con SD basados en evidencias de que el metabolismo anormal del folato y del metil folato, pueden llevar a una hipometilación del DNA y a una segregación anormal de los cromosomas. La hipótesis inicial es que la concentración de homocisteína en el plasma y la toxicidad al metrotexate en los linfocitos debía estar aumentada (O'Leary 2002) (Stuppia 2002 ). Se ha sugerido un efecto gene- nutricional, gene-gene o gene- nutricional-factor ambiental, involucrado en el incremento de la ND meiótica (Sheth 2003) (Botto 2000) Estudios posteriores han fallado en encontrar la asociación. Pudiera deberse a diferencias en la ingestión de ácido fólico, por lo que aspectos nutricionales están entre las posibles hipótesis sobre la ND (Hobbs 2000). También se han sugerido mutaciones en los genes hMSH2, involucrados en la reparación mismatch, que se ha asociado con anomalías cromosómicas en el esperma (Martin 2000).

Se investiga la actividad de los polipéptidos OXPHOS y tienen mas bajos niveles de ATP asa 6 mitocondrial y Tfam (un regulador de la transcripción y la replicación mitocondrial) que los fetos normales, sugiriendo afectación de la generación de ATP causando la ND (Lee, 2003).

### **1.3- Diagnóstico Prenatal del Síndrome de Down. Eficacia e intervención comunitaria.**

El Programa de DPC es de carácter selectivo. En ese sentido la realización de programas de cribado basado en la selección de población en riesgo a través de la utilización de determinados marcadores biológicos, conlleva la aplicación de protocolos de actuación donde la organización

de la medicina primaria es fundamental y enfrenta problemas relacionados con la divulgación, la educación y aspectos bioéticos, cuyo abordaje es esencial en dicho nivel de atención.

Las tareas de prevención primaria de enfermedades genéticas se realizan mediante dos actividades: La vigilancia e identificación de teratógenos (aneúgenos para el caso del Síndrome de Down), es una labor centrada en los resultados de la concepción y de base poblacional. La segunda es la provisión de servicios de información teratológica, basada en la exposición y centrada en el individuo. En la organización de la prevención, es importante la educación del público y de los médicos, e implica el desarrollo de acciones de capacitación para el personal involucrado en las acciones de percepción de riesgos (Begleiter 2002) (Burke 2002).

Varios reportes informan de países con bases infraestructurales bien dotadas; en paralelo con falta de conocimiento por la población en riesgo de las posibilidades diagnósticas, así como de dificultad en la utilización de los servicios por información inadecuada de riesgos y beneficios. Un estudio australiano muestra que no hay conocimientos sobre los programas de screening de SD y que no hay diferencias entre las mujeres de más de 35 años o las que tienen un hijo previo afectado y la población general, estos aspectos son de interés y constituyen políticas importantes para el establecimiento y la eficacia de los programas (Mulvey 2001).

En la prevención del SD, no es previsible una profilaxis auténtica y la manera de realizarlo es a través del diagnóstico prenatal (Herrera 1998).

#### 1.3.1- Diagnóstico prenatal invasivo usando técnicas citogenéticas convencionales.

La primera técnica descrita fue el cultivo de células fetales a partir de líquido amniótico (LA) tomado por amniocentesis (ACT) transabdominal en el segundo trimestre. En 1968 se realizó el primer diagnóstico prenatal de un SD. Numerosos reportes; concuerdan en encontrar la trisomía 21 como el hallazgo más frecuente, la avanzada edad como primera causa de indicación y aumento de la mayor parte de las anomalías con la edad materna, siendo la indicación habitual, existen otros grupos de riesgo con indicaciones absolutas o relativas bien establecidos, al igual que las fuentes de errores diagnósticos (Milunsky, 1998)(McAduo, 2002)(Papantoniou, 2001).

La biopsia de vellosidades corionicas (BVC) fue reportada en 1968 y en 1983 se realizó la toma de muestra transcervical con guía ultrasonográfica en el primer trimestre, actualmente tiene mayor difusión la técnica transabdominal y se realiza en ambos trimestres (Papp 2003). Se reportan series en diversos países y las dificultades más frecuente son el fracaso en la obtención de tejido fetal, la contaminación con decidua materna, mala calidad de las bandas en metafase en los preparados directos y mosaicismo cromosómico (Podobnik 2003).

La ACT temprana se consideró para sustituir la BVC. Las tasas de fracasos técnicos y citogenéticos, al combinar diversos estudios, son de 2,0 y 0,3 % respectivamente. Igualmente se describió la ACT en el embarazo avanzado con más de 20 semanas, en casos que se detecte una malformación de las que acompañan las cromosopatías (Vintzileos 2001).

La cordocentesis se ha utilizado como una vía rápida para obtener el cariotipo fetal en situaciones urgentes, segura desde el punto de vista citogenético, pero desde el punto de vista

obstétrico es riesgosa y en muchos lugares no se practica. Se reporta en un laboratorio de Tailandia en una cohorte de 10 años, entre las 16 y las 24 semanas, el riesgo de pérdida fetal adicional fue de 1,4 % y no hubo otras complicaciones (Tongsong 2001).

### 1.3.2 Evaluación general sobre la repercusión de los procedimientos invasivos

Un estudio a partir de la colección de bases de datos y análisis de 14 estudios estandarizados, comparó los resultados de ACT del 2do Trimestre, ACT del 1er trimestre, el CVS transabdominal y el transcervical (Alfirevic 2003). Concluyen que el CVS transcervical tiene más demandas técnicas que el transabdominal con más fallas para obtener muestras y más inserciones de la aguja. La ACT del 1er trimestre produce más talipes equino varos y anomalías menores que el CVS (1,8 % respecto a 0,2 %) (Cederholm 2003)(Sundberg 2003) (Nikkila 2002). La ACT del 2do trimestre es más segura que el CVS transcervical y la ACT de 1er trimestre, produciendo entre 1 y 2 % de pérdidas fetales y no asociación a defectos congénitos. Para diagnóstico temprano concluyen que el CVS transabdominal es preferible a la ACT temprana y al CVS transcervical. Y si el CVS transabdominal no fuera posible técnicamente en ese período sugieren el transcervical y no la ACT temprana. La repercusión de CVS transabdominal es contradictoria, informándose por algunos aumento de riesgo para los defectos reductivos transversos de miembros y el complejo de hipogenesia oro mandibular y de extremidades, sobre todo cuando se realiza antes de los 70 días de edad gestacional (De Wals 2000). La proporción de pérdidas fetales adicionales relacionadas al CVS transabdominal es de 1,65 % y al transcervical de 2,16 % (Scott, 2002).

### 1.3.3 Diagnóstico prenatal invasivo usando técnicas de citogenética molecular.

En 1996, se logró un método de diagnóstico prenatal molecular, obteniendo células trofoblásticas a través del canal endocervical entre las 7 y 9 semanas y se extrajo ADN fetal diagnosticándose SD mediante FISH y PCR semicuantitativo para SOD-1. Se aísla ADN de células amnióticas amplificando un pequeño tándem polimórfico (Levvett 2001). La utilización del amnio PCR, como una forma rápida de obtener un diagnóstico en mujeres con resultados positivos en los cribados bioquímicos o sonográficos, es una vía de disminuir la ansiedad de la espera de los resultados (Leung 2002)(Leung 2003). Para casos en que se detecte mosaicismo o dificultad para confirmar trisomía se usa PCR cuantitativo fluorescente (Mansfield 2003) (Mann K 2004). Se informa un método de DNA microarray para la detección de aneuploidia en una única célula (Hu 2004)(Chen 2004). Se ha logrado el diagnóstico prenatal muy rápido con FISH en células en interfase (Pettenati 2002).

En las técnicas invasivas aumenta la demanda, siendo importante el establecimiento de riesgos claros y confiables, y aunque a nivel de laboratorio hay enormes adelantos, las técnicas invasivas continúan siendo la mayoría y se requiere un asesoramiento genético que contemple los factores que modifican el riesgo, para establecer un riesgo individual con claridad (Papp 2003)

### 1.3.5 Diagnóstico prenatal no invasivo.

Un intento de realizar estudios cromosómicos con menor agresividad y mayor rapidez, es la búsqueda de células fetales en la circulación materna reportada en 1990 por Milteneyi. Las células mas estudiadas son los eritrocitos, por disponer de marcadores como la hemoglobina fetal (más usada la globina epsilon (Christensen 2003), su condición nucleada y el receptor de transterina (Ag CD 71) que facilita su reconocimiento, procediendo al enriquecimiento de su concentración por activación magnética y posterior FISH (Mahieu-Caputo 2002).

#### 1.3.6 Diagnóstico prenatal citogenético en Cuba.

Comenzó en 1984 con la realización de DPC por cultivo de Líquido Amniótico y en 1987 se incorpora la obtención de biopsia de vellosidades coriales. En 1999 se reportan 6669 estudios prenatales cromosómicos en la región occidental con 3,16 % de positividad y 70,2 % de los casos por AEM. Se detectan 92 SD, de ellos 83 trisomias verdaderas (Quintana 1999).

El diagnóstico prenatal citogenético en Villa Clara comenzó en 1988 como laboratorio para la región central del país. Entre 1988 y el 2000 se efectuaron 2381 estudios, con positividad de 3,44 %, detectándose 15 Síndromes de Down, los que se interrumpen el 100 %. El principal motivo de realización del estudio fue la edad avanzada de la madre (de la Torre 2001).

#### 1.4- Programas de prevención de Síndrome de Down en población de bajo riesgo.

Como el diagnóstico prenatal del SD implica la obtención de células fetales, lo cual conlleva un determinado riesgo de pérdida del producto, y por lo costoso y laborioso del proceder, se han efectuado innumerables intentos de buscar métodos no invasivos que permitan seleccionar dentro de toda la población de mujeres aquellas que tienen un riesgo incrementado, para ofrecerles el estudio prenatal, por tal motivo la selección de gestantes para diagnóstico prenatal de SD y la asignación de riesgo basado en tamisajes poblacionales es de interés. Tal actuación basada en la metodología del enfoque de riesgo, tendrá que hacer un balance entre riesgos y beneficios, valorar los falsos positivos y negativos del proceder, y evaluar los resultados para decidir su mantenimiento o no en una determinada población.

Producto del interés que ha suscitado el hecho de que aumenta la demanda en mujeres de bajo riesgo, se realizan evaluaciones de costo beneficio con un carácter diferente al empleado años atrás, cobrando cada vez mas importancia los reportes que lo evalúan en función de las pérdidas fetales que ocasionan (Hartnett 2003).

##### 1.4.1 La edad materna avanzada al parto y su empleo como criterio de selección para el establecimiento de programas de prevención.

El primero y más conocido marcador biológico utilizado para la selección de gestantes en riesgo de SD fue un marcador clínico y epidemiológico; la avanzada edad materna, que fue el único utilizado durante mucho tiempo y que permitía la detección de 20- 30 % de las trisomias 21(Wellesdey 2002).Varios reportes durante ese período informaron la edad materna avanzada como el principal motivo de realización del estudio y en el momento actual, aunque se introducen marcadores que permiten evaluar riesgo en población de mujeres jóvenes, se sigue empleando la edad materna, en ocasiones para evaluar los riesgos de forma conjunta.

No existen evidencias de que se produzcan cambios en la incidencia de SD edad específica, los cambios en la prevalencia son debidos a la tendencia de la edad materna al parto. Desde los años setenta se previó que las modificaciones en los nacimientos en relación con la edad materna tendrían importantes consecuencias para los programas de ACT, así en algunos estados norteamericanos al disminuir los embarazos de más de 40 y aumentar los de 35 a 39 años, se determinó un cambio de estrategia. En Japón hubo un descenso de la edad materna al parto entre 1953 a 1977 y se constató la disminución de la frecuencia de SD esperada.

A partir del registro húngaro de malformaciones, se realiza un reporte que plantea que el riesgo de SD edad materna específico puede ser usado en bases de datos que realicen el cálculo de riesgo individual en los screening poblacionales de SD ( Xpek 2001).

Un estudio francés plantea que las políticas de la edad materna para la ACT deben ser reevaluadas (Audibert 2002). En general la avanzada edad sigue siendo el principal criterio de selección de gestantes para los programas de prevención de la trisomía 21, pero se han introducido en la práctica asistencial un gran número de nuevas variables y están en experimentación muchas otras.

#### 1.4.2 Marcadores séricos utilizados para detectar población en riesgo de SD.

En los años finales de los 80 se introducen los marcadores bioquímicos que permiten la detección entre el 40-60 % de los SD. A las observaciones iniciales de Merkatz y Cuckle en 1984 que plantearon que en un pesquisaje de alfafeto proteína del suero materno (AFPSM) en el segundo trimestre del embarazo, utilizando valores inferiores a 0,6 M.M para cada edad gestacional era posible detectar el 33 % de los embarazos con fetos con SD, han seguido numerosos informes de estudios colaborativos o no, que internacionalmente han utilizado este marcador sólo o asociado a otros, para incrementar la eficacia en la selección de gestantes en riesgo de portar hijos con trisomías. Las causas de esta asociación aunque algunos plantean una disminución de su producción por la célula trisómica, recientemente se ha considerado debida a la disfunción del funcionamiento hepático en estos pacientes Algunos reportes actuales consideran que está en relación con la reducción del tamaño de la vesícula vitelina, lo que parece contradictorio, para ese período.

Actualmente la AFP se utiliza asociada a otros marcadores séricos para la detección de SD, existiendo una avalancha de comunicaciones al respecto. Bogart en 1987 reporta la relación entre los valores elevados de gonadotropina coriónica humana (GCH) y el riesgo de un feto afectado con SD en estudio retrospectivo, en 1991, el mismo autor en un estudio prospectivo informa un valor predictivo del 85 %, con una proporción de 5 a 7 % para ACT (Bogart 1991). Existe una fuerte tendencia a la utilización de tres marcadores séricos: la AFP, la GCH y el estriol no conjugado para la selección de embarazos tributarios de diagnóstico prenatal (Triple test. TT). Hay variaciones en los límites usados como corte de riesgo para ofrecer el estudio prenatal y en la elección de los marcadores que utilizan, los modos de calcular el riesgo, y los grupos de edad materna estudiados, estando algunos autores a favor de utilizar los marcadores,

como definitivo criterio de selección para gestantes mayores, esto disminuirá la proporción de ACT, afectando muy poco la detección de SD (Benn 2001) ( Kishida 2000).

En los últimos años, se ha planteado como una generalización un punto de corte de 1: 270, del mismo modo algunos países que lo aplican lo hacen solo para mujeres de menos de 38 o de menos de 35, según el programa de ACT y CVS se ofrezca para mujeres a partir de una u otra edad. Existen criterios controversiales al respecto (Kishida 2000)( Roberts 2000).

Reportes de la eficacia lograda con la aplicación continuada del TT, coinciden en una evaluación satisfactoria. Un estudio belga plantea que la incidencia de SD en nacidos vivos, como resultado de este tamisaje, ha descendido de 1:794 a 1:1606 (Verloes 2001).

Estos estudios, deben realizarse de forma cuidadosa, por cuanto implica asignar riesgos a una gestante en función de un marcador biológico, influido por diversos parámetros, y que implica la realización de un proceder invasivo. Las principales posiciones alrededor del manejo con el pesquiasaje de SD por el triple test, se resumen en las tendencias generales de: la necesidad de hacer voluntarios los test bioquímicos, la veracidad al informar los riesgos del resultado del triple test y la voluntariedad para la realización del DPC (Seror 2001)(Witters 2001).

Otros marcadores séricos que se han empleado, son la proteína A del plasma asociada al embarazo (PAPP-A), la inhibina A, y la activina A total (Spencer 2001). En general se plantea que desde el punto de vista práctico añadir nuevos marcadores, ya no elevará más la sensibilidad de los test. Se han logrado resultados con la búsqueda de marcadores urinarios para SD, así como lograr dosificar los marcadores habituales en el primer trimestre entre 10 y 11 semanas (Phelan 2001). Se han descrito muchos otros marcadores, que están en experimentación, desde el DNA fetal libre de células detectado en suero materno (Farina 2003) hasta el antígeno invasivo del trofoblasto (ITA) en muestras de orina materna fresca (Palomaki 2004).

Se reportan varios pesquisajes de cuadrúple test (CT) y evaluación de su eficacia (AFP, Estriol no conjugado, GCH e Inhibina A). En varios estados de los Estados Unidos, se le encuentra una sensibilidad de 85,8 % y falsos positivos de 9%, que resultó significativamente más bajo que un modelo teórico previamente calculado para el Triple Test (Benn 2003). Un reporte de Londres con el CT durante 5 años plantea que es mas efectivo que la EM sola (Wald, 2003). La evaluación de los marcadores séricos, de forma conjunta con marcadores sonográficos recibe mavor aceptación para muchas mujeres y también obstetras y está teniendo una rápida extensión (Senat 2001) (Debieve 2000).

#### 1.4.3 Marcadores sonográficos utilizados para selección de población en riesgo de SD

A inicios de los años 90 se introducen los marcadores sonográficos que permiten detectar entre el 75 y el 80% de los SD entre las semanas 10 y 14 de la gestación.

Se ha planteado que los elementos ecográficos que pueden tener carácter de marcadores de AC son: 1- Signos indirectos 2- malformaciones, 3- marcadores fenotipicos, que son biométricos y no biométricos (faciales, nucales, de extremidades y diversos)(Wax 2000) (Bonilla Mussoles 2000)(Dadgeon 2001).

Se reporta el sonograma genético como un componente en la detección de SD y se compara su eficacia respecto al riesgo epidemiológico (Zoppi 2000)(Hower 2000)( Winter 2000).

El signo sonográfico más utilizado en la actualidad es el pliegue nuchal descrito por Benacerraf en 1985 como marcador de trisomía 21, en el segundo trimestre. Entre las 14 y las 20 semanas por encima de 6 mm detecta entre el 40 y el 75 % de los SD. Tiene una Especificidad de 99 %. Se ha intensificado el uso del Edema nuchal (TN): Descrito por Szabó en 1988 como marcador en el primer trimestre por encima de 3 mm detecta entre el 28 y el 100 % de los SD, tiene Especificidad de 48-99 %, su uso disminuye la cantidad de test invasivos y mejora la predicción (Herman 2003).

El incremento de la TN en el SD se ha encontrado asociado a la morfología de la vellosidades coriales (Roberts 2000), no han encontrado alteraciones del reflujo venoso en la cabeza según el índice de pulsatilidad de la arteria carótida y de la vena yugular (Martinez 2003).

En la actualidad se plantea que los signos sonográficos son más efectivos para realizar el tamisaje de población de riesgo que la AEM (Persson 2003).

Entre el 2001 y el 2003 se publicaron un grupo de estudios con la evaluación de un software de la Fundación de Medicina Fetal sobre la eficacia de la TN en la detección del SD, realizada con sonógrafos de calidad y personal experto, medida entre la 10 y la 14 semanas combinada con EM en un estudio prospectivo, con límite de corte de riesgo de 1 en 300 o en 270 para ofrecer el estudio invasivo. En reportes de Sao Paulo (Brizot, 2001), EU (Chasen, 2003), Italia (Zoppi 2001). Taiwan (Jou, 2001), Alemania, Austria y Suiza (Gasiorek-Wiens, 2001) y Taipei (Hsu, 2003), los porcentajes de riesgo variaron en población general de 5,8 a 13 % y en los Síndrome de Down de 66,7 a 90%.

Entre los nuevos marcadores usados, un estudio italiano reporta la utilización de la cortedad del húmero para pesquiasaje de SD, pero concluyen que todavía no es confiable. Se habían reportado hasta junio del 2003 un total de 22 series con una proporción de falsos positivos de 1 a 12 % y una sensibilidad de 15 a 64 %. El uso de la hipoplasia del hueso nasal en el segundo trimestre con resultados variables, apareciendo un incremento importante del tema en los últimos años, para ambos trimestres, se concuerda que aumentaría la sensibilidad y disminuiría los falsos positivos y los test invasivos (Vintzileos 2003) (Lee 2003) (Carroll, 2003)(Cicero, 2003)(Gamez, 2004)(Zoppi, 2003)(Viora, 2003)(Bunduki, 2003)(Kanellopoulos, 2003). El diámetro del cordón por encima del 95 P combinando con aumento de TN incrementó la detección a 85,7 %(Ghezzi, 2002). Un estudio británico reporta 11,4 % de arteria umbilical única (Rembouskos 2003), anomalías de la placentación (Bindra 2001) y menor volumen de la placenta (Metzenbauer, 2002).

#### 1.4.4 Ultrasonografía transvaginal

Entre 1996 y 1999 Massari y Drugan entre las 9 y las 16 semanas, encontraron signos de alarma y el 72 % fueron en gestaciones de bajo riesgo, el 50 % de las anomalías sonográficas fueron transitorias, lo que sugiere que de no detectarse en este período precoz se perderían en

los estudios tradicionales. Existen reportes sobre la proporción entre la longitud de fémur y pie y entre éste y el húmero útil en el embarazo temprano (de 62 a 116 días) (Guariglia, 2003).

#### **1.4.5 Experiencias internacionales con los pesquisajes de riesgo de SD.**

El tema de la selección del protocolo de actuación más adecuada para los tamisajes poblacionales de SD es un tema de actualidad. Varios países poseen programas de pesquisajes de SD que incluyen mujeres jóvenes, la característica más constante es la ausencia de protocolos uniformes y la gran diversidad de acciones.

En Francia los serening de marcadores séricos de SD están bajo legislación gubernamental. Se usa el riesgo por edad y marcadores séricos con un límite de corte de 1 en 250. El 65 % de las mujeres estaban bajo serening, en las de menos de 38 el 6.48%; tuvo un riesgo superior y fueron detectados el 70.8% de los SD. Para las mujeres de mas de 38, se detecta el 98.9% para un 34% de falsos positivos (Muller 2002).

En UK desde finales de los 80 están disponible otros serening, además de la edad materna, pero la ausencia de una política nacional ha dado lugar a la diversidad. Los estudios pueden ser en el primer o el segundo trimestre, usando la edad en combinación con 6 marcadores séricos o mas y combinándolos o no con marcadores de US, algunos laboratorios ofrecen el estudio solo a grupos específicos de edad (Holding 2002). Los resultados de eficacia fueron: con serening séricos a todas las mujeres: 57%, edad materna con serening séricos y TN a grupos específicos: 52% y edad materna mayor de 35 combinada con anomalías del US 54%, edad mayor de 37 solamente: 31%. edad mayor de 35: 54% (Wellesley, 2002).

En Alemania. Austria y Suiza los resultados de los serening de defectos cromosómicos con translucencia nugal y edad son similares a los de Inglaterra (Gasiorek-Wiens, 2001)

En los EU el serening sérico en el primer trimestre se ofrece en el 45 % de los casos, los marcadores sonográficos del segundo trimestre en el 69.4%, hay amplia variación en las prácticas del screening precoz de SD (Egan, 2002). Aunque lo mas común es la combinación de métodos donde se incluye la edad, los marcadores séricos y ultrasonográficos del segundo trimestre, han cobrado fuerza los marcadores del primer trimestre incluyendo marcadores séricos y sonográficos, en especial la translucencia nugal, el flujo venoso del ductus y el estudio del hueso nasal (Malone, 2003).

En Australia el 11 % de los hospitales ofrecen serening del primer trimestre, TN el 52 % y marcadores séricos del segundo trimestre el 75 % amplia variación de protocolos (Lawrence, 2003). En Hong Kong con el uso conjunto de serening séricos (AFP y GCH entre las 15 y las 20 semanas) y sonográficos (TN entre las 10 y las 14 semanas) la proporción de detección con la combinación de TN, CGH, AFP y EM fue de 86% (Lam , 2002). En Israel se aplica a la población general el test integrado de 1er y 2do trimestre con TN y PAPP-A en primer trimestre y en el 2do el Cuadruple Test (Maymon, 2004).

#### **1.4.6 Experiencia en Cuba con marcadores séricos y sonográficos en el diagnóstico prenatal del SD.**

En Matanzas se realizó un pilotaje utilizando un límite de corte de 1:100 para AFP baja y en 300 gestantes realizaron 17 DPC y encontraron 2 fetos con SD (Robaina, 1989).

En Ciudad de la Habana se realizó un estudio prospectivo sin intervención con la evaluación de 5 787 sueros de gestantes entre las 15 y 19 semanas, utilizando la AFP y la GCH que con un corte como límite de riesgo de 1:200, hizo una predicción correcta del 75 % de los casos, con una proporción de 7,2 % de falsos positivos (Kautzmann 1995). En el año 2000 se realizó una valoración con similares características, en las provincias de Pinar del Rio y Villa Clara, encontrando como útil la inclusión de la GCH junto a la AFP en el pesquisaje de SD, con resultados controversiales sobre la edad gestacional para ofrecer posteriormente el estudio prenatal (Roquete, comunicación personal, 2004).

#### 1.5 Consideraciones generales sobre el estado del arte.

En el SD existe necesidad de direccionar las razones de la pobre sobrevivencia, para el consejo genético, el diagnóstico prenatal y las políticas de salud. No se encontraron reportes de estudios de sobrevivencia en Cuba.

Los mecanismos patogénicos involucrados en la no disyunción y los factores que intervienen en la misma son campo actual de investigación e intensos debates. En el país no se han reportado estudios epidemiológicos explorando aneúgenos potenciales teniendo en cuenta el posible origen del error meiótico.

El diagnóstico prenatal del SD ha experimentado grandes avances en la consolidación de los procedimientos obstétricos y las técnicas citogenéticas, pero la cuestión relacionada con la búsqueda de procedimientos no invasivos y la decisión de a qué gestante ofrecer el estudio sigue ocupando un lugar destacado en el estado del arte. No existen reportes sobre la evaluación de la intervención de la comunidad en el programa de prevención de SD en el país y son muy escasos a nivel internacional.

El propósito del serening prenatal es identificar las mujeres que tienen mayor riesgo de hijos afectados y maximizar las opciones disponibles para ellas. Numerosos reportes en los últimos años evidencian el creciente interés en la búsqueda de métodos adecuados para la selección de gestantes en riesgos dentro de la población general, así como existen considerables discrepancias en los protocolos de actuación que se aplican en diferentes países, por lo que la temática es de notable vigencia.



## **Material y Métodos**

## CAPITULO II. MATERIAL Y METODOS.

### **2.1 Metodología para la caracterización genética, clínica y de la prevalencia del Síndrome de Down en relación con la sobrevivencia.**

Para cumplir el primer objetivo de la investigación se realizó un estudio observacional descriptivo y longitudinal durante 15 años sobre la población de nacidos, registrando los casos nacidos con Síndrome de Down y observando el comportamiento de la sobrevivencia y de variables genéticas, clínicas y epidemiológicas asociadas.

Población: 170 946 nacidos (vivos y fallecidos) entre 1986 y el 2000 en Villa Clara, los que se monitorearon en los Departamentos de Estadísticas de las 4 maternidades, atendiendo a las siguientes variables: hospital donde ocurre, fecha de ocurrencia, edad de la madre, condición al nacer, sexo, área de salud y municipio. La variable edad materna y sexo no son controladas en el sistema de estadísticas, por lo que las controlamos para este estudio.

Universo de estudio: 173 Síndrome de Down registrados durante el mismo período. Fueron nacidos vivos 152, nacidos muertos 5 y 16 fetos productos de interrupción de la gestación de causa genética (11 por diagnóstico prenatal citogenético y 5 diagnosticados por el programa de pesquiasaje de malformaciones por ultrasonido, con sospecha prenatal ecográfica de trisomía 21. con confirmación citogenética postnatal).

Muestra del estudio de sobrevivencia: 157 productos con SD nacidos (vivos o muertos). Muestra Control: 173 nacidos vivos, sin SD, ni otra malformación, independientemente del peso y de la edad gestacional, con el mismo sexo, de la misma unidad hospitalaria y que nacieran inmediatamente después que se hizo evidente la necesidad de tomar un control, siempre que el diagnóstico se produjo antes del alta hospitalaria. Cuando el diagnóstico y por tanto el registro del caso, se hizo en otras situaciones, el control se tomó a partir de los registros de nacimientos, garantizando la menor diferencia posible entre los embarazos de casos y controles, del mismo sexo y se procedió a su examen.

- Metodología para el Registro perinatal y control de las defunciones: Se creó la infraestructura organizativa y funcional para el registro de los casos, así como las acciones requeridas en cuanto a la capacitación del personal. Se organizó el registro de las defunciones ocurridas en los servicios de Anatomía Patológica de la provincia y de las controladas en los departamentos de estadísticas municipales de salud.

Control de las variables estudiadas: Se elaboró un instrumento epidemiológico, que contiene variables de naturaleza clínica, genética, epidemiológica y de supervivencia necesarias para el desarrollo de la investigación (Registro) (Anexo I). El mismo se aplicó en los servicios de Neonatología por profesionales entrenados por la autora del trabajo, o en otros servicios por la propia autora; tanto a los casos como a los controles.

Variables asociadas a la sobrevivencia estudiadas: Se estudiaron 4 grupos de variables, las que miden sobrevivencia general, genéticas, clínicas y epidemiológicas.

#### 2.1.1 Metodología para la evaluación de las variables que miden sobrevivencia general.

La evaluación fue realizada durante los 15 años, por lo que se trata de un estudio de la sobrevivencia limitada a un tope de 14 años. Se encontró la vida media (años), el error estándar, el intervalo de confianza de la media y el porcentaje de sobrevivencia para los nacidos vivos (N=152), los nacidos (N=157), y los que sobreviven al primer año (N= 108).

2.1.2 Metodología para el estudio de las variables genéticas y análisis de la relación con la sobrevivencia.

-Caracterización de la variante citogenética: Para la confirmación del diagnóstico se llevó a cabo estudio de los cromosomas mediante técnica convencional y bandeado **GTG (G)**, realizándose a 170 casos, de ellos 152 en el laboratorio de Villa Clara. Se evaluó un promedio de 11 metafases GTG para casos en líneas únicas y 30 o más en casos de mosaicismos (Schinzel. 2000).

Se estudió el comportamiento de la sobrevivencia atendiendo a si se trataba de una trisomía 21 verdadera, un mosaico o una translocación.

Tasa de nuevas mutaciones genómicas (M): Se empleó el método directo (Takaesu, 2000) (Vogel 1996). Se incluyeron los casos cuyo cariotipo fue por trisomías verdaderas o mosaicos.

No se incluyen las translocaciones.

M= Número de nuevos casos/ 2 (Número de individuos observados)

2.1.3 Metodología para el estudio de las variables clínicas y su relación con la sobrevivencia. -Variables asociadas a embarazo y parto.

Se evaluaron como variables dicotómicas las siguientes: Complicaciones del embarazo (CIUR; oligoamnio, polihidramnio, movimientos fetales pobres, amenaza de aborto y sangramiento). En las variables duración de la gestación y valores de la AFP del suero materno, se consideraron los resultados específicos. Se comparan con los controles. Se hicieron análisis de sobrevivencia, para la presencia o ausencia de CIUR y si existía o no una AFP en el suero materno baja. -Variables asociadas a la somatometría del recién nacido.

Se estudian los valores medios de: peso al nacer, edad gestacional al parto, circunferencia cefálica, circunferencia torácica y talla. En los productos nacidos a término se evaluó el peso para diferentes intervalos, para evaluar la existencia de CIUR. Los resultados se comparan con los controles. De estas variables se evaluó la relación con la sobrevivencia, en el bajo peso al nacer, evaluándola para productos con menos y más de 2500 gramos.

-Sexo. Se analizó la distribución obtenida respecto a la de la población (Proporción de masculinos en población de recién nacidos consecutivos es de 0.5157)(Herrera M: Datos no publicados). Se determinó además la razón de sexos masculino/ femenino y se analizó la relación con la sobrevivencia en los dos sexos.

-Variables relacionadas con el fenotipo Down.

Patrón dismórfico facial, genital y de extremidades: Se compararon los rasgos clínicos con los reportados en la literatura (Epstein 1990). Se describen además presencia de hipotonía, retardo

del desarrollo sico motor, retraso mental y leucemia. Se hace análisis descriptivo de sobrevivencia para pacientes con leucemia y para aquellos con patrón dismórfico aislado.

- Malformaciones congénitas: cardiopatía congénita (tipo) u otra malformación (tipo). Se describen en los nacidos por separado, en los que fallecieron en cualquier momento hasta los dos años y para los que sobreviven a esa edad. En las cardiopatías congénitas se realizó además un análisis de los tipos de cardiopatías según sobrevivencia alcanzada. Se analizó el efecto de las cardiopatías congénitas en general sobre la sobrevivencia, analizando la vida media de los que tienen y no tienen cardiopatías

2.1.4- Metodología para la evaluación de las variables epidemiológicas y análisis de la relación con la sobrevivencia.

-Variables consideradas factores de riesgo: A partir del instrumento elaborado (Anexo I), se obtiene información epidemiológica para otros fines de la investigación. Para evaluar la relación con la sobrevivencia se usaron las variables epidemiológicas: edad materna al parto (menores y mayores de 35 años) y hábito de fumar de la madre (presente o ausente).

-Variables relacionadas con la caracterización de la prevalencia. Teniendo en cuenta que esta investigación controla la natalidad en el período y garantiza que los casos sean reportados al Registro Perinatal, se establece la prevalencia al nacimiento y ajustada por mil nacidos en general de la forma habitual. Partiendo de la propia información se determina la misma para variables espaciales (13 municipios y las 42 áreas de salud) y para una variable temporal (año de nacimiento). El análisis del comportamiento de la sobrevivencia diferencial se hizo para las variables municipios y año de nacimiento.

-Determinación de la repercusión de la sobrevivencia sobre la prevalencia: Se realiza un análisis donde se describen comparativamente la prevalencia ajustada al término, al nacimiento, la prevalencia en nacidos vivos y la prevalencia en población pediátrica (0-14 años) para toda la provincia. Se realiza este mismo análisis para los 13 municipios.

2.1.5- Plan estadístico para la evaluación de los resultados del estudio descriptivo

Los análisis de sobrevivencia en general; y la de los subgrupos que se consideraron en determinadas variables, se efectuaron empleando el método de Kaplan Meier y las comparaciones entre los subgrupos, mediante pruebas de hipótesis para medias o proporciones de grupos independientes(spss 10.0). Para comparar variables clínicas cualitativas en casos y controles se hicieron análisis de frecuencia o se utilizó el test de comparación de proporciones; en las cuantitativas se usó la prueba de hipótesis para comparar medias muestrales de grupos independientes (spss 10.0).

En las variables sexo, prevalencia (años y municipios) y sobrevivencia (años y municipios), las proporciones de las muestras específicas fueron comparadas con la proporción de toda la provincia mediante prueba de hipótesis sobre el parámetro poblacional (statgraphics plus 4.1).

Se emplearon los niveles de significación de 95 y 99 % de confianza para evaluar diferencias significativas y altamente significativas y 90 % de confianza para diferencias potenciales (ns+).

## **2.2- Metodología para la identificación de variables genéticas y ambientales asociadas a la no disyunción del cromosoma 21.**

Para dar cumplimiento al segundo objetivo del trabajo se llevó a cabo un estudio basado en la F localización de conglomerados de pacientes con la enfermedad, mediante la utilización de programas estadísticos de análisis del espacio y el tiempo y un estudio epidemiológico analítico retrospectivo (caso-control).

2.2.1- Metodología para la búsqueda de conglomerados espaciales, temporales y espacio temporales de Síndrome de Down en Villa Clara demostrados mediante sistemas estadísticos de análisis del espacio y el tiempo.

La muestra utilizada se correspondió con la totalidad de los 173 casos y la población de 170 946 nacidos. Los análisis de cluster (conglomerados) de Síndrome de Down, fueron tratados por técnicas estadísticas de análisis espacial y espacio temporal, procediendo en su primera etapa a la localización de centroides y su tratamiento mediante sistemas de coordenadas cartesianas espaciales y procesamiento de la imagen sobre el mapa de la provincia de Villa Clara, utilizando como unidad de base 42 áreas de salud (Alegret M, 2004).

Se utilizó el programa SatScan que implementa el método de Kulldorf de detección de clusters espaciales, espacio temporales o temporales (Kulldorf 2001).

Se realizaron análisis puramente espaciales, puramente temporales y espacio temporales.

2.2.2- Metodología para el estudio analítico retrospectivo caso control con evaluación univariada de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna.

Los análisis epidemiológicos se realizaron previo conocimiento de la variante citogenética, incluyendo solo casos explicables por no disyunción, por lo que se excluyeron cinco casos (3 por no tener cariotipo y 2 por translocación). El estudio se realiza por estratos de edad materna. La muestra quedó conformada por dos grupos:

Grupo de estudio: 168 productos con SD vivos, fallecidos o productos de interrupción de la gestación de causa genética.

Grupo control: 217 productos vivos, que son los 173 controles empleados en el estudio descriptivo con los criterios de selección expresados en dicho acápite, y además 44 productos nacidos vivos que cumplen los mismos requisitos, y donde se mantiene la equiparación de sexos, pero cuyas madres tenían más de 35 años, los cuales fueron tomados a partir de la base de datos provenientes del RECUMAC entre 1988 y 2000. De este modo se dispuso de una muestra control con representación adecuada de los estratos de edad materna y se procedió a su encuestamiento.

La muestra de casos y controles por estratos de edad fue la siguiente: En el estrato de madres de menos de 35 años se utilizaron 126 casos y 173 controles. En el estrato de madres mayores de 35 años se utilizaron 42 casos y 44 controles de dichas edades.

Esta composición de las muestras de estudio fue constante para las variables que se sometieron a estudios epidemiológicos univariados, excepto para la AFP del SM donde hubo datos

perdidos (la muestra fue de 118 casos (90 de menos de 35 años y 28 de más de 35) y 153 controles (120 de menos de 35 y 33 de más de 35 años).

- Metodología utilizada para la evaluación de los riesgos: Las indagaciones epidemiológicas realizadas, se obtuvieron a través de la confección de un instrumento epidemiológico, diseñado para el presente estudio y que se aplicó por igual a las madres de los casos y los controles (Anexo 1).

Los factores de riesgo explorados fueron agrupados en: Factores relacionados con la edad de los padres, genéticos y factores de riesgo ambientales. En las definiciones operacionales aparecen los criterios para que un individuo se considere expuesto al factor de riesgo

Las evaluaciones se realizaron estratificadas para la edad materna menor y mayor de 35 años. Se determinaron los OR y los IC para cada estrato, los valores del OR crudo y ponderado de Mantel Haenzel conjunto para los dos estratos, con sus límites de confianza y el chi cuadrado resumen de MH.

- Particularidades en el análisis de algunas variables: Además del análisis explicado que fue homogéneo para todas las variables, en algunas se efectuaron otras consideraciones.

Edad Materna: Se determinó la media, DS y el CV de la edad de la madre de casos y controles y se compararon mediante prueba de hipótesis para medias de grupos independientes. El análisis de riesgo, se realiza según el método general que esbozamos arriba, excepto que siendo éste el criterio usado para formar los estratos, los análisis de OR se hacen con la muestra conjunta sin estratificar, y se empleó la muestra de 173 controles iniciales, excluyendo los 44 controles añadidos por edad materna, pues los mismos fueron seleccionados por dicha variable.

Para evaluar el riesgo de SD por edad materna simple, a partir de los datos del registro efectuado, y disponiendo de la información de la totalidad de los nacimientos ocurridos en el periodo por edad materna se determinó la prevalencia ajustada en cada edad materna simple, considerando el total de SD ocurridos en madres de esa edad (NV+IG+NM) dividido el total de partos de mujeres de esa edad en los 15 años en la provincia. Se obtuvo el modelo teórico de prevalencia de SD por edad materna usando los programas statgraphics plus 4.1 y curvifit expert. Ello permitirá su empleo como criterio de riesgo por edad materna con estadísticas propias, el cual no existe en la provincia.

-Edad Paterna: El tratamiento epidemiológico fue el mismo que para el resto de las variables, empleando los 217 controles y la estratificación por edad materna. Se hicieron otros dos análisis, usando la muestra de 173 controles (excluyendo los 44 controles seleccionados por edad materna, por la fuerte correlación entre estas dos variables) uno con la muestra estratificada por edad materna y el otro sin estratificarla.

-Antecedente de cromosomopatías: Además de la evaluación de riesgo, se realiza análisis descriptivo de los casos de SD con antecedente en primera o en otra generación, independientemente de que fuera una trisomía 21 u otra cromosomopatía diferente, se tuvo en

cuenta si eran de línea materna o paterna. Para el caso del antecedente de primer grado se estableció el riesgo de recurrencia de la siguiente forma: Determinación del Riesgo de Recurrencia para trisomias 21 verdaderas. Se evaluó el riesgo (porcentaje) de repetición ocurrido para madres de más y menos de 35 años, y para aquellas con más y menos de 30 años = (Número de mujeres con un segundo hijo con SD u otra cromosomopatía dividido el total de madres de esa edad con un primer hijo con SD por trisomía) por 100.

-Historia reproductiva previa. Incluye los antecedentes de abortos espontáneos, donde además de la evaluación de riesgo que se efectuó para todas las variables, se analizó la distribución del número de abortos previos en madres de más y menos de 35 años y se compararon con las de los controles, mediante el test de chi cuadrado.

-Plan estadístico para evaluar los resultados del estudio univariado de asociación y control de riesgos:

Las significaciones fueron evaluadas por el test de Chi cuadrado de Mantel y Haenszel y se empleó la corrección de Yates, siempre que alguno de los cuatro valores esperado de la celda de contingencia fuera menor de cinco, se empleó el programa spss 10.0. Para el cálculo del OR para dos estratos se utilizó el programa EPI-INFO (Versión EP1-6), mediante su programa STATCALC. La significación fue evaluada para el 95 y el 99 % de confianza y se consideró 90 °u para diferencias potenciales (ns+).

El control de riesgos del estudio epidemiológico con diseño caso control se realizó sobre la base de imponer un grupo de restricciones que permitiera controlar los sesgos referentes a persona, tiempo, espacio, y memoria, para ello en el diseño del estudio se seleccionaron controles de la misma unidad hospitalaria, y que fueran embarazos llevados a cabo con la menor diferencia posible de tiempo. La entrevista a casos y controles es efectuada por profesionales capacitados en los servicios de neonatología y en los casos detectados en otros servicios y sus controles se realiza personalmente por la autora del trabajo. En el estudio se incluyen solo casos con confirmación citogenética. Para considerar a una gestante expuesta a determinado factor de riesgo se confeccionó un instructivo que detalla cada situación en particular, para el entrenamiento de los profesionales que participan en el registro (Hernández y Herrera, 2001). El período de exposición considerado fue preigótico teniendo en cuenta el momento en que ocurre la no disyunción femenina. Se consideraron algunos factores de riesgo paternos.

Para el control estadístico de los sesgos se procedió a realizar la estimación de los riesgos con las medidas de Mantel y Haenszel, para reducir el efecto distractor y con la prueba de significación y la estratificación. Fueron analizados factores de riesgo que tuvieran al menos 3 gestantes expuestas.

2.2.3- Metodología para el estudio caso control con evaluación multivariada de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna Se utiliza el método discriminante directo (Grau,1994)

Se realizan tres análisis discriminantes: Para la totalidad de los casos, para los casos hijos de mujeres de menos de 35 años y para los casos hijos de mujeres de más de 35 años.

Muestra empleada en los análisis: Se parte de la misma muestra usada en los análisis univariados, pero se le definieron un grupo de restricciones: En la fase de análisis se incluyeron los casos que no disponían de valores perdidos definidos por el usuario, valores perdidos del sistema para las variables predictoras o valores fuera de rango para las variables de agrupación. En este estudio no hubo valores perdidos del sistema, ni fuera de rango. Hubo valores perdidos para la variable predictora: AFP del suero materno. Se excluyeron aquellos casos que tenían perdidos al menos una variable discriminante. Se decidió aceptar la restricción que impondría la inclusión de la AFP en el análisis multivariado, con 29,4 % de datos perdidos en la totalidad de la muestra, por interés de la investigación con dicha variable. Por tanto el número de casos incluidos en cada estrato del estudio multivariado para la totalidad de casos y controles fue N=271 para el análisis conjunto, siendo 118 casos y 153 controles y por estratos son N= 210 para el estrato menor de 35 años y N=61 para el estrato de mujeres mayores de esa edad.

-Variables incluidas en el estudio multivariado por el método discriminante directo: Se incluyen cuatro tipos de factores de riesgo explorados como aneúgenos (factores de riesgo por edad de los padres, riesgos genético, ambiental e indicadores de riesgo), cada uno de ellos con varias alternativas, que funcionan como variables individuales dicotomizadas y en algunas variables, se incluyó su valor absoluto. Fueron en total consideradas 52.

### **2.3 Metodología de una intervención comunitaria en el protocolo de diagnóstico prenatal de Síndrome de Down y evaluación de su eficacia en la modificación de la prevalencia al nacimiento.**

Para dar cumplimiento al tercer objetivo del estudio se realizó un diseño cuasi experimental, que implicó una acción de intervención de la genética en la comunidad durante 7 años (1994- 2000) para influir sobre algunas variables del programa de prevención del SD, con el objetivo de modificar la eficacia del programa de diagnóstico prenatal. Conjuntamente se elaboró una metodología para evaluar hasta que punto la intervención realizada contribuyó a los resultados alcanzados, lo que incluye la comparación con los resultados de un período previo sin la intervención y finalmente se aplicó la metodología y se evaluaron los resultados.

#### **2.3.1 Metodología de la intervención de genética comunitaria sobre el programa de prevención de Síndrome de Down.**

Grupo de comparación: 72 952 nacimientos de la provincia de Villa Clara entre 1988-1993, que se consideró como período 2 donde funcionó el DPC con el protocolo establecido por el Programa de aplicación general en el país (Anexo II). A la captación del embarazo de una gestante de AEM por su médico de familia, éste la remitía a la Consulta de asesoramiento genético del centro provincial, donde después del asesoramiento genético se le ofrecía la

posibilidad de realizar el estudio y de aceptarlo, se le programaba su realización. En la infraestructura, se disponía de DPC por cultivo de líquido amniótico.

Grupo de estudio: 74 980 nacimientos entre 1994-2000 (período 3), a los cuales se les aplicó la acción de intervención de genética comunitaria y sobre el cual se evalúa la resultante del experimento, concerniente en una modificación de los criterios de remisión al Programa de prevención de SD, para conseguir una modificación de la prevalencia al nacimiento. En la infraestructura existía DPC por líquido amniótico y biopsia de vellosidades coriales.

En el período general de los 15 años que abarca el trabajo existe un período inicial sin DPC, que se corresponde con los años 1986-1987 (considerado período 1- control histórico).

-Intervención comunitaria en el programa de DPC: Para la realización de las acciones de la APS en el programa de diagnóstico prenatal del Síndrome de Down, se llevó a cabo un flujograma de trabajo (Anexo III), en el que a la captación el médico de familia enviaba a las gestantes a una consulta de captación de riesgos genéticos en el policlinico. Para el desarrollo de estos cambios estructurales y funcionales, se llevó a cabo un proyecto de Genética Comunitaria, que involucró paulatinamente todos los municipios y áreas de salud de la provincia, que fue monitoreado por la autora y contó con la aprobación y apoyo del sistema de salud. Para implantar la consulta, al médico encargado se le exigía recibir el entrenamiento teórico práctico en la aplicación y evaluación de la encuesta de riesgo, impartido por la autora. Se impartieron 300 horas de entrenamiento, que constituye una contribución a la capacitación de los profesionales de la APS para la labores de percepción de riesgo genético.

-Infraestructura de la APS: Respecto a la evaluación de las posibilidades de la atención primaria para enfrentar el nuevo protocolo, se realizó personalmente permaneciendo durante seis meses visitando 12 consultorios médicos de dos policlínicos de la ciudad de Santa Clara y se tuvieron en cuenta los requisitos de infraestructura que debe cumplir la atención primaria para enfrentar la prevención de trastornos genéticos, fundamentalmente la capacidad para la dispensarización y llevar a cabo actividades de educación continuada, siendo las respuestas mayoritariamente positivas, se pasó a la creación de las condiciones para las consultas de captación de riesgo en los policlínicos, las que se fueron creando paulatinamente sobre la base de la formación del recurso humano, una vez que se disponía del especialista entrenado, se procedía a su creación.

-Factores de riesgo a utilizar: Según los criterios de la literatura y los resultados del procesamiento de la información procedente de los estudios epidemiológicos aportados por el Recumac (Herrera, 1998), se definieron los riesgos que se considerarían como elevados, en cuya presencia la gestante era remitida a los servicios de asesoramiento genético de la atención secundaria por el médico de familia entrenado (Anexo III a)

-Reorganización de los servicios de la atención secundaria para la intervención comunitaria. Los servicios de la atención secundaria requirieron, un grupo de modificaciones, para adaptarse a la nueva estrategia comunitaria, lo cual esencialmente implicó. Mayor número de

consultas de asesoramiento genético, mayor interrelación del Centro Provincial de Genética con las áreas de Salud, incremento de los servicios diagnósticos, flexibilidad y adaptabilidad para la atención de un grupo importante de médicos y enfermeras de la atención primaria, creación de condiciones para implantar actividades docentes y entrenamientos prácticos durante un período prolongado de tiempo.

Es de señalar, que la implantación de todas estas acciones, no fue simultánea en toda la provincia, se comenzó por el municipio de Santa Clara y se fue extendiendo paulatinamente al resto de los municipios (Herrera 2000 a).

-Creación de las consultas de captación de riesgo en la comunidad. Selección de los médicos especialistas de Medicina General Integral o Gineco Obstetricia, que impartirían las consultas, lo que se hizo en función de la disposición voluntaria y motivación personal. Entrenamiento directo del especialista seleccionado por la autora del trabajo, durante un período de 15 días, acorde con un programa elaborado al efecto y que contiene sesiones teóricas y prácticas. Realización de un grupo de acciones gerenciales para la creación y puesta en marcha de la consulta de captación de riesgo genético en la comunidad, así como para la capacitación de los médicos de la familia por el propio especialista de MGI capacitado (Herrera, 2001). -Implantación de la metodología para la captación precoz del riesgo y conducta oportuna con el mismo durante la gestación.

En este período el médico de familia estuvo encargado de enviar a toda gestante que se le captó un embarazo para su continuación, a las consultas de captación de riesgo precoz en la gestación, de las que se crearon 42 en los policlínicos, las cuales no existían previamente en la provincia, donde mediante una encuesta aplicada en el primer trimestre del embarazo y acorde con criterio experto, se evaluaban las gestantes encuestadas como de riesgo genético incrementado, bajo riesgo y no expuestas. Las primeras se remitían a los servicios de asesoramiento genético de la atención secundaria, para recibir la atención adecuada.

Adecuación del funcionamiento del Programa de DPC para adaptarlo a la metodología del nuevo protocolo. Para garantizar la metodología a aplicar se requirió que una vez evaluados los riesgos durante el primer trimestre, cada gestante recibiera los pesquísales establecidos con los programas nacionales de una forma diferenciada en función del riesgo y en el caso del Programa de prevención de Síndrome de Down y otras cromosopatías, los riesgos con más consistencia en la literatura fueron incluidos dentro de los riesgos elevados y por tanto se remitían a los servicios de asesoramiento genético, donde se estableció un protocolo de atención en función combinada de la edad y los riesgos de modo que no todas las gestantes en riesgo recibían DPC, si no que podían realizarse un US especializado, como se muestra en el Anexo III (Herrera , 1998)(Herrera M, 2000 a).

2.3.2- Metodología elaborada para la evaluación de las acciones de la intervención comunitaria sobre el programa de prevención de Síndrome de Down

Se elaboró una encuesta de eficacia, que permitió la recogida de la información requerida (Anexo IV). Se consideraron para evaluar los resultados los períodos 2 y 3 que han tenido diferencias básicas en los protocolos de diagnóstico prenatal. Cuando se estimó se consideró el período 1 como control histórico. Se consideraron los grupos de edades menores de 35, de 35 a 37 y más de 38, pues la estabilidad de DPC ha sido variable para el grupo de 35 a 37, el de menos de 35 años no ha sido cubierto específicamente por DPC y el grupo de más de 38 ha estado especialmente cubierto.

El método elaborado comprende la evaluación de resultados que miden eficacia y eficiencia de la intervención según tres niveles de acciones.

Nivel 1 -Evaluación de la eficacia de acciones específicas de la atención primaria.

Comprende siete parámetros.

- Cobertura Global (gestantes remitidas respecto a gestantes de Avanzada edad materna).
- Estudios prenatales no ofrecidos por edad gestacional elevada.
- Estudios prenatales ofrecidos y no aceptados.
- Captación y remisión de otros riesgos genéticos para Síndrome de Down.
- Coincidencia en la evaluación de riesgo a priori entre los especialistas de la APS y los especialistas de Genética.
- Proporción de casos positivos entre las gestantes consideradas de alto riesgo a priori remitidas.
- Casos de SD detectados en mujeres de menos de 38 años. Se analizan los motivos que permitieron la prevención, independientemente del método con que se hiciera el diagnóstico.

Nivel 2- Evaluación de parámetros globales de eficacia y eficiencia de la prevención de SD. Se consideraron 11 parámetros: Proporción de positividad del estudio (PPE), Prevención general lograda (%), Cobertura Real (CR), Especificidad (E), Sensibilidad (S), Valor Predictivo Positivo(VPP), Valor predictivo negativo (VPN), proporción de pérdidas fetales (tempranas, tardías y atribuibles), proporción de casos donde no se obtiene crecimiento del cultivo celular, porcentaje de casos contaminados y DPC con criterios que no son realizados.

Estos parámetros fueron evaluados de la forma tradicional. En la cobertura real, se consideró el número de DPC realizados dividido el total de mujeres de AEM (más de 35 años) que parieron. En el caso de las pérdidas fetales atribuibles se calcularon en base a: (pérdidas fetales tempranas más pérdidas fetales tardías entre el número de procedimientos invasivos realizados) x 100. A dicho porcentaje se le restó 4 % de pérdidas habituales en nuestro medio, obteniendo la proporción de pérdidas fetales atribuibles al proceder invasivo. Se consideran pérdidas fetales tempranas las ocurridas dentro de las tres semanas posteriores a realizado el proceder (Milunsky, 1998).

Nivel 3-Evaluación integral de eficacia y eficiencia de la intervención realizada.

Se tuvieron en cuenta seis parámetros: prevención para grupos de edades específicas, modificación del índice de la relación Interrupciones /Nacidos vivos (IG/NV), número de diagnóstico prenatal realizado por cada SD prevenido, número de pérdidas fetales ocurridas por

cada SD prevenido (para estas dos situaciones los SD prevenidos se consideraron solo aquellos que se previnieron por DPC positivo), diferencia entre la prevalencia ajustada y la prevalencia al nacimiento (% de ajuste o corrección) y la modificación de la prevalencia al nacimiento en el tiempo. Las pérdidas fetales ocurridas por cada SD prevenido, se calcularon en base a la proporción de pérdidas letales atribuibles al proceder, cuya cálculo se explicó antes.

2.3.3-Plan estadístico para evaluar los resultados de la eficacia de la intervención comunitaria sobre el Programa de DPC.

Para comparar los resultados obtenidos en ambas etapas, se llevaron a cabo test de comparación de proporciones. Para evaluar si existían diferencias en los motivos de remisión de gestantes por la APS a la atención secundaria para evaluar riesgos de SD, se efectuó un test no paramétrico de X'. Para evaluar la eficacia de la intervención sobre la modificación de la prevalencia, se efectuó un análisis de riesgo, considerando el OR (razón de disparidad) de tener un hijo con SD nacido (para una mujer de cualquier edad, de 35 a 37 años ó de más de 38) en los períodos con y sin la intervención. Se consideró como factor de riesgo la ausencia de intervención comunitaria. Los cálculos se efectuaron mediante EPIINFO y los resultados se evaluaron por test de chi cuadrado de Mantel Haenzsel.

#### **2.4 Metodología para encontrar las limitaciones en los criterios actuales para la prevención y variables e indicadores útiles para su inclusión como otros criterios de selección para la prevención de Síndrome de Down.**

Para lograr los resultados que se pretenden con el cuarto objetivo, se realizó un estudio de las limitaciones de la edad materna como criterio aislado de DPC, para lo cual se hace una observación longitudinal de las características de la natalidad por edad materna para la población y para los Síndromes de Down y una simulación suponiendo aplicación del diagnóstico prenatal sobre dicha población usando el criterio exclusivo de edad materna avanzada y se evaluó su eficacia y limitaciones. Se efectuaron análisis de tendencias de la edad materna al parto y las proyecciones de la prevalencia ajustada y la prevención esperada de SD de continuar dicha tendencia. Se analizaron propuestas para ampliar los criterios de prevención, suponiendo la utilización hipotética de variables que se reiteraron en su asociación al SD y evaluando la eficacia alcanzada, proponiendo una estrategia y un protocolo de actuación para las acciones preventivas incluyendo a las gestantes jóvenes en riesgo.

2.4.1 Metodología para encontrar limitaciones del protocolo y la estrategia actual para la prevención del Síndrome de Down usando la edad materna avanzada como criterio de selección.

2.4.1.1 Metodología para evaluar el comportamiento de la edad materna al parto en la población durante los 15 años. Modelo teórico de la natalidad.

Se evaluó el comportamiento de la edad materna al parto en la provincia para fines de la investigación, a través de la registración continua de los 170 946 partos ocurridos en las 4 maternidades, lo que permitió establecer el modelo teórico de distribución de los datos usando

los programas estadísticos Curvifit y Statgraphics plus 4.1. De este modo se pudieron establecer las tasas de natalidad por edad materna y las edades de máxima fecundidad por edad simple y por grupos.

2.4.1.2- Metodología para determinar la distribución de Síndrome de Down en la población por edad materna durante los 15 años.

Se calculó la proporción que los casos con SD de cada edad materna representaban respecto al total de SD ocurridos en el período y se multiplicó por la natalidad en dicha edad materna. El ajuste de dicha distribución se obtuvo empleando el programa estadístico Statgraphics plus 4.1.

2.4.1.3- Metodología para evaluar la eficacia hipotética de la edad materna como criterio epidemiológico único de selección de gestantes para DPC.

Se analizó basado en una suposición y considerando los datos poblacionales y del Registro de SD de Villa Clara entre 1986-2000, ambos obtenidos con esta investigación. La suposición consistió en: que se hubiera utilizado la AEM como criterio epidemiológico único de selección de gestantes para DPC durante todo el período y que todas las mujeres de edad avanzada hubieran recibido los 15 años el ofrecimiento del estudio, lo hubieran aceptado el 100 %, que la eficacia del diagnóstico en cuanto a obtener resultado fuera de 100 por ciento. Se efectuó una evaluación de lo que hubiera implicado realizar el estudio con estas características en cuanto a los siguientes parámetros: falsos positivos, número de diagnóstico prenatal citogenético invasivos a realizar y pérdidas fetales iatrogénicas que la misma implicaría. Se realizó por separado para tres criterios hipotéticos de límites de corte de edad avanzada: mayores de 35, de 38 y mayores de 40 años. Por tanto acorde con los datos del período se parte de suponer que el estudio se le realizó a 8473 gestantes de 35 años y más, a 2757 cuando se ofreció a partir de 38 y a 1018 gestantes cuando se ofreció solo a las de más de 40 años. Para la evaluación de las pérdidas fetales adicionales debidas al proceder se consideró que un 2 % de todas las mujeres a las que se les hubiera ofrecido el estudio invasivo, en las edades que se están considerando, hubieran podido abortar. El porcentaje de prevención para cada grupo se consideraron todos los casos de SD (NV+NM+IG) que se reportaron al registro en los 15 años en madres de esas edades. Los falsos positivos fueron todos los hijos sanos de madres de esas edades nacidos en los 15 años y que de acuerdo al criterio de edad materna avanzada, se les hubiera ofrecido el proceder invasivo. Los falsos negativos serían los nacidos con SD hijos de mujeres que quedarían fuera del criterio de indicación de edad materna que se esté evaluando.

2.4.2 Metodología para el análisis de la tendencia de la edad materna al parto y su repercusión sobre la prevalencia ajustada de Síndrome de Down y la eficacia de la prevención del Programa.

2.4.2.1 -Tendencia de la moda de la edad materna al parto durante los 15 años.

A partir del control de la natalidad para fines de esta investigación se controlaron directamente los nacimientos ocurridos en las 4 maternidades de la provincia por edad materna, lo que

permitió conocer la moda de la edad materna simple por cada año, así como el grupo modal de edad materna y evaluar directamente el movimiento de la moda anualmente.

Se procedió a realizar un segundo análisis consistente en evaluar la proporción neta de incremento de cada grupo de edad materna con el transcurso del tiempo, para lo cual se realizó un análisis de la proporción que cada grupo de edad representó respecto al total de partos de ese año. Para analizar la tendencia se consideró la diferencia simple entre el último y el primer año (Proporción en el último año-Proporción en el primer año), con lo cual se concluye si la tendencia de la natalidad en dicho grupo era creciente (positiva) o decreciente (negativa). Se consideraron 5 grupos de edad materna con intervalos de 5 años.

Se obtuvieron modelos de ajustes de la natalidad por edad materna para los períodos 1 (1986-1987), período 2 (1988-1993) y período 3 (1994-2000). Para la realización de los modelos se empleó el programa Statgraphics plus 4.1 usando el número de partos en cada edad materna individual

2.4.2.2. Tendencias de las proyecciones de la edad materna al parto sobre la prevalencia ajustada de Síndrome de Down.

Se determinó la tendencia del comportamiento de la natalidad por edad materna a través de una evaluación de la forma en que se ha comportado en los 15 años la proporción de la natalidad por encima de 35 años.

Se realizó un análisis para determinar la tendencia de la edad materna al parto sobre las proyecciones de la prevalencia ajustada de Síndrome de Down, para lo cual se utilizó el **logaritmo** de la edad materna basada en la edad modal de los años 1986 al 2000 y se obtuvo el **modelo de ajuste** de la prevalencia ajustada empleando análisis de regresión basados en series de tiempo usando el programa spss 10.0 y se determina la correlación entre los dos **parámetros**, usando niveles de significación de 95 y 99 % de confianza.

2.4.2.3 Tendencias conjuntas de la edad materna al parto, la prevalencia ajustada de Síndrome de Down y la repercusión sobre la prevención de Síndrome de Down.

Se usó estudio de series de tiempo y se utilizó la muestra conformada por todos los **nacimientos** ocurridos en el periodo en cada edad materna y año, la totalidad de los casos **registrados** en cada edad materna y año y la totalidad de los casos que lograron prevenirse en cada edad materna y año. Se procesó mediante el programa spss 10.0.

2.4.2.4 Proyección temporal y espacial de Síndrome de Down en Villa Clara de mantenerse las actuales tendencias de la edad materna.

Se realizó un análisis de regresión usando series de tiempo, y de análisis prospectivos en **espacio-tiempo**, utilizando la técnica de Statscan que implementa el método de Kulldorf, para localizar prospectivamente cluster de SD. Se usó la muestra total de nacidos por áreas de salud y años y la muestra total de casos registrados por áreas de salud y años.

2.4.3 Metodología para ampliar los criterios para la prevención de Síndrome de Down, evaluación de la eficacia hipotética y propuesta de acciones para el programa incluyendo a gestantes jóvenes.

2.4.3.1 Metodología para establecer otros criterios de gestante en riesgo de tener descendencia con Síndrome de Down.

Se tomaron como criterios a incluir aquellos factores e indicadores de riesgo que se reiteraron en los distintos estudios clínicos y epidemiológicos que se efectuaron en esta investigación y cuya significación pudo ser probada.

A-VARIABLES PUESTAS DE MANIFIESTO CON EL ESTUDIO OBSERVACIONAL DEL COMPORTAMIENTO DE LA SOBREVIVENCIA Y VARIABLES ASOCIADAS. Aquellas con diferencias significativas en las muestras de casos y controles, con consistencia y posibilidades de ser empleadas en la práctica.

B-VARIABLES PUESTAS DE MANIFIESTO CON EL ESTUDIO ANALÍTICO DE CASOS Y CONTROLES. Aquella cuyos OR en el estudio univariado resultaron significativos con el análisis de Mantel Haenzel para su estrato de edad y aquellas con coeficiente de regresión significativo con la función discriminante multivariada.

C-VARIABLES PUESTAS DE MANIFIESTO CON LA INTERVENCIÓN CUASI EXPERIMENTAL DE GENÉTICA COMUNITARIA. Aquellas que resultaron con mayor consistencia y peso en la prevención.

- Generalizaciones sobre la conducta a seguir con dichas variables: Las variables que cumplen los requisitos anteriores, se sometieron a una evaluación hipotética de su eficacia, simulando su empleo sobre la población de recién nacidos en los 15 años, antes de proponer incluir en la propuesta de ampliación de criterios de selección para la prevención de Síndrome de Down.

2.4.3.2 Metodología para el estudio de variables potencialmente utilizables para incluir en los criterios de selección y evaluación hipotética de la eficacia de su utilización.

Se analizaron las variables que han resultado reiteradamente asociados al riesgo de Síndrome de Down. Para buscar los factores e indicadores de riesgo potencialmente recomendables, se utilizaron las variables que se definieron antes, determinando su eficacia teórica suponiendo haberlas utilizado sobre la totalidad de la población en todo el período, para lo cual se emplearon los valores de la cuatro celdas de las tablas de contingencia del estudio caso control univariado de Mantel Haenzel y se determinaron los valores de la S. E. VPP, VPN, OR, proporción de falsos positivos de la forma tradicional con el apoyo del programa SPSS 10.0. Se evaluó la prevención que se lograría con su utilización. La forma como fueron calculados dichos parámetros a partir de una tabla de contingencia clásica aparece en las definiciones operacionales. Se consideró para análisis la edad materna menor y mayor de 35 años, estableciendo valores límites de eficacia para incluirlas en la propuesta de protocolo, basados en reportes de la literatura.

Se analizó además la eficacia en la clasificación de los casos basado en la evaluación conjunta de las variables obtenida por la ecuación multivariada.

2.4.3.3 Metodología para la propuesta de protocolo y estrategia para acciones de promoción y prevención en el nivel de genética comunitaria.

Se incluyó un organigrama con la propuesta para protocolizar de forma organizada y uniforme las acciones de educación para el personal de salud y acciones de promoción para el público. Las acciones de promoción para el público se dividieron en:

Acciones a población no seleccionada, las que contemplan las dirigidas a toda la población en edad reproductiva en período preconcepcional.

Acciones a población seleccionada, para las parejas en edad fértil con riesgo a priori en período preconcepcional. La estrategia definió además el nivel de atención y los responsables de las distintas acciones y el protocolo contempló acciones de educación, divulgación, información y prevención para el caso de las gestantes con riesgo preconcepcional en las acciones hacia población seleccionada.

2.4.3.4 Metodología para la propuesta de protocolo y estrategia de intervención transitoria para acciones de prevención de Síndrome de Down considerando las gestantes jóvenes.

Se efectuó una propuesta de protocolo y estrategia de intervención para el programa de prevención de Síndrome de Down en la cual se analizaron: Protocolo de actuación uniforme en la prevención de SD, la estrategia a utilizar con las gestantes según riesgos, los métodos y herramientas para el cálculo del riesgo individual, metodología para la evaluación de riesgo para considerar criterio de proceder invasivo, las gestantes que se incluirán en cada nuevo peldaño de la estrategia, la conducta a seguir con las gestantes que en cada momento opten por no asumir los riesgos de los procedimientos invasivos y la estrategia de capacitación para la creación de las condiciones de la próxima etapa del programa de prevención de SD.

## **2.5 - Definiciones conceptuales y operacionales.**

√ Registro Perinatal de Síndrome de Down (RPSD): Registro genético, al cual se reportan los nacidos vivos, fallecidos, interrupciones de causa genética y abortos espontáneos, independientemente del peso y la edad gestacional, que tengan diagnóstico de SD.

√ Prevalencia al nacimiento: Proporción en la cual aparecen productos nacidos vivos o muertos con SD respecto al total de nacidos en ese mismo período y lugar (por mil).

√ Prevalencia en nacidos vivos: Nacidos vivos con SD respecto al total de nacidos vivos registrados en el período bajo estudio en la provincia (por mil).

√ Prevalencia ajustada al término: proporción en la cual aparecen productos nacidos vivos o muertos (más interrupciones de causa genética) con SD respecto al total de nacidos en ese mismo período y lugar (por mil).

√ Prevalencia en población (pediátrica): Estimada con el número de individuos con SD registrados en esta investigación (0-14 años), que estaban vivos en el año 2000 (último año del estudio) respecto al total de personas de 0-14 años de edad que residían en la provincia en el propio año (por mil). Se calculó para la provincia y los 13 municipios.

- √ Alfafeto proleina baia(AFP): Si la concentración en el suero de la embarazada es inferior de 0.5 MM(múltiplos de la mediana) o de 0,8 MM (en algunos estudios efectuados) de la concentración normal para la edad gestacional en el momento de la extracción de la muestra.
- √ Método discriminante: Método de regresión multivariada útil en investigaciones en salud, sobre todo epidemiológicas por su capacidad para distinguir nítidamente entre dos clases, en el presente estudio: casos (Síndrome de Down) y controles.
- √ Estudios de clustering: Técnica basada en los métodos estadísticos de análisis del espacio y el tiempo, en el cual a través de sistemas de información geográfica u otros, se prueba la existencia de conglomerados espaciales, temporales o espacio temporales de individuos con una determinada patología, para este estudio cluster de Síndrome de Down. En este estudio la unidad espacial: áreas de salud (42) y la unidad temporal el año de nacimiento.
- √ Sobrevivencia: Porcentaje de individuos que permanecen vivos durante un período de tiempo prefijado, en la investigación el 31 diciembre del 2000 (14 años para los nacidos el primer año del estudio). Valor medio de tiempo (años para esta investigación) que viven el total de individuos incluidos de inicio en el estudio (todos los nacidos entre 1986 y 2000).
- √ Riesgo de Recurrencia: Probabilidad de que en una pareja con un primer hijo con Síndrome de Down, nazca un segundo con la misma alteración u otra aberración cromosómica con el mismo mecanismo de producción (trisomía o monosomía). Se expresa en porcentaje.
- √ Tasa de mutación genómica: Proporción en que aparece un cromosoma completo de un tipo particular en estado desbalanceado respecto de todos los cromosomas de ese tipo de los individuos de una población, (según método directo).
- √ Factor de riesgo: Característica o circunstancia detectada en individuos o grupos, asociada con una probabilidad incrementada en experimentar un daño a la salud, en este estudio fue el SD. Pueden ser: causa de daño a la salud o indicador de riesgo.
- √ Estudio caso control: Tipo de diseño epidemiológico, en el cual se parte del daño a la salud (SD) y se indaga sobre la exposición a uno o varios factores de riesgo en los individuos con el SD (casos) y en un grupo de individuos que no tienen el daño a la salud (controles).
- √ Odd Ratio(Razón de Productos Cruzados (OR)): Medida indirecta del Riesgo relativo, factible de determinar en estudios de casos y controles. Medida de la presencia del factor de riesgo entre los casos (SD). respecto a la presencia del factor de riesgo entre los controles.
- √ Indicador de riesgo: Variable asociada al daño a la salud (Síndrome de Down) pero que no está en la cadena causal, se relaciona con ella a través de otras variables directamente o no, por lo general su eliminación no conduce a eliminar el daño, pero si puede ayudar a sospecharlo. (Signos de complicaciones precoces del embarazo, hallazgos alterados de la AFP. signos indirectos en el US y marcadores sonográficos). Los referidos a signos monográficos indirectos y resultado de AFP se contemplaron como tal siempre que se dispuso de evidencia documental de su existencia real.

√ Causa de Daño a la salud (Factor de Riesgo): Variable que está en la cadena causal del DS, debe cumplir un grupo de requisitos para ser creíble y plausible. Su eliminación debe conducir a eliminar o disminuir la prevalencia del daño a la salud. En este estudio se consideró una clasificación basada en factores de riesgo por edad de los padres, factores de riesgo genético y factores de riesgo ambiental.

√ Factor de riesgo por edad de los padres: Considerados la edad materna avanzada y la edad paterna avanzada. La (AEM): Como regla se considera por encima de 35 años, en este estudio se usa esa acepción, cuando se realizan análisis para más de 38 se especifica y la (AEP) en este estudio se consideró por encima de los 45 años.

√ Factores de riesgo genéticos: Se consideraron los relacionados con antecedentes genéticos; fueron recogidos hasta tercera generación. Se recogen antecedentes de enfermedad monogénica, cromosómica, y multifactorial, de abortos espontáneos, de muertes fetales, y de consanguinidad. Dentro de los factores de riesgo genéticos se consideraron la historia reproductiva de la mujer si existían fallas reproductivas (abortos espontáneos o muertes fetales previas) y el número de las mismas, así como la multiparidad.

√ Factores de riesgo ambientales: Se consideraron los no incluidos como genéticos, en su consideración de estar fuera del genoma, independientemente de que fueran endógenos o exógenos, ya fueran de naturaleza biológica (enfermedades maternas crónicas, enfermedades maternas agudas), química (medicamentos, anticoncepción) o física (exposición a agentes físicos, Rx, hipertermia), riesgos laborales materno y paterno (exposición a agentes biológicos, físicos y químicos) y hábitos tóxicos maternos y paternos. Para la exposición se consideró en el caso de la mujer si estos factores habían estado presentes de forma crónica o un mes antes de la concepción de modo que pudiera garantizarse su presencia antes de que terminara la M-II. No se exploraron exposiciones postconcepcionales precoces para evaluar eventos mitóticos primarios erróneos, por considerarlos poco fiables dada la brevedad del período a considerar. En el caso del hombre se recogieron los factores especificados antes, siempre que su exposición fuera crónica o se pudiera asegurar que había ocurrido tres meses antes de la concepción, para poder garantizar su influencia sobre errores en MI o MIL. Los riesgos por enfermedades agudas, y medicamentos en el hombre no fueron considerados, por la brevedad de la espermatogénesis y por tanto la poca confiabilidad de la coincidencia de ambos eventos, incluyéndose en definitiva solo eventos crónicos.

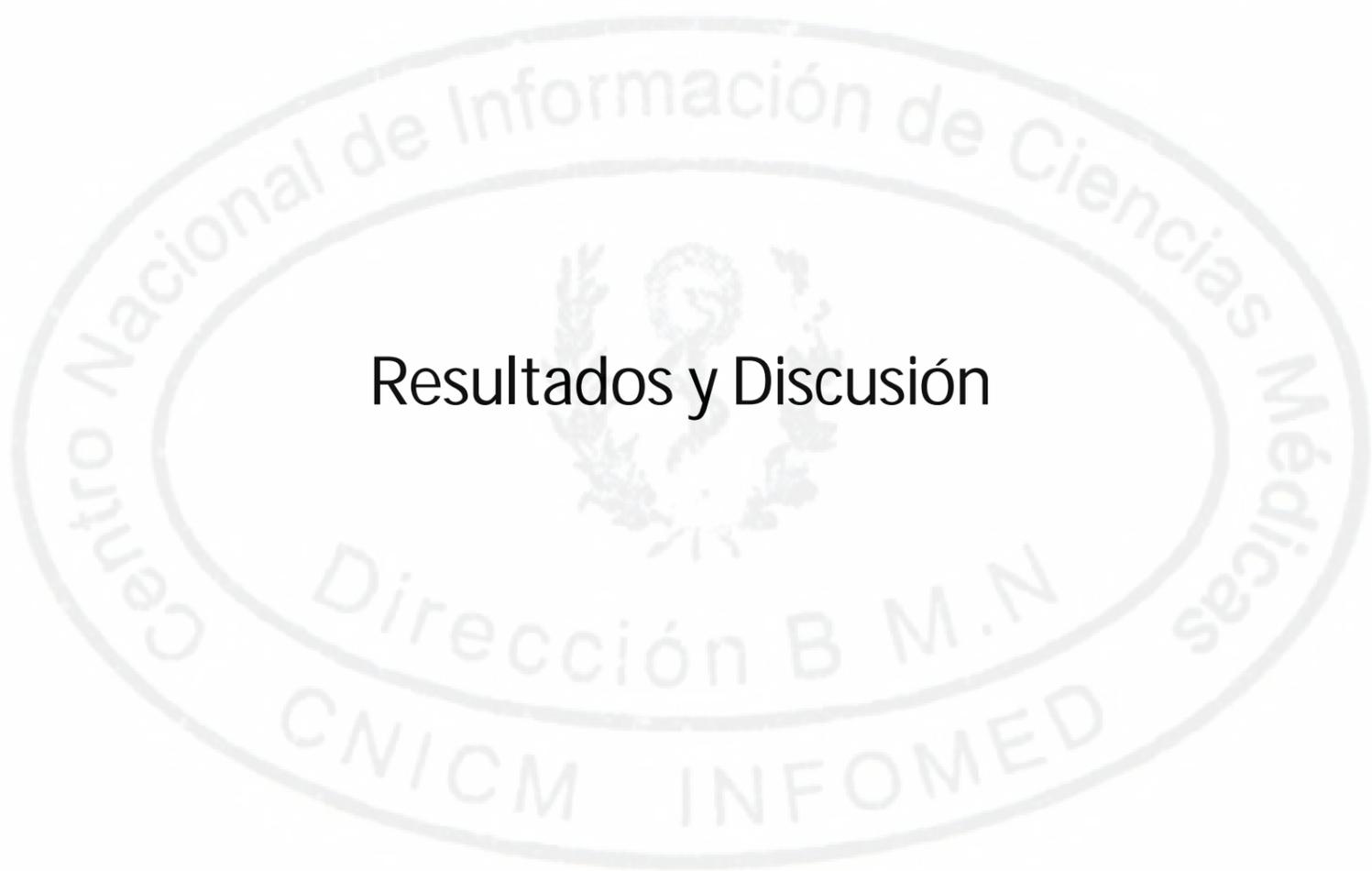
√ Tablas de contingencia de 2x2: En ellas la celda a: Individuos con el factor de riesgo presente y con SD, b: individuos con el FR presente y controles, c: individuos con el factor de riesgo ausente y con SD. d: individuo con FR ausente y controles

√ Sensibilidad: Se calculó según la relación del cociente de  $a/a+c \times 100$

√ Especificidad: Se calculó según la relación del cociente  $d/b+d \times 100$

√ Valor Predictivo Positivo: Se calculó según la relación del cociente  $a/a+b \times 100$

√ Valor Predictivo negativo: Se calculó según la relación del cociente  $d/c+d \times 100$



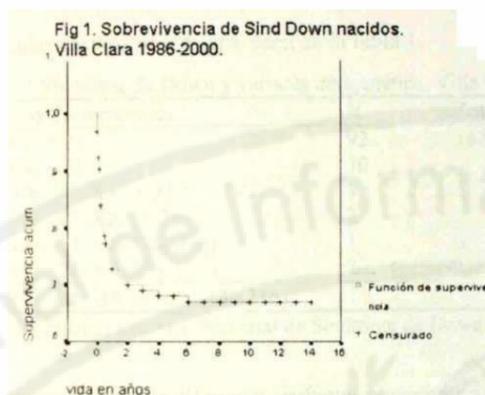
## Resultados y Discusión

CAPITULO III. ESTUDIO GENETICO Y EPIDEMIOLOGICO DEL SINDROME DE DOWN.  
RESULTADOS Y DISCUSION.

**3.1 Caracterización genética, clínica y de la prevalencia del Síndrome de Down en relación con la sobrevivencia.**

3.1.1 Evaluación general de la sobrevivencia del Síndrome de Down en Villa Clara Durante el seguimiento por 15 años realizado a los pacientes incluidos en el Registro perinatal de SD, ocurrieron 8 muertes neonatales (5,26%), 29 fallecidos entre uno y 12 meses(19,1%), \ 7 defunciones posteriormente pero antes de los 5 años de edad. La sobrevivencia para los niños con SD que nacieron vivos, tuvo una media de 9,96 años (IC 8,96-10,96), estando vivos al final de este estudio 108 (71,05 %) y muertos 44/152 (28,9%).

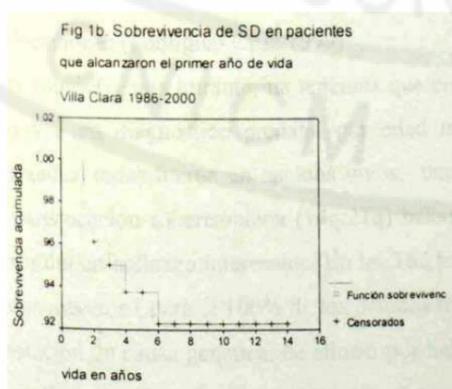
En la sobrevivencia de los nacidos en general (Anexo V), hay que considerar que hubo 5 muertes fetales, por lo que fallecen 49/157 (31,2 %). La sobrevivencia se muestra en la figura



1 y fue de 68,79 % para todos los nacidos y la sobrevivencia media de 9,65 años (IC 8,64-10,65). Se observa un descenso marcado de la sobrevivencia en el primer año de vida, que tiende a estabilizarse posteriormente y se mantiene prácticamente constante. La sobrevivencia se estudia hasta el final de la vida pediátrica.

En la figura 1b puede observarse como cuando se considera la sobrevivencia del grupo que sobrepasó el primer año de vida (N=103), sobreviven el 93,2 % (96 casos) con una vida media de 13.16 años (12,56-13,76). No hay fallecidos desde los 5 años de edad. Al final del seguimiento había además 12 niños vivos que tenían menos de 1 año, para el total de 108 vivos.

De los 49 fallecidos, 5 fueron intrauterino, para el 10,2 %. La mortalidad intrauterina del SD es



elevada (Benn PA,2000).

Se plantea que en general en los **5** primeros años de vida la sobrevivencia se reduce a **80 %** en los países con atención pediátrica de excelencia y a **59 %** en los países pobres (Mastroiacovo P, **1992**). No hemos encontrado reportes que analicen la sobrevivencia específicamente hasta los **14** años de vida.

La sobrevivencia diferencial de estos

pacientes se ha explicado por una transmisión preferencial del alelo MTHFR 677T sobre el C, quizás con alguna ventaja selectiva (Hobbs CA, 2002). Se han encontrado evidencias de una reducción de la sobrevivencia para los homocigotos E4E4 de la apolipoproteína E (Edland SD, 1997).

En los epígrafes siguientes (y el Anexo V) se discute la relación de la sobrevivencia con las distintas variables genéticas, clínicas y epidemiológicas investigadas, a través de una observación longitudinal por 15 años de todos los casos nacidos en una provincia, que constituye el primer estudio de este tipo reportado en el país, por otro lado la evaluación de variables asociadas a la sobrevivencia es de interés, pues un programa clínico que permita prospectivamente prever las complicaciones podría reducir la mortalidad.

### 3.1.2 Caracterización genética del Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia.

En los 170 casos donde pudo establecerse el cariotipo, el 95,3 % fueron trisomía 21 verdadera. 2,9 % mosaicos y hubo 3 pacientes con translocaciones no heredadas (1,8 %). Las fórmulas cromosómicas aparecen en la tabla 1.

**Tabla 1 Síndrome de Down y variante citogenética. Villa Clara 1986-'4222**

Fórmula Cromosómica	N	Total	%
47, XY, + 21	92	162	95,3
47, XX,+ 21	70		
46. XY / 47. XY. + 21	3	5	2,9
46. XX / 47. XX . + 21	2		
46. XX , -14, + t(14q; 21 q)	1	3	1,8
46. XX . -21, + t (21q; 21q)	1		
46. XY, +21.-14, -21,+ t(14q,21q)	1		

N=170. Fuente: Registro Perinatal de Síndrome de Down.

La proporción de las diferentes variantes citogenéticas encontradas en los 15 años, coinciden con reportes que plantean que aproximadamente el 95 % de los pacientes presentan trisomías verdaderas, un 4 % translocaciones y 1 % mosaicos (Herrera, 1991 b)(Thompson, 2001)

Existen reportes con cariotipos de trisomías parciales del cromosoma 21 y de isocromosoma 21q, cromosomas en anillo, translocaciones complejas y otras muy raras (Schinzel A, 2001). En los años recientes, se ha publicado que existe un ligero incremento de los SD por translocación. En un estudio en población de retraso mental severo institucionalizado, de Ciudad Habana, se encontró que el 89,13 % eran trisomías verdaderas o mosaicos y 10,15 % tenían translocaciones (Lantigua- Cruz 1999)

En la sobrevivencia intrauterina tenemos que en los cinco casos de mosaicos 3 fueron nacidos vivos y 2 en diagnóstico prenatal por edad materna avanzada. En las tres translocaciones presentadas, todas fueron en nacidos vivos, una era una trisomía verdadera, que además tenía una translocación robertsoniana (14q;21 q) balanceada, ambos eventos ocurrieron de nuevo, lo que resulta un hallazgo interesante. En las 162 trisomías verdaderas 143 fueron nacidos vivos, 5 nacidos muertos (para el 100% de los nacidos muertos) y 14 fetos resultados de interrupción de la gestación de causa genética, de ellos 5 por hallazgo sonográfico. Respecto a la sobrevivencia postnatal, de los 3 pacientes nacidos vivos que fueron mosaicos los tres están vivos, ninguno

presenta cardiopatías y solamente uno tiene una malformación asociada (criptorquidia). En tres pacientes con translocaciones uno está fallecido (33,3%). En 143 trisomias verdaderas que nacen vivos, han fallecido 43(30.1 %).

La relación entre la caracterización citogenética y la supervivencia se ha analizado internacionalmente en el contexto de buscar una mayor supervivencia para los casos de mosaicos, la que no ha podido confirmarse. En nuestro estudio aunque los casos de mosaicos nacidos vivos tienen una supervivencia de 100%. el número reducido de casos con este cariotipo, no permite llegar a conclusiones definitivas.

Los datos anteriores aportados por el Registro y el control de la natalidad permiten establecer la Proporción de nuevas mutaciones.

Determinación de la tasa de mutación genómica.

Número de nuevos casos/ 2 (Número de individuos observados)

$M = 167 / 2 (170946)$

$M = 4.9 \times 10^{-4}$ .

Se incluyen trisomias y mosaicos, toda vez que algunos, ocurren por diversos eventos en cigotos trisómicos y por tanto son mutación nueva, al ocurrir también primariamente por no disyunción en alguna de las dos divisiones meióticas, en las gónadas de alguno de los dos padres, igual que en las mutaciones genómicas por trisomias verdaderas. Al comenzar la mayoría de los mosaicos como trisomias completas y la pérdida de uno de los cromosomas 21 ocurrir postcigóticamente han sido incluidos (Thompson, 2001).

Esta tasa de nuevas mutaciones genómicas es ligeramente más baja, que un reporte, que encuentra una tasa de mutación nueva de  $5,8 \text{ por } 10^{-4}$  (Takaesu N, 2000). Es de señalar que esta proporción de mutación, se encuentra con casos no heredados, en embarazos que duran lo suficiente como para ser reconocidos clínicamente, incluyendo los abortos reconocidos. En este estudio pudieron reconocerse cinco casos nacidos muertos, lo cual no es posible en registros hospitalarios en nacidos vivos, como el RECUMAC, donde además quedan sin incluir casos no detectados en esa etapa por diferentes razones. En este registro se pudieron incluir algunas muertes fetales, pero no puede descartarse que en algunos fetos macerados, resultara imposible la identificación del fenotipo Down en esa etapa de la vida y ello podría explicar la frecuencia ligeramente mas baja en este estudio que en algunos reportes clásicos como el citado antes. Sobre la importancia del registro para establecer la tasa de mutación genómica se volverá a hacer referencia en el análisis de la prevalencia.

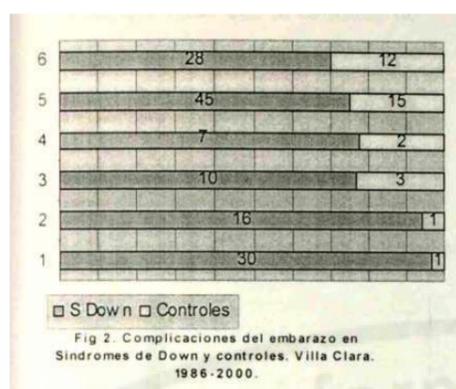
Al evaluar la tasa de nuevas mutaciones genómicas en el contexto del estudio de supervivencia lo hacemos porque es el mecanismo por el cual, la prevalencia en población de SD se mantiene, teniendo en cuenta que existe una determinada mortalidad para estos pacientes, de modo que la proporción de supervivencia del SD en una población determinada y la tasa de nuevas mutaciones genómicas; son dos mecanismos antagónicos e importantes relacionados con la prevalencia en población.

3.1.3 Caracterización clínica del Síndrome de Down y relación con la supervivencia.

3.1.3.1- Influencia de las complicaciones de embarazo y parto sobre la supervivencia.

En la figura 2 se presentan las complicaciones del embarazo en los casos y los controles en el siguiente orden: 1.CIUR, 2.Polihidramnio, 3.Disminución de los movimientos fetales, 4.Oligoamnio, 5. Amenaza de aborto y 6.Sangramiento

Todas fueron mucho menos frecuentes en los controles que en las madres de los productos con



SD ( $p < 0,000$ ), excepto para el oligoamnios, donde no hubo diferencias significativas. En los pobres movimientos fetales la diferencia fue significativa al 95 % ( $p = 0,04754$ ).

La disminución de los movimientos fetales fue asociada a una cortedad del cordón umbilical por Moessinger en 1986, posteriormente han existido evidencias por ecografía tridimensional, observando la cortedad del cordón en fetos con SD (Carrera JM 1997).

Respecto al CIUR, siendo la talla una característica métrica controlada por muchos genes, cabe esperar una disminución de la misma. Así en el SD se observa un retardo del crecimiento de comienzo prenatal, y que se manifiesta postnatalmente como una baja talla primordial (proporcional y resistente a la hormona del crecimiento) (Opitz JM, 1984.)

Estos indicadores de riesgo detectados clínicamente serán retomados después para analizar la posibilidad de su utilización en programas preventivos (Herrera 2000 c).

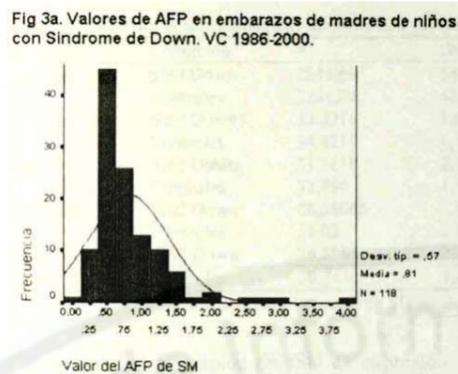
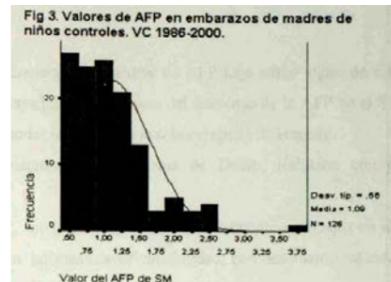
La relación con la supervivencia se hizo para el caso de la presencia de CIUR que no mostró diferencias en la supervivencia cuando se analiza la totalidad de la muestra. En 30 casos de SD con CIUR la vida media fue de 9,68 y en 127 sin CIUR fue de 9,85 años (Anexo V). Sin embargo cuando evaluamos, la repercusión de la presencia antenatal de CIUR, solo para los que alcanzaron a vivir después de cumplido un año, entonces la presencia de CIUR si constituyó un factor que afectó negativamente la supervivencia de forma significativa. Para 17 casos de SD con CIUR antenatal que vivieron después del primer año, la vida media fue de 12,56 años (10,68- 14,44) y la proporción de los que sobreviven de 88,24 %. En los 86 que viven más de un año que no habían tenido CIUR, la vida media fue de 13,27 años (12,65-13,89) y sobrevivieron el 94,19 % de ellos ( $p = 0,000$ ).

El efecto del CIUR en la supervivencia ha sido reportado como signo de mal pronóstico, en un estudio prospectivo de fetos con SD detectados en el segundo y tercer trimestre por anomalías ultrasonográficas, se realizó seguimiento de aquellos que decidieron continuar la gestación y entre los que se había detectado CIUR aisladamente la mortalidad antes del primer año de vida fue de 83 %, lo que tiene importancia para el consejo genético a los padres (Wessels 2003) (Findikli 2004).

3.1.3.2- El comportamiento de la AFP del suero materno en el embarazo de niños con SD y relación con la sobrevivencia

En la figura 3 se observa la distribución de valores de AFP en las madres de los niños controles, con una media de 1.09 MM +/-

0.56, que hace que la cantidad de valores por debajo de 0,5 MM sea baja. El 11, 18 % tiene valores bajos.



El valor medio de la AFP en las madres de los niños con trisomía 21 (fig 3a) fue de 0.81+/-0.57 MM, observándose en la gráfica como la mayor frecuencia de valores de las embarazadas se ubicó alrededor de los mismos. El 34, 4 % de las madres de este grupo tuvo valores de AFP menores de 0,5 MM.

Las diferencias en estas distribuciones de valores son altamente significativas ( $p < 0.0001$ ).

En reportes previos hemos informado estos resultados (Herrera. 2000b). (Vila y Herrera, 2003). En este estudio se evaluó además la relación de los valores de AFP baja en el embarazo con la sobrevivencia, y se encontró que cuando la AFP es menor de 0.8 MM. la vida media de todos los niños nacidos (con AFP conocida) fue de 11.02 años y sobreviven el 78,57 %, mientras que en los casos donde el embarazo cursó con AFP normal, la vida media fue de 10,08 y sobreviven el 75.0 %. Las diferencias en la sobrevivencia de estos grupos fue significativa ( $p=0,00005$ ) y como se observa a expensas de una mayor sobrevivencia para los casos con embarazo con AFP baja (Anexo V). Posteriormente analizamos la sobrevivencia para este parámetro teniendo en cuenta los que sobreviven hasta el año y los que logran sobrevivir más allá del primer año de vida. Los resultados mostraron que para los 24 casos con menos de un año de vida, viven más los que las madres tenían AFP normal, de modo que con AFP baja sobrevivieron el 21 % de los casos (vida media 0,38 años) y de los que tenían AFP normal sobrevivieron el 40 %, (la vida media fue de 0.86 años). Esto es indicativo de un efecto negativo de la AFP baja sobre la sobrevivencia que actúa solo en el primer año de vida, las diferencias en la sobrevivencia fueron significativas ( $p=0.00002$ ). El análisis para los que sobreviven más de un año ( $N=78$ ) mantuvo los resultados observados para la totalidad de la muestra. No se encontraron reportes en la literatura donde se

efectuaron evaluaciones similares, la referencia a los valores de AFP baja como signo de mal pronóstico fetal sí se han realizado (Chitayad 2002). La causa del descenso de la AFP en el SD permanece controvertida, pero podría guardar relación con la sobrevivencia diferencial.

### 3.1.3.3- Somatometría de los recién nacidos con Síndrome de Down. Relación con la sobrevivencia.

Los cinco parámetros evaluados (tabla 2), tuvieron valores significativamente más bajos en los SD que en los niños controles y muestran además mayor variabilidad, con desviación estándar (DS) y coeficiente de variación (CV) más elevados que en los controles.

Tabla 2. Características somatométricas de los Recién nacidos con Síndrome de Down. VC 1986-2000.

Parámetro	Condición	X	DS	CV	T(p)
Peso (g)	Sind Down	2848,69	547,38	19,2	-8,089
	Controles	3281,94	422,47	12,87	p=0,000
CC(cm)	Sind Down	32,3376	1,674	5,18	-11,833
	Controles	34,4219	1,510	4,39	p=0,000
CT(cm)	Sind Down	31,1118	2,152	6,92	-8,582
	Controles	32,884	1,554	4,73	p=0,000
Talla(cm)	Sind Down	48,58065	2,801	5,76	-9,072
	Controles	51,02	2,050	4,02	p=0,000
Edad Gestacional(s)	Sind Down	38,5555	2,274	5,90	5,05
	Controles	39,7420	1,859	4,68	p = 0,000

NI -157 N2 = 173 Fuente: Registro Perinatal de SD.

La variabilidad fenotípica del SD es expresión de un desbalance general del desarrollo, que como sugieren estos resultados está presente desde la vida neonatal, las características sujetas a mayor influencia ambiental, son las de mayor variabilidad. Esta peculiaridad de la distribución fenotípica, lo acercan al criterio de enfermedad multifactorial, pues habría un factor mayor (edad) y un número de factores menores contribuyendo a la etiología (Robinson 2001). Siendo una condición genética, una explicación gene céntrica no cuenta con todos los argumentos para el fenotipo (Moreira, 2000 a) (Kirchengast 2003).

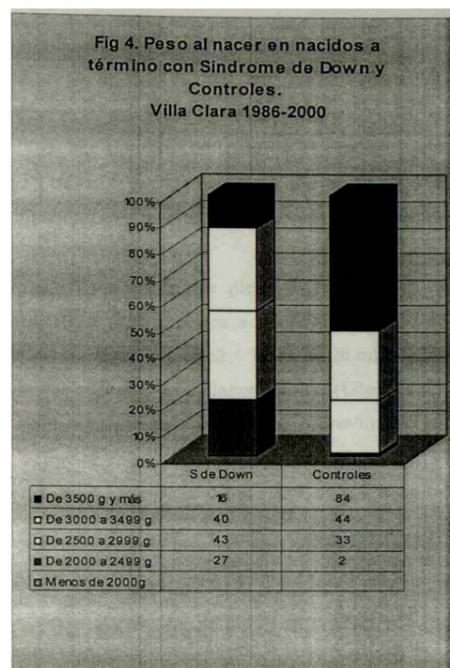
- Duración de la gestación y peso al nacer: En la muestra control sólo 10 (5,7 %) nacieron con menos de 36,6 semanas, mientras que en los afectados, 31 Síndrome de Down nacieron pretérminos (19,7 %). El análisis estadístico, mostró diferencias significativas (p=0.000122). Para evaluar si se trataba de una gestación corta o producto del retardo del crecimiento intrauterino se analizó el peso al nacer en SD y controles nacidos a término.

En la figura 4 se observa que para los 126 SD nacidos a término, hubo 27 con peso inferior a 2500 g (21,4%), significativamente más frecuente que en los controles donde se presentó en 2 de 163 (1,22 %), existiendo una diferencia de los pesos al nacer, cuando el parto se produce a término, que indica retardo del crecimiento.

La presencia de un retardo del crecimiento en el SD es parte de las consecuencias de la aneuploidía sobre el desarrollo.

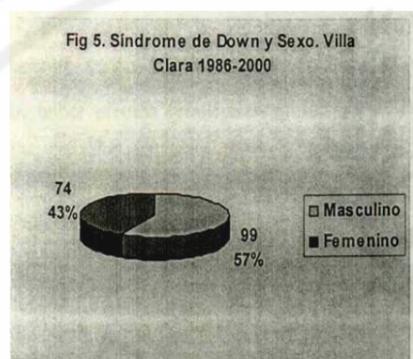
La influencia de estos factores en la vida posterior parece estar mediada por elementos nutricionales, una evaluación del status nutricional de SD y los factores de riesgo bioquímico para enfermedades crónicas encontró en mediciones antropométricas que el 89 % estaban obesos y sobrepeso con hábitos alimentarios inadecuados (Braunschweig 2004).

En la relación de la sobrevivencia y el peso al nacer encontramos que el bajo peso al nacer, determinó una menor sobrevivencia, con una sobrevivencia para los nacidos con menos de 2500 gramos de 57,14 % y la vida media de 8,17 años, con diferencias significativas respecto a los nacidos con normopeso, los que sobreviven un mayor porcentaje de ellos y más años ( $p < 0,000$ ) (Anexo V).



#### 3.1.3.4- Sexo del Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia.

La distribución de SD según el sexo (figura 5) presentó ligero predominio del sexo masculino, que no llegó a alcanzar significatividad ( $p = 0.1578$ ) cuando se le compara con el parámetro



poblacional de recién nacidos consecutivos (Herrera M; datos no publicados), lo que coincide con otros autores que observaron una mayor frecuencia para este sexo (Wolpert L 1998). Se encontró además una razón de sexos M/F de 1,34:1.

En un estudio de prevalencia al nacimiento en Ciudad de la Habana, entre 1977 y 1989, se encontró una relación de 1,2:1 (Lantigua, datos no publicados) y en un estudio de retraso mental institucionalizado la razón masculino femenino para el SD fue de 1,3:1 (Lantigua, 1999), que en caso de instituciones se ha planteado mayor institucionalización de los varones o mortalidad más elevada para las hembras.

Al nacimiento esto pudiera guardar relación con la no disyunción del gameto paterno, en las trisomías 21, y el mayor hallazgo de espermatozoides Y fecundantes, entre estos padres, podría

analizarse en el contexto de una interacción del cromosoma Y y el 21 en la meiosis masculina. Así se ha planteado que la mayor frecuencia de no disyunción en MU, cuando el origen del cromosoma 21 es paterno es el responsable del exceso de varones (Pettersen, MB1993). En la literatura se han presentado fórmulas, para determinar la proporción de trisomía 21 paternas, que pueden ser aplicadas a los datos de la proporción de sexo, en los casos en que el origen del cromosoma extra no puede ser determinado directamente, por estudios en las poblaciones (Kovaleva NV, 2002).

En la relación del sexo con la sobrevivencia (Anexo V) se encuentra que la de los varones es superior. La vida media en los masculinos fue de 10,36 años superior a los 8,04 años que se encontró para las hembras. Sobreviven el 73,6 % de los varones y el 62,1 % de las hembras. En un estudio en Australia basado en una gran cohorte se encontró un hallazgo similar (Glasson EJ, 2003). Contrariamente a lo que sucede con la población general, con mayor sobrevivencia de las mujeres, para el SD la sobrevivencia de los varones, es mayor, la causa no se ha encontrado.

3005.5- Características fenotípicas en fetos y recién nacidos con Síndrome de Down y relación con la sobrevivencia.

En el anexo VI se presenta los hallazgos del patrón dismórfico en los fetos y nacidos vivos con SD de nuestro registro y la comparación con un reporte clásico de la literatura sobre el tema. Pueden observarse las similitudes y diferencias de los casos registrados en Villa Clara (Herrera 1986), con otros publicados. Las características definidas en el patrón no están presentes siempre en todos los individuos, lo que ha sido explicado en base a la existencia de fenómenos de expresividad y penetrancia, a la interacción de factores genéticos únicos, epigenéticos, interacciones celulares, causas ambientales y factores estocásticos (Moreira 2000 a) o como expresión de herencia multifactorial.

La evaluación de los fetos con SD, por patólogos clínicos constituye un interés de la biología del desarrollo, ya que los que sobreviven a la vida postnatal son un ápice de un gigantesco iceberg y debe haber efectos fenotípicos en los que fallecen en el período prenatal, que podrían aportar evidencias al fenotipo Down y a la delincación de genes en el cromosoma 21.

La hipotonía se presentó en 145/152 (96,5%). Se desconoce la causa exacta de la disminución del tono muscular, se ha evaluado la disminución de la serotonina en sangre, sin confirmación, al no obtenerse respuesta terapéutica con su administración.

La evaluación del DPM y RM en los pacientes con Síndrome de Down de este estudio mostró que el 98,2 % tuvieron retardo del desarrollo sico motor (149/152). Para los niños que alcanzaron la edad de 4 años y más, en general 105/108 (97,22 %) tuvo un retardo mental de severo a moderado, ningún caso fue evaluado como profundo y tres fueron considerados con un retardo ligero (2,8 %). No se observó relación entre el grado de retraso mental y los casos de mosaicismo en este estudio, sin embargo algunos casos con inteligencia conservada han sido reportados, con frecuencia asociados a mosaicos. Se ha reportado un rango de CI de 64 para un

grupo de SD mosaicos y hasta el 2000 se habían reportado 9 casos con fenotipo y CI normal y un caso excepcional bien documentado, con fenotipo de SD típico y CI de 99 (Moreira 2000b).

El retraso mental, puede agravarse, asociado al autismo, que puede pasar inadvertido al inicio, lo que debe tenerse en cuenta para que puedan recibir la educación adecuada (Rasmussen P 2001). En el SD el estado psicológico mejora en la relación familiar positiva mediada por el optimismo, lo que ha sido virtualmente ignorado en las investigaciones sobre el tema (Greenberg JS, 2004). En la relación de las variables fenotípicas con la sobrevivencia, en las características dismórficas no se realizaron estudios de sobrevivencia diferencial por ser ruidos del desarrollo sin repercusión. El retraso mental y la hipotonía no constituyeron un criterio de valor para evaluación de sobrevivencia debido a su presencia casi universal.

1.ª leucemia apareció en 4 niños (2,63 %) después de los dos años y fue la causa de muerte antes de los 5 años en dos pacientes de este estudio (50 % de sobrevivencia), la misma es reconocida como complicación frecuente. Se han reportado 7 casos de SD con leucemia antenatal y 10 en nacidos muertos o en el período neonatal inmediato (Alaez 2003).

Entre los niños que solo tenían un patrón dismórfico se produjeron 4 fallecidos antes de los 2 años (4/41=9,76%), de los cuales 3 fueron por bronconeumonía y 1 por un síndrome de muerte súbita. De estos niños fallecieron además dos con leucemia después de los dos años como hemos referido antes. En general fallecen 6/41=14,6 % y la sobrevivencia fue de 85,4% para niños que solo tenían un patrón dismórfico aislado al nacer.

3.1.3.6- Malformaciones congénitas en recién nacidos y fetos con SD según la sobrevivencia, las tablas 3 y 4 presentan las malformaciones en los SD nacidos vivos, según sean fallecidos antes de los dos años de edad, o sobrevivan esa edad.

Tabla 3. Hallazgos anatómo- patológicos de malformaciones congénitas en productos fallecidos hasta los dos años de edad. Villa Clara 1986-2000.

Condición al Nacer	Total	CC	At Duodenal	Atresia Esofágica	Atresia anorrectal	Edema Nucal	Patrón Dismórfico aislado
Fallecidos Hasta 2 años	44	36	2	1	2	0	4
%		81,8	4,5	2,27	4,5	-	9,1

Fuente: Registro Perinatal de Cromosopatías y Datos del Departamento de Anatomía Patológica.

Entre estos productos fallecidos antes de los 2 años, las cardiopatías aparecen en el 81,8 %, y las atresias intestinales en general en el 11,36 %.

Las cardiopatías y las atresias duodenales se ha planteado que son las más frecuentes en el Síndrome de Down ( Cassidy y Allanson 2001).

Las cardiopatías congénitas se reportan entre el 16 y el 62 % de todos los casos, las cifras en este análisis están por encima por tratarse de aquellos casos que precisamente fallecen. Existen reportes internacionales de sobrevivencia que se han realizado por separado para los casos con y sin cardiopatía, evidenciando el peso de las mismas en la mortalidad. Por su parte a las atresias intestinales se le han descrito en general en el 5 % de los casos, por lo que nuestros hallazgos

están por encima en este subgrupo donde estamos evaluando los que fallecen. Las cifras por sí solas son expresión de la repercusión de ambas malformaciones en la sobrevivencia, no obstante se presentan después otras evaluaciones.

La presencia de defectos del canal atrio ventricular, ha sido reportada como la malformación más frecuente y mientras que estudios en estadios posteriores no permiten encontrar determinadas peculiaridades en su origen, una evaluación realizada en productos entre las 5 y 10 semanas gestacionales, permitió encontrar peculiaridades de su origen en los SD, y que a las 7 semanas la septación ventricular en el corazón con defecto de canal es similar a las 5-6 semanas del desarrollo cardiaco normal ( Blom 2003).

Para los niños que alcanzan los dos años las principales características se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4. Malformaciones en productos vivos con más de dos años de edad.**

Malformations congenital	N	%
Cardiopatías congénitas	38	35,2
Criptorquidia	6	5,6
Malformaciones oculares	5	4,6
Talipes	4	3,7
Sindactilia manos o pies	4	3,7
Imperforación anal	3	2,8
Hipospadia	3	2,8
Hidronefrosis	2	1,85
Paladar hendido medial	1	0,93
Polidactilia bilateral manos	1	0,93
Luxación codo	1	0,93
Luxación cadera	1	0,93
Hemangioma	1	0,93
Fibrosis quística	1	0,93
Hidrocefalia	1	0,93
Subtotal con malformaciones	67(*)	62,04
Patrón dismórfico aislado	41	37,9
N	108	

Fuente: Registro Perinatal de Síndrome de Down

(\*) Son 72 malformaciones en 67 pacientes.

En los SD que vivieron dos años o más, la mayoría de los cuales sobrevivió como se verá más adelante, se presentaron 72 malformaciones en 67 niños, que

representan el 62,04 % de los que tienen esta sobrevivencia y el 37,9 % solamente tenía un patrón dismórfico. Entre los que presentaron malformaciones, la más frecuente fue la cardiopatía congénita (35,2 %) que continúa siendo la de mayor impacto, pero con frecuencia más baja que entre los que fallecen antes de los dos años, le siguió en frecuencia la criptorquidia.

- Malformaciones en los fetos con SD: En los productos evaluados en la etapa fetal las cardiopatías congénitas fueron 11/19 (57,95 %), en las muertes fetales fueron 2/5 (40 %), en fetos con DPC + 6/9 (66,6%) y en los fetos con US+ 3/5 (60 %). Hubo 2 fetos con atresias duodenales que fueron el 10,5 % (2/19). Aparecieron además fetos con páncreas anular (1/19) y pielocalectasia bilateral (2/19).

En general entre los 173 productos registrados con SD hubo un predominio de las CC (n= 85), con el 49,1 %, esta frecuencia es lo suficientemente elevada como para superar casi 10 veces a la segunda malformación en importancia, las atresias gastrointestinales (n=9) con el 5,2%, las que por orden decreciente de frecuencia fueron: duodenal, anorrectal y esofágica. Como puede observarse cuando se analiza la muestra de SD de este estudio en su conjunto, la frecuencia de cardiopatías queda en el rango de las estadísticas internacionales de 16 a 42 % al igual que las atresias intestinales, están en el rango del 5 % descrito para los individuos con SD (Cassidy 2001). Los porcentajes superiores encontrados para los nacidos vivos que fallecen antes de los 2

años y para los 19 fetos, son un criterio directo de su influencia negativa en la sobrevivencia, así como de que el mayor peso en las causas de muerte lo tienen las cardiopatías y las atresias intestinales.

A partir de los datos del Registro de Malformaciones de California, encontraron 45 defectos más comunes entre los SD, siendo los más significativos el canal atrioventricular, la atresia duodenal y el páncreas anular (Torfs 1998). En general las cardiopatías se presentan en el 40 % de los SD (Sandri 2004).

En la patogenia de las cardiopatías congénitas, se han invocado genes situados en la región distal de 21 q y también efectos de acciones estocásticas, relacionadas con el tiempo y lugar en que las células se dividen y la dirección de la migración. (Moreira 2000a)

Las cardiopatías congénitas son la malformación más frecuente en los 3 subgrupos considerados, pero la mortalidad es diferente como consecuencia del tipo de cardiopatía que prevalece en uno y otro grupos. Presentamos en la tabla 5 el tipo de cardiopatías congénitas en los SD según la sobrevivencia alcanzada en los grupos considerados.

**Tabla 5. Trisomía 21 y tipo de cardiopatía congénita según sobrevivencia. V. C. 1986-2000**

Tipo de Cardiopatía	Interrupciones	Muertes fetales	Fallecidos Antes 2 años.	Vivos después 2 años	Total	%
Canal AV completo	4	0	21	9*	34	40
CIV	3	1	3	14	21	24,7
CIA	1	1	1	6	9	10,6
CoA	1	0	0	0	1	0,1
DATVP	0	0	1	0	1	0,1
Tetralog.Fallot	0	0	2	1	3	3,53
C. compleja	0	0	5	0	5	5,88
Otras cardiop.	0	0	3	8**	11	11,8
<b>Total de cardiopatías</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>36</b>	<b>38</b>	<b>85</b>	<b>N</b>
<b>N</b>	<b>16</b>	<b>5</b>	<b>44</b>	<b>108</b>	<b>173</b>	

\* De ellos 4 incompletos \*\* Entre ellos 2 miocardiopatías.

Fuente: Registro Perinatal de Cromosopatías y Datos del Departamento de Anatomía Patológica.

Existe elevada frecuencia de los defectos del canal AV, que fueron el 40 % del total de las

cardiopatías en los productos con síndrome de Down. El segundo tipo de cardiopatía presentada son los defectos septales ventriculares, coincidiendo con algunos reportes de la literatura

(Paladini, 2000). Los defectos de canal, son más frecuentes entre los fallecidos antes de los dos

años (50 % del total que fallece en estas edades), y en las interrupciones (25 % de ellas) y fueron

el 45 % de las cardiopatías detectadas prenatalmente. Ello es un elemento a tener en cuenta con vistas a los protocolos de prevención que se recomienden.

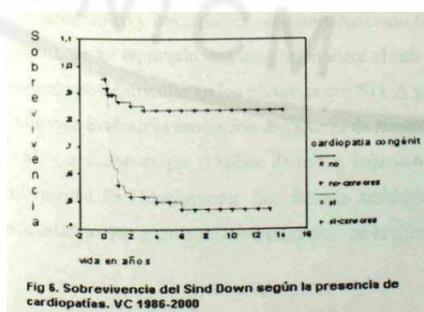


Fig 5. Sobrevivencia del Sínd Down según la presencia de cardiopatías. VC 1986-2000

En la evaluación de la sobrevivencia alcanzada, para la totalidad de los 157 productos con SD nacidos, como se muestra en el Anexo V, la sobrevivencia de los que tienen cardiopatía fue de 6,59 años y de los que no tienen cardiopatía es

de 11.86 años (84,8 /o), las diferencias son muy significativas (figura 6) Por su interés se evaluó además, el comportamiento de la supervivencia solo para los niños que viven más de 1 año, en esta situación los que tienen cardiopatía que son ya solo 38 pacientes, viven como media 11,43 años (10,16-12,71) y sobreviven el 86,84 % y en los que no tenían cardiopatía (65), tienen una vida media de 13.63(13,11-14,14) y sobreviven el 96,92 % de los casos. Las diferencias en la supervivencia fueron muy significativas ( $p=0,000$ ).

Un estudio de la mortalidad infantil en Cienfuegos encuentra que las cromosomopatías aisladas fueron el 3.1 % de las defunciones y asociadas con cardiopatías fueron el 12,2 % (Luján M, 2001). No se encontraron reportes del país que realicen un seguimiento longitudinal para evaluar la supervivencia del SD, como el que presentamos.

En un reporte japonés hasta los 10 años, sobreviven incluyendo los casos que tienen cardiopatías, el 74 %. En un estudio danés, el 80 % de todos hasta los 20 años En Irlanda, el 82% hasta los 10 años, con cardiopatía el 72% y los defectos completos del canal atrio ventricular el 58%.(Scriver, 2000). En Dinamarca la probabilidad de que niños sin cardiopatía alcancen los 6 años es de 88.0% y con cardiopatía 45.2% (Mikkelsen M, 1990). Estos resultados permiten evaluar como muy buena la supervivencia de nuestros pacientes porque hasta los 14 años sin cardiopatías sobreviven el 84, 8 y con cardiopatía el 49, 3 %. Los defectos de canal atrioventricular, son la causa de la elevada mortalidad en todos los estudios, lo que coincide con el nuestro (Fesslova 2002) (Perolo 2001) (Wessless, 2003). Se recomiendan estudios que evalúen la supervivencia diferencial para los niños operados con CC y los no operados.

#### 3.1.4 Caracterización de la prevalencia de Síndrome de Down y relación con la supervivencia.

##### 3.1.4.1 Variables epidemiológicas asociadas a riesgo y supervivencia.

La supervivencia según edad materna (Anexo V) evidenció una supervivencia de 9,83 años y 69,7 % para aquellos niños hijos de las mujeres de mayor edad, la supervivencia para mujeres de menos de 35 años fue de 68,5 % y la vida media de 9,6 años, las diferencias no son significativas ( $p=0.1029$ ).

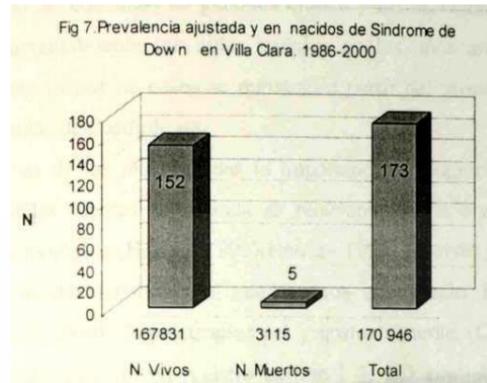
La supervivencia para los niños hijos de mujeres fumadoras fue de 56 % y la vida media de 8,06 años (AnexoV), con diferencias significativas respecto a los hijos de las que no fuman, los que sobreviven una mayor proporción y también por más tiempo.

Algunos parámetros epidemiológicos como el hábito de fumar, la edad materna, el nivel socioeconómico y otros parecen comportarse como factor de riesgo universal para la mortalidad infantil. Se ha reportado una asociación entre el hábito de fumar y la presencia de defectos del tabique interventricular en los pacientes con SD. A partir del registro de defectos congénitos de California evalúan la asociación de factores de riesgo con la presencia de defectos congénitos en el SD y encuentran que el hábito de fumar, ingestión de café, fiebre, se asoció a cardiopatías y enfermedad de Hirschsprung. Los factores ambientales modifican la presencia de anomalías asociadas, lo que guarda relación posterior con la supervivencia (Torfs CP, 1999)

En una cohorte hasta los 8 años en Italia la supervivencia fue menor en los niños con cardiopatías, peso inferior a 2500g, múltipara (mas de 3), edad materna de 35 ó más, no observaron diferencias para el sexo y la condición económica. (Mastroiacovo P, 1992).

### 3.1.4.2 Variables epidemiológicas de prevalencia y supervivencia.

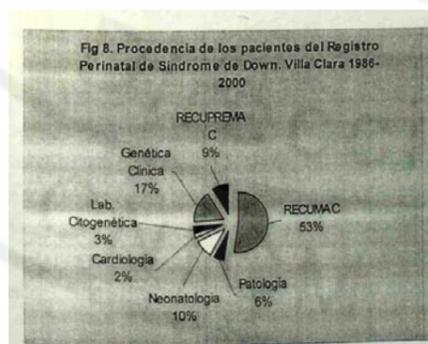
#### 3.1.4.2.1 Prevalencia al nacimiento de Síndrome de Down. Registro de SD en Villa Clara.



La figura 7 presenta los nacimientos totales y con Síndrome de Down, según condición al nacer. En total se registran 173 Síndrome de Down en 15 años. La prevalencia al nacimiento de SD fue de 0,92 por mil (1 en 1087)(157/170 946), siendo más alta cuando se consideran los nacidos muertos por separado (5/3115=1,61 por mil) que cuando se evalúan los nacidos vivos solamente (152/167 831=0,90 por mil).

Estos datos se reportaron para todas las edades y edades específicas (Herrera 2002 b) La prevalencia al nacimiento en Cuba, reportada por el RECUMAC para el período de 1985 a 1992, es de 0,78 por mil (Ferrero Oteiza ME. 1998). La cifra reportada para Cuba es más baja que la de Villa Clara. En el año 2002, la tasa reportada por el RECUMAC con una cobertura del 95,9 % del territorio nacional, en nacidos vivos es de 0,84 por mil (Recumac, 2002) y también está por debajo del 0.90 por mil obtenido en este estudio, aunque muy cercano. Como posibles explicaciones estarían subregistros en otras provincias, eficacia superior del diagnóstico prenatal o diferencias reales en la prevalencia.

Para ese periodo las cifras de prevalencia que se reportaban al ICBDMMS a nivel mundial oscilan entre 0,42 por mil en Japón y 1, 57 por mil en Suramérica (Clearinghouse, 2002).



Para el establecimiento de cifras de prevalencia confiables resultan de mucho interés, la realización de registros de la enfermedad que utilicen entradas por diversas especialidades y servicios. En la figura 8 aparecen las distintas vías de registro de SD utilizadas. En los servicios de

Anatomía Patológica, se sospechó el diagnóstico del 6 por ciento de los casos (nacidos muertos y los que tuvieron una muerte neonatal precoz), lo cual contribuyó a establecer un registro más confiable, útil para la estimación de la prevalencia, la tasa de mutación genómica como para el manejo de riesgos en el asesoramiento genético.

De los 152 nacidos vivos fueron registrados por el RECUMAC, 91(53 %), y otras fuentes fueron las consultas de genética clínica y los servicios de Neonatología, de donde proceden fundamentalmente los niños nacidos en los años antes de comenzar el RECUMAC. Un número menor de casos se registran a partir del propio laboratorio de Citogenética y de las consultas de Cardiología.

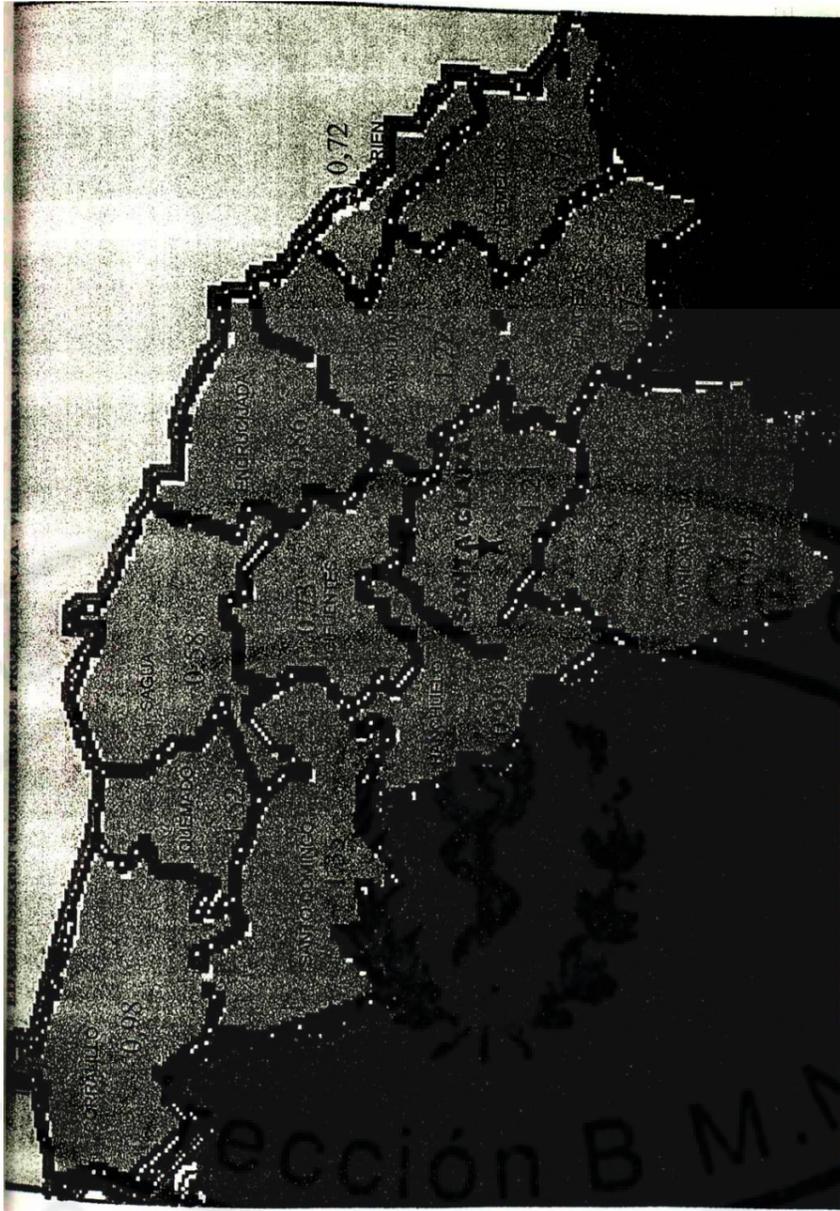
Además de las mencionadas la importancia de lograr un registro de SD al que contribuyan diferentes fuentes de entrada se relaciona con la evaluación de programas y la vigilancia epidemiológica (Herrera 1992)(Herrera 1993). A nivel internacional se han publicado registros con las características del que estamos informando. En Edimburgo a partir de laboratorios registran casos diagnosticados pre y postnatalmente. (Collins V, 2003). (Carothers AD, 1999). La realización de un registro perinatal de SD confiable usando diversas fuentes de entrada constituye un aporte del trabajo.

#### 3.1.4.2.2 Prevalencia ajustada de Síndrome de Down.

La prevalencia ajustada, al considerar también los casos interrumpidos fue de 1,012 por mil (173/170 946). Los 16 casos incluidos como registro prenatal, son 11 por diagnóstico prenatal citogenético (10 por AEM y una por AFP baja). Las 5 restantes fueron por diagnóstico ultrasonográfico positivo (uno en AEM). En general 11 fueron en madres de edad avanzada (68,7 %). Los datos de Cuba, muestran una prevalencia cuando se incluyen nacidos registrados por el RECUMAC y fetos interrumpidos de 0,98 por mil (Ferrero 1998) 1,14 por mil (Heredero 1998)(Alonso 2000). En el año 2002, nosotros calculamos que a partir de los datos ofrecidos por el RECUMAC que la prevalencia ajustada debía ser de 1,04 por mil, muy similar a la de Villa Clara (Recumac, 2002).

#### 3.1.4.2.3 Prevalencia ajustada de Síndrome de Down en Villa Clara según variables espaciales (municipios) y relación con la sobrevivencia

La prevalencia ajustada global de SD para los municipios (figura 9 y Anexo VII) muestra que por encima de la provincia (1,012 por mil), aparecen los municipios de Quemado, Santo Domingo, Camajuani y Santa Clara. La prevalencia ajustada para las gestantes de menos de 35 años (figura 9 a), muestra que las más elevadas coinciden con los municipios de prevalencia más elevada para todas las edades, además de Corralillo, que también tiene una prevalencia elevada para mujeres jóvenes y geográficamente se ubica cercano a los municipios de Quemado de Guíñes y Santo Domingo. En el anexo VII se muestra que comparadas con el parámetro en la población (0,79 por mil), las diferencias no son significativas, la de mayor interés es Santo Domingo. En el anexo aparece la prevalencia, para las edades maternas por encima de 35 años.



Centro Nacional de Ciencias Médicas  
Sección B.M.N.  
CNICM INFOMED

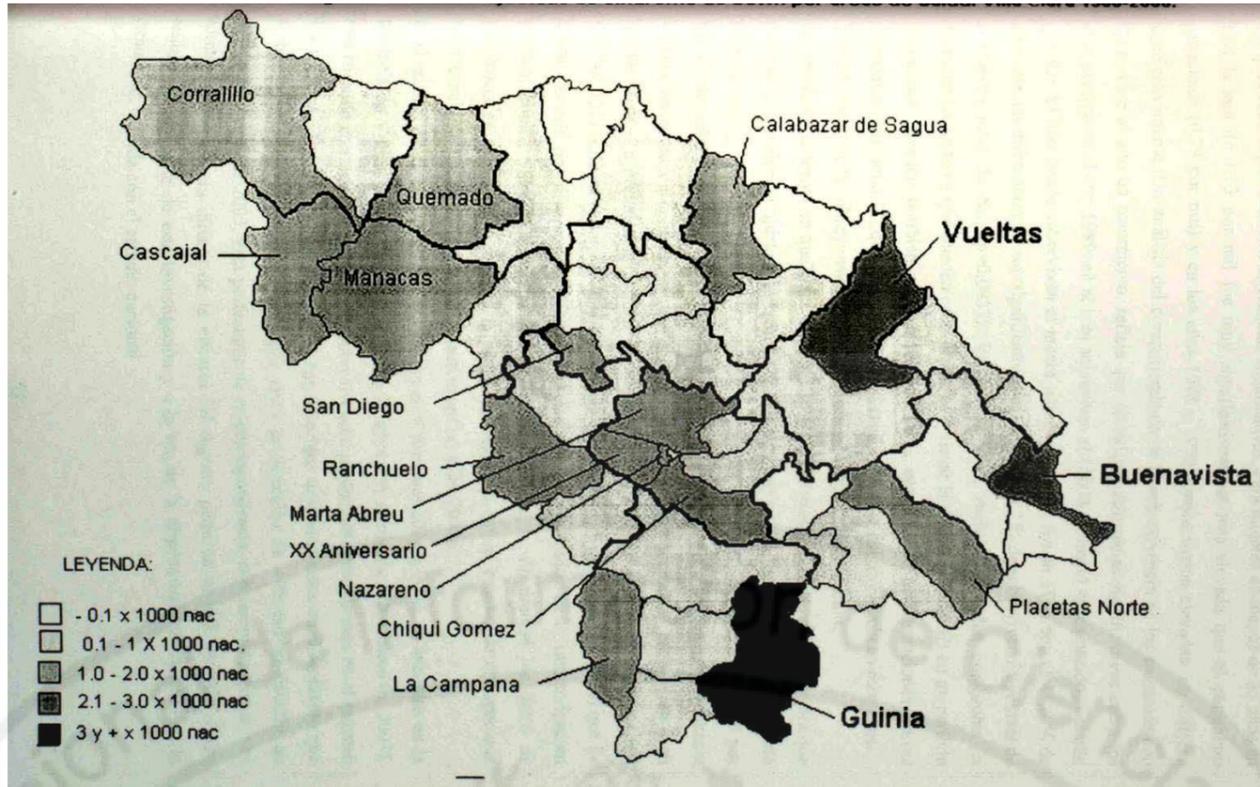


Se evaluó la relación de la prevalencia ajustada por municipios con la proporción de supervivencia en los mismos (Anexo VII), encontrando que la supervivencia más elevada fue la de los pacientes procedentes de Santa Clara, que sobreviven el 82 % y tiene una vida media de 11,49 años, lo cual fue significativamente diferente a la totalidad de los casos ( $p=0,05$ ), en Corralillo la vida media fue de 10,88 años. Los SD de Camajuani tuvieron una supervivencia ligeramente superior a la totalidad de los casos, pero no difiere significativamente de la general. Todos los demás municipios tuvieron una supervivencia de sus pacientes por debajo de los 9,65 años establecidos para la totalidad de los casos. Los que menos sobrevivieron fueron los pacientes de Sagua (4,41 años) y también fueron bajas las supervivencias de los SD procedentes de Santo Domingo, Caibarién y Ranchuelo, todos por debajo de los 7 años. En el caso de Santo Domingo coincide una prevalencia elevada y una supervivencia muy baja (5,61 años), lo que también ocurre en Quemado, pero en este caso la vida media es de 7,43 años. Los otros dos municipios con prevalencia elevada (Santa Clara y Camajuani) tienen sin embargo la mejor supervivencia y ello eleva la supervivencia de los SD de la provincia. La supervivencia es una variable sujeta a muchas influencias, como se ha analizado en los epígrafes anteriores, pero se ha planteado que factores epidemiológicos y ambientales pudieran estar en relación con la aparición de las cardiopatías congénitas y otras malformaciones congénitas en los pacientes con SD y por tanto estar en la base de una mortalidad más elevada para estos casos, de ahí que los análisis que evalúan la supervivencia diferencial en las unidades espaciales, tenga un notable interés. La posibilidad de que algunos signos del SD aparezcan como una manifestación de una entidad multifactorial podría explicar los hallazgos diferenciales en la supervivencia y la prevalencia, de cualquier manera los mismos han sido reportados.

En la cohorte de Italia, la supervivencia fue menor en los niños nacidos en el sur. Varias hipótesis fueron consideradas para interpretar la asociación no esperada con el lugar de nacimiento, entre ellas la calidad de la atención médica. (Mastroiacovo P, 1992)

#### 3.1.4.2.3.1 Prevalencia ajustada de Síndrome de Down por áreas de salud.

La prevalencia ajustada para las 42 áreas de salud (figura 10), muestra que las cifras de prevalencia ajustada global, más elevadas (mayor de 3 por mil) se correspondieron al área de salud de Guina de Miranda. Resulta interesante que el municipio de Manicaragua, donde se encuentra enclavado, no resultó con tasas de las más elevadas. En segundo orden se ubican las áreas con prevalencia entre 2,1 y 3 por mil, donde se encuentran las áreas de Vueltas, dentro de Camajuani, municipio que sí presenta tasas por encima de la provincia y el área de salud de Buenavista en Remedios, tampoco un municipio con tasa general elevada. En tercer escalón consideramos las tasas entre 1 y 2 por mil, donde se ubicaron 13 áreas de salud, todas éstas señaladas en el mapa, que son las que presentan tasas por encima de 1 por mil (en total 16). Hubo 20 áreas de salud con prevalencia ajustada entre 0,1 y 1 por mil, y 6 áreas donde la prevalencia ajustada fue menor de 0,1 por mil.



3.1.4.2.4 Prevalencia ajustada de SD para variables temporales (años de nacimiento) y relación con la supervivencia.

En el Anexo VIII aparece la prevalencia ajustada para los 15 años y la supervivencia alcanzada por los niños nacidos en cada año. Se observa un aumento del número de casos en los años 1991 y 1999, con prevalencia de 1,64 y 1,63 por mil nacidos respectivamente sobre 1.01 para todo el período, con diferencias significativas. Para mujeres de menos de 35 años en 1991 la tasa de 1.53 por mil fue muy significativamente más elevada que el parámetro poblacional (0,79 por mil) y en los años 1998 y 1999 aunque fueron elevadas, no difieren significativamente. Un análisis del comportamiento de la supervivencia de los pacientes con SD en base al año de nacimiento, refleja que no existen diferencias significativas entre los años, excepto en el año 1989, en el cual sobreviven el 100 % de los 11 niños nacidos ese año ( $p=0,03$ ). El año donde sobreviven el menor número de casos fue en 1996 con el 41,6 % de supervivencia, las diferencias no son significativas, respecto al 68,7 % de supervivencia general de la muestra total de SD ( $p=0,0937$ ). En general estos análisis pretenden comprobar si determinados factores que pueden estar presentes y elevar la prevalencia de SD en un período determinado, pueden también ser responsables de la aparición de malformaciones graves asociadas a la trisomía 21, que explicarían una disminución de la supervivencia en esos años.

3.1.4.2.5 Efecto de la supervivencia del SD sobre la prevalencia en población.

Un análisis de la forma en que estas variables se han relacionado en la provincia muestra que mientras la prevalencia ajustada al término fue de 1,01 por mil, la prevalencia al nacimiento (nacidos vivos y muertos) fue de 0,92 por mil, la prevalencia en nacidos vivos es de 0,90 por mil. Es de señalar que los casos de interrupciones, que están incluidos en la prevalencia ajustada, no se puede conocer, si iban a formar parte de la prevalencia al nacimiento o en nacidos vivos. La prevalencia al final de la edad pediátrica (14 años) es de 0,67 por mil (108/162 151). Ello es reflejo de la supervivencia alcanzada (aproximadamente 70 %) que ha estado afectada por diversos parámetros, los que han sido evaluados en la caracterización genética, clínica y epidemiológica en los epígrafes anteriores. Finalmente los datos de prevalencia en población total para la provincia, obtenidos con el estudio de discapacidad recién concluido fue de 0,46 por mil (Colectivo por La Vida, 2003).

En el estudio de discapacidad llevado a cabo en Cuba entre 2001 y 2003, se encontró en la provincia de Villa Clara en las edades de 0 a 14 años 106 niños con SD (Colectivo, 2003). Esto coincide con nuestro registro y la supervivencia, porque nosotros tenemos en el registro 152 niños nacidos vivos, de los cuales 44 han fallecido, quedando vivos en el momento que se hizo el estudio un total de 108. Por tanto la detección de 106 por el estudio de discapacidades en el 2003, está perfectamente en correspondencia, con nuestro registro y es además una evidencia directa de la eficacia del registro perinatal de SD en Villa Clara realizado como parte de esta investigación y a la vez de la dispensarización del SD en la comunidad, lograda con el estudio nacional

La prevalencia en población de SD, es el resultado de dos factores: 1 -la prevalencia al nacimiento y 2-la sobrevivencia alcanzada por los enfermos. En el Anexo VII, se puede apreciar que hay cinco municipios con una prevalencia en población superior a la de la provincia. Para estos municipios los factores antes mencionados tienen el siguiente comportamiento, en Santa Clara hay alta prevalencia al nacimiento y muy elevada sobrevivencia. Quemado de Guínes debe explicarse por la alta prevalencia al nacimiento, Camajuani por alta prevalencia al nacimiento y buena sobrevivencia. Corralillo por muy buena sobrevivencia, y Santo Domingo por elevada prevalencia al nacimiento ya que la I sobrevivencia es de las más bajas, así en este municipio nacen muchos niños afectados y tienden a fallecer más, por lo que tiene el mayor interés epidemiológico.

3.2- Variables genéticas y ambientales asociadas a la no disyunción del cromosoma 21.

3.2.1- Conglomerados espaciales, temporales y espacio temporales de Síndrome de Down.

En el epígrafe anterior se encontró la existencia de diferencias en las prevalencias de SD al nacimiento y en población entre los diferentes municipios de la provincia, la existencia real de conglomerados de SD se evaluó mediante análisis del espacio y el tiempo.

- Análisis puramente espacial:

Fueron detectados 4 clusters en las siguientes áreas: Guinia (RR= 3,66; Observado=4, I Esperado=1,1), Vueltas (RR= 2,51; Observado=9, Esperado=3,9), Chiqui Gómez (RR=1,58; Observado=16, Esperado=10,2) y un gran conglomerado espacial que involucró las áreas de [Cascajal y Manacas. así como parte del área de Corralillo (RR =1.94; Observados =13; [Esperados =6,7).

Los clusters resultaron significativos en su detección directa, pero no lo resultaron al emplear el método de simulación de Monte Carlo, por lo que no se descarta su carácter espúreo.

En el mapa anexo puede apreciarse la localización de los cluster y su extensión.(Figura 11).

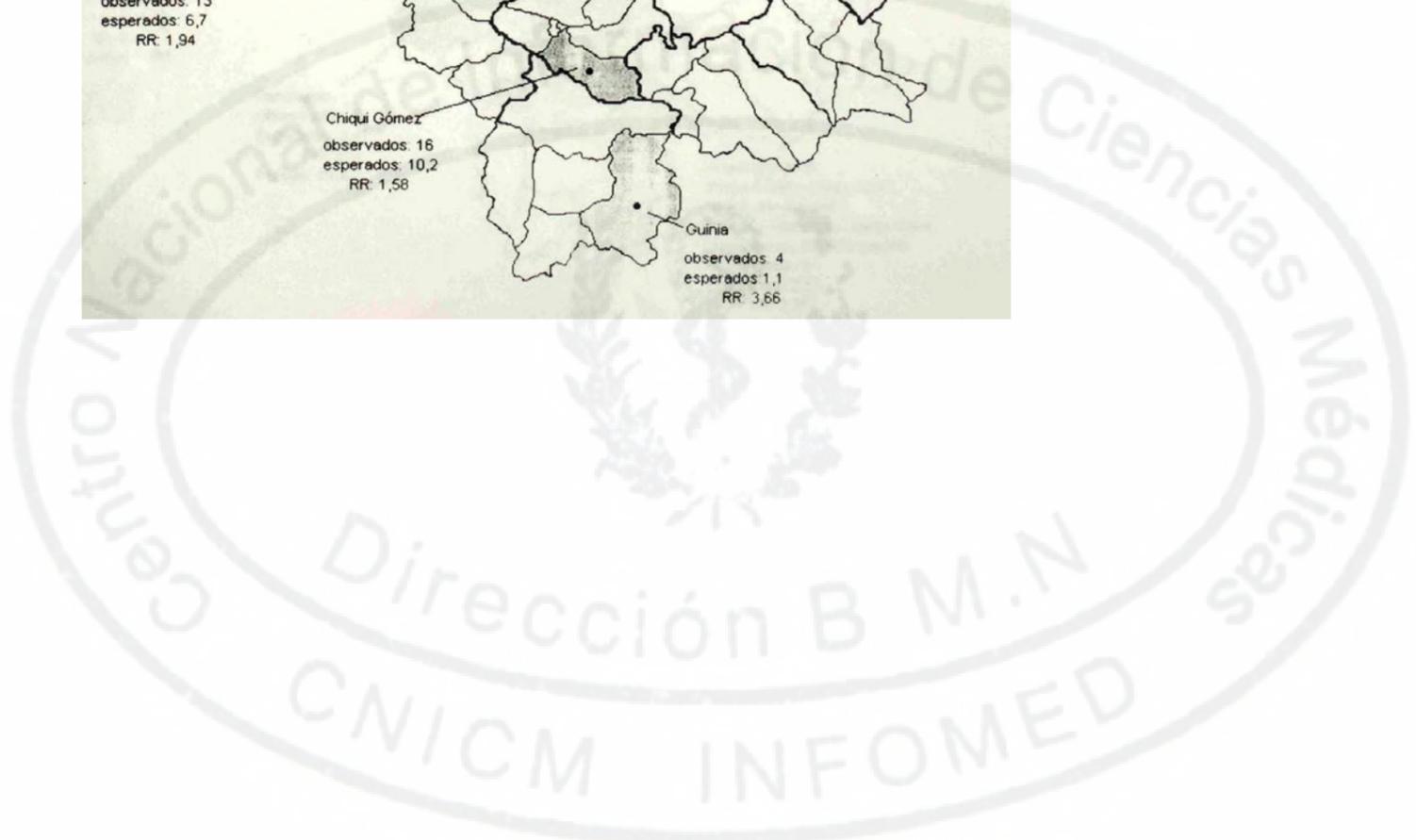
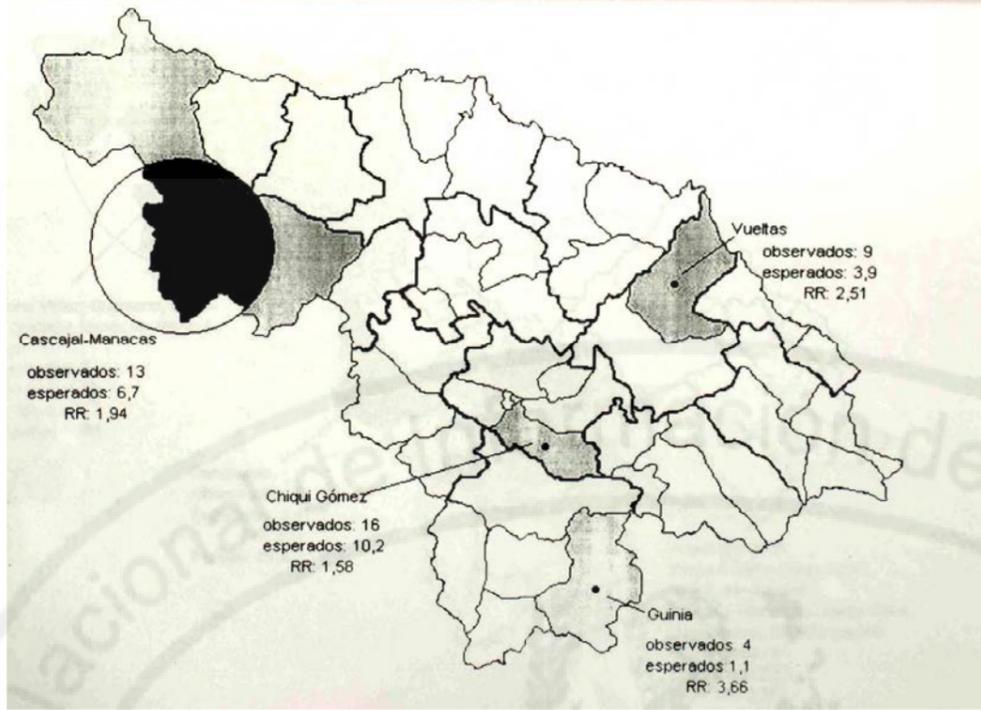
-Análisis puramente temporal:

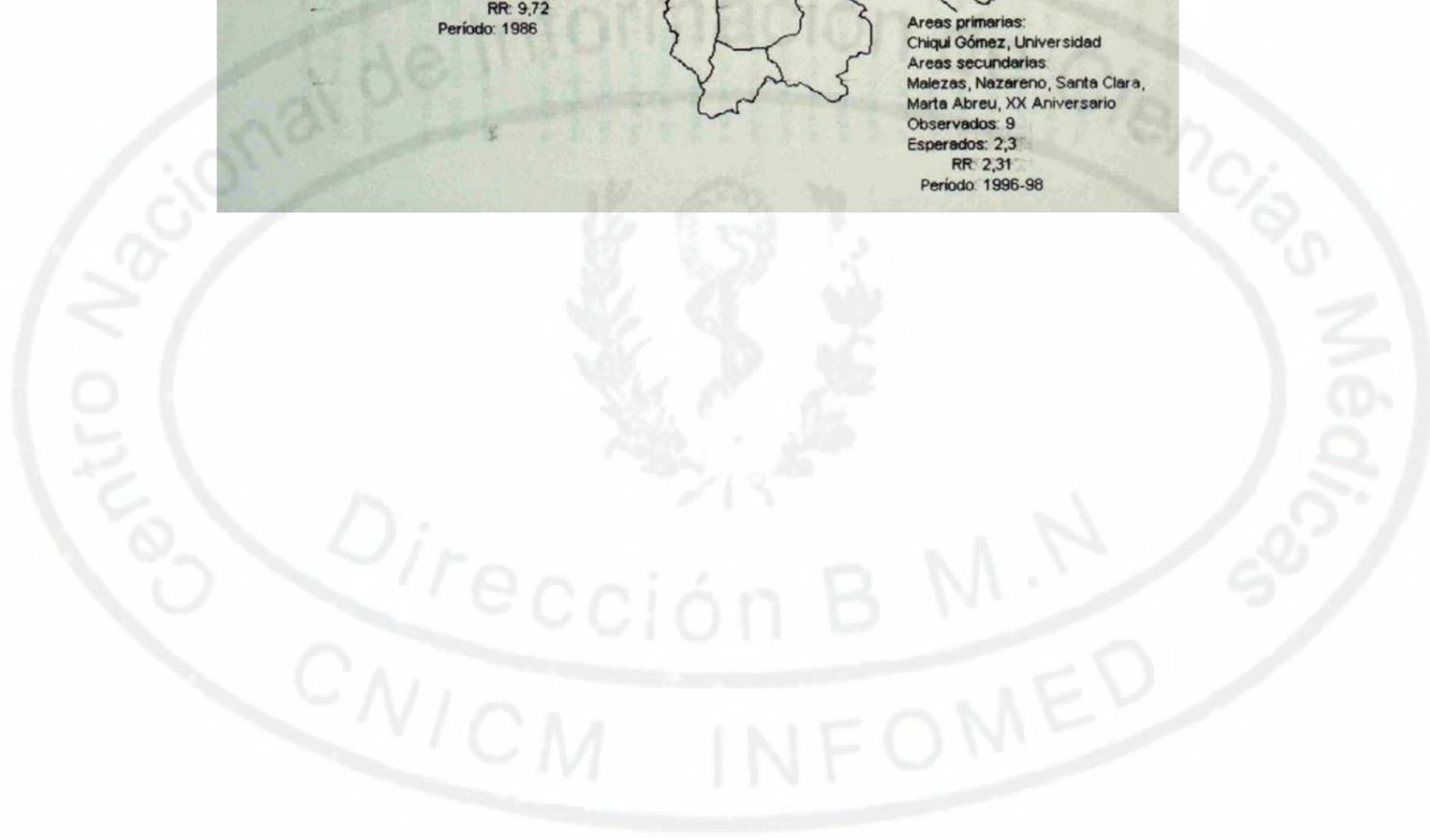
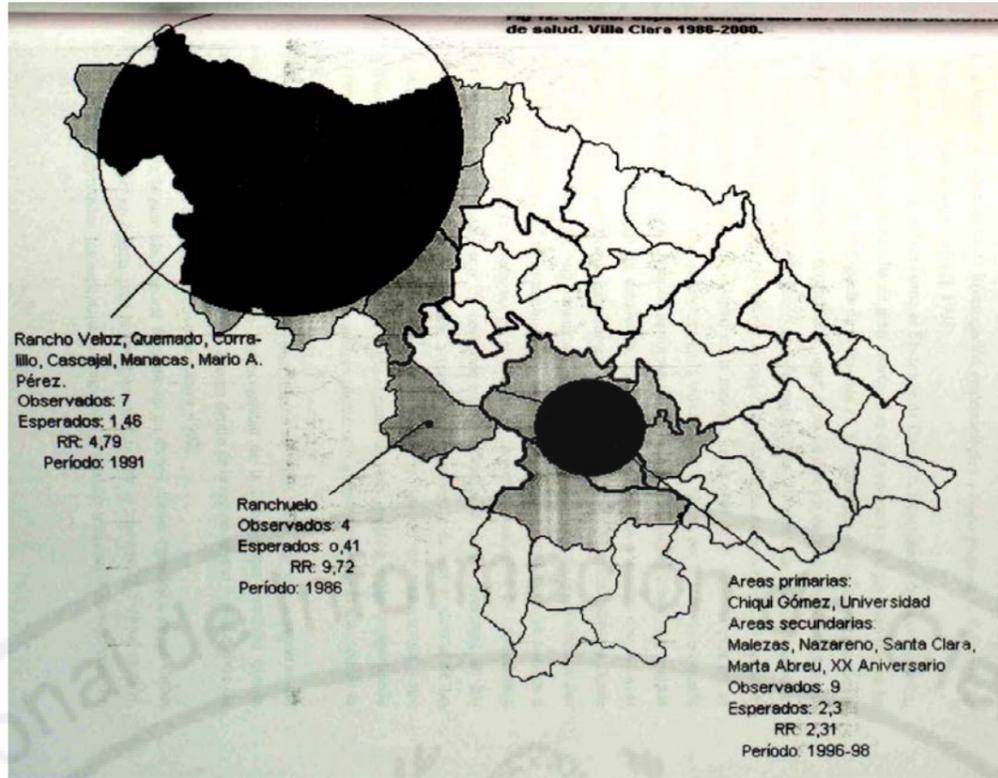
El año 1991 arrojó un conglomerado significativo y descriptivamente se corrobora la aparición aglomerada de casos en ese año.

-Análisis espacio temporal.

El mismo permite encontrar si existe coincidencia significativa en tiempo y espacio del fenómeno bajo estudio, arrojó un conglomerado centrado en Ranchuelo en el año 1986(RR— 9.72: Observado= 4 . Esperado=0.41), un gran conglomerado que involucró las áreas de Rancho Veloz, Quemado, Corralillo, Manacas, Cascajal y Mario A Perez y que se concentra en el año 1991(RR= 4.79; Observado=7, Esperado=1,44) y un tercer conglomerado en las áreas Chiqui Gómez, Universidad y con afectación parcial de Malezas. Nazareno. Santa Clara, Marta Abreu, XX Aniversario y Mataguá este último concentrado en el período 1996-98 (RR=2,12; Observado= 17, Esperado=8) Se muestra el mapa de la provincia con la localización de los cluster espacio temporales (Figura 12).

Fig 11. Cluster espaciales de Síndrome de Down por áreas de salud. Villa Clara 1986-2000.





Debemos decir en este momento que las técnicas de detección de clusters pueden tener una aplicación como confirmadoras de hipótesis en el caso de que se utilicen bajo el criterio de asociación de eventos a una fuente causal putativa, en el caso de que estas técnicas se usen bajo el criterio de riesgo constante en la población susceptible, ellas más bien sirven como generadoras de hipótesis, ya que logran llamar la atención sobre regiones o etapas que después deben ser debidamente explicadas por el investigador, o quedar como un signo de interrogación con respecto a los elementos causales del desorden. A pesar de que muchas veces la detección de conglomerados no consigue dar una explicación terminal al fenómeno bajo estudio, es indiscutible que su auge acelerado en el estado del arte del análisis espacial les da un lugar muy especial en la investigación epidemiológica y como parte de la vigilancia de los fenómenos de salud. (Casas G, 1998).

Para una enfermedad genética como el Síndrome de Down, la localización de estos espacios, unidos o no en el tiempo resulta de gran interés, si se tiene en cuenta, lo que hasta hoy se ha logrado conocer de la etiopatogenia de la trisomía 21. El mecanismo de producción basado en el evento biológico en que la misma tiene lugar; la no disyunción de los cromosomas durante la meiosis, no ha podido ser explicado en todos sus detalles. Por otro lado existen diferencias básicas en este proceso en el hombre y la mujer, que determina esencialmente, el hecho de que de las dos divisiones que ocurren en la meiosis, en el caso de la mujer la primera se produzca tan tempranamente, que ocurre en la vida fetal de la mujer, por lo tanto la búsqueda de eventos asociados a esta división de formación de las células sexuales queda muy alejada en el tiempo. El problema de estudio se refuerza, porque estudios recientes con técnicas moleculares han demostrado que precisamente, la mayoría de los casos de Síndrome de Down ocurren por errores en la meiosis femenina y precisamente en la primera de las divisiones. Por ello, las características del macroambiente de determinadas zonas geográficas; que tienden a mantenerse relativamente constantes en el tiempo, y la posible asociación de antecedentes genéticos o hábitos sociales o de comportamiento asociados a riesgo, presentes en los individuos y que tienden a perpetuarse a través de los valores y de una tendencia de las poblaciones a mantenerse relativamente unidas y a la realización de matrimonios entre individuos, que sin estar emparentados desde el punto de vista genético, están compartiendo un pool génico o un genofondo relativamente común; son importantes en la evaluación de la patogenia de la trisomía 21.

La anterior consideración pudiera tener justificación en Villa Clara, en base a reportes del Centro de Estudios Demográficos de la Universidad de la Habana, que encontró que la provincia era la de menor saldo migratorio interno dentro de la región central y estaba entre las tres de menor saldo en el país (Colectivo de autores, 1992).

Las influencias de la actividad laboral fundamental en dichos cluster espaciales, es sin dudas otro elemento a tener en cuenta, para la situación específica de la trisomía 21 y en tal sentido, pudieran ser interpretadas las asociaciones temporales y espacio temporales encontradas. En

cuanto a la actividad económica fundamental en los conglomerados donde se encontraron cluster de SD, en el que abarca la zona de Cascajal Manacas es eminentemente agrícola, se encuentra un complejo de investigaciones agrícolas, posee una fábrica de cervezas (área de Manacas). El área de Vueltas, es eminentemente agrícola y predominan el cultivo del tabaco y la caña. El área de Guinia es una zona también rural con predominio de la actividad agrícola. El área de Chiqui Gómez, aunque está dentro de la ciudad de Santa Clara, posee una extensa zona limítrofe con los poblados rurales de Falcón (Placetas) y Matagúa (Manicaragua), así como con el área de salud de Universidad en la propia ciudad de Santa Clara, que posee áreas semiurbanas.

Entre los factores con posible influencia del espacio están las enfermedades tiroideas maternas y los autoanticuerpos, relacionadas con las concentraciones de yodo en las aguas de consumo humano (Scriber, 2000)(Torfs 1999), la exposición a radiaciones como el accidente nuclear de Chernobyl. donde se reportó un incremento en Francia, que no pudo ser confirmado en otros 4 países de Europa (Stoll 1998), incrementos en áreas urbanizadas de Dinamarca, asociación a ondas de radar en varios estudios, utilización de pesticidas (Smith 2004) o elevada frecuencia en regiones con coeficiente de inbreeding elevado.

En variables temporales, se han estudiado las estaciones en la aparición de casos, lo que se analiza con la búsqueda de cluster temporales, relacionándolo con el momento de la concepción y la aparición repetitiva en determinados meses en años diferentes, el mecanismo de no disyunción se produce alrededor de la gametogénesis y se ha planteado que puede ser afectada por cambios de temperatura, con posible afectación con los cambios hormonales previos a la ovulación, en particular la hiperprolactinemia transitoria previa a la ovulación, sobre todo cuando esta se retrasa, lo que ha sido negado por otros (Stowilky, 1997). En el registro húngaro de malformaciones no encontraron cluster de SD para los meses y las estaciones (Czeizel 1988).

La búsqueda de cluster espacio temporales para el SD, reporta diversos resultados. En dos estudios; uno efectuado en Inglaterra y Gales a nivel de distritos de salud (Morris, 1998) y otro en Irlanda a nivel de instituciones especiales de educación (Dean 2000), no pudieron dar explicación a los cluster encontrados planteando como alternativa el azar.

En definitiva la aparición de estos conglomerados permitiría abrir preguntas del tipo de si esos cluster tiene algunas similitudes como puede ser si son mayoritariamente rurales, mayoritariamente agrícolas y dejar abiertos análisis relativos al efecto de determinados agentes ambientales o pueden hacerse preguntas relacionadas con si la similitud compartida puede estar en relación con que son comunidades mayoritariamente pequeñas, que puedan compartir determinadas características genéticas comunes y dejar entonces abiertos los análisis a factores de riesgo genéticos. Como se señala antes, la posibilidad de su carácter fortuito no puede ser completamente descartado.

3.2.2 Estudios univariados de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna.

La existencia de conglomerados de Síndrome de Down en la provincia dejó abierta la necesidad de evaluar factores de riesgo genéticos y ambientales que pudieran estar en la cadena causal.

#### 3.2.2.1 Factores de riesgo por edad de los padres.

Comportamiento de la edad materna avanzada como factor de riesgo de trisomía 21.

La edad materna media fue de 28,56 +/- 6,73 (CV=23,6) años en los productos con SD nacidos (N= 157), es muy significativamente más elevada que la de los controles (25,18 +/- 5,10, CV=20,3)(p=0,000). La edad materna en el caso de los fetos resultantes de interrupciones por diagnóstico prenatal, está influida por criterios de selección del programa, y por ello es la edad materna más alta de todos los grupos (34,94 +/-8,05, CV=23,04).

La edad materna elevada en las madres de SD ha sido reportada en la literatura (Schinzel 2001) (Emery 2002) (Thompson 2001) y de forma general se considera que es la única variable biológica asociada de forma consistente a la no disyunción del cromosoma 21 (Petersen 2000)

En la tabla 6 se presenta el resultado del análisis del riesgo en el estudio caso control. El riesgo asociado a la edad avanzada es elevado (OR= 9,49), indicando nueve veces más riesgo como se ha reportado (Kline 2000)(Freeman 2000)(Dorland 1998).

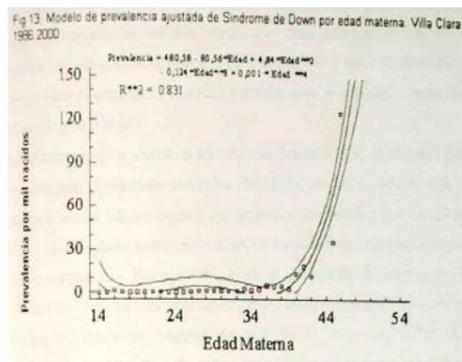
La consistencia de la asociación es fuerte, pero las causas permanecen contradictorias, invocándose diferentes hipótesis, que tratan de explicar el modo de intervención de la edad sobre la meiosis femenina, pero el mecanismo permanece desconocido (Hassold, 2000).

##### 3.2.2.1.1 La prevalencia ajustada al término de Síndrome de Down según la edad. Riesgo de SD por edad materna simple en Villa Clara.

Otra forma de mostrar el efecto de la edad materna al parto es a través de la prevalencia según edad, incluyendo también las interrupciones de la gestación, con el objetivo de evaluar la influencia de la edad materna en la presentación de todos los casos con SD incluidos en el Registro perinatal (figura 13). Para el comportamiento teórico predictivo se obtuvo un polinomio de regresión para el ajuste de las predicciones de SD según edad materna, cuya forma general aparece en la propia figura, el cual tiene un valor de R elevado y una media absoluta del error de 0.0000. Se observa el sentido ascendente de la prevalencia, con el avance de la edad materna, como ha sido reportado.

Eos resultados muestran, que el grupo de edad materna con la tasa más elevada fue el de 45-49 años, con tasa de 41,7 por mil, seguido del grupo de 40-44 con 13,4 por mil, (Anexo IX.) La edad simple con una tasa más elevada fue 46 años con tasa de 125 por mil (Herrera 1991 a)

El comportamiento de la prevalencia ajustada según edad materna, muestra en este modelo, las primeras evidencias, para un problema nosológico, planteado por primera vez en 1982 y que es



campo de intensos debates en la actualidad. El comportamiento de la prevalencia en las edades maternas hasta

aproximadamente los 30 años, muestra una lenta progresión. A partir de esta edad se produce un cambio brusco en el comportamiento y aparece un incremento exponencial. Esta puede ser la pregunta esencial ¿se trata de que los mecanismos que producen la no disyunción antes y después de

esas edades son diferentes? O se trata de que en el segundo grupo se da un fenómeno acumulativo donde coexisten un mecanismo constante y un mecanismo exponencial dependiente de edad materna? (Scriver. 2000). La interrogante es si las causas que las desencadenan y los mecanismos de la ND en estos dos grupos son iguales o diferentes, planteando dos grupos etiológicos, uno dependiente de la edad materna avanzada y/o de mecanismos asociados y otro independiente de la misma, que tendría otros mecanismos y causas como explicación o bien los mecanismos son iguales en ambos grupos (Hassold 2000) (Petersen 2000).

En el reporte de Londres evalúa la asociación de la edad materna y el riesgo de SD a partir de los reportes publicados en MEDLINE desde 1987, los datos son muy similares para las series que publican los riesgos por encima de 35 años, razonablemente similares para series entre 35 y 45 años, muy diferentes para mujeres de más de 45 años. Concluyen que en la práctica las pequeñas diferencias encontradas no afectarían la realización y utilización de los mismos en los screening prenatales y la necesidad de clarificar los datos para más de 45 años (Morris 2003). En el mayor estudio de prevalencia efectuado se encuentra que después de los 45 años el riesgo no sigue aumentando y se produce una declinación, plantean que la curva de prevalencia es sigmoide para todas las edades y proponen un nuevo modelo de regresión logística (Morris 2002).

A partir del registro colaborativo español de malformaciones, observan una disminución de la prevalencia y acumulación entre 31 y 34 años. (Centeno Malfaz 2001).

#### 3.2.2.1.2. La edad paterna como factor de riesgo de trisomía 21.

En la tabla 6, se presentan los tres análisis de la edad del padre mayor de 45 años. Para la muestra sin estratificar y comparándola con los 173 controles se encuentran diferencias

significativas que muestran mayor riesgo de hijos trisómicos cuando los padres tiene edades avanzadas (OR= 3.08; IC= 1,32-7.37). El otro es el resultado de analizar la avanzada edad paterna respecto a los 217 controles y estratificando por edad materna no hay asociación en el análisis conjunto de los dos estratos, ni para ninguno de los dos estratos por separado; y el tercero se estratifica la muestra de los 168 SD y los 173 controles y se encuentra que no hay riesgo para el conjunto de los dos estratos, pero existe riesgo para el estrato de madres de más de 35 años (p=0.03446).

Al interpretar los datos anteriores tendríamos los siguientes hechos; como en el análisis estratificado empleando controles (N= 173), no había madres con más de 35 años, sus esposos también tenían edades bajas y por tanto al comparar los esposos de las mujeres del estrato mayor de 35. que también tenían más edad, se van a diferenciar significativamente de los esposos de las mujeres controles. Por el contrario en el análisis de la muestra de 217 mujeres controles, donde existen 44 controles de mas de 35 años, cuando los análisis se estratifican por edad, los padres de los SD hijos de mujeres de mas de 35 años que deben tener una elevada edad son comparados con padres de niños sanos hijos de mujeres de edad avanzada y no se presentan diferencias entre los padres de los SD y los padres de los controles. De este modo en este estudio, se pudo poner en evidencia, que en esta muestra, la AEP no actuó como un factor de riesgo independiente para la trisomía 21, evidenciándose la utilidad de la estratificación de la edad materna, así la significación alcanzada en la muestra general sin estratificar, con controles (N=1 73), demuestra que la significación de la edad paterna observada era dependiente de la edad materna avanzada.

La edad paterna, como factor de riesgo de aneuploidía para el cromosoma 21 es muy discutida. Numerosos reportes han encontrado la asociación y se han realizado estudios pareándola con edad materna para evitar el efecto distractor de la misma. Otros no encuentran incremento de trisomias 21 con el aumento de la edad paterna, cuando está desligada de la edad materna (de Michelena 1993).

3.2.2.2- Factores de riesgo por antecedentes genéticos en la no disyunción del cromosoma 21 para estratos de edad materna.

3.2.2.2.1 Antecedentes genéticos y ND. Riesgo de recurrencia.

La tabla 7 presenta los antecedentes genéticos en la muestra. En el análisis conjunto de los dos estratos resultaron significativamente asociados a la trisomía 21, los antecedentes de aberraciones cromosómicas (OR=5,87), de malformaciones congénitas (OR= 3,04), retraso mental (OR=8.75) y el antecedente de muertes fetales (p=0,0224). Todos los mencionados resultaron también asociados significativamente al Síndrome de Down entre las madres de menos de 35 años. En mujeres de más de 35 años, resultaron significativamente asociados, los antecedentes de malformaciones congénitas y de retraso mental - Descripción de los antecedentes de cromosomopatía.

## FACTORIAS DE RIESGO POR EDAD DE LOS PADRES

TABLA 6 Edad avanzada de los padres y no disyunción del cromosoma 21. Villa Clara 1986-2000

Padre mayor 45	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado conjunto				
	OR	LC	X <sup>2</sup>	p	OR	LC	X <sup>2</sup>	p	OR	OR	LC	X <sup>2</sup>	p
Controles: 217	1.00	0,20-4,88	0,00	0,71947	0,54	0,15-1,84	1,21	0,40700	0,70	0,68	0,26-1,75	0,43	0,51293
Controles: 173	1.00	0,20-4,88	0,00	0,71947	-	-	6,37	0,03446 *	2,59	2,55	0,73-10,14	1,86	0,17256
AEP (sin estratificar)	Down: 168		Controles: 173		OR= 3,08 (1,32 - 7,37)		X= 8,33	p= 0,00391 **					
AEM (sin estratificar)	Down: 168		Controles: 173		OR= 9,49 (3,73-25,61)		X=33,66	p=0,00000 **					

Fuente : Registro Perinatal de Síndrome de Down

AEM: Avanzada edad materna

AEP: Avanzada edad paterna

Controles: 217 y 173 (Ver explicación en el texto)

## FACTORES DE RIESGO GENETICOS

TABLA 7. Antecedentes Genéticos y no disyunción del cromosoma 21 Villa Clara 1986-2000.

Antecedente	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado conjunto				
	OR	LC	X <sup>2</sup>	p	OR	LC	X <sup>2</sup>	p	OR	OR	LC	X <sup>2</sup>	p
AC	8,47	1,05-183,3	5,62	0,0417 *	3,22	0,28-83,98	1,08	0,5923	5,85	5,87	1,28-38,93	5,15	0,0233 *
MG	0,0	0,0-17,41	1,00	1,0000	-	-	2,02	0,4743	2,01	2,00	0,14-57,50	0,00	0,9999
MC	2,32	0,98-5,56	4,43	0,0353 *	-	-	6,38	0,0116 *	3,02	3,04	1,35-7,00	7,76	0,0053 **
RM	8,57	3,04-26,04	24,17	0,0000 **	9,60	1,12-214,6	6,01	0,0347 *	8,69	8,75	3,42-23,72	28,48	0,0000 **
AE	4,10	0,42-97,64	1,83	0,1763	1,00	0,00-38,08	0,00	0,4743	2,55	2,54	0,43-19,23	0,58	0,4463
MF	-	-	6,12	0,0388 *	-	-	0,98	0,9906	-	-	-	5,21	0,0224 *
CS	1,69	0,34-9,6	0,51	0,7194	-	-	-	-	1,69	1,69	0,34-9,17	0,13	0,7199

Fuente : Registro Perinatal de Síndrome de Down

AE: Aborto espontáneo.

MF: Muerte fetal

CS: Consanguinidad

RM: retraso mental.

MG: Monogénica

AC: Aberración cromosómica

MC: malformación congénita

. Antecedentes **por hijo previo. El Riesgo de Recurrencia en mujeres con hijos previos con Síndrome de Down (trisomias verdaderas) independiente de la edad materna.**

Total de casos con hijos previos... 1/162 ....0,62 %

Análisis teniendo en cuenta la edad materna al parto.

Madres de menos de 35 años..... 1/122.....0,82 %

Madres de más de 35 años .....0/40 ..... 0,0 %.

Para edades maternas mayores y menores de 30 años el comportamiento de la muestra fue el siguiente:

Madres de menos de 30 años: 1/ 87=1,15 %.

Madres de más de 30 años= 0/75= 0,0 %

El riesgo de recurrencia para el Síndrome de Down por trisomía verdadera encontrado es similar a los reportes que han planteado entre un 0,8 y 1 % de riesgo de repetición para mujeres de menos de 35 años, muy superior al de madres de más de 35, donde se considera que el riesgo es el mismo dependiente de la edad materna. La razón de esta diferencia no es bien conocida, pero se ha especulado que hablaría a favor de que las causas que producen la no disyunción en las mujeres jóvenes es diferente a la de madres de mayor edad (Scriver, 2000). Se ha supuesto asociado a la presencia de un mosaicismo germinal en alguno de los padres (Thompson, 2001).

- Otros antecedentes de cromosomopatías de otros grados: Se presentaron 11 casos de Síndrome de Down, que tenían algún antecedente de este tipo, que fueron:

Línea materna- 6, Parientes de segundo grado-2. Parientes de tercer grado-4.

Línea Paterna-5, Parientes de tercer grado-5.

Madres de menos de 35 años- 8/129 (6,2 %), Madres de más de 35-3/44 (6,8 %).

Dos casos eran una monosomía X y una trisomía 13, el resto de los antecedentes era de SD. Muchos autores al encontrar un riesgo de recurrencia aumentado para el Síndrome de Down en mujeres jóvenes con hijo previo afectado, pero no en las mujeres mayores, plantean que ello podría ser una evidencia de la etiología diferencial del SD en los dos grupos de edades maternas, sin embargo, esto se ha puesto en duda pues en la mayoría de las ocasiones, no se encuentra asociación cuando se trata de buscar la relación con los antecedentes de parientes de otros grados afectados, aunque en 1983 se encontraron por primera vez estos hallazgos (Scriver 2000). Este estudio ha encontrado esta asociación lo cual constituye un hallazgo de interés.

Los mecanismos de esta influencia, son complejos y se necesitan muchas evidencias. La hipótesis de una herencia multifactorial donde intervengan diversos factores está ganando fuerza y ello explicaría la asociación con la existencia de antecedentes familiares positivos (Hernández 1996). La comprensión de los mecanismos, debe contemplar todos los pasos relacionados con la formación, maduración y división de las células sexuales, donde todavía existe un considerable número de tópicos que son desconocidos (Hassold 2000).

La búsqueda de antecedentes genéticos es importante, porque los posibles anégenos deben tratarse de hechos con mucha antelación o permanentes, ya que la gran mayoría de las trisomías

humanas parecen ocurrir por error de la primera división meiótica materna, de modo que si bien no podemos afirmar que la mayoría de los casos de este estudio ocurrieran en MI materna, si suponemos que la mayoría ocurrieron en ese momento, acorde con los datos procedentes de numerosos reportes recientes.(Cassidy y Allanson, 2001)( Hassold T, 2001).

El antecedente de retraso mental y de malformaciones congénitas, podrían tener la misma explicación, pues muchas de tales situaciones, pudieran explicarse por una cromosomopatía no diagnosticada, ya que su base etiológica es muy heterogénea.

La búsqueda de hallazgos de índole genética en la abuela materna, sobre la cual se han centrado las búsquedas más recientes de factores etiológicos en el Síndrome de Down , al encontrar que el origen de la no disyunción podría remontarse a la etapa fetal, fue evaluada por nosotros, al buscar antecedentes genéticos por ambas líneas y precisar que de los 6 casos de antecedentes provenientes de la madre del propósito todos con trisomias verdaderas, 5 derivaban de la madre de ésta, es decir la abuela materna del propósito. En un caso en la generación de la abuela materna existe el antecedente de un hermano de ella con un SD, además dicha abuela, tuvo 2 hermanas, cada una con un aborto espontáneo del primer trimestre. En otro caso el cluster de aneuploidía en la generación de la abuela materna se observó con la afectación de 2 sobrinos.

Los análisis referidos a la influencia genética en la no disyunción han planteado la existencia de una infraestructura cromosómica anormal, la presencia de dobles regiones NOR en padres de niños con Síndrome de Down, incremento de las asociaciones y polimorfismos de los satélites, cromosomas marcadores, polimorfismos sobre todo 9qh+ y lqh+ , inversiones pericéntricas, disminución de los 1CH que se presentan con mayor frecuencia en los cariotipos de padres de hijos con síndromes cromosómicos, polimorfismos de proteínas relacionadas con el metabolismo de los folatos, genes que predisponen a la no disyunción sustentados por los aneuploides dobles y árboles genealógicos con grupos de aneuploides del mismo o de diferente cromosoma y familias con predisposición a la no disyunción (Pangalos 1992).

En el caso del antecedente genético de consanguinidad no se comportó asociado a la presencia de la trisomía 21 (OR= 1,69).Existen algunas evidencias basadas en los efectos de la consanguinidad, así en Kuwait el 40 % de los matrimonios tienen consanguinidad elevada, se realizó un estudio para determinar el efecto sobre la no disyunción. El RR de la consanguinidad respecto a padres no consanguíneos fue 4 veces mayor. Estos hallazgos han dado origen a especulaciones sobre la posibilidad de la existencia de genes recesivos involucrados en el proceso de la no disyunción humana, que sin embargo no tienen evidencias suficientes para asegurar su existencia (Modell B, 2002). Se han analizado los índices de concordancia en estudios de gemelos, se han dado cifras muy elevadas para gemelos monocigóticos (89 /o). La transmisión vertical, se ha observado en los pocos casos de mujeres enfermas que han llegado a reproducirse, donde la descendencia ha sido 50 % normal y 50 % trisómica. Uno y otro hecho tiene su explicación en los mecanismos de segregación normal, que deben tener lugar para la Agregación de tres cromosomas y no necesariamente por la presencia de un determinante

genético de tipo mono o poligémico, no obstante no puede descartarse que estuvieran ocurriendo ambos eventos (Tamarin R, 1996).

**Muchos reportes** relacionan la aparición del SD con la presencia de polimorfismos genéticos en las enzimas del metabolismo de los folatos, con hipometilación del ADN y trastornos en la segregación de los cromosomas (O'Leary VB. 2002) Sin embargo otros han reportado que no confirman la asociación del alelo C677T con mayor frecuencia en las madres de SD, como ocurrió en una población italiana (Stuppia L, 2002)

#### 3.2.2.2.2 Historia reproductiva previa.

La historia reproductiva previa, tal 1 ida o no, se presenta en la tabla 8. La multiparidad resultó significativamente asociada a la trisomía 21 en el caso del análisis conjunto de los dos estratos y mostró una clara significación entre las madres jóvenes de Síndrome de Down, no así en las mayores. En el análisis conjunto de los dos estratos, resultaron factores de riesgo, el antecedente de uno o más abortos espontáneos (OR=2,41) y de uno o más muertes fetales (OR= 4.53). Estas variables también se comportaron como factores de riesgo en las madres de SI) de más de 35 años, pero ninguno fue significativo en los SD, hijos de mujeres jóvenes.

La multiparidad no se presentó como un factor de riesgo de SD en mujeres de edad avanzada, lo que podría deberse a que realmente sea un fenómeno independiente de la edad en la producción de no disyunción asociado a su presentación en mujeres jóvenes o que es un fenómeno constante en todos los grupos de edades y no se refleja asociado a la trisomía 21 en mujeres mayores, por la presencia de controles de elevada edad entre las madres en dicho estrato, por lo que la estratificación por edad resultó ventajosa para evidenciar este hecho, ya que nos permitió encontrar una evidencia interesante, al encontrar la multiparidad como un factor de riesgo en mujeres jóvenes, lo que es un hecho constatado, independientemente del análisis realizado arriba para los grupos de edad avanzada. Existe una hipótesis de que las trisomías deben resultar de un proceso fisiológico íntimamente asociado a la edad cronológica, como sería la disminución del pool de oocitos (Kline 2000) (Freeman 2000). La multiparidad podría de alguna forma relacionarse con la edad cronológica.

En un estudio español, se encontró una media de embarazos previos de 2,81 en las madres de niños con SD (Centeno Malfaz 2001). Resultados similares al nuestro fueron reportados en el año 2003 en un estudio realizado en el estado de Washington, hallando un incremento de riesgo de SD con la paridad en ambos grupos, en mujeres <35 (paridad de 3 vs 0) y mayores (paridad de 4 vs 0) ( Doria-Rose 2003) A partir del registro sueco en veinte años encuentran asociación para las grandes múltiparas independiente de la edad materna y otros confiisores (Kallen 1997).

El antecedente de aborto espontáneo ha sido estudiado y existen numerosos y contradictorios aportes. Algunos autores encuentran un riesgo proporcional al número de abortos (Stephenson -U02)(Danielly 2001)(Carp 2001). Un trabajo evalúa el riesgo de abortos previos con la edad materna y concluye que está relacionado con la edad (Rajangam 1997).