

Tabla 8. Historia reproductiva y no disyunción del cromosoma 21. Villa Clara 1986-2000.

Historia	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado conjunto					
	OR	LC	X ²	P	OR	LC	X ²	P	OR	OR	LC	X ²	P	
Reproductiva														
Multiparidad	2,02	1,19-3,43	7,60	0,0084 **	2,11	0,70-6,46	2,17	0,1404	1,96	2,04	1,27-3,26	9,09	0,0026 **	
1 o mas AE	1,79	0,79-4,11	2,28	0,1311	4,71	1,26-19,09	6,94	0,0084 * *	2,41	2,41	1,23-4,85	6,80	0,0091 **	
2 o mas AE	1,00	0,16-6,34	0,00	0,6795	2,10	0,30-17,67	0,71	0,6721	1,42	1,42	0,39-5,33	0,09	0,7684	
1 o más MF	2,41	0,55-12,1	1,66	0,1977	"		6,38	0,0343 *	4,61	4,53	1,20-20,94	5,30	0,0214 *	
1 o más MN	-	-	2,01	0,4777			1,00	1,0000			"	1,34	0,2476	

Fuente : Registro Perinatal de Síndrome de Down

AE: Aborto espontáneo. MF: Muerte Fetal

MN: Muerte neonatal

Tabla 9. Número de abortos espontáneos previos y Síndrome de Down.

No. de abortos	Madres de Síndrome de Down		Madre de Controles.	
	Madres de -de 35	Madres de+ de 35	Madres de -de 35	Madres de+ de 35
1	17	2	1	2
2	2	2	1	0
3	1	2	1	1
4	0	0	1	1
Mujeres(N)	20	14	12	4
%	15,5	31,8	9,3	9,1
Total abortos	24	20	18	9
%	18,6	45,5	13,9	20,4
N	129	44	129	44

X² Estrato madres de -35 años=1,91; p 0.59033442

X² Estrato madres de +35 años=4,50. p 0.21229003

En la tabla 9 se muestra la relación del número de abortos previos con la aparición de productos con trisomía 21. Cuando se consideran los grupos de más y menos de 35 años y se evalúan el modo como se distribuyen el número de abortos entre las madres de SD y los controles de esas edades, no existen diferencias, de modo que lo que se comporta como factor de riesgo, es el hecho de tener abortos previos (tabla 8) pero no se encontró asociación con la cantidad de abortos, lo que si se observó es que el riesgo es en mujeres de mas edad. Antes habíamos reportado que en la AEM además de SD aparece aumento de abortos espontáneos como destino del producto (Herrera 2004).

En estudio canadiense, que evalúa el origen parental de la no disyunción y el estadio meiótico del evento erróneo, en parejas con abortos previos por aneuploidía comprobada, encuentra que la causa fundamental de las trisomias en abortos, es el error meiótico asociado al incremento de la edad materna. Solo el 7 % de los abortos aneuploides recurrentes parecen ser de origen paterno. La búsqueda de alelos en los tejidos abortados, no identificados en ninguno de los dos padres, hablaría a favor de un mosaicismo de línea germinal (Robinson 2001). Parece razonable plantear que los estudios epidemiológicos y citogenéticos relacionados con los abortos a repetición, requieren estudios de marcadores moleculares, para llegar a conclusiones definitivas.

3.2.2.3- Factores de riesgo ambientales asociados a la no disyunción del cromosoma 21, para los estratos de edad materna considerados.

-Uso de anticonceptivos: En la tabla 10 se presenta el análisis para el uso de anticonceptivos que no mostró significación en ningún caso. En los anticonceptivos orales el OR fue 1,04 y también fue mayor de 1 en el estrato de madres de menos de 35 años. En la literatura existen reportes que han encontrado mayor riesgo de SD en mujeres con utilización de anticonceptivos hormonales, lo que se ha asociado a efectos similares en mujeres muy jóvenes y premenopáusicas con desbalances hormonales, referente a que en mujeres jóvenes en período post menarquía, se ha observado un ligero aumento del Síndrome de Down en dichos grupos de mujeres. A finales de los 80 hubo intensas búsquedas de la asociación de SD a AO, hasta 1989 en 4 trabajos, donde uno encontró la asociación (Yang , 1999).

- Hábitos tóxicos relacionados al comportamiento. En la tabla 11 se observa que resultaron significativamente asociados a la no disyunción del cromosoma 21, el tabaquismo (OR= 2,00) V el alcoholismo (OR= 5,30), en ambos casos por parte del padre, para el análisis conjunto de los dos estratos y para el estrato de las mujeres de menos de 35 años. Estos mismos hábitos en las madres, no fueron significativos en ninguna de las dos situaciones, lo que pudiera deberse a un bajo nivel de consumo o a un ocultamiento de información, motivado por estereotipos sociales.

La asociación del SD al tabaquismo tiene evidencias experimentales que han encontrado al hábito de fumar asociado a los anticonceptivos orales como un factor de riesgo. Este estudio que citamos evaluó primero el origen de la no disyunción y después el factor de riesgo según el padre portador y es el primer reporte de esta naturaleza, que evidencia la importancia de

FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES.

Tabla 10 Anticoncepción hormonal y no disyunción del cromosoma 21. Villa Clara 1986-2000.

Anti-Concept	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado				
	OR	LC	X	P	OR	LC	X	P	OR	OR	LC	X	P
AO	1,15	0,61-2,15	0,20	0,6525	0,57	0,10-3,01	0,54	0,7105	1,04	1,04	0,58-1,86	0,00	0,9999
DIU	0,83	0,39-1,76	0,28	0,5944	0,75	0,23-2,40	0,28	0,5982	0,80	0,80	0,43-1,49	0,35	0,5559

Fuente: Registro Perinatal de Síndrome de Down

AO: Anticonceptivos Orales.

DIU: Dispositivo Intrauterino.

Tabla 11. Hábitos tóxicos y no disyunción del cromosoma 21. Villa Clara 1986-2000.

Hábitos tóxicos	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado conjunto				
	OR	LC	X	P	OR	LC	X	P	OR	OR	LC	X	P
Fuma M	1,23	0,56-2,73	0,31	0,5763	1,00	0,31-3,18	0,00	1,0000	1,15	1,15	0,61-2,18	0,09	0,7610
Fuma P	2,08	1,11-3,98	6,08	0,0137 *	1,77	0,55-5,82	1,11	0,2918	2,00	2,00	1,16-3,46	6,46	0,0111 *
Bebe M	0,54	0,15-1,82	1,20	0,2724	3,15	0,27-82,07	1,04	0,3086	0,79	0,79	0,28-2,24	0,06	0,8091
Bebe P	6,51	2,46-18,2	19,69	0,0000 **	3,05	0,66-15,88	2,58	0,1085	5,33	5,30	2,38-12,31	20,29	0,0000 **

Fuente : Registro Perinatal de Síndrome de Down

M: madre P: Padre.

identificar el origen del error meiótico para acercarse al problema. EL OR de anticonceptivos orales y el tabaquismo en dicho estudio fue de 7,62 (1,63-35) (Yang 1999). Existen otras evidencias positivas para el tabaco (Shi 2001). Con respecto al alcohol se han realizado algunos reportes y no se conoce su efecto con certeza (Scriver 2000).

Los factores de riesgo paternos permitiría buscar explicación para 15 % de casos donde se ha planteado que la no disyunción es en el gameto paterno y más frecuente en MII (Hassold, 2001).

- Exposición a agentes físicos en período previo a la gestación (tabla 12): Se exploró a través de la presencia de hipertermia en período preconcepcional, la asociación fue significativa ($p=0,022_{>}$), para el análisis de los dos estratos de forma conjunta y aunque no alcanzó significación estadística en ninguno de los dos estratos cuando se analizaron por separado, resultó con probable significación estadística ($p=0,07$) en el grupo de SD hijos de mujeres jóvenes. Las temperaturas extremas, se plantea que interfieren la separación de los cromosomas (Thompson, 2001).

La exposición antes del embarazo de forma indirecta a los Rx, tuvo un OR de 3,08, pero no fue significativo. Se ha sugerido que las variaciones de temperatura (elevada o baja) alteran el apareamiento haciendo que los cromosomas permanezcan como univalentes. En las radiaciones ionizantes se plantea que la exposición preconcepcional de la mujer, aumenta la no disyunción y el efecto es mayor con el aumento de la edad. En 11 estudios epidemiológicos de historia de radiación de madres de pacientes con Síndrome de Down, 9 mostraron aumento de exposición a radiaciones en el grupo experimental y las diferencias fueron significativas en 4. Se ha inducido complejos sinaptonémicos dañados en hembras de ratón con radiaciones

- Enfermedades maternas agudas y crónicas. En la tabla 13 todas las exploradas tienen OR superior a 1, no hubo asociación significativa en ninguna. En las madres diabéticas el OR fue de 2,01. Se presentaron 3 niños con SD con madres hipotiroideas, pero las asociaciones no fueron significativas.

Las influencias ambientales, sobre las células germinales, de la presencia de una enfermedad crónica, han sido estudiadas de forma reiterada. Existen reportes que han encontrado asociación para la diabetes y el SD (Narchi 1997). A partir del registro español de malformaciones cuando se consideran los análisis estratificados por edad materna ninguno de los dos tipos de diabetes incrementa el riesgo de SD y la asociación es con la avanzada edad (Martinez-Frias, 2002).

Se ha planteado que con menos de 35 años e hipotiroidismo el riesgo de SD es 8 veces mayor (Torf, 1999), se han reportado asociados a la edad materna y diferencias cuando la edad materna se estratifica.

Se evaluó la influencia de la anemia crónica como expresión de trastornos nutricionales, pero no encontramos asociación. No obstante el metabolismo monocarbonado está bajo la influencia del folato y la vitamina B12. Los SD son fallos verdaderos de la segregación de los cromosomas posiblemente por metabolismo monocarbonado. Los polimorfismos MTHFR 677 C \rightarrow T y MRRR 66 A \rightarrow G están relacionados con un mayor riesgo (Gueant 2003).

Tabla 12. Agentes físicos y no disyunción del cromosoma 21. Villa Clara 1986-2000.

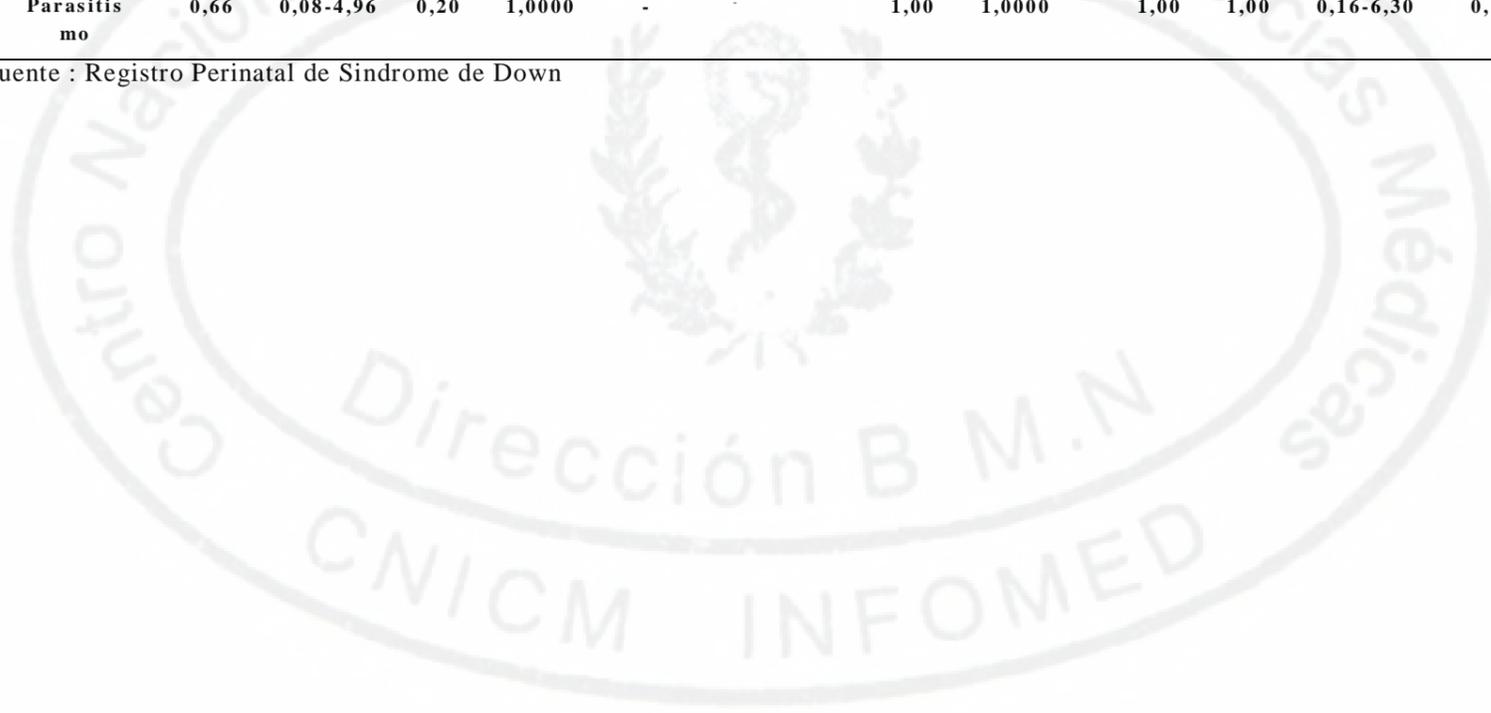
Agentes Físicos	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado conjunto				
	OR	LC	X	P	OR	LC	X	P	OR	OR	LC	X	P
Rx Directo	0,50	0,02-7,07	0,34	1,0000			-	-	0,50	0,50	0,02-7,00	0,00	0,9999
Rx indirecto	1,69	0,34-9,16	0,51	0,7194	"		4,15	0,1245	3,11	3,08	0,76-14,81	2,15	0,1427
Hipertermia	-		5,08	0,0708 ^A			2,02	0,4743			~	5,22	0,0223 *
Kerosen	0,56	0,31-1,01	4,31	0,0379	2,39	0,72-8,19	2,50	0,1138	0,76	0,76	0,46-1,27	0,96	0,3270

Fuente : Registro Perinatal de Síndrome de Down

Tabla 13. Enfermedades maternas agudas y crónicas y no disyunción del cromosoma 21 . Villa Clara 1986-2000.

Enfermedad Materna	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado Conjunto				
	OR	LC	X	P	OR	LC	X	P	OR	OR	LC	X	P
HTA crónica	1,51	0,20-13,2	0,20	1,0000	4,31	0,42-105,8	1,89	0,3567	2,39	2,40	0,55-12,08	0,93	0,3351
Hipertiroidismo		"	"	-		"	1,00	1,0000	"	"		0,00	0,9999
Hipotiroidismo	-	"	1,00	1,0000	0,49	0,02-7,28	0,34	1,0000	1,00	1,00	0,10-10,28	0,25	0,6139
Diabetes	1,00	0,00-37,0	0,00	0,4778	-	-	1,00	1,0000	2,01	2,01	0,14-56,64	0,00	0,9999
Epilepsia	-	-	1,00	1,0000	-	-	-	-	-	-	-	0,00	0,9999
Asma Bronquial	1,47	0,49-4,44	0,57	0,4522	0,57	0,10-3,01	0,54	0,7105	1,09	1,09	0,45-2,65	0,00	0,9999
Anemia	1,51	0,20-13,2	0,20	1,0000	-	-	-	-	1,51	1,51	0,20-13,18	0,00	0,9999
Gripe	4,77	0,93-32,7	4,64	0,0313 *	-	-	4,15	0,1245	6,96	6,92	1,46-45,39	6,93	0,0085 **
Parasitismo	0,66	0,08-4,96	0,20	1,0000	-	-	1,00	1,0000	1,00	1,00	0,16-6,30	0,17	0,6811

Fuente : Registro Perinatal de Síndrome de Down



En la tabla se presentan las enfermedades agudas en periodo preovulatorio. Solamente en el caso del virus de la gnpe. se encuentra una asociación significativa en el análisis conjunto de los dos estratos (OR= 6.92), que también aparece en madres de menos de 35 años.

Se han encontrado evidencias para el virus del sarampión con fragmentación cromosómica visible, pero se necesitan más evidencias sobre otros virus y sus efectos (Thompson, 2001).

- Medicamentos y ND. Su uso antes del embarazo o de forma permanente, por las madres de los niños con SD fue explorada para un grupo de medicamentos (tabla 14). No hubo significación para ninguno de los 15 grupos evaluados en el análisis conjunto de los estratos, aunque en tres grupos (antihistaminicos, sedantes y analgésicos), mostró valores cercanos a la significación ($p < 0.10$). En el estrato de mujeres de más de 35, los sedantes mostraron similar comportamiento. En el estrato de madres jóvenes resultaron con significación estadística los analgésicos (OR=3,21) > con probable significación los antihistaminicos. Entre los sedantes el más utilizado en nuestro medio es el diazepam, encontrado en la captación de riesgos genéticos en la comunidad realizada en la provincia (Herrera 2000 a).

El diazepam se ha demostrado en ratas y en espermas de hombres con uso crónico durante 6 meses que aumenta la frecuencia de gametos disómicos 21, siendo 10 veces mas sensible en humanos (Baumgartre 2001) Muchos químicos inhiben la polimerización de los microtúbulos y por eso causan errores en la ND (Seoane 2002).

La acción de medicamentos utilizados de forma permanente, que pudieran garantizar su exposición preovulatoria, sobre las células en meiosis II, indicaría el efecto de sustancias químicas o drogas sobre la separación de los univalentes en los cromosomas de los ovocitos.

- Exposición laboral adversa y ND: La única situación en que se encontró asociación significativa fue para la madre cuando se expone a agentes químicos (OR=10,92) (tabla 15). Varios reportes informan riesgo para ambientes con exposición a sustancias químicas de diverso origen. Estudios encaminados a buscar agentes aneugénicos han encontrado asociación en ratas gestadas con la exposición accidental y experimental a bifenilos, un compuesto ampliamente utilizado en la producción de plásticos policarbonatados y resinas epóxicas (Hunt 2003). Existen evidencias de riesgo de no disyunción en ratas en Mil con el uso de benzene por inhalación y por gavage (Zeng 2001). La exposición a pesticidas organofosforados (**OP**) ha sido asociado con espermas hiperploide/poliploide; incrementándose durante la estación de riego, en comunidades agrícolas (Recio 2001). Otros reportes informan que no se ha demostrado consistentemente ningún aneúgeno ambiental (Scriver 2000). Se han encontrado algunos cluster que plantean relaciones con los meses de verano (Stolwijk 1997).

No obstante, si bien las evidencias epidemiológicas son claras en cuanto a la influencia de la edad materna incrementada, también lo son para indicar la elevada prevalencia de casos no explicables por edad avanzada. Pero además de las evidencias epidemiológicas existen las evidencias de marcadores biológicos y test moleculares, que encuentran que un determinado porcentaje de los errores meióticos en la mujer se producen en MU (15 a 30 % según el estudio),

Tabla 14. Medicamentos de uso permanente y no disyunción del cromosoma 21. Villa Clara 1986-2000.

Medicament	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado conjunto				
	OR	LC	X	P	OR	LC	X	P	OR	OR	LC	X	P
Antibiótico	2,07	0,55-8,41	1,39	0,2377	2,05	0,14-59,52	0,34	1,0000	2,06	2,06	0,63-7,11	1,11	0,2920
Anfetaminas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,11	0,2919
Clomifemo	-	-	1,00	1,0000	-	-	-	-	-	-	-	0,00	0,9999
Antiparasit	0,50	0,02-7,07	0,34	1,0000	-	-	1,00	1,0000	1,00	1,00	0,10-10,05	0,25	0,6160
Anticonvulsiv	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,25	0,6160
Diurético	0,00	0,00-17,4	1,00	1,0000	0,00	0,00-17,63	1,00	1,0000	-	-	-	0,50	0,4795
Tiroides	-	-	-	-	0,49	0,02-7,28	0,34	1,0000	0,49	0,49	0,02-7,28	0,00	0,9999
Antihistamin	6,25	0,73-139,	3,66	0,1252 ^A	-	-	1,00	1,0000	7,26	7,30	0,89-159,5	3,19	0,0740 PS
Esteroides	-	-	1,00	1,0000	-	-	1,00	1,0000	-	-	-	0,50	0,4795
Progestagen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,50	0,4795
Hipotensores	0,00	0,00-17,4	1,00	1,0000	-	-	1,00	1,0000	1,00	1,00	0,03-37,02	0,50	0,4795
Sicofarmacos	0,00	0,00-17,4	1,00	1,0000	0,00	0,00-17,63	1,00	1,0000	-	-	-	0,50	0,4795
Fenobarbital	2,05	0,44-10,6	1,03	0,4973	3,15	0,27-82,07	1,04	0,3086	2,32	2,32	0,64-9,16	1,27	0,2594
Analgésicos	3,21	0,93-12,2	4,25	0,0392 *	2,05	0,14-59,52	0,34	1,0000	2,96	2,97	0,97-9,71	3,56	0,0592 PS
Sedantes	2,41	0,55-12,1	1,66	0,1977	-	-	3,07	0,2398 ^A	3,48	3,47	0,86-16,25	2,86	0,0906 PS

Fuente : Registro Perinatal de Síndrome de Down

Tabla 15 . Exposiciones laborales y no disyunción del cromosoma 21. Villa Clara 1986-2000.

Exposición	Madre de menos de 35 años				Madre de más de 35 años				Análisis Estratificado				
	OR	LC	X	P	OR	LC	X	P	OR	OR	LC	X	P
Biológicos(M)	0,66	0,15-2,71	0,41	0,51956	1,00	0,00-38,0	0,00	0,47432	0,71	0,71	0,19-2,54	0,09	0,76926
Químicos (M)	-	-	6,12	0,03885 *	4,10	0,42-97,6	1,83	0,36633	10,56	10,92	1,38-226,8	6,01	0,01421 *
Físicos (M)	-	-	4,05	0,13055	-	-	-	-	-	-	-	2,88	0,131305
Biológicos(P)	1,00	0,24-4,10	0,00	0,74698	-	-	1,00	1,00000	1,20	1,21	0,32-4,68	0,00	0,999998
Químicos (P)	1,25	0,92-1,91	1,70	0,19231	0,83	0,21-3,16	0,09	0,75835	1,37	1,37	0,69-2,72	0,65	0,420535
Físicos (P)	0,43	0,14-1,28	2,78	0,09566	-	-	5,08	0,07081	0,84	0,84	0,34-2,05	0,04	0,833283

Fuente: Registro Perinatal de Síndrome de Down
M: Madre P: Padre.

por lo que las enfermedades maternas crónicas y exposiciones ambientales preconceptionales a agentes químicos, físicos, y biológicos podrían ser candidatos a intervenir de alguna manera en los procesos que regulan la división celular en las células germinales de la mujer en periodo preovulatorio y precigótico. La teoría de los dos “hits” requeridos en términos de establecer primero un bivalente vulnerable y después la ocurrencia de una mala segregación, podría estar influida, por factores de esta naturaleza, al menos en algunos casos

Cabría finalmente esperar que estos eventos también podrían intervenir en la producción de otro 5 % de defectos que originan niños con Síndrome de Down, a saber los producidos por errores en la mitosis postcigótica. que originan mosaicos. En este estudio, 5 de los casos que estamos analizando fueron mosaicos, los que estamos analizando de forma conjunta con las trisomias, porque 3 de ellos tenían una madre de más de 35 años, por lo que existía una elevada probabilidad teórica de que fueran un mosaicismo originado por el mecanismo de corrección postcigótica de una no disyunción meiótica (Emery, 2002).

3.2.3 Estudios multivariados de factores de riesgo asociados a Síndrome de Down para distintos estratos de edad materna

La tabla 16 muestra la forma en que el estudio discriminante fue capaz de distinguir entre los SD y los controles en los tres estudios realizados. En el primer discriminante (totalidad de la muestra), se clasificaron bien al 85, 6 % de todos los casos (de los SD se clasificaron bien al 73, 3 %). Aquí se aprecia que de 118 SD hubo 31 mal clasificados (equivalente a falsos negativos) y de 153 controles, se clasifican mal 8 (equivalente a falsos positivos). En el discriminante de las madres menores de 35 años se clasificaron bien al 88,1 %, clasificándose bien al 75, 6 % de los SD; y en el tercer discriminante (madres de más de 35), se clasifican correctamente el 98,4 % de los casos, con clasificación adecuada del 96, 4 % de los embarazos con trisomía 21. Los casos mal clasificados son solamente un SD que fue un falso negativo y ningún control se comportó como falso positivo.

La clasificación adecuada de los controles fue superior en los tres análisis discriminantes efectuados y ello es de interés para estudios que tengan pretensiones de intervención, porque el número de falsos positivos sería muy bajo, lo que tiene mucho interés en un programa como el DPC. que implica la realización de un proceder invasivo (Herrera, 1996). Este análisis será retomado en el epígrafe 3.4.

La tabla 17 muestra las variables que en cada uno de los tres discriminantes resultaron significativamente correlacionadas. Para la totalidad de los casos son seis variables correlacionadas fuertemente con la trisomía 21 que fueron: antecedente de retraso mental, hallazgos indirectos del ultrasonido, CIUR, alcoholismo en el padre, presencia de polihidramnio y los resultados de la AFP del SM. En el estrato de mujeres menores de 35 años, resultaron significativas estas mismas variables, pero con otro orden, apareciendo en este grupo de SD como la más correlacionada el CIUR y el alcoholismo paterno. En los SD hijos de mujeres de más de 35 años, las tres variables con correlación significativa por orden fueron

Tabla 16. Clasificación de los casos obtenida por el estudio multivariado según estrato de edad materna para los que se realizó estudio discriminante. Villa Clara 1986-2000.

Totalidad de los estratos.		Grupo de pertenencia pronosticado		Total	
Grupo a que pertenece		S Down Control			
Recuento	S	87	31	118	
	Down				
Original	Control	8	145	153	
%	S	73,7	26,3	100,0	
	Down				
	Control	5,2	94,8	100,0	

a Clasificados correctamente el 85,6% de los casos agrupados originales.

Estrato de madres menores de 35 años		Grupo de pertenencia pronosticado		Total	
Grupo a que pertenece		S. Down Control			
Recuento	S	68	22	90	
	Down				
Original	Control	3	117	120	
%	S	75,6	24,4	100,0	
	Down				
	Control	2,5	97,5	100,0	

a Clasificados correctamente el 88,1% de los casos agrupados originales.

Estrato de madres de más de 35 años		Grupo de pertenencia pronosticado		Total	
Grupo a que pertenece		S Down Control			
Recuento	S	27	1	28	
	Down				
Original	Control	0	33	33	
%	S	96,4	3,6	100,0	
	Down				
	Control	,0	100,0	100,0	

a Clasificados correctamente el 98,4% de los casos agrupados originales.

Fuente: Registro Perinatal de Síndrome de Down.

la edad de la madre, el antecedente de hijos muertos anteriores de la gestante y los hallazgos indirectos del US. Los principales hallazgos de factores de riesgo; que se han encontrado asociados a la trisomía 21 como resultado del estudio conjunto de las variables; coinciden de forma importante con los resultados de la estimación del riesgo mediante el cálculo del OR por el estudio de Mantel Haenzel y fueron comentados al evaluar dichos resultados

Tabla 17. Variables significativas según correlación con la función discriminante y estrato de edad materna. Villa Clara, 1986-2000

Variables significativas según correlación con cada función discriminante	Todas las edades	Menores de 35	Mayores de 35
Variables que resultaron con correlación significativa en los tres análisis de regresión discriminante.	R	R	R
Antecedente Retraso mental	0,337 (*1)	0,301 (*3)	0,145(4)
Hallazgos indirectos del ultrasonido	0,334 (*2)	0,280 (*4)	0,261 (*3)
Crecimiento Intra Uterino Retardado	0,331 (*3)	0,319 (*1)	0,086(11)
Padre bebe	0,318 (*4)	0,310 (*2)	0,079(13)
Polihidramnios	0,271 (*5)	0,230 (*6)	0,127(7)
Valor de la AFP de SM	0,227 (*6)	0,276 (*5)	(35)
Hijos muertos de la mujer	-0,184(7)	-0,101(19)	0,263 (*2)
Edad de la madre	-0,127(17)	-0,127(15)	-0,266 (*1)
N (Síndrome de Down)	118	90	28
N (Controles)	153	120	33
Coefficiente de correlación @ crítico	0,1946	0,1946	0,2500
$\chi^2(p)$	183,4(0,000)	169,8(0,000)	146,84(0,000)
Lambda de Wilks	0,472	0,399	0,586

(*) Número de orden por el tamaño de correlación con la función discriminante en variables significativas. Se expresa además el valor de r.

() Número de orden por el tamaño de correlación con la función discriminante en variables no significativas.

Un solo aspecto merece una consideración particular: el hallazgo de la edad materna. En los análisis univariados cuando se realizaron para la muestra estratificada por edad, al evaluar el riesgo de la edad avanzada de la madre, la misma no pudo evaluarse por estratos. El OR para el análisis conjunto de la muestra sin estratificar fue altamente significativo. En el estudio discriminante se utilizó el valor numérico de la edad y los hallazgos han resultado muy interesantes. En el estrato de madres jóvenes la edad materna aparece correlacionada con la aparición de SD en el lugar 15 y en el 17 para la muestra total, cuando se le compara con controles igualmente de mujeres de menos de 35 años y no significativo. En cambio la edad materna en el estrato de SD hijos de mujeres de más de 35 años con controles también de más de 35 años, resultó la variable más significativamente asociada al SD. Esto significa que en los

rangos de edades menores a una cierta edad las variaciones en la misma no se relacionan con riesgos y que a partir de un límite de edad, las variaciones están fuertemente correlacionadas con la aparición de la no disyunción. El incremento es exponencial por cada año de edad materna. Estos hallazgos pueden ser interpretados dentro de las características de los trastornos o desórdenes genéticos que se comportan con umbral como el caso de las enfermedades multifactoriales. En los últimos años se ha producido un incremento de los reportes que explican la etiopatogenia del SD como un posible desorden multifactorial (Brown.2000).

Hay otras variables que aunque no alcanzan una correlación significativa con la función discriminante tienen significación a nivel individual. En el anexo X se muestran los 25 que tuvieron por el tamaño de la correlación, la mayor asociación, para los tres análisis de correlación multivariada efectuados en base a la edad materna. Para la muestra conjunta de los estratos fueron: hijos muertos anteriores, la gripe, antecedente de cromosomopatías, analgésicos, el hábito de fumar del padre, el antecedente de muerte fetal, la presencia de oligoamnios y la paridad. Para el estrato de Síndrome de Down cuyas madres tenían menos de 35 años, los resultados de las otras variables además de las correlacionadas significativamente a la función de riesgo son el uso de analgésicos, el hábito de fumar del padre, la presencia de oligoamnio, el antecedente de cromosomopatías, el antecedente de muerte fetal, la edad paterna, la edad materna, la paridad, el uso de antihistamínicos y el antecedente de abortos espontáneos. En las madres de más de 35 años, además de las tres correlacionadas significativamente, fueron importantes otras variables como antecedente de Retraso mental, la HTA de la madre, el antecedente de malformación congénita, la presencia de polihidramnio, la gripe, el uso de sedantes y el CIUR. Como puede apreciarse estas variables tienen alta coincidencia con los resultados de los análisis univariados.

La forma en que las variables aparecen correlacionadas dentro del grupo de niños con SD y dentro de los controles, en los tres análisis discriminantes; resultó significativa tanto por el test de chi cuadrado como por la lambda de Wilks. Ello significa que las variables que estén altamente correlacionadas con la función discriminante obtenida en cada caso, serán capaces de conjunto de permitir distinguir a los niños con SD de los controles, con eficacia. El porcentaje de clasificación correcta obtenida en los tres estudios, supera ampliamente el 75 % que se considera el valor aceptable en este tipo de estudio (Grau 1994). El uso que en definitiva se le dé a la ecuación depende del tipo de hipótesis que se trace y podrá usarse con fines de promoción de salud, con fines de profundizar en los mecanismos etiológicos, planteándose hipótesis específicas o con fines de realizar algún tipo de intervención.

3.3 Intervención comunitaria sobre el Programa de Diagnóstico prenatal de Síndrome de Down y evaluación de su eficacia.

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

La intervención comunitaria desarrollada sobre el protocolo de prevención de SD durante 7 años, fue evaluada mediante la metodología elaborada por nosotros. La tabla 18 muestra los resultados de las diferentes acciones ejecutadas con la intervención, para medir específicamente las acciones de la atención primaria.

Entre 1994 y 2000 (período 3) producto del cambio de protocolo con la intervención comunitaria, la cobertura global, por concepto de remisión de las gestantes de más de 35 años subió de 55,6 a 79,5 %, lo cual resultó una diferencia altamente significativa ($p=0000$). De la misma forma se redujeron de forma muy significativa ($p=0,00000$) los estudios no realizados por no aceptación de las embarazadas, que pasaron a 6 %. Sin embargo hubo una diferencia estadísticamente significativa con un incremento de los estudios no realizados por edad gestacional elevada en la etapa con la intervención comunitaria. Ello consideramos se debe a la introducción de la biopsia coriónica, como principal método para el estudio, la cual se realiza a una edad gestacional más temprana, por lo que las probabilidades de que una gestante llegara a los servicios de Genética y ya tuviera una edad gestacional donde no pudiera realizarse el estudio son mayores en la etapa 3, si bien al final del período 3 se comenzó a realizar la biopsia placentaria con edades gestacionales por encima de las 16 semanas, por lo que las posibilidades de llegar a tiempo al estudio se equipararon un tanto con las que hubo en la etapa 2 con la ACT. Se produce un aumento de la referencia de pacientes a la consulta de asesoramiento genético de la atención secundaria, en particular los relacionados con riesgos de SD. Ello se muestra porque las diferencias en las distribuciones de los 9 motivos de remisión que estuvieron presentes en las etapas (2 y 3) son estadísticamente muy significativas ($p=0,000000$). Se alcanzó en la etapa 3 una mayor cobertura para otros motivos como los antecedentes de cromosomopatías y de retraso mental. Hubo además motivos de remisión en esta etapa, que no estuvieron presentes en la etapa anterior, por lo que no pudieron compararse como son la AEP, el uso de clomifemo, la historia de infertilidad, y el seguimiento que se realizó a los signos sonográficos indirectos de SD, fundamentalmente el polihidramnio que se implantó con esta investigación.

Como resultado de este estudio, se crea e introduce una metodología para evaluar eficacia de la atención primaria en el Programa de DPC. lo que resulta novedoso pues tradicionalmente internacionalmente se evalúan los parámetros de eficacia establecidos, para las acciones a nivel de atención secundaria o terciaria. En Villa Clara, hasta ahora solo se había evaluado en función del número de niños afectados cuyo nacimiento lograba prevenirse.

Tabla 18. Acciones de la APS relacionadas con el programa de prevención de Síndrome de Down. Períodos 2 y 3. Villa Clara 1988-2000.

Acciones de la APS relacionadas con AEM	Periodo 2		Periodo 3		
Partos de más de 35 años	2746		4827	-	
Gestantes remitidas a ASS (cobertura Global)	1519	55,6	3836	79,5	-21,99 P=0,00000
DPC no realizados por EG elevada	64	4,2	277	7,2	-4,05 p=0,00004
DPC no realizados por no aceptación	240	15,8	234	6,15	11,26 p=0,00000
Gestantes remitidas según motivo	N	%(*)	N	%(*)	
AEM	1519	58,9	3836	59,3	
AEP	-		44	0,68	
Anteed. de Cromosopatías	110	4,27	347	5,36	
.Hijo	-		44	0,67	
. Otro familiar	-		303	4,68	
Historia de Infertilidad	-		45	0,69	
Utilización de Clomifemo	-		76	1,17	
Abortos Espontáneos Previos	210	8,15	593	9,16	
Pérdidas fetales anteriores	87	3,38	280	4,33	
Antecedente de retardo Mental	310	12,04	904	13,97	
Hijo	-		48	0,74	
Otro familiar	-		856	13,22	
Consanguinidad	49	1,90	139	2,15	
Hipotiroidismo	50	1,94	140	2,16	
Hipertiroidismo	42	1,63	177	2,73	
Exposición materna a Rx	198	7,69	310	4,79	
Hipertermia.	-		4	0,06	
Signos sonográficos indirectos	-		466	7,20	
Total referido por riesgos	2575		6473		X ² =51,56 P=0,00000

Fuente: Registro Prenatal de Malformaciones y Datos de la Encuesta de Eficacia.

(*) Respecto al total de gestantes remitidas en el período

Otros resultados de la evaluación de la eficacia de las acciones de la APS en la intervención se muestran en la tabla 19. En general el porcentaje de coincidencia en la evaluación del alto riesgo a priori, entre los especialistas de la atención primaria entrenados (fundamentalmente de Medician General Integral y Obstetras) y los genetistas es elevado en casi todos los motivos de remisión y supera en todos los casos el 65 % de coincidencia. Ello es resultado del proceso de capacitación continuada que implicó el proyecto de Genética Comunitaria y se fue alcanzando paulatinamente, siendo más bajo en los primeros años (alrededor del 50 %) y más elevado en los últimos, donde la coincidencia general fue superior al 85 % (Herrera, 2000 a).

Tabla 19 - Coincidencia de la evaluación de riesgo a priori para SD entre la atención primaria y secundaria y proporción de positividad en las gestantes evaluadas como alto riesgo a priori. Período 3. Villa Clara 1994-2000.

Gestantes remitidas por Riesgo elevado	Coincidencia %	% de positividad del DPC o US especializado
AEM	100,0	9/3836=0,24 %
_ Anteced. de cromosopatías.	77,9	
Antecedente de RM.	71,3	
Anteced. de A E y/o M. fetales.	65,4	2/873=0,22%
Signos Indirectos en US	72,3	1/466=0,21 %
AFP baja *	-	1/-

*No incluido entre los criterios de remisión (ver texto)

Fuente: Datos del proyecto de genética Comunitaria

La afp baja no se consideró a los efectos de su remisión en la etapa, por no existir base estructural para atender los riesgos asociados. Una gestante con DPC incluida en la tabla coincide **por ser** una gestante con antecedentes de un aborto espontáneo.

. Pacientes con SD detectados prenatalmente antes de los 38 años. Papel de la intervención comunitaria.

Antes de los 38 años, se lograron prevenir 8 casos de ellos 5 en mujeres de menos de 35 años y 3 en **mujeres de 35 a 37 años**. Antes de los 35 años, solamente uno de los casos fue por **diagnóstico** prenatal citogenético realizado por AFP baja y antecedentes de aborto espontáneo. Los 4 **restantes se producen por** hallazgos de malformaciones o dismorfias en el US de pilotaje de **ellas** 3 por cardiopatías y son una evidencia del impacto del pilotaje de malformaciones, sobre todo de **cardiopatías** en la disminución de la prevalencia de SD.

Para las mujeres de 35 a 37 años, el protocolo establecido garantizó que todas fueran remitidas y realizarles un US especializado, lo que permitió que 3 fetos pudieran diagnosticarse prenatalmente.

Los 5 por US+ fueron (1 en AEM (canal AV común) y 4 en gestantes jóvenes, de ellas 3 por malformaciones mayores (2 con un canal AV común y 1 con atresia duodenal) y la otra por marcador sonográfico (translucencia nucal aumentada y pieloclectasia bilateral), los 5 casos diagnosticados antes de los 35 años tenían diferentes factores de riesgo de los considerados.

No abundan reportes que analicen la eficacia de las acciones de genética comunitaria, por lo que no se disponen de datos nacionales ni internacionales para hacer análisis con datos similares. Se disponen de evidencias indirectas que muestran algunos resultados, como los provenientes de Australia donde el 40 % de las mujeres de 37 y más no tienen un test de DPC, se encuesta a dichas mujeres y el 5% lo declinó, al 16 % no se lo ofrecieron y el 3 % acudió tarde a los servicios. Después de corrección no se le había ofrecido al 6 % y en el mismo estaban sobrepresadas las minorías (Halliday 2001). En el Sur de Australia reportan un incremento del uso de serening séricos y de ACT, el uso de la CVS se mantuvo estable entre las jóvenes y decreció en las de AEM. La introducción de los screening séricos, ha implicado un incremento de los test de diagnóstico prenatal de 84 % en mujeres jóvenes (Collins 2003).

En Netherlands la eficacia de programas de serening estuvo limitada por la baja utilización por las mujeres del serening sérico, lo que muestra la importancia de la intervención de la comunidad. (Wortelboer 2000).

3.3.2 Eficacia y eficiencia global de la intervención de genética comunitaria sobre el protocolo de prevención de Síndrome de Down.

En el Anexo XI se presentan los resultados de los 11 parámetros que utilizamos para medir la eficacia global. En general se observa un mejoramiento de la mayoría de ellos. Para la Prevención el incremento fue de 4,29% en el período 1988 -1993 a 15,12 % en la etapa 3, independiente de la edad materna. En el caso de las pérdidas fetales, las dos etapas no son comparables por cuanto en el período 2, solo existía posibilidad de ACT (hasta 1994) y en la

etapa 3 del estudio se realizaron tanto ACT como CVS, a la que de forma general se le ha descrito un mayor riesgo (Alfirevic 2003).

Este grupo de 11 parámetros muestran los resultados de los indicadores tradicionales y por tanto miden en lo fundamental eficacia de las acciones de la atención secundaria, tanto a nivel de laboratorio, como de los servicios obstétricos y ultrasonográficos y de forma indirecta algunas acciones de la APS. No obstante no se disponía en la provincia, de una evaluación de esta naturaleza.

En general se producen aumentos en los distintos parámetros. Se pudo observar que hubo diferencias en los resultados en la Sensibilidad y el VPN, estos a expensas de una disminución de la primera y un incremento significativo de VPN en la etapa 3. Ya explicamos arriba que en estas dos etapas hubo diferencias en la estructura, que influyen en los resultados de eficacia y que no están directamente relacionadas con la intervención que pretendemos evaluar. La cantidad de estudios no realizados aumenta en la etapa 3, a lo cual se le debe dar la interpretación de que precisamente con la intervención aumentó la remisión de mujeres de 35 a 37 años, que no se cubrieron con DPC, porque no estaba previsto en el organigrama establecido, sino que se les realizaba un ultrasonido especializado, lo que garantizó poder detectar algunos casos como se vio antes, pero la variable DPC no realizado, respecto a los casos remitidos, aumenta.

Un estudio en Israel encuentra que las mujeres de más de 35 años multíparas tiene una mayor proporción de pérdidas fetales cuando se les compara con las multíparas controles, sin ACT ambos grupos, por lo que concluyen que la AEM está asociada a las pérdidas fetales independientemente del proceder. (Seoud 2002) (Herrera 2004). Otro reporte plantea que las pérdidas fetales posteriores a la ACT están aumentadas en mujeres con historia de abortos previos y en mujeres de más de 40 años, respecto a los grupos con ACT de 20-30 años (Papantoniou 2001)

3.3.3 Eficacia y eficiencia integral de la intervención comunitaria sobre el protocolo de prevención de Síndrome de Down.

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.

La tabla 20 muestra resultados que reflejan indirectamente el papel específico de la APS y que son parte de la metodología creada por nosotros, que se analizan a continuación

Tabla 20. Prevención SD lograda en los periodos 2 v 3 con diferente nivel de intervención comunitaria.

Etapas	Menos de 35			De 35 a 37			Más de 38			Total		
	SD	IG	%	SD	IG	%	SD	IG	%	SD	IG	%
<i>Prevención General</i>												
Periodo 2	59	1	1,69	5	1	20,0	6	1	16,6	70	3	4,29
Periodo 3	61	4	6,56	13	2	15,4	12	7	58,3	86	13	15,12
Total	120	5	4,17	18	3	16,6	18	8	44,4	156	16	10,26
<i>Prevención para AEM</i>												
Periodo 2 v 3				18	3		18	8	-	36	11	30,6

SD: Total de Síndrome de Down (nacidos +interrumpidos) **IG:** Interrupciones de causa genética,

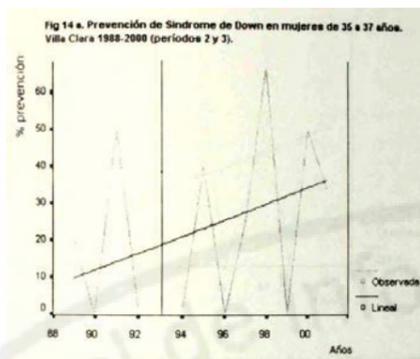
Fuente. Datos del proyecto de genética Comunitaria

La prevención general obtenida para todas las edades en todo el periodo fue de 10,26 %.

Cuando se analiza por grupos de edades maternas, la prevención en menos de 35 años fue de 4,17 %, entre los 35 y los 37 años, se previnieron el 16,6 % y en madres de más de 38 años, se evitaron el 44. 4 % de los Síndromes de Down, además en este grupo en la etapa 2 se previnieron el 16,6 %, pero en la etapa 3, se evitaron el 58,3 %.

Si se analiza solamente la prevención para las edades por encima de 35, que son las que recibieron atención específica en los protocolos de DPC de los periodos 2 y 3, se lograron prevenir el 30.6 % de los casos presentados en estas edades.

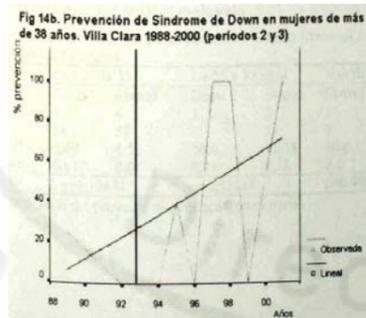
Las curvas que se presentan debajo, reflejan la tendencia de la prevención, con una tendencia ascendente, pero excepto la de todas las edades no resultan significativas (figura 14 a, b y c).



La tendencia de la prevención de SD en madres de 35 a 37 años se presenta en la figura 14 a.

La prevención de SD lograda en los periodos 2 y 3 tuvo oscilaciones, en dependencia de modificaciones puntuales debido a cambios estructurales, en cuanto a la disponibilidad del DPC para ese grupo de edad. No obstante de forma general, como muestra la línea de tendencia ésta es al ascenso en la prevención, con cifras alrededor del 20 %,

al final del período, pero en general la acción no fue significativa en estas edades y el riesgo de tener un hijo con SD por nacer en el período 2 (sin la intervención comunitaria) no fue significativamente diferente de nacer en el período con la intervención, en base a los datos de la tabla 21; OR=0,73(IC=0,03-27,01) (p=0,81909).

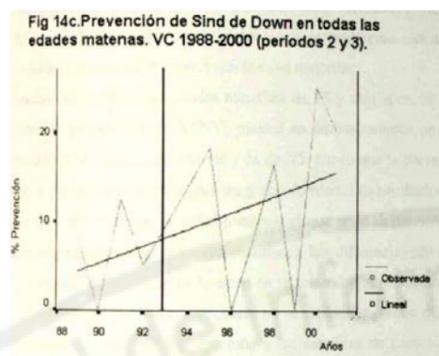


La tendencia de la prevención de SD en madres de 38 y más años (fig 14 b) muestra que para este grupo de edad en los períodos 2 y 3, la prevención alcanza porcentajes mayores, así como los niveles más elevados de prevención están situados en los años a partir

de 1996. La tendencia es lineal y ascendente, en la última etapa se aprecia una prevención que supera el 50 %. El riesgo de tener un hijo que llegue a nacer con SD en la etapa 2 sin la intervención es 7 veces mayor que en la etapa con la intervención (OR=7,00,100,46-218 I) y p=0,10314, de modo que no se alcanza la significación estadística, pero ya los valores son realmente de interés.

En Netherlands se habla estimado un incremento de la prevalencia de 1.26 a 1.62. el impacto de los marcadores séricos que se introducen en el 91, hizo que la prevalencia al nacer fuera 19 % mas bajo que lo esperado, el porcentaje de casos detectados se incrementó y hubo una adecuada correlación costo beneficio (Wortelboer 2000)

La tendencia de la prevención en todas las edades maternas se presenta en la figura 14 c.



Cuando se observa la tendencia de la prevención para todas las edades maternas la misma también es lineal y ascendente, y significativa, apreciándose prevenciones ligeramente superiores al 10 %, hacia el final del período. El riesgo de que nazca un hijo con SD a una mujer de cualquier edad antes de la intervención fue de 3,98 veces superior al de que ocurriera en el periodo 3 (IC= 1.00-18,45)(p=0,02707).

3.3.3.2 Eficacia de la intervención comunitaria sobre el programa de DPC medida por la modificación del índice IG/NV en los períodos con diferente protocolo de actuación de la APS.

En la tabla 21 se presentan los resultados de la modificación de índice IG/NV para los grupos de edades maternas que se están evaluando.

Tabla 21. Relación IG/NV en los períodos 2 y 3 con diferentes niveles de intervención comunitaria según grupo de edad materna

	Menos de 35		De 35 a 37 años		Más de 38 años		Todas las edades	
	Etapa2	Etapa3	Etapa 2	Etapa3	Etapa2	Etapa 3	Etapa2	Etapa 3
IG	1	4	1	2	1	7	3	13
NV	58	57	4	11	5	5	67	73
Prev(%)	1,69	6,56	20,0	15,38	16,6	58,3	4,29	15,12
Índice	0,017	0,07	0,25	0,18	0,2	1,4	0,044	0,178
Signif	p=0,15674		p=0,33289		p=0,00039**		p=0,00984**	

Fuente: Datos del proyecto de genética Comunitaria

En las mujeres de menos de 35 años, se producen 5 interrupciones, por lo que la proporción de IG/NV, muestra un bajo nivel de prevención. En el caso de las mujeres de 35 a 37 años, la relación IG/NV, mostró para el periodo 2, una relación 1/4 y de 2/11 en el período 3 por lo que se logra ya una mejor prevención del Síndrome de Down. Este grupo de edad materna, se evalúa de forma separada, por dos razones, por un lado, porque la estabilidad de recursos para ofrecer el diagnóstico prenatal a este grupo, no pudo garantizarse para todo el período de las dos etapas. La otra razón está en relación con un incremento de los reportes internacionales, que plantean, que el balance de riesgo de Síndrome de Down y riesgo de pérdida fetal tras el proceder invasivo para el diagnóstico, no se justifica en este grupo, por superar las pérdidas fetales a los riesgos de trisomía 21 y que la edad materna como único criterio epidemiológico de selección, para ofrecer ACT, solo debe ser a partir de los 38 años (Audibert, 2002). Actualmente producto del aumento de las pérdidas fetales en embarazos que generalmente son deseados, existe una tendencia a realizar otras consideraciones con la edad materna.

Cuando se evalúan las edades maternas de 38 y más años, en los períodos con aplicación del DPC, la proporción de IG/NV, mejora en ambos, aunque en el período 2 es de 1/5 y en el período 3 la relación se invierte y es de 7/5, por lo que la prevención supera el 50 %, que fue la mejor prevención lograda para un grupo de edad. Los resultados en los dos períodos se explican por ser este el grupo de edad materna, al que se le destinaron los mayores recursos con más estabilidad, pues los riesgos son superiores. Las diferencias son muy significativas.

Los resultados del período 3, están en relación con el protocolo aplicado, que permitió un papel más activo de la atención primaria en la captación precoz del embarazo en riesgo por edad avanzada, y su remisión oportuna a los servicios de asesoramiento genético. Lo anterior se acompañó de cambios estructurales, que se traducen en un incremento en la estabilidad de reactivos, durante la etapa y la introducción y estabilización de la biopsia coriónica, que permite ampliar las posibilidades de obtener muestra de tejidos fetales para estudio prenatal. La relación 3/67 y 13/73, explican los porcentajes de prevención de 4,29 % y 15, 12 % alcanzados en los períodos 2 y 3 para todas las edades maternas, que aunque todavía son bajos, ya son diferencias muy significativas por la mejoría de la última etapa.

3.3.3.3- Eficiencia en función de la relación entre SD evitados y DPC realizados.

Etapa 2- Mediante DPC se evitaron 2 casos y se realizaron 696 diagnóstico prenatales, por tanto por cada SD evitado se hicieron 348 estudios prenatales.

Etapa 3- Mediante DPC se diagnosticaron prenatalmente 9 casos y se hicieron 740 estudios prenatales, por tanto por cada SD evitado se hicieron 82 diagnósticos prenatales. Los resultados de eficiencia en esta etapa, mejoran con respecto a la etapa anterior de forma ostensible. Los resultados de esta etapa, pueden compararse con algunos reportes internacionales. Un estudio en el 2003 evalúa la efectividad y la eficiencia de los serening de SD en Inglaterra y Cíales en 10 años, considerando una comparación del método dominante en cada área en cada año- Se compararon los serening séricos y ultrasonográficos (primer o segundo trimestre) con

los basados en edad materna, en poblaciones con EM media similar. Los test invasivos incrementaron de 4.400 en 1989 a 6.400 en 1997 y ligera declinación en 1999 (5>g%). Se diagnosticaron prenatalmente el 28% en 1989 a 53% en 1999, y el número de test invasivos requeridos para detectar cada caso de SD descendió de 89.7 a 47.7. Las áreas con serening dominante (sérico o el ultrasonido) detectaron 50% mas SD prenatalmente que los que usaron AEM (52% y 53% vs 36%); e hicieron menos procedimientos invasivos para diagnosticar cada caso (60.7 y 52.0 vs 88.0). Concluyen que los programas basados en serening séricos y US son mas efectivos y eficientes que los basados en AEM (Smith-Bindman 2003). Como puede observarse el requerimiento de 88 estudios prenatales para diagnosticar un caso de SD cuando se emplea edad materna sola, es muy similar a los 82 que se requirieron en Villa Clara con igual criterio en la etapa entre 1994 y el 2000.

3.3.3.4- Eficiencia en función de la relación entre SD evitados y pérdidas fetales atribuibles al proceder invasivo ocurridas.

Etapa 2- Mediante DPC se evitaron 2 casos y ocurrieron 13 pérdidas fetales atribuibles, por tanto por cada SD evitado se provocaron 7 pérdidas fetales relacionadas directamente al proceder invasivo.

Etapa 3- Mediante DPC se diagnosticaron prenatalmente 9 casos y ocurrieron 35 pérdidas fetales atribuibles, por tanto por cada SD evitado se provocaron 4 pérdidas fetales relacionadas al proceder invasivo. Los resultados de eficiencia en esta etapa, mejoran con respecto a la etapa anterior.

Aunque estos resultados, parecen estar solo en relación con el entrenamiento y la habilidad del personal obstétrico que realiza los procedimientos invasivos y por tanto ser un indicador no relacionado con la APS, un análisis mas profundo indica que no es así, ya que el número de SD diagnosticados, está en relación directa con la eficiencia de la remisión de los casos, por lo que éste es reflejo de eficiencia cuando se mide en forma integral (Herrera, 2001).

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.

Se evaluaron los resultados para el período 2 y 3 respecto al período 1 (sin DPC)(tabla 22).

Tabla 22 Prevalencia al nacimiento y ajustada según períodos con diferentes protocolos de DPC y edades maternas. VC. 1986-2001.

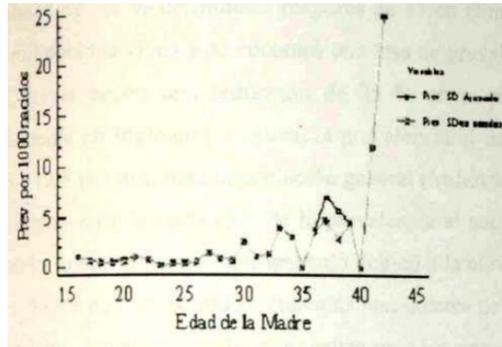
	Período 1	Período 2	Período 3
<i>Mujeres de menos de 35</i>			
Prevalencia al nacimiento por mil	0,4519	0,8261	0,8127
Prevalencia ajustada.		0,8403	0,8698
Impacto		0,0142	0,0571
<i>Mujeres entre 35-37</i>			
Prevalencia al nacimiento por mil	6,7796	2,2857	3,2573
Prevalencia ajustada		2,8571	3,8495
Impacto		0,5714	0,5922
<i>Mujeres de 38 y más</i>			
Prevalencia al nacimiento por mil	10,4529	5,015	3,3944
Prevalencia ajustada		6,018	8,1466
Impacto		1,003	4,7522
<i>Todas las Mujeres</i>			
Prevalencia al nacimiento por mil	0,7386	0,9184	
Prevalencia ajustada		0,9595	1,1469
Impacto.		0,0411	0,1734

Fuente Registro Perinatal de SD y Datos del proyecto de genética Comunitaria

La figura 15 (a y b) representan las curvas con la prevalencia al nacimiento y la prevalencia ajustada superpuestas, para el periodo 2 y 3 respectivamente, las que ilustran los resultados anteriores, pudiéndose observar como la separación de las curvas se comienza a notar a partir de los 35 años de edad.

Fig 15a Prevalencia ajustada y al nacer de Síndrome de Down en

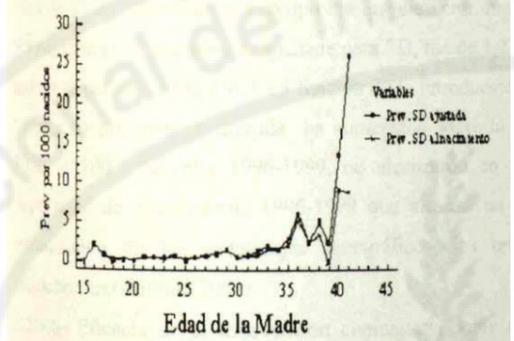
Periodo 2 (VC 1988-1993)



Para el período 3, se presenta la información de forma similar, la cual permite apreciar las diferencias en la prevalencia al nacimiento y ajustada, a partir de los 35 años. Las curvas logran diferenciarse de forma discreta en edades anteriores a los 35 años, lo cual responde a 5 SD hijos de mujeres de menos de 35 años que lograron prevenirse, en función del protocolo aplicado en la etapa de 1994 a 2000.

La proporción de incremento de la prevalencia ajustada respecto a la prevalencia al nacimiento, también llamada corrección o ajuste, está siendo utilizada como una medida de la eficacia del DPC (Watters JJ, 1999).

Fig 15b Prevalencia ajustada y al nacimiento de Síndrome de Down en periodo 3 (VC 1994-2000).



Para el período 2, la prevalencia ajustada de 0,96 por mil descendió a 0,92 por mil al nacimiento, lo cual fue una disminución discreta para la totalidad de los partos. En el tercer período la disminución fue de 1-15 a 0,97 por mil, lo que puede considerarse ya como un ajuste importante.

Estas diferencias entre la disminución de la prevalencia ajustada y la prevalencia al nacimiento entre el período 2 y el 3 son expresión de diferencias en el protocolo y la estructura que se aplican en ambos periodos y que analizamos en detalle

en los epígrafes anteriores.

Cuando se analiza la influencia de la estructura y el protocolo del Programa de DPC, sobre la prevención de SD, para los subgrupos de edades avanzadas, en las mujeres de 35 a 37, el impacto en la prevención fue discreto, tanto para el período 2 como para el 3 (0,57 y 0,59 por

mil). En las mujeres de más de 38 años, el impacto es más elevado, alcanzando en el período 3, una reducción de la prevalencia al nacimiento de 4.7 por mil.

La prevalencia al nacimiento del grupo de 35 a 37 desciende en las etapas 2 y 3 y en el grupo de 38 y más años, desciende en ambos períodos y de forma más marcada en el período 3.

La modificación de la prevalencia al nacimiento, puede ser función de la edad materna en el momento de la reproducción y del Diagnóstico Prenatal. Hook, observó que con proporción de natalidad de 7.1 % de mujeres mayores de 15 en Dinamarca, se debía esperar una tasa de 1,35 por mil nacidos vivos y se encontró una tasa de prevalencia de 1,02, por lo que concluyó que el DPC había hecho una reducción de 25 % en la prevalencia al nacimiento (Hook. 1997.). Igualmente en Inglaterra y Gales, la prevalencia al nacimiento entre 1974 y 1987 se redujo de 1.26 a 1.08 por mil, para la población general (Milunsky, 1998).

En nuestro caso la reducción de la prevalencia al nacimiento, para la población en su conjunto como ya analizamos, no ha impactado debido a la elevada natalidad en el grupo de menos de 35 años, donde no han existido estrategias particulares de DPC. La disminución de la prevalencia al nacimiento, cuando el análisis se realiza para los grupos de edad materna por encima de 35 años es evidente y es función del Programa de Diagnóstico Prenatal. Para las edades menores de 35 años, los casos que lograron prevenirse fue fundamentalmente por el programa de prevención de cardiopatías.

En Pinar del Río se llevó a cabo un estudio que evaluó las cardiopatías congénitas detectadas durante 6 años por el Programa de prevención y en las mujeres menores de 35 años, de un total de 85 en siete pudieron comprobar que eran cromosomopatías (Martínez, 2001).

En Andalucía, la prevalencia ajustada para SD, fue de 1,23 por mil entre 1991-95 y de 2,58 por mil en el período 1996-1999. en función de la introducción de los marcadores ecográficos. En España, la prevalencia ajustada ha aumentado sobre la prevalencia neonatal de un 46 % en 1988. a 100,3 % entre 1996-1999, no alcanzaron en menores de 35 años un incremento importante de ajuste, hasta 1996-1999 que alcanzó un incremento de 57,3 %, debido a la introducción de los pesquisajes sonográficos, los cribados bioquímicos y a cambios estructurales.(Galindo 2001).

3.3.3.6- Eficacia de la intervención comunitaria sobre el programa de DPC medida por la modificación de la prevalencia al nacimiento en los períodos estudiados.

La evolución de la prevalencia al nacimiento, en los tres períodos en que se están realizando los análisis, muestra que cuando se analizan todas las edades en conjunto, la prevalencia en nacidos es estable en las tres etapas. En el período 1 hay una prevalencia ligeramente más baja, debido a que se incluyen dos años y fluctuaciones al azar tienen un mayor efecto en la evaluación global del período. Cuando los análisis se efectúan por grupos de edades, el comportamiento va a estar en relación con la aplicación o no de DPC y el tipo de protocolo empleado, como se observa en la tabla 23.

Tabla 23. Prevalencia al nacimiento de SD durante 15 años para las edades maternas consideradas Villa Clara 1986-2000

Mujeres de menos de 35	Período 1	Período 2	Período 3
Sind Down nacidos	10	58	57
Total de Nacidos.	22 127	70 206	70 130
Prevalencia al nacimiento por mil	0,4519	0,8261	0,8127
<i>Mujeres entre 35-37</i>			
Sind Down nacidos	4	4	11
Total de Nacidos.	590	1750	3377
Prevalencia al nacimiento por mil	6,7796	2,2857	3,2573
<i>Mujeres de 38 y más</i>			
Sind Down nacidos	3	5	5
Total de Nacidos.	287	997	1473
Prevalencia al nacimiento por mil	10,4529	5,015	3,3944
<i>Todas las Mujeres</i>			
Sind Down nacidos	17	67	73
Total de Nacidos.	23 014	72 952	74 980
Prevalencia al nacimiento por mil	0,7386	0,9184	0,9735

Fuente: Registro Perinatal de SD y Datos del proyecto de genética Comunitaria

Para las edades maternas inferiores a 35 años, prácticamente no sufrió modificaciones. En los grupos de edades entre 35 y 37 años la prevalencia al nacimiento de SD evolucionó de 6,78 por mil en el período de 1986-87 a 3,26 por mil en la etapa 1994 al 2000. En el caso de mujeres de 38 años y más, la modificación en la prevalencia experimenta una disminución desde una tasa de prevalencia de 10,45 por mil en el primer periodo a una prevalencia en nacidos de 3,39 por mil entre 1994 y el 2000.

Estos resultados reflejan una modificación en la prevalencia a expensas de una disminución de la misma en las edades por encima de 35 años y en los períodos 2 y 3 a partir de 1988, en el cual comenzó el Programa de Diagnóstico Prenatal, el cual se ha dirigido fundamentalmente a mujeres de edad avanzada (Herrera 1989) (Herrera 1993).

El Programa para las provincias occidentales del país entre 1984 y 1998, muestra que el 70,2 % de los estudios se realizaron por edad materna avanzada (Quintana J, 1999).

Datos del registro checo de anomalías congénitas, muestran una prevalencia al nacimiento de 7,9 por 10 mil y una prevalencia ajustada de 9,47 por 10 mil. La proporción de casos diagnosticados se incrementó de 1980 a 1997 de 20 % a 60 %. La edad de distribución mostró un significativo incremento para madres de más de 34 años. Lo que muestra la importancia del DPC en el cambio de la incidencia al nacer. Los datos de la proporción de SD por edad materna específica pueden ser usados para calcular el riesgo individual en los screening de SD en poblaciones. (Xpek V 2001)

De forma general, los resultados obtenidos en la evaluación de la intervención comunitaria sobre el protocolo de acciones de la atención primaria de salud en el programa de DPC, permiten plantear que las modificaciones observadas en la eficacia podrían estar influidas por la existencia de efectos alcanzados con la intervención realizada. Es necesario señalar que resultó imposible evitar la influencia de otras variables independientes sobre la eficacia del DPC en el período con la intervención comunitaria, específicamente las relacionadas con el

hecho de que, en el periodo 3 se dispone del diagnóstico por LA entre la semana 15 a la 19 al igual que en el periodo 2 sin la intervención, pero además se introdujo la biopsia de vellosidades coriónicas desde la 13 a la 20 semana, pudiéndose elegir una u otra en dependencia de la posición de la placenta, por otro lado estuvo presente la influencia de la variable relacionada con el entrenamiento de los profesionales que realizan la ultrasonografía la cual fue aumentando en la medida que pasó el tiempo. Para minimizar el efecto conjunto de los dos niveles. De atención con la consiguiente debilidad antes explicada, se creó la metodología presentada, para evaluar de forma específica las acciones relacionadas con la APS en el protocolo de DPC, que constituye un aporte novedoso desde el punto de vista metodológico. Esta metodología puede extenderse para evaluar la gestión y resolutivez de la APS en otros programas de Genética..

3.4- Limitaciones en los **critérios actuales para la prevención** y **variables e indicadores** útiles para su inclusión como otros **critérios de selección para el programa de diagnóstico** prenatal de Síndrome de Down.

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.

3.4.1.1 Comportamiento de la edad materna al parto en la población durante los 15 años.

Al evaluar la prevalencia al nacimiento de SD, en los períodos 2 y 3, donde el Programa de DPC logró determinada prevención para las edades por encima de 35 años disminuyendo la prevalencia al nacimiento, se identificó una limitación del programa; observando que para todas las edades, se produjo un incremento de la prevalencia de SD en nacidos en la etapa 3 (0.9735 por mil) respecto a la etapa 2 (0,9184 por mil). Este comportamiento no concuerda con los resultados logrados por el Programa de DPC.

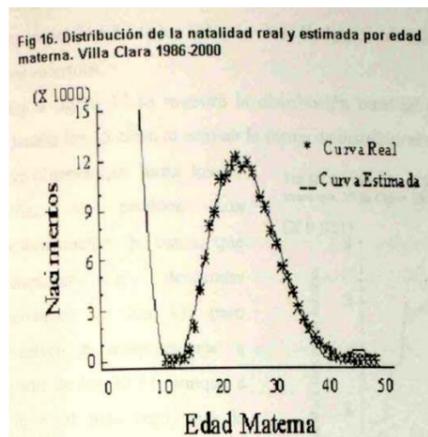
Para explicar este hallazgo se evalúa el comportamiento de la edad materna al parto, por ser el criterio principal de selección que se ha utilizado para la realización del diagnóstico prenatal.

La curva de natalidad por edad materna para los 15 años, muestra que la edad materna simple con el valor más elevado de nacidos fue a los 23 años (edad simple modal) y que para un grupo de edad fue el de 20 a 24 años con 57371 (grupo modal) seguida de 25-29 con 50 004 nacimientos. Estas características responden a una curva de natalidad de cúspide temprana y se aprecia en la figura 16, en la cual se presenta la distribución teórica esperada de la natalidad.

$$\text{Nacimientos} = 115792.0 - 28970 \text{ Edad} + 2585.26 \text{ Edad}^2 - 101.46 \text{ Edad}^3 + 1.8106 \text{ Edad}^4 - 0.0120 \text{ Edad}^5$$

(p= 0.000)
(p=0.0000)
(p= 0.0000)
(p= 0.0000)
(p= 0.0000)

Coeficiente de Determinación (R^2) = 0.985



Esta curva de natalidad, mantiene cuando es vista de forma global, la misma tendencia durante los 15 años, sin embargo, evaluaciones más profundas, como las que resumimos en el Anexo XII, demuestran que se está produciendo un cambio en las características de la natalidad por edad materna, que serán analizadas más adelante. (Herrera 1991a).

3.4.1.2- Distribución de Síndrome de Down en la población por edad materna durante los 15 años.

La forma en que el Síndrome de Down se distribuye en la población, en base a la edad materna, se muestra en la tabla 24 y la figura 17. Puede apreciarse como el grupo de madres de menos de 35 años, tuvo una prevalencia de 0,79 por mil nacidos de esas edades y los SD de madres de esas edades constituyeron el 74,6 % del total (129 / 173). El otro grupo de madres, las de más de 35 años, tuvieron una prevalencia ajustada de 5,19 por mil nacidos de esas edades y representan el 25,4 % de todos los SD del período (44 / 173).

Se observa la importancia relativa de cada grupo de edad materna evidenciando que el grupo de mayor impacto en la aparición del SD, fue el de 25-29 años, seguido del grupo de 30-34, que aportan el 23,7 y 22,5 % respectivamente del total de casos. El grupo de 40-44 años aporta el 8,09 %, inferior incluso al grupo de 15-19 que aportó el 10,4 %. Hacemos notar el comportamiento del grupo de 30-34 años que con una natalidad que es menos de la mitad del grupo de 25 a 29 años, contribuye prácticamente con la misma cantidad de productos afectados.

Tahla 24. Distribución de SD por edad materna en la población. Villa Clara 1986-2000.

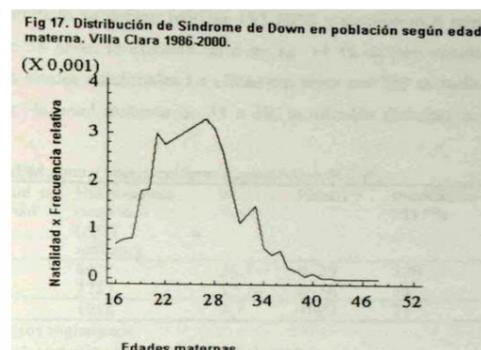
Edad Materna	Nacidos	Sind.Down	Prevalencia %	
Grupo de mujeres menores de 35 años.				
11-14	951	.	.	.
15-19	29310	17	0,58	10,4
20-24	57371	32	0,56	18,5
25-29	50009	42	0,84	23,7
30-34	24832	38	1,53	22,5
N	162 473	129	0,79	74,6
Grupo de mujeres mayores de 35 años.				
35-39	7455	29	3,89	15,6
40-44	970	48	13,4	8,09
45-49	8473	2	41,7	1,16
N	170946	44	5,19	25,4
Total		173	1,01	100,0

Fuente: Registro Perinatal de Cromosopatías

En la tabla 24 se infiere la existencia de dos clases: una clase modal A, antes de los 35 años que apodó el 74.6 % de los SD. y la clase B. después de esas edades que contribuye con el 25,4 % de los enfermos.

En la figura 17 se muestra la distribución bimodal del Síndrome de Down en la población durante los 15 años, al evaluar la forma de distribuirse según la edad materna se observa que hasta los 30 años, se produce una concentración de casos, que empiezan a descender alrededor de los 27, pero vuelven a incrementarse a partir de los 30-31, aunque a un nivel más bajo, que la meseta del grupo de edades anterior, producto de que los nacimientos son menos frecuentes después de los 35.

Esta segunda meseta se corresponde con la clase B, o clase dependiente de edad materna. La distribución observada, aunque no tiene un ajuste teórico elevado, refleja la tendencia esperada.



$$\text{Distribución S. Down} = -0.0867 + 0.0092 \text{ Edad} - 0.0001 \text{ Edad}^2$$

$$(p= 0.0000) \quad (p= 0.0000)$$

$$\text{Coeficiente de Determinación (Ra}^2\text{)} = 0.608$$

Este análisis establece que en este momento, del total de Síndrome de Down, presentados en Villa Clara en los últimos 15 años, el 25,3 % son hijos de mujeres de más de 35 años.

A partir de datos de prevalencia en población, acorde con los resultados del estudio de discapacidad efectuado en Cuba entre el 2001 y el 2003, en la provincia de Villa Clara, de los 387 Síndrome de Down, que viven actualmente en la provincia, el 40,1 % son hijos de mujeres que al parto tenían más de 35 años (14,96 % tenían entre 35 y 37 años y 25,2 % eran de 38 y más) (Colectivo de autores, 2003). Esto significa que se está reflejando en la actualidad en las poblaciones de individuos con Síndrome de Down, de diferentes generaciones, las influencias de la evolución demográfica en nuestro país en la década de los años 70-80 y principios de los 90 con fecundidad de cúspide temprana, que no era así en la etapa anterior a 1960.

Con esta investigación se desarrolla por primera vez la vigilancia epidemiológica sistemática de la edad materna al parto, lo que permite establecer el modelo teórico de la natalidad y la distribución de SD por edad materna simple, a partir de datos confiables obtenidos directamente.

3.4.1.3-Eficacia hipotética de la edad materna como criterio epidemiológico único de selección de gestantes para DPC.

Los resultados de la suposición realizada (tabla 25) indican, que la prevención para más de 35 años hubiera sido de 25,4 % del total de todos los casos ocurridos y hubieran ocurrido 170 pérdidas fetales adicionales, se hubieran tenido que realizar 8473 diagnósticos prenatales, con una eficiencia donde por cada SD evitado se debían realizar 193 DPC y ocurrirían 4 pérdidas fetales. Para las mujeres de más de 38 años: la eficacia sería de 12, 14 % de prevención (21 enfermos prevenidos) y 55 pérdidas fetales adicionales. La eficiencia sería por SD evitado, 131 DPC y 3 pérdidas fetales. Al subir la edad materna de 35 a 38, la eficacia disminuye, pero aumenta la eficiencia

Tabla 25. Evaluación hipotética de la AEM como criterio epidemiológico único de DPC

Criterio de AEM para DPC	SD que nacerían (falsos -)	SD que se evitarían	Nacimientos ocurridos (ACT realizar)	Prev %(*)	Falsos +	Pronóstico PF(**)
De 35 y más	129	44	8473	25,4	8429	170
De 38 y más	152	21	2757	12,14	2736	55
De 40 y más	158	15	1018	8,7	1003	21

*calculadas respecto al total de 173 casos registrados.

** calculadas en base a un 2 % de pérdidas adicionales a los riesgos habituales.

Un estudio catalán plantea que con el cambio de protocolo y estructura ofreciendo cribado bioquímico y no ofrecer ACT a todas las de más de 35, si no a las de más de 37 y al resto les evalúa de conjunto cribado con edad, la detección pasó de 56, 1 a 80 %. La detección es de 50 % de todas las mujeres jóvenes. La prevalencia al nacimiento pasó de 10,78 a 3,08 por 10 mil (Prats, 2002).

Los resultados obtenidos por nosotros con la evaluación de AEM como único criterio de selección para DPC son compatibles, con las tendencias, que a partir de 1994 comenzaron a plantear que el límite social y médico adecuado para la realización de procedimientos invasivos para estudios citogenéticos prenatales eran los 37 años (Hook, 1994) (Herrera M, 1999).

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.

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

En el Anexo XII se aprecia que la edad materna al parto sufre en los 15 años una modificación de los grupos modales de edad para cada año, así hasta 1995 es el grupo de 20-24 y pasa en 1996 a ser el grupo de 25-29. También se observa que de 1992 a 1995 aunque la moda sea 20- ~4 ya hay una tendencia al cambio, bien distinta por ejemplo de la relación que hay entre esos dos grupos en 1986, donde los partos en 20-24 son casi el doble de los de 25-29.

En la última columna está la moda de la edad simple. El cambio también es después de 1996. Un análisis más exhaustivo revela un hecho de importancia, la evaluación de los grupos de edad materna que han tenido incremento de la natalidad en los 15 años y la proporción del incremento refleja que los grupos de edad materna con tendencia creciente son:

Grupo de 25-29... Pasó de 21,5 en 1986 a 32,7 % en 2000=11,2

Grupo de 30-34... Pasó de 10,04 en 1986 a 22,06 % en 2000=12,02

Grupo de 35-39... Pasó de 3,33 en 1986 a 8,48 % en 2000= 5,15

Grupo de 40-44.... Pasó de 0,45 en 1986 a 1,11 % en el 2000= 0,66.

Con tendencia decreciente de la natalidad se mostraron los grupos de edad materna:

Menores de 15 años... Pasó de 0.71 % a 0.45 % = - 0,26.

Grupo de 15-19 Pasó de 25,73 a 11,67% = - 14,06

Grupo de 20 -24 años... .Pasó de 39,4 a 23,82= - 15,58

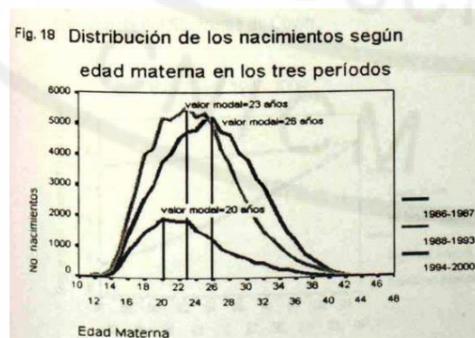
Teniendo en cuenta que el grupo de 30-34 años, no es considerado tradicionalmente en los **protocolos** para DPC y que ha experimentado un aumento considerable, con una natalidad neta **elevada**, es el grupo de mayor impacto en el crecimiento de la edad reproductiva. El anexo XIII **muestra** la prevalencia ajustada por grupos de edad materna, la prevalencia en mujeres de 35-39 años es de 3,89 **por mil**, de 13,4 para las de 40-44 años y de 41,7 por mil para las de más de 45 años. El **grupo de 30-34 años** tiene una prevalencia de 1,53 por mil que está por encima de la **global**, **por ello** este incremento de la edad materna en estas edades es de suma importancia.

La repercusión de esta tendencia sobre la eficacia es evaluada en función del comportamiento en los tres períodos estudiados para los análisis de eficacia del DPC. En la figura 18 puede evaluarse como en la medida que fueron pasando los años del estudio, la moda de la edad materna simple se fue desplazando hacia edades cada vez más elevadas, como se aprecia en los modelos, reflejando una tendencia lineal en el incremento de la edad materna en el momento del parto.

Este hecho, es de interés para cualquier evaluación relacionada con la prevalencia de Síndrome de Down, así como para trazar políticas y estrategias, para su prevención, por lo que será abordado con más profundidad.

La investigación introduce la vigilancia sistemática de la tendencia de la edad materna al parto, como mecanismo para evaluar parámetros de eficacia de la prevención y la tendencia de la prevalencia de SD. el cual no existía hasta este momento.

Los partos se producen cada vez en edades más elevadas. Al analizar esta tendencia para los tres



períodos que estamos considerando, por la razón de aplicar diferentes protocolos de DPC, también es de interés evaluar que ha sucedido en esos mismos períodos con la edad materna. En el período 1 entre 1986- 1987

La moda de la edad materna simple fue la edad de 20 años, para el periodo de 1988- 1993 fue la edad de 20 años y en el ultimo periodo entre 1994 y el año 2000, la moda fue en 26 años. Las curvas muestran de forma clara el desplazamiento ocurrido (figura 18)

En muchos países se está experimentando esta tendencia al incremento de la edad materna al parto, según tendencias demográficas y culturales. Así se reportan incrementos en Dinamarca, Italia, Francia, Alemania, Estados Unidos, Canadá y España, con cifras que oscilan entre 7,4 y 19% (Clusellas 2002).

En UK en el 2002 la proporción de partos de 35 o mas fue de 15 % (rango de 12 a 20) y el 58% de los niños con Down nacieron de madres de estas edades (Wellesley 2002). En Bahía la proporción de SD dependientes de edad materna fue 43.6%, similares al sudeste de Brasil. (Gusmao 2003)

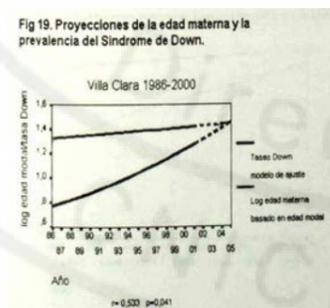
Los datos de SD según edad materna están basados fundamentalmente en datos de origen europeo. La proporción de SD varía con la raza y la etnicidad, lo cual es importante para los cálculos de riesgo, por ello las características de la edad materna al parto en los grupos étnicos raciales es de interés, lo que se muestra en un estudio de Hawai (Forrester 2003)

En Italia la mediana de la Edad Materna al parto es de 33 años (Zoppi 2001). En Alemania, Austria y Suiza fue 33 años y el 36.1% tenía 35 años o mas (Gasiorek-Wiens 2001). En Tailandia la edad media fue 28 años y el 13.6 % tenía 35 o más años (Panburana 2002). En Hong Kong hubo 19 % de mujeres de mas de 35 años en el 2000 (Lam 2002).

En nuestro país en la provincia de Matanzas, en un estudio de mortalidad perinatal, la proporción de partos de mujeres de más de 35 años que se infiere de los resultados planteados es de 4, 32 % en el año 1998 (Hernández J, 2001). En ese año la proporción en Villa Clara, era ya de 7.52 %.

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

El análisis de la repercusión de esta tendencia en la prevalencia ajustada, completa la idea de



cómo los cambios que están ocurriendo en la estructura de la natalidad por edad materna, repercuten en la prevalencia ajustada de SD, observando un aumento de la misma que se hace evidente hacia el 2005, lo que tiene implicaciones que deben tenerse en cuenta para trazar

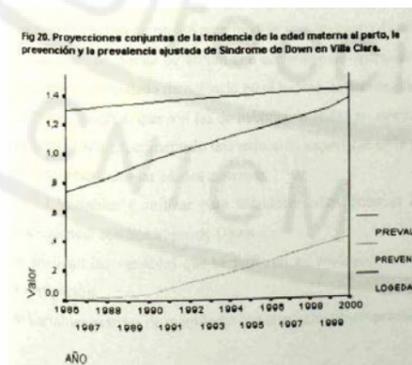
políticas y estrategias (Anexo XIII) (fig 19)

El Anexo XIV presenta la tendencia del comportamiento de la natalidad por edad materna y la forma en que se ha comportado en los 15 años la proporción de la natalidad por encima de 35 años, En general mientras en 1986 el 3,76 % de los partos eran de más de 35 años, en el año 2000 era de 9,62, o sea, se ha triplicado. Aún cuando estas cifras no son excesivamente altas, el sentido de la tendencia permite avizorar la necesidad de una alerta que permita evaluar cambios reales en el esquema reproductivo o modificaciones de la natalidad por cambios de la estructura de la población femenina por edad materna. Entre 1986 y 1993 la proporción de la natalidad por madres con edades superiores a 35 años fue de 3,77 %, y en esos ocho años, con 95 966 nacimientos, se registraron 17 productos con síndrome de Down, hijos de mujeres de avanzada edad. En cambio en los siete años que median entre 1994 y el 2000, con 74 780 nacimientos totales, hubo 26 productos con la trisomía 21, cuyas madres tienen más de 35 años, lo que guarda evidente relación con el incremento de la proporción de nacimientos de madres por encima de 35 años, que en estos siete años tuvo una media de 6,48 % del total.

Los datos que informamos hay que analizarlos en el contexto de una situación económica y social peculiar, pero su carácter transitorio o permanente aún no puede definirse, y tiene interés para trazar programas de educación para la salud y para la atención profiláctica del riesgo preconcepcional en la atención primaria, por lo que es recomendable alertar sobre la posibilidad de una alarma epidemiológica (Herrera 2002 a).

Situaciones similares han sido reportadas. En Conneticut la prevalencia de SD incrementa en 35- 49 años de 28.5% (1974) a 47.3% (1997) y los nacimientos en estas edades aumentaron de 4.7% a 12.6% (Egan JF, 2000).

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.



La figura 20 muestra que las tendencias de la edad materna son al incremento, ello repercute en la tendencia de la prevalencia ajustada que igualmente es al incremento, que se observa con tendencia lineal y la prevención también es al incremento producto de las

acciones del Programa de diagnóstico prenatal, pero a un nivel más bajo, motivado por la acción contraria del incremento de la edad materna y el hecho de realizar el Programa solo por encima de 35 años.

En Zurich se investiga el impacto del prenatal en 16 años, se encuentra un incremento de la **detección** prenatal en los últimos 5 años y el número de SD nacidos vivos permanece **constante**, la razón es un incremento de la edad media de 28 a 30 años, si continua, se espera **un** incremento de la prevalencia en las primeras décadas del siglo XXI (Binkert 2002). En **Alemania** hay similares resultados y requieren programas de educación popular (Rosch 2000). En NY se analiza que, la prevalencia al nacimiento se mantuvo estable en 0,99 por mil, pero el DPC se incrementó en 158 % y los fetos detectados prenatalmente se cuadruplicaron. La proporción de fertilidad en mas de 35 años se incrementó. Se analiza la influencia de factores culturales, tendencias demográficas, tecnologías perinatales, prácticas médicas, y la decisión **de** las mujeres de hacerse serening y DPC que han influido en estos resultados (Olsen 2003). En Cataluña en 1992 había 12, 7 % de embarazos en mujeres de mas de 35 años, que pasó a **ser de** 18,1 % en 1999, la prevalencia ajustada se incrementó aunque contrarrestada por el diagnóstico prenatal.(Prats, R, 2002).

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

El análisis temporo espacial prospectivo ubica la problemática en las áreas de la ciudad de Santa Clara, con el área primaria en Chiqui Gómez -Universidad y las cinco áreas restantes **como** secundarias (RR= 2,31; Observado= 9, Esperado= 2,3). Esta concentración se ubica en la fase final del período de estudio (96-2000) e interpretativamente puede dar una alerta sobre la proyección de este fenómeno en los años venideros. En efecto, este resultado es coincidente con las proyecciones estimadas sobre la base de la tendencia de la edad materna, el riesgo exponencialmente creciente del SD en las edades avanzadas y la concentración, en término de **frecuencias** absolutas de los nacimientos en la cabecera provincial (figura 21).

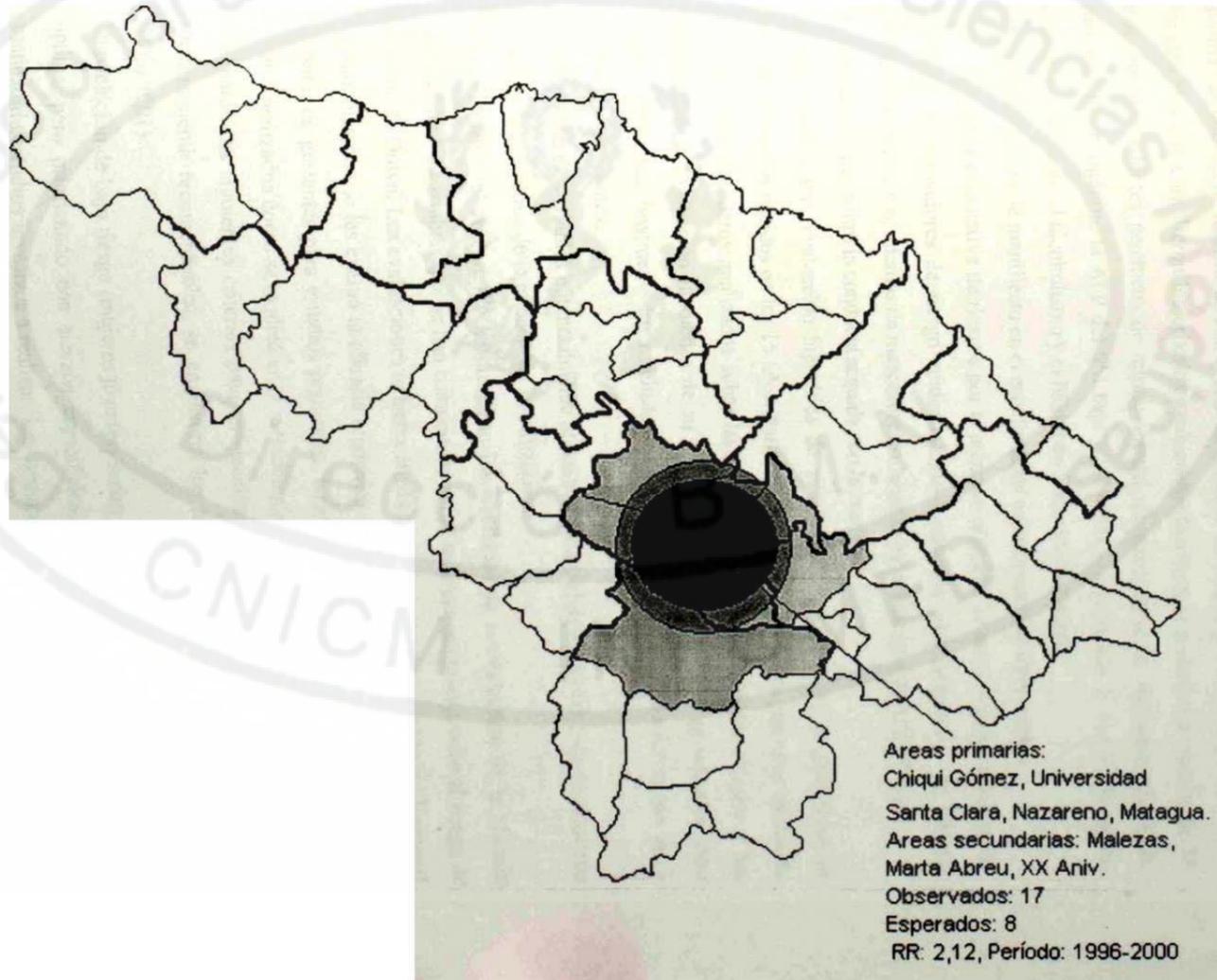
3.4.3 Propuestas de acción para modificar el programa de prevención de Síndrome de Down. Se hace una propuesta de acción que constituye un aporte al Programa de prevención de SD, pues como ha quedado demostrado en el trabajo, la prevención lograda en edades maternas por debajo de 35 años, que son las de máxima natalidad no es óptima y ello es la causa directa de que no se halla experimentado una reducción importante en la prevalencia al nacimiento cuando se consideran todas las edades maternas.

3.4.3.1 Variables a utilizar para establecer otros criterios de gestante en riesgo de tener descendencia con Síndrome de Down.

Se analizan las variables que se pusieron en evidencia en los tres estudios realizados en la investigación.

A-Variables puestas de manifiesto con el estudio observacional.

Figura 21 Clusters espacio-temporales prospectivos Areas de Salud Provincia Villa Clara 1986-2000



En el estudio de la sobrevivencia se encontró que el CIUR, los pobres movimientos fetales, el polihidramnio. los valores bajos de la AFP, eran significativamente diferentes entre las SD y los controles, por otro lado se evidenció que existen características en la somatometría del **producto** portador de una trisomía 21 que podrían detectarse por mediciones biométricas **ecográficas**, que se asocian a variables clínicas del curso del embarazo, así como la evidencia con que las C C aparecieron entre los SD, las que con una evaluación cuidadosa de la imagen de cuatro cámaras y el tracto de salida del corazón pueden permitir la sospecha de un número importante de casos de SD.

B-Variables puestas de manifiesto con el estudio analítico de casos y controles.

Las variables que cumplieron los criterios establecidos fueron para gestantes de menos de 35 años: los antecedentes genéticos de retraso mental, el antecedente de cromosomopatía, de malformación congénita, la AFP del SM baja y los hallazgos indirectos en el US. Se asoció fuertemente al riesgo el alcoholismo y el hábito de fumar en los padres.

C. Variables puestas de manifiesto en el estudio cuasi experimental de intervención.

Con la búsqueda exhaustiva de riesgos por la atención primaria de salud, resultó satisfactorio el empleo de marcadores de riesgo epidemiológicos como la edad materna y la historia genética y reproductiva, además de marcadores sonográficos indirectos y de la AFP baja.

D. Generalizaciones sobre la conducta seguida con las variables.

Se sometieron a una evaluación hipotética de su eficacia, simulando su empleo sobre la población de recién nacidos en los 15 años. Para cualquier propuesta habrá que tener en cuenta en primer lugar los datos analizados sobre las tendencias de la edad materna al parto y los resultados de la evaluación hipotética de su eficacia como criterio único de selección para estudios prenatales, finalmente los resultados de las variables que se evidenciaron con los 3 estudios referidos antes.

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.

En la tabla 26 y el Anexo XV se presentan los resultados de la evaluación de la eficacia hipotética de las variables que se han comportado como reiteradamente asociados al riesgo de Síndrome de Down. Las evaluaciones se basan en el estudio del riesgo según Mantel Haenszel. Las variables que se les evaluó la eficacia hipotética que tendrían en caso de ser usadas en la selección de gestantes para estudios prenatales, fueron las que tuvieron significación en los estudios realizados como se explicó en la metodología. A partir de los datos de dicha eficacia, se tomaron los siguientes criterios para su elección como factores e indicadores de riesgo potencialmente recomendables, se emplearon los siguientes criterios. (Comas 2001)(Del Barrio 2001).

En población de bajo riesgo (mujeres jóvenes) serían marcadores que posean una Sensibilidad óptima, pero priorizando una elevada especificidad, lo que nos garantizaría una mínima cantidad de estudios invasivos a realizar. Las variables que cumplen los requisitos anteriores

(especificidad por encima de 85 % y Sensibilidad superior al 20 %) son: CIUR, AFP menor de 0,5 MM, hallazgos indirectos en el US, abortos espontáneos previos, antecedentes genéticos de retraso mental, AEP y alcoholismo.

En población de alto riesgo, interesa una estrategia que permita una detección alta, y un elevado valor predictivo negativo, aun a expensas de una baja especificidad (clínicamente no relevante en ese grupo). Las variables que cumplen los requisitos (Sensibilidad mayor de 50 % y valor predictivo negativo mayor de 55 %) son: AFP menor de 0,8 MM, y la multiparidad. Si se seleccionan variables o marcadores de segunda línea y se pone una S como límite de corte de 20 % se incluyen además: AFP menor de 0,5 MM, los hallazgos indirectos en el US, el antecedente de retraso mental, y el antecedente de abortos previos.

Tabla 26. Características de algunas variables individuales como factores e indicadores de riesgo de Trisomía 21

Nuevo criterio evaluado	S	E	VPP	VPN	OR	Significación.
CIUR	17,6	99,4	96,8	54,7	36,2	**
Polihidramnio	9,4	99,4	94,1	52,3	17,5	**
AFP menor 0.5 MM	34,5	89,9	75,9	59,8	4,66	**
AFP menor 0,8 MM	63,0	67,4	64,1	66,4	3,32	**
Hallazgos US indirectos	21,8	97,1	88,1	55,4	7,40	**
Padre alcohólico	22,9	96,5	86,7	55,6	8,1	**
Padre fumador	30,0	84,7	66,2	54,8	2,4	**
Retraso Mental	24,1	95,3	83,7	55,7	6,4	**
Ant.Malformación congénita	15,9	91,2	64,3	52,0	1,9	*
Ant.Cromosomopatías	6,5	99,4	91,7	51,5	11,7	**
Ant.Aborto espontáneo	2,9	99,4	83,3	50,6	5,12	ns+
Ant.Muertes fetales	4,1	99,4	87,5	50,9	7,2	*
Multiparidad	62,9	59,4	60,8	61,6	2,5	**
Abortos espontáneos previos	20,0	91,2	69,4	53,3	2,6	**
Muertes fetales previas	7,6	98,2	81,3	51,5	4,53	**
AEM	25,0	96,5	87,7	56,4	7,21	**
AEP	33,5	85,5	69,9	56,3	2,32	**

Fuente: Registro Perinatal de SD.

Como puede observarse la mayor S fue para la AFP por debajo de 0,8 MM, que fue el valor encontrado por nosotros para el SD en un estudio previo (Herrera, 2000 b)

En el caso del polihidramnio, aunque su sensibilidad no es tan elevada, tiene en cambio, al igual que el CIUR la más alta especificidad.

Además pudo encontrarse a través de la evaluación conjunta de todas las variables, una función capaz de discriminar adecuadamente entre las mujeres de menos de 35 años, aquellas que poseen riesgos aumentados y las que no lo poseen, clasificándose adecuadamente en sus grupos con una probabilidad de 88,1 % que resulta significativa y detectando 2,5 % de falsos positivos y 24,4 % de falsos negativos, con una sensibilidad y un VPN por encima de 90 /o, como se muestra en la tabla 17 (epígrafe 4.2.3). Los parámetros de eficacia que se logran con cada uno de los marcadores epidemiológicos, séricos y ultrasonográficos que hemos evaluado anteriormente de forma aislada, aún los que muestran mejores resultados predictivos, son todos inferiores a los que se logran con una evaluación conjunta de todos ellos. La ecuación multivariada de los riesgos obtenidas en el presente estudio no tiene pretensiones de ser utilizada directamente para

una intervención como explicamos antes, pero puede ser utilizada como una herramienta para la actuación del profesional, fundamentalmente el médico de familia, en la evaluación precoz de los riesgos en la gestación contribuyendo a elevar la eficacia de marcadores biológicos (séricos o biométricos sonográficos) cuando estos puedan ser empleados masivamente y ayudando a la identificación de gestantes en riesgo cuando los marcadores no sean aplicados.

Los valores de riesgo obtenidos para las variables son incluidos como criterios mediante los OR para la clasificación del riesgo a priori de gestante en riesgo en la propuesta de protocolo de prevención que se propone mas adelante.

3.4.3.3 Propuesta de protocolo y estrategia para acciones de promoción en el nivel de genética comunitaria.

La propuesta de programa de promoción y educación en genética a nivel comunitario se muestra en el Anexo XVI.

La edad materna al parto se está incrementando en la provincia y ello está provocando un incremento de la prevalencia ajustada, que no se ha traducido en un incremento notorio de la prevalencia al nacimiento, porque todavía es ligero y se ha contrarrestado en parte con el programa de prevención, pero tiene implicaciones directas sobre el Programa de DPC, tanto en la eficiencia del mismo, como en los costos para su mantenimiento y en el número de procedimientos invasivos que deben realizarse, con la consiguiente elevación de las pérdidas fetales asociadas al proceder. Lo anterior justifica la necesidad de un programa de educación popular y de acciones de promoción de salud preconceptionales. Por otro lado se encontraron otros factores de riesgo consistentemente asociados a la no disyunción del cromosoma 21, lo que justifica realizar acciones encaminadas a evitar la exposición en período preconceptional. Una pretensión fundamental de la ecuación multivariada de riesgos, es utilizarla en la práctica clínica como un complemento u orientación esencial para la percepción de riesgos, a la vez que los factores detectados por ésta y por el análisis de Mantel Haenszel realizado, puedan servir para la realización de un programa de educación popular en Genética, buscando mejorar la prevención del Síndrome de Down (Herrera M, 1996) (Herrera, 2000 a).

Reportes internacionales, muestran que la educación de la población es un factor importante para la eficacia de los servicios preventivos que se ofrecen a través del protocolo que se decide instaurar, por cuanto va a influir directamente en el nivel de aceptación y en la elección de las gestantes. En Londres se estudia la elección de serening para SD y el 77.6% optó por serening no invasivo (TN) y cuando requirieron proceder invasivo prefirieron la ACT al CVS (Holmes 2004). En Hong Kong se investiga la aceptación de los serening séricos en mujeres de más de 35 años, la proporción de las que escogió serening sérico se duplicó en dos años y hubo variaciones culturales en la influencia de la elección (Lam 2000). En Suecia se encuesta un grupo de mujeres para conocer si aceptarían un serening sérico disponible, podrían aceptarlo el 86 % de las mujeres que se iban a realizar ACT del segundo trimestre, el 51 % consideró el test aceptable como primera alternativa (Crang-Svalenius 2003).

En tres reportes recientes se analizan aspectos relacionados con la educación de la población y la prevalencia de SD, informan que el incremento de la prevalencia al nacimiento de SD relacionado con la edad es menor en mujeres de mas alto nivel escolar relacionado con un mayor uso del DPC (Khoshnood B, 2004). En una evaluación para estudiar posibles razones del creciente número de AC 1 concluyen que mujeres elegibles para serening, acceden a la ACT antes de realizar el serening, lo que limita la probabilidad de reducir el número innecesario de AC T. Encuentran que existe disparidad económica y cultural en el uso del DPC, con mas alta proporción de nacimientos con SD, en los grupos desfavorecidos. (Choshnood 2003).

El 79 % de las mujeres francesas jóvenes a las que se les ofreció la ACT, se sometieron a ella (Seror 2000). Un estudio para conocer la percepción del riesgo, de mujeres de más de 35 años, indican que éstas consideran que el nacimiento de un niño con SD y la pérdida de un embarazo, son equivalentes sobre su status de salud, lo que señala la necesidad de incorporar mas a estas mujeres en la decisión de ofrecer diagnóstico prenatal definitivo a dichos grupos (Grobman 2002). Entre las gestantes de bajo riesgo el 13 % se cuestionó la indicación de la ACT. se concluye que se requieren amplias informaciones para personal médico y mujeres y una mayor integración de estas a las decisiones (Seror 2002).

Teniendo en cuenta la posible relación gene nutricional en la patogenia del SD (Sheth 2003) en el protocolo de genética comunitaria que se propone para las acciones promocionales a la población general en edad fértil y para las acciones preventivas a parejas de riesgo se recomienda una nutrición adecuada y la suplementación con folatos.

En Hawai se estudian las características de la edad materna al parto en diferentes grupos raciales y étnicos y se encuentran diferencias (Forrester 2003). En las mujeres de bajo riesgo el conocimiento de los serening fue menor, y la aceptación mas baja, (de Graaf 2002). En Londres encuentran para el SD que tiene una mayor frecuencia en las clases económicas mas pudientes lo que guarda relación con la diferente tendencia de la edad materna en las clases sociales. (Vrijheid 2000).

La propuesta de realizar acciones de promoción de salud genética en la atención primaria con vistas a la divulgación de los factores de riesgo, dentro de la estrategia preventiva global del SD, constituye un aporte de la investigación, porque se requiere paralelamente a los programas preventivos educar para controlar riesgos y aumentar la eficiencia.

3-4.3.4 Propuesta de protocolo y estrategia de intervención transitoria para acciones de prevención de Síndrome de Down considerando las gestantes jóvenes.

Tomando en consideración todos los resultados de la investigación se efectúa una propuesta de protocolo y estrategia de intervención para el programa de prevención de SD hasta tanto se

creen las condiciones para realizar cambios estructurales de mayor envergadura, la que también considera la capacitación y preparación de las condiciones para esa segunda etapa.

Las estrategias y protocolo propuestos aparecen en el Anexo XVII y en el dorso del modelo se presentan los Odd Ratio que se propone emplear para los cálculos de riesgo a priori, así como los estimados de prevalencia por edad materna de año en año, útiles para el Consejo Genético y la estimación de riesgos, teniendo en cuenta que estos valores son el resultado de un estudio de base poblacional, constituyen un aporte de la investigación, por cuanto se ha señalado que su uso constituye una ventaja para quienes los posean, por encima del empleo de los límites fijos de corte, que como regla provienen de poblaciones diferentes y de emplear diferente metodología para su obtención.

El protocolo de prevención del Síndrome de Down que se propone considera la atención a todos los riesgos ya sea por edad o por criterios epidemiológicos, séricos o sonográficos, basado en una triple estrategia: epidemiológica, bioquímica y sonográfica. La evaluación del riesgo individual se propone en base a los criterios de esta investigación efectuada en nuestra población durante 15 años, y no la utilización de límites fijos de corte. Estos últimos se emplearían en los criterios sonográficos acorde con lo reportado en la literatura especializada hasta que se dispusiera de parámetros de base poblacional propios.

El riesgo epidemiológico se fundamenta en la posibilidad real de realizarlo, comprobado en esta investigación con la evaluación de la intervención que contempló las acciones de Genética Comunitaria. En el mismo están un grupo de variables que además de la edad materna avanzada, tienen valores de especificidad y valor predictivo negativo muy buenos fundamentalmente los antecedentes genéticos de cromosopatías, retraso mental y fallas reproductivas.

Para el riesgo bioquímico se propone la utilización de la AFP realizada a las 15-16 semanas, ya organizada en el país, requiriendo solamente de estrictos controles organizativos.

Para el criterio sonográfico se proponen parámetros que ya se evalúan en nuestro medio, como la biometría de huesos largos proximales, el volumen de líquido amniótico, la imagen de cuatro cámaras, el tracto de salida del corazón, la pelvis renal, marcadores faciales y el pliegue nucal. El mismo debe realizarse entre las 18 y las 19 semanas, por cuanto a este criterio (US) accederán las gestantes que tengan los riesgos anteriores, aunque de forma diferente.

Esto se explica porque una peculiaridad de la estrategia y protocolo que estamos proponiendo es que se consideraron límites de corte diferentes para los diferentes grupos de edad materna en el riesgo conjunto para decidir el proceder invasivo y también en la evaluación de la AFP alterada para pasar a una gestante al tercer nivel de riesgo, ya que se propone un límite de corte para pasar al criterio sonográfico con un valor de riesgo más bajo para mujeres de más de 30 años que son los valores inferiores a 0,8 MM (valor medio encontrado con los resultados de este estudio de base poblacional) y un nivel de corte con un riesgo más alto, de AFP menor de 0,5 MM para las gestantes menores.

En esta estrategia las gestantes pasarían a recibir ofrecimiento de proceder invasivo por la valoración conjunta de los tres riesgos. En esta etapa proponemos como una peculiaridad que al criterio sonográfico pasarían las gestantes de menos de 35 años, solamente si tuvieran riesgos bioquímicos y todas las de más edad independientemente del riesgo bioquímico.

Para el proceder invasivo se consideraron límites de corte diferentes para los diferentes grupos de edad materna, tomando como límite de corte un riesgo individual más bajo para las mujeres de más edad, así se ofrecería el proceder invasivo a gestantes de menos de 30 años solo cuando su riesgo sea tan alto como 1:190, a las de 30 a 34 con riesgo de 1:250 y a una de más de 35 con un riesgo de 1:350. Proponemos ofrecer más cobertura a las mujeres de más edad. Desde el punto de vista organizativo, se requiere máxima eficiencia y coordinación. Se propone crear las condiciones para realizar el proceder invasivo, para aquellas gestantes con riesgo individual elevado y que opten por el mismo, de conjunto con la realización de la evaluación sonográfica de modo que la toma de muestra se realice antes de las 20 semanas y el estudio pueda estar concluido antes de las 24 semanas, en los casos que requieran amniocentesis; y a las 22 en los casos que se pueda realizar la biopsia placentaria.

Este redimensionamiento del protocolo actual es necesario porque si bien la prevalencia al nacimiento de Síndrome de Down, ha disminuido en función del diagnóstico prenatal para las edades por encima de 35 años y sobre todo para las mujeres de más de 38 años, en el último período, todavía la eficacia en todas las edades no es la deseada. La edad materna no constituye un buen marcador cuando se utiliza como único criterio de selección en nuestro medio y cuando se considera todo el grupo por encima de 35 años, produciría una elevación importante del número de pérdidas fetales, así como de falsos positivos. Aún para la mejor situación, la edad materna por encima de 38 años, sola; logra una prevención discreta y eleva las pérdidas fetales y los falsos positivos, por lo que es necesario hacer otras consideraciones con respecto a la edad materna. Por otro lado la edad materna al parto presenta una tendencia evidente al incremento repercutiendo en la elevación de la prevalencia ajustada, lo que resulta de interés para trazar políticas de salud, por cuanto el número de estudios a realizar iría en aumento. En el protocolo se propone dar atención a todas las gestantes, ofreciendo además especial atención a los grupos de más riesgos ya sea por edad, como por riesgos epidemiológicos, séricos o sonográficos. v se introduce como una novedad, una especial atención al grupo de edad de 30 a 34 años, por el peculiar comportamiento del mismo. Se hace una propuesta de acción que constituye un aporte al Programa de prevención de SD, pues como ha quedado demostrado en el trabajo, la prevención lograda en edades maternas por debajo de 35 años, que son las de máxima natalidad no es óptima y ello es la causa directa de que no se halla experimentado una reducción importante en la prevalencia al nacimiento cuando se consideran todas las edades maternas.

Es necesario a largo plazo un análisis de la estructura definitiva del Programa de DPC y no solo de su protocolo, pues se requiere evaluar y responder la pregunta de si los marcadores

sonográficos y séricos se aplican solo a mujeres de menos de 35 ó 38 años y se continúa ofreciendo el DPC a todas las de más edad, o si se realiza alguna consideración sobre ofrecer el DPC a las gestantes de más riesgos dentro de la AEM y al resto evaluarles el riesgo conjunto de la edad y los marcadores, para lo cual puede ser útil la evaluación que pueda realizarse con la aplicación de la actual propuesta en forma de pilotaje.

La evaluación de experiencias internacionales reportadas, constituyó en este momento un paso importante, como la vía para justificar las recomendaciones realizadas, las que permiten constatar la existencia de gran diversidad de protocolos y numerosos informes de la eficacia conseguida con los mismos, sin que pueda confirmarse la certeza de los más recomendados, como se aprecia en el análisis del Capítulo I sobre el estado del arte (epígrafe 1.4.5).

En cuanto a la evaluación de la edad materna avanzada de forma conjunta con los demás riesgos, y no de forma exclusiva, un estudio francés preconiza que en los años 70 se utilizaba la AEM porque no había otros estudios de screening, los marcadores bioquímicos y la translucencia nuchal están ahora validados, incluidas las mujeres de más de 38 años. El uso secuencial e independiente de más screening ha aumentado las pérdidas fetales. La AEM permanece como el mayor riesgo de AC por ello debe ser incluida en los estrategias de cálculo de riesgo y no tomada como información aislada. Para mujeres de AEM las políticas deben ser más dirigidas a ACT selectivas que de rutina, lo que reduciría las pérdidas fetales iatrogénicas a límites razonables (Audibert 2002). Un reporte de EU analiza los costos del serening según diferentes métodos y aplicando nuevos criterios de costos. Para mujeres de más 35 para una detección de 100% habría 2 653 pérdidas fetales, usando la edad con triple test y ultrasonido la detección sería de 97.6%. y 599 pérdidas fetales (Hartnett 2003)

Con respecto al uso de la AFP sola para pesquisaje bioquímico, en UK se reporta una modelación de la proporción de detección y los falsos positivos de varios marcadores junto con EM y concluyen que para usarla aisladamente la menor proporción de falsos positivos la ofrece la AFP. con 18 %. (Talbot 2003).

Se ha reportado la repercusión de la TN incrementada sobre la terminación del embarazo de interés para posibles estrategias futuras. En embarazos que tuvieron TN mayor de 3,5 mm entre la semana 10 a la 14 y cariotipo normal el 5.15% tuvo abortos espontáneos, o muerte intrauterina. 1.36% muerte neonatal. De los que sobreviven el 5.56% tuvo anomalías que requirieron tratamiento médico o quirúrgico o RM. El chance de nacer vivo sin defectos congénitos fue para TN entre 3,5 y 4,4mm de 86%, entre 4.5-5.4 mm de 77%, y con TN de 5.5- 6.4 mm de 67%, cuando la TN fue mayor de 6.5 mm fue de 31% (Souka 2001)(Michailidis 2001) (Cheng 2004). Es necesario un seguimiento durante todo el embarazo a los casos detectados, lo cual tiene que ser previsto al instaurar un programa de esta naturaleza Para utilización de la translucencia nuchal , es de interés tener en cuenta que se ha recomendado para pesquisaje de cardiopatías pero que la utilidad de usar TN sería mayor, si se usa con doble propósito de AC y CC. pero no se recomienda útil solo para CC por tener baja sensibilidad en

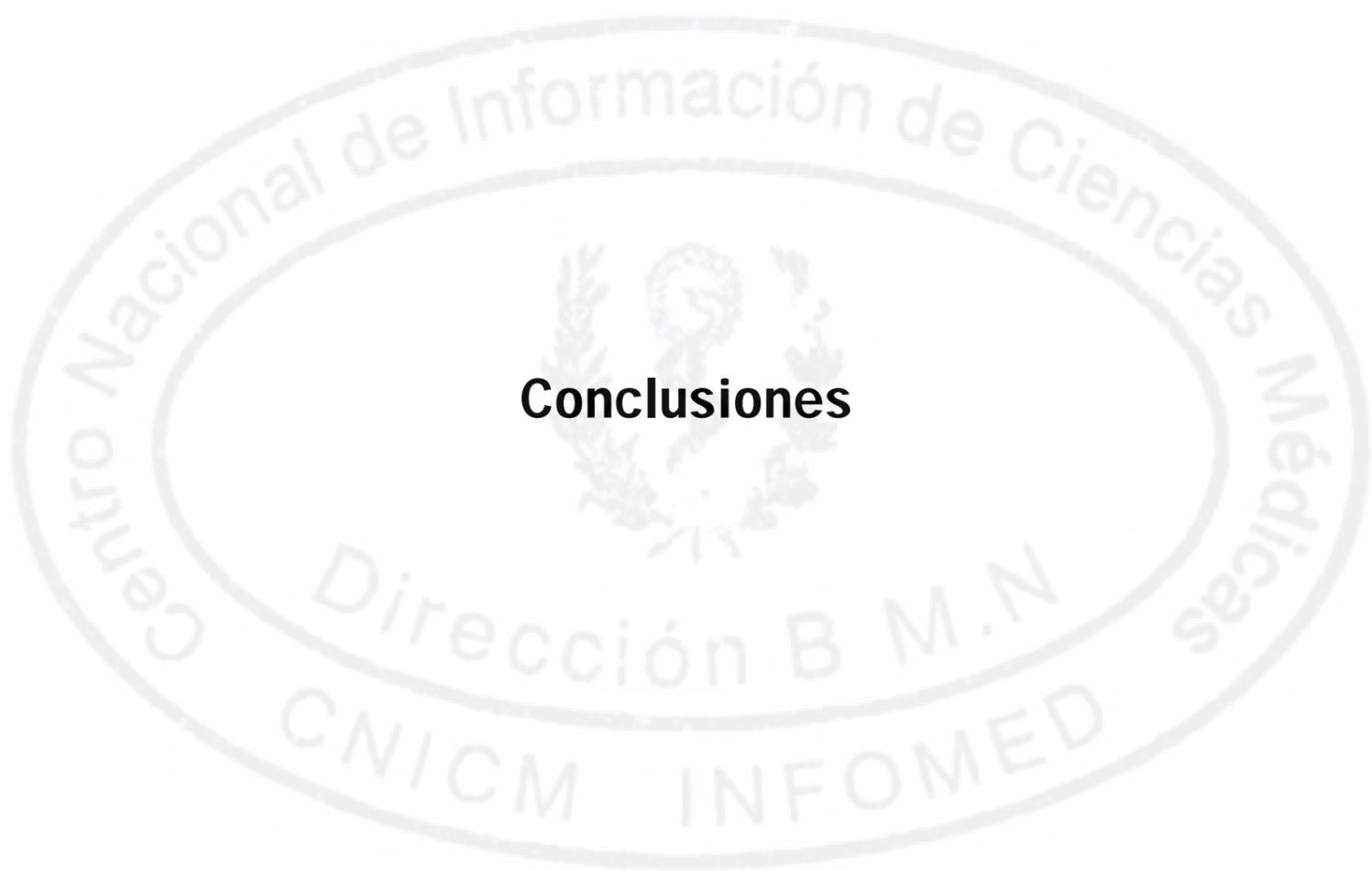
población general (Mavrides 2001). En Francia en fetos con TN y flujo venoso aumentados y entre los fetos cromosómicamente afectados, encontraron aumento de cardiopatías, esto podría ser importante para serening conjunto de CC y SD (Favre 2003).

Para la propuesta de incluir la búsqueda de las 4 cámaras cardíacas y el tracto de salida como parte del pesquisaje de SD nos basamos en los hallazgos de este estudio, y en reportes de la literatura. Un estudio de Londres informa que con ecocardiografía fetal antes de las 14 semanas por una 1 N aumentada, el 72,8 % de los fetos con ecocardiograma con alguna anomalía tuvo un cariotipo alterado (Huggon 2002) (Liao 2000).

La propuesta de la inclusión de la longitud del fémur, se fundamenta en que su uso entre las 15 y las 22 semanas para screening de SD, se evalúa como de utilidad (Borgida, 2003). En cuanto a otros marcadores de US que son de interés en la propuesta que realizamos porque son factibles de usar en este momento, como la TN, la pieloclectasia, ecogenicidad del intestino, quistes de los plexos coroideos y la proporción en la longitud femur húmero, tuvieron una sensibilidad de 70 %, si bien los falsos positivos fueron de 28 % (Brinda 2002).

En el estado norteamericano de Búfalo, a las mujeres de menos de 35 se les ofrece serening sérico con AFP, GCH y estriol no conjugado entre las 16 y las 18 semanas (Frendo 2004), lo que es de interés para la propuesta que realizamos porque se basa en serening del segundo trimestre con realización de ACT a la misma edad gestacional que se realizaría con el protocolo sugerido. Con respecto a la utilización de la biometría fetal en la propuesta, existen reportes de evaluación de la corrección del riesgo de los serening sérico, con biometría de los huesos largos proximales, lo que disminuye el número de ACT a realizar (Pinette, 2003). Se generaliza que en una mujer de menos de 40 años, con biometría de los 4 huesos largos proximales normales entre las 13 y las 23 semanas, no se debía ofrecer proceder invasivo. Un estudio japonés encuentra un VPP de 43 % en fetos de menos de 20 semanas (DeBiasio 2002). Antes de las 18 semanas se considera que su uso como marcador de trisomía 21 es pobre (Snijders 2000)(Rosati 2002), pues aunque están reducidos en la mayoría de los SD, el grado de desviación de la normalidad, es muy pequeño para que sea útil para screening (Longo 2004). Por lo que el mejor período parece entre las 18 y las 23 semanas (Tannirandom 2002), lo que se corresponde con el período que proponemos usarlo. Además existe una correlación adecuada entre la TN y los parámetros biométricos fetales (vonKaisenber 2002) (Chang 2003).

Entre los parámetros faciales se proponen el uso de la longitud de la oreja, que se reporta con buenos resultados, después de las 15 semanas. (Chitkara 2000), al igual que la hipoplasia del hueso nasal (Malone, 2003).



Conclusiones

CONCLUSIONES.

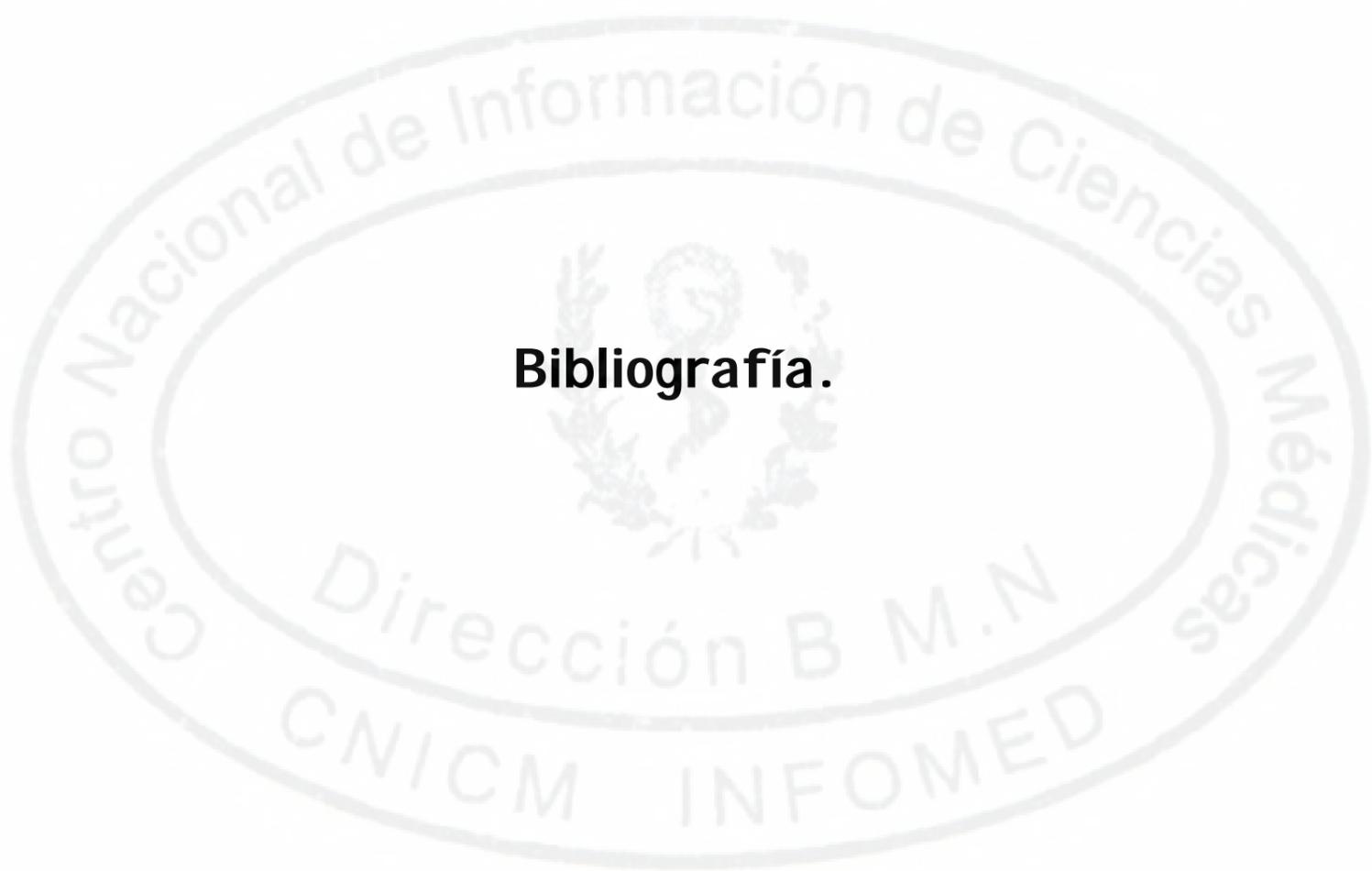
- 1- El Registro Perinatal creado, permitió la caracterización de la sobrevivencia del Síndrome de Down hasta los 14 años, no reportada antes, así como estudiarla en relación con variables clínicas, epidemiológicas y genéticas, estableciendo que existe una sobrevivencia comparable a la de países desarrollados, y que las variables que influyen negativamente son la presencia de cardiopatías, de otras malformaciones, de CIUR, de bajo peso al nacer, el hábito de fumar de la madre, el sexo femenino, determinados municipios y la AFP sérica baja.
- 2- El estudio epidemiológico permitió confirmar la asociación del Síndrome de Down a la edad materna avanzada, encontrándose otras variables genéticas y ambientales presumiblemente asociadas a la no disyunción del cromosoma 21 con diferencias entre los grupos de Síndrome de Down de madres de más y menos de 35 años, de interés para la comprensión de los mecanismos relacionados con la no disyunción y es un aporte a las evidencias de posibles diferencias en los factores causales en ambos grupos, de interés si se tiene en cuenta la rigurosidad de los análisis efectuados.
- 3- Se detectaron conglomerados espaciales, temporales y espacio temporales para el Síndrome de Down en Villa Clara, que permitieron localizar espacios de mayor riesgo poblacional, novedosos en nuestro contexto para el estudio de las aneuploidías humanas, y útiles para plantear hipótesis específicas.
- 4- La prevalencia al nacimiento de Síndrome de Down en Villa Clara experimentó un ligero descenso como resultado del Programa de Diagnóstico Prenatal Citogenético durante los 13 años evaluados. En la última etapa el descenso es más pronunciado, relacionado con la organización y aplicación de una intervención comunitaria, que permitió una prevención considerable en las edades maternas de más de 38 años, y determinada prevención en mujeres de menos de 35 años, con una gestión cualitativamente superior de las acciones de salud que involucran a la atención primaria, que pudieron ser evaluadas mediante una metodología específica creada.
- 5- La evaluación de la tendencia de la edad materna al parto durante los 15 años, evidenció la importancia del control sistemático y riguroso de dicha variable demográfica para los estudios de prevalencia y la organización de programas de prevención de Síndrome de Down, mostrando en Villa Clara tendencia al incremento, lo que repercutió en un aumento de la prevalencia ajustada, que debe continuar aumentando, si se mantiene dicha tendencia, lo que coincide con el hallazgo de un cluster prospectivo espacio temporal que abarca la mayoría de las áreas de salud de la ciudad de Santa Clara, donde resulta apreciable la tendencia al incremento de la edad materna al parto.
- 6- La edad materna tiene limitaciones cuando se usa como criterio epidemiológico exclusivo para la prevención de Síndrome de Down, y existen otras variables con eficacia adecuada útiles a incluir en los criterios de selección del Programa de Diagnóstico Prenatal para gestantes jóvenes en riesgo, que están disponibles en la infraestructura actual requiriendo ser redimensionadas.



Recomendaciones.

RECOMENDACIONES

1. Llevar a cabo estudios de sobrevivencia del Síndrome de Down en otras provincias y de **SUS** variables asociadas, que permitan estudiar la variabilidad biológica asociada y aplicar estrategias para el mejoramiento continuado de su calidad de vida y la de sus familiares.
- 2- Considerar los hallazgos encontrados con el análisis genético epidemiológico como asociados a la no disyunción del cromosoma 21 cuando se implanten metodologías de epidemiología avanzada con marcadores moleculares, que permiten establecer el origen y el momento de la no disyunción como prioritarios para ser investigados.
- 3- Aplicar la metodología para la búsqueda de conglomerados espaciales, temporales y espacio temporales a aquellas áreas de salud o consejos populares con elevada prevalencia de Síndrome de Down y otras discapacidades de origen genético, después de disponer de registros genéticos y clasificación clínica confiable.
- 4- Contemplar la vigilancia epidemiológica de la tendencia de la edad materna al parto, para trazar acciones de promoción y prevención de salud en Genética y como importante elemento para la toma de decisiones en políticas de salud. Considerar la inclusión de la edad materna entre 30 y 34 años como riesgo reproductivo preconcepcional y no solo a partir de los 35 años.
- 5- Aplicar la estrategia propuesta para las acciones de promoción y prevención de Síndrome de Down en la genética comunitaria, incluyendo las acciones de educación continuada a profesionales y la educación popular en genética y se evalúen los resultados de su aplicación.
- 6- Aplicar la estrategia y el protocolo de prevención de Síndrome de Down propuesto, con la inclusión de nuevos criterios de riesgo para selección de gestantes jóvenes y un redimensionamiento organizativo más adecuado, proponiendo se lleve a cabo por un período de uno a dos años, para que puedan llevarse a cabo las acciones de capacitación para una próxima etapa y tomarse decisiones sobre cambios infraestructurales definitivos con una base científica y aval colectivo de su evaluación en la práctica de la atención médico genética.



Bibliografía.

BIBLIOGRAFÍA.

- Aardeme MJ, Albertini S, Ami P, Henderson LM, Kirsch Volders M, Mackay JM: Aneuploidy: a report of an ECETOC Task force. *Mutation Research* 1998;410:3-79.
- Alaez C, Flores H, Munguia A, Rodriguez A, Garcia D, Peralta R, et al: HLA-DRB1 locus is a significant risk factor for the development of acute leukemia (AL) in children with Down syndrome (DS). *Hum Immunol* 2003;64(10 Suppl):S141
- Alegret M: Presentación de una técnica para acercar el análisis de datos espaciales al quehacer de la epidemiología. Trabajo presentado al XV Forum de Ciencia y Técnica. Provincia Villa Clara, 2004.
- Alfirevic Z, Sundverg K, Brigham S: Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD 003252.
- Alonso Lotti F, Cendán Muñiz I, Ferrero Oteiza ME, Roca Ortiz J, Soler Serrano D: Comportamiento de los defectos congénitos aislados mas frecuentes en Cuba. *Rev Cubana de Pediatría* 2000;72(2):87-93
- Antonarakis SE, Lyle R, Deutsch S, Raymond A: Chromosome 21: a small land of fascinating disorders with unknown pathophysiology. *Int J Dev Biol* 2002;46(1 Spec No):89-96.
- Audibert F, Mairovitz V, Frydman R, Clamart A: Alternatives to amniocentesis for maternal age. *Gynecol Obstet Fétil* 2002;30(7-8):562-6 [Article in French]
- Bakshi C, Amare Kadam P, Abhyankar D, Baisane C, Banavali S, Advani S: Chromosomal rearrangement in Down syndrome with acute myeloid leukemia. *Indian J Pediatr* 2003;70(9):75 5-8
- Baptista MJ, Fairbrother UL, Howard CM, Farrer MJ, Davies GE, Triikka D, et al: Heterotrismy, a significant contributing factor to ventricular septal defect associated with Down syndrome? *Hum Genet* 2000; 107(5):476-82
- Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kunit DM, Celle L, et al: Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. *Genet Med* 2001 ;3(2):91-101.
- Baumgartner A, Schmid TE, Schuetz CG, Adler ID: Detection of aneuploidy in rodent and human sperm by multicolor FISH after chronic exposure to diazepam. *Mutat Res* 2001;490(1): 11-9
- Begleiter ML: Training for genetic counsellors. *Nature Review Genetics* 2002; 3: 557-61
- Bell R, Rankin J, Donaldson LJ: Northern Congenital Abnormality Survey Steering Group. Down's syndrome: occurrence and outcome in the north of England, 1985-99. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17(1):33-9
- Benn PA, Egan JF: Survival of Down syndrome in utero. *Prenat Diagn* 2000;20(5):432-3.
- Benn PA, Fang M, Egan JF, Home D, Collins R: Incorporation of inhibin A in second trimester screening for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003, 101(3):451-4
- Benn PA, Ying J, Beagoblon T, Egan JF: Estimates for the sensitivity and false positive rates for second trimester Serum Screening for Down syndrome and trisomy 18 with adjustment for Crose identification and double-positive results. *Prenat Diagn* 2001; 21(1): 46-51.

- Bindra R, Curcio P, Cicero S, Martin A, Nicolaides KH: Uterine artery Doppler at 11-14 weeks of gestation in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):587-9
- Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH: One-stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11-14 weeks, a prospective study of 15 030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(3):219-25
- Binkert F, Mutter M, Schinzel A. Impact of prenatal diagnosis on the prevalence of live births with Down syndrome in the eastern half of Switzerland 1980-1996 *Swiss Med Wkly* 2002; 132(33-34):478-84
- Blom NA, Ottenkamp J, Wenink AG, Gittenberger-de Groot AC: Deficiency of the vestibular spine in atrioventricular septal defects in human fetuses with Down Syndrome. *Am J Cardiol* 2003;91(2): 180-4.
- Bogart MH, Jones OW, Felder RA: Prospective evaluation of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in 3 428 pregnancies. *Am Obstet Gynecol* 1991;165:663-7.
- Bonilla Mussoles F, Machado LE, Osborn NG: Ecografía tridimensional en Obstetricia en el nuevo milenio, Ed Marco gráfico SL, Madrid, 2000, pag 151-157
- Borgida AF, Zelop C, Deroche M, Bolnick A, Egan JF: Down syndrome screening using race-specific femur length. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):977-9
- Botto LD, Yang Q: 5, 10 Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000; 151:862-877
- Braunschweig CL, Gomez S, Sheean P, Tomey KM, Rimmer J, Heller T: Nutritional status and risk factors for chronic disease in urban-dwelling adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2004;109(2): 186-93
- Brizot ML, Carvalho MH, Liao AW, Reis NS, Armbruster-Moraes E, Zugaib M: First-trimester screening for chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency in a Brazilian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):652-5.
- Brown AS, Feingold E, Broman KW, Sherman SL: Genome-wide variation in recombination in female meiosis: a risk factor for non-disjunction of chromosome 21. *Hum Mol Genet* 2000;9(4):515-23
- Bunduki V, Ruano R, Miguelez J, Yoshizaki CT, Kahhale S, Zugaib M: Fetal nasal bone length: reference range and clinical application in ultrasound screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21 (2): 156-60.
- Burke W, Emery J: Genetics education for primary-care providers. *Nature Review Genetics* 2002; 3: 561-65.
- Carlson BM: Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 2da Ed. Ed Harcourt SA, Madrid, 2000, pag 133-145.
- Carothers AD, Boyd E, Lowther G, Ellis PM, Couzin DA, Faed MJ, et al: Trends in prenatal diagnosis of Down syndrome and other autosomal trisomies in Scotland 1990 to 1994, associated cytogenetic and epidemiological findings. *Genet Epidemiol* 1999,16(2). 179-90

- .Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G: Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001 ;75(4):678-82.
- Carrera JM- Ecografía en el Screening prenatal precoz de las cromosomopatías(Cap 25) en Carrera JM, Kurjak A: *Medicina del Embrión*, Ed Masson SA, Barcelona, 1997, pag 285-299.
- Carroll MA, Mastrobattista JM, Glaser AM, Hamrick MA, Monga M: Nasal hypoplasia without Down syndrome. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29 (5 Suppl): S 21-22.
- Casas G, Grau R, Alegret M. Técnicas de clustering para el estudio de epidemias. Tesis de Maestría en Matemática Aplicada. UCLV, 1998.
- Castilla EE, Rittler M, Dutra MG, Lopez-Camelo JS, Campana H, Paz JE, et al: Survival of children with Down syndrome in South America ECLAMC-Downsurv Group. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Am J Med Genet* 1998;79(2): 108-11
- Cederholm M. Haglund B, Axelsson O: Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2003; 110(4):392-9.
- Centeno Malfaz F, Beltran Perez A, Ruiz Labarga C, Centeno Robles T, Macias Pardal J, Martin Bermejo M: Chromosome aberrations in malformed newborns. *An Esp Pediatr* 2001 ;54(6):582-7[Article in Spanish]
- Chang CH, Yu CH, Ko HC, Chang FM, Chen HY: Prenatal assessment of normal fetal humerus volume by three-dimensional ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2003;29(12):1675-80
- Chang H, Li D, Nayar R, Ye C, Lau W, Sutherland DR: Interphase cytogenetic analysis of clonality in peripheral blood cells from a patient with Down syndrome and acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 148(2): 141-4.
- Chasen ST, Sharma G, Kalish RB, Chervenak FA: First-trimester screening for aneuploidy with fetal nuchal translucency in a United States population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2): 149-51
- Chen CP, Lee CC, Chen WL, Wang W, Tzen CY: Prenatal diagnosis of premature centromere division-related mosaic variegated aneuploidy. *Prenat Diagn* 2004;24(1): 19-25
- Cheng CC, Bahado-Singh RO, Chen SC, Tsai MS: Pregnancy outcomes with increased nuchal translucency after routine Down syndrome screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84(1):5-9
- Cheon MS, Kim SH, Ovod V, Kopitar Jerala N, Morgan JI, Hatefi Y, et al: Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: challenging the gene dosage effect hypothesis (Part III). *Amino Acids* 2003;24(1-2): 127-34
- Cheon MS, Kim SH, Yaspo ML, Blasi F, Aoki Y, Melen K, et al: Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: challenging the gene dosage effect hypothesis (Part I). *Amino Acids* 2003;24(1 -2): 111-7
- Cheon MS, Kim SH, Yaspo ML, Blasi F, Aoki Y, Melen K, et al: Protein levels of genes **encoded** on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: challenging the gene dosage effect hypothesis (Part II). *Amino Acids* 2003;24(1-2):118-24.

- .Cheon MS, Shim KS, Kim SH, Hara A, Lubec G: Protein levels of genes encoded on chromosome 21 in fetal Down syndrome brain: Challenging the gene dosage effect hypothesis (Part IV). *Amino Acids* 2003;25(1):41-7
- Chitayat D, Farrell SA, Huang T, Meier C, Wyatt PR, Summers AM: Double-positive maternal serum screening results for Down Syndrome and open neural tube defects: An indicator for fetal structural or chromosomal abnormalities and adverse obstetric outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):758-63
- .Chitkara U, Lee L, El-Sayed YY, Holbrook RH Jr, Bloch DA, Oehlert JW, et al: **I Ultrasonographic** ear length measurement in normal second- and third-trimester fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183(1):230-4
- Christensen B, Kolvraa S, Lykkehans L, Lorch T, Gohel D, Smidt-Jensen S, et al: Studies on ! the isolation and identification of fetal nucleated red blood cells in the circulation of pregnant women before and after chorion villus sampling. *Fetal Diagn Ther* 2003;18(5):376-84.
- Ciaccio M, Piccione M, Giuffrè M, Macaione V, Vocca L, Bono A, et al: Aminoacid profile and oxidative status in children affected by Down syndrome before and after supplementary nutritional treatment. *Ital J Biochem* 2003;52(2):72-9
- Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides K: Nasal bone I hypoplasia in trisomy 21 at 15-22 week gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(1):15-8
- Clearinghouse. Annual Report International Clearinghouse for Birth Defects monitoring systems. ICBDM, Beagen, 2002. ISSN 0743-5703.
- Clusellas N, Moreno C, Coll, MD: Diagnóstico citogenético prenatal en Cataluña durante 10 años(1986-1995): *Prog Diag Pren* 2002; 14 (2): 40-9.
- Clyde JM, Gosden RG, Rutherford AJ, Picton HM: Demonstration of a mechanism of aneuploidy in human oocytes using Multifluor fluorescence in situ hybridization. *Fertil Steril* 2001 ;76(4): 837-40.
- Colectivo de Autores: *Por la Vida*. Ed Casa Editora Abril, C Habana, 2003, pag 149-169.
- Colectivo de autores: *Resumen de la evolución demográfica de Cuba*, Centro de Estudios Demográficos de la Universidad de la Habana, Ed CEDEM, C Habana, 1992, pag 20-27.
- Collins V, Williamson R: Providing services for families with a genetic condition: a contrast between cystic fibrosis and Down syndrome. *Pediatrics* 2003; 112(5): 1 177-80.
- Comas C, Antolin E, Figueras, F, Torrens M, Muñoz A: Screening precoz de cromosopatías: nuevas estrategias. *Prog Diag Pren* 2001;13(1):3-17
- Comel Martina C, 1999: Common language for measures of occurrence of congenital anomalies and genetic diseases: Incidence or Birth Prevalence. *Community Genetics* 1999, 2:162-164
- Crang-Svalenius E, Dykes AK, Jorgensen C: Maternal serum screening for Down syndrome opinions on acceptance from Swedish women. *Scand J Caring Sci* 2003,17(1).30 4
- Cross D, Tapia L, Garrido J, Maccioni RB: Tau-like proteins associated with centrosomes in cultured cells. *Exp Cell Res* 1999; 229:378-388

- .Czeizel E. Some epidemiological characteristics of Down's syndrome in Hungary. *Acta Morphol Hung* 1988;36(1 -2):63-77.
- Dudgeon J. Fetal choroid plexus cysts and their association with trisomy 18: 5 years prospective ultrasonic screening. *Radiography* 2001; 7(2): 95-100.
- Daniely M, Aviram A, Carp HJ, Shaki R, Barkai G: The association between sporadic somatic parental aneuploidy and chromosomally abnormal placentae in habitual abortions. *Early Pregnancy* 2001 ;5(3): 153-63.
- De Biasio P, Prefumo F, Lantieri PB, Venturini PL: Reference values for fetal limb biometry at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(6):588-91.**
- De Wals P: Evaluation des risques tératogènes: 1 apport de registres de malformations. *Rev Epidém et Santé Publ* 2000; 42: 392-98.
- Dean G, Kevin NC, Mikkelsen M: Investigation of a cluster of children with Down syndrome born to mother who had attended school in Dundalk, Ireland. *Occup Environ Med* 2000; 57:793-804.
- Debieve F, Bouckaert A, Hubinont C, Thomas K: Multiple screening for fetal Down syndrome with the classic triple test, dimeric inhibin A and ultrasound. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:221-6.
- Del Barrio Fernández P, Ponce Salamanca S, Garrido Quijano AB, Mateos Burguillo F, Martínez Cortes L: ¿Cuál sería la estrategia más adecuada para el despistaje prenatal de las aneuploidías? *Prog Diag Pren* 2001; 13 (3): 169-187.
- De Graaf IM, Tijmstra T, Bleker OP, van Lith JM: Womens' preference in Down syndrome screening. *NL Prenat Diagn* 2002;22(7):624-9
- De Michelena MI, Burstein E, Lama JR, Vasquez JC: Paternal age as a risk factor for Down syndrome. *Am J Med Genet* 1993;45(6):679-82.
- De la Torre ME, Algora AE, Anoceto E: Evaluación de las aberraciones cromosómicas detectadas prenatalmente en Villa Clara. *Rev Cub de Inv Biomed* 2001; 20 (No Esp): 9-10
- Dong J, Albertini DF, Nishimori K, Kumar TR, LU N, Matzuk MM: Growth differentiation factor-9 is required during early ovarian folliculogenesis. *Nature* 1996;383: 31-35.
- Doria-Rose VP, Kim HS, Augustine ET, Edwards KL: Parity and the risk of Down's syndrome. Seattle. *Am J Epidemiol* 2003; 158(6):503-8
- Dorland M, van Montfrans JM, van Kooij RJ, Lambalk CB, te Velde ER. Normal telomere lengths in young mothers of children with Down's syndrome. *Lancet* 1998;352(9132).961-2
- Edland SD, Wijsmanm EM, Schoder - Ehri GL, Leverenz JB: Little evidence of reduced survival to adulthood of Apo E E4 homozygotes in Down syndrome. *Neuroreport* 1997; 8:34-6.
- Egan JF, Benn P, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA, Vintzileos AM: Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol* 2000;96(6):979-85

- .Egan JF, Kaminsky LM, DeRoche ME, Barsoom MJ, Borgida AF, Benn PA: Antenatal Down **syndrome** screening in the United States in 2001: a survey of **maternal-fetal** medicine specialists. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187(5): 1230-4
- .Ege0 A, Di Lisil R, Sandri C, Mazzocco M, Lapide M, Schiaff.no S, et al: Developmental expression of the SH3BGR gene, mapping to the Down syndrome heart critical region. *Mech Dev* 2000;90(2):313-6.
- Engidawork E, Gulesserian T, Fountoulakis M, Lubec G: Expresión of hypothetical proteins in human fetal brain: increased expression of hypothetical protein 28.5 kDa in Down syndrome, a clue for its tentative role. *Mol Genet Metab* 2003; 78(4):295-301 (a)
- Engidawork E, Gulesserian T, Fountoulakis M, Lubec G: Aberrant protein expression in cerebral cortex of fetus with Down syndrome. *Neuroscience* 2003; 122(1): 145-54 (b).
- Epstein CJ: The consequences of chromosome imbalance. *Am J Med Genet* 1990; (Suppl 7):31-37(a).
- Epstein CJ, Korenberg JR, Annerén G, Antonarakis SE, Aymé S, Courchesne E, et al: Protocols to establish genotype -phenotype correlations in Down syndrome. *Am J Hum Genet* 1991;49:207-235.
- Farina A, LeShane ES, Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Lee T, Neveux LM, et al: Evaluation of cell-free fetal DNA as a second-trimester maternal serum marker of Down syndrome pregnancy. *Clin Chem* 2003;49(2):239-42
- Havre R, Cherif Y, Kohler M, Kohler A, Hunsinger MC, Bouffet N, et al: The role of fetal nuchal translucency and ductus venosus Doppler at 11-14 weeks of gestation in the detection of major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21(3):239-43
- Feingold E, Brown AS, Sherman SL: Multipoint estimation of genetic maps for human trisomies with one parent or other partial data. *Am J Med Genet* 2004;124A(4):416-18.
- Ferrero Oteiza M, Alonso Lotti T, Cendor Mendez I, Roca Ortiz J, Pérez Valle A, Estevez Lloret M: Tendencias del síndrome de Down en Cuba, su relación con edad materna y tasa de fecundidad. *Rev Cubana Pediatr* 1998;70(3): 141 -7//htm 02398.
- Fesslova V, Villa L, Nava S, Boschetto C, Redaelli C, Mannarino S: Spectrum and outcome of atrioventricular septal defect in fetal life. *Cardiol Young* 2002,12(1). 18-26.
- Findikli N, Kahraman S, Kumtepe Y, Donmez E, Benkhalifa M, Bincik A, et al: Assessment of DNA fragmentation and aneuploidy on poor quality human embryos. *Reprod Biomed* 2004;8(2): 196-206
- Forrester MB, Merz RD: Maternal age-specific Down syndrome rates by maternal **race/ethnicity**, Hawaii 1986-2000. *Birth Defects Res Part A.Clin Mol Teratol* 2003;67(9):625^.
- Forrester MB, Merz RD: Epidemiology of Down syndrome (Trisomy 21). Hawaii. 1986-97. *Teratology* 2002;65(5):207-12.
- Freeman SB, Yang Q, Allran K, Taft LF, Sherman SL: Women with a reduced ovarian complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000: 66:1680-1683.

- .Frendo JL, Guibourdenche J, Pidoux G, Vidaud M, Luton D, Giovangrandi Y, et al: Trophoblast production of a weakly bioactive human chorionic gonadotropin in trisomy 21- affected pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):727-32
- Fuentes JJ, Genesca L, Kinsbury TJ: DSCR1, overexpressed in Down syndrome is an inhibitor of calcineurin-mediated signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1681-90.
- Galindo A, Alvarez C, Benedicto M, Puente JM, Gómez MJ, Moreno A, et al: Impacto del diagnóstico prenatal de la trisomía 21 en su prevalencia neonatal. *Prog Diag Prenat* 2001; 13(3):188-202.
- Gamez F, Ferreiro P, Salmean JM. Ultrasonographic measurement of fetal nasal bone in a low- risk population at 19-22 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(2): 152-3
- Gardiner K, Fortna A, Bechtel L, Davisson MT: Mouse models of Down syndrome: how useful can they be? Comparison of the gene content of human chromosome 21 with orthologous mouse genomic regions. *Gene* 2003;318:137-47.
- Gasiorek-Wiens A, Tercanli S, Kozlowski P, Kossakiewicz A, Minderer S, Meyberg H, et al: German-Speaking Down Syndrome Screening Group Screening for trisomy 21 by fetal nuchal translucency and maternal age: a multicenter project in Germany, Austria and Switzerland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):645-8.
- Ge Y, Jensen TL, Stout ML, Flatley RM, Grohar PJ, Ravindranath Y, et al: The role of cytidine deaminase and GATA1 mutations in the increased cytosine arabinoside sensitivity of Down syndrome myeloblasts and leukemia cell lines. *Cancer Res* 2004;64(2):728-35.
- Ghezzi F, Raio L, Di Naro E, Franchi M, Buttarelli M, Schneider H: First-trimester umbilical cord diameter: a novel marker of fetal aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(3):235-9
- Gilbert SF: *Developmental Biology*, 6ta Ed, Ed Sinauer Associates Inc Publishers, Massachussettes, 2000, pag 208-226.
- Gitton Y, Dahmane N, Baik S, Ruiz i Altaba A, Neidhardt L, Scholze M, et al: HSA21 expression map initiative. A gene expression map of human chromosome 21 orthologues in the mouse. *Nature* 2002;420(6915):586-90
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH: Comparative survival advantage of males with Down syndrome. *Am J Human Biol* 2003; 15(2). 192-5.
- Grau Abalo R, Cuevas Valdespino I, de Sola Rodríguez F, Lima González S, García Aguila L, Alegret Rodríguez M: Función multivariada de riesgo y prueba de Mantel- Haenszel. Experiencias en el transcurso de una epidemia. *Medicentro* 1994; 10(1). 17-34.
- Greenberg J, Seltzer M, Krauss M, Chou RJ, Hong J: The effect of quality of the relationship between mothers and adult children with schizophrenia, autism, or Down syndrome on maternal well-being: the mediating role of optimism. *Am J Orthopsychiatry* 2004,74(1). 1425.
- Grobman WA, Dooley SL, Welshman EE, Pergament E, Calhoun EA: Preference assessment of prenatal diagnosis for Down syndrome: is 35 years a rational cutoff? *Prenat Diagn* 2002;22(13):1195-200.

- Guariglia L, Rosati P: Evaluation of femur/foot and humerus/foot ratios by transvaginal sonography between 62 and 116 days of gestation. Arch Gynecol Obstet 2003; 5(4): 126-32
- Gueant JL, Gueant-Rodriguez RM, Anello G, Bosco P, Brunaud L, Romano C, et al: Genetic determinants of folate and vitamin B12 metabolism: a common pathway in neural tube defect and Down syndrome? Clin Chem Lab Med 2003;41(11):1473-7
- Guerci A, Seoane A, Dulout FN: Aneugenic effects of some metal compounds assessed by chromosome counting in MRC-5 human cells Mutat Res 2000;469(1):35-40
- Gusmao FA, Tavares EJ, Moreira LM: Maternal age and Down syndrome in Northeast Brazil. Cad Saude Publica 2003; 19(4):973-8 [Article in Portuguese]
- Halliday JL, Warren R, McDonald G, Rice PL, Bell RJ, Watson LF: Prenatal diagnosis for women aged 37 years and over: to have or not to have Prenat Diagn 2001 ;21 (10):842-7
- Hardy O, Worley G, Lee MM, Chaing S, Mackey J, Crissman B, et al: Hypothyroidism in Down syndrome: screening guidelines and testing methodology. Am J Med Genet. 2004;124A(4):436-7.
- Harper PS: Practical Genetic Counselling. 3ra Ed, Ed. Wright; Bristol, 2000, pag 240-56.
- Hartnett J, Borgida AF, Benn PA, Feldman DM, DeRoche ME, Egan JF: Cost analysis of Down syndrome screening in advanced maternal age. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13(2):80-4.
- Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy Nat Rev Genet 2001 ;2(4):280-91
- Hassold T, Sherman S: Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. Clin Genet 2000;57(2):95-100.
- Hattori H, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al: The DNA sequence of human chromosome 21. The chromosome 21 mapping and sequencing consortium. Nature 2000; 405:311-13
- Heredero L: Un Programa de Genética en un país en desarrollo: Cuba. Bol Of Sanit Panam 1993; 115 (1), 32-38.
- Herman A, Dreazen E, Tovbin Y, Reish O, Bukovsky I, Maymon R: Correlation and overlapping between nuchal translucency and triple test among Down Syndrome - affected pregnancy. Fetal Diagn Ther 2003; 18 (3): 196-200.
- Hernandez D, Fisher EM: Down syndrome genetics: unravelling a multifactorial disorder. Hum Mol Genet 1996;5 Spec No: 1411-6.
- Hernández Cabrera G, Herrera Martínez M: Algunos factores epidemiológicos asociados a las aberraciones cromosómicas en una cohorte de la atención primaria de salud. Tesis especialidad de segundo grado en MGI, Santa Clara, 2001
- Hernández Cabrera J, de la Rúa-Batistapau A, Suárez Ojeda R: Mortalidad perinatal 1. Algunos factores que influyeron en ésta durante 1998. Rev Cubana Obstet Ginecol 2001;27(1):39-45.

- . Herrera Martínez M, Machado MJ, Mendoza O, Perez O, Algora AE: Correlación clínico citogenética de 37 pacientes estudiados en el laboratorio de citogenética durante un año. *Medicentro* 1986; 2 (2):21 -25.
- . Henera Martínez M, Perez O, Algora AE: **Diagnóstico prenatal citogenético en la región central de Cuba.** *Medicentro* 1989;5(1): 85-94.
- Herrera Martínez M, Pelz L, Machado MJ: **Establecimiento de las curvas de natalidad, frecuencia absoluta y relativa de cromosomopatías según edad materna en Villa Clara.** *Rev Cubana de Invest Biomed* 1991; 10 (No. **Espec**): 108-109 (a).
- Herrera Martínez M, Algora AE, Perez O: **Resultados de los cariotipos en sangre periférica efectuados en Villa Clara.** *Rev Cubana de Inv Biomed* 1991 ;10(No.Espec): 107-108 (b).
- Herrera Martínez M, Hidalgo P, Algora AE, Martínez MN, Leon C: Sistema de vigilancia perinatal de malformaciones congénitas. *Medicentro* 1992; 8 (1): 62-63.
- Herrera Martínez M, Algora AE, Rojas A, Garcia N, Molina, O: El registro de malformaciones congénitas monitorea la eficacia del diagnóstico prenatal. *Medicentro* 1993;9 (2); 60-72.
- Herrera Martínez M. Grau R, Cárdenas JR, Machado MJ, Perez O, Algora ME, et al: A genetic epidemiological systems to predict the risk of chromosomal aberrations. *Braz Joun of Genetics* 1996;19(2): 125-9
- Herrera Martínez M: La Genética Comunitaria en la época del Proyecto Genoma Humano. Alternativa o necesidad? En *Anals, Ed egba, Bahia*, 1998, pag 433- 447.
- Herrera Martínez M: Reflexiones bioéticas en tomo al diagnóstico prenatal del síndrome de Down en Cuba. *Medicentro* 1999; supl(2) issn 1029 3043
- Herrera Martínez, M: Proyección comunitaria de una especialidad. Diez años de experiencia con Genética en Villa Clara. Premio Anual, Villa Clara, 2000 (a).
- Herrera Martínez M, Marcelo B, Pascual V: Utilidad de la alfafetoproteína en la determinación del riesgo de embarazos portadores del Síndrome de Down. *Rev Cubana de Genética Humana* http://www.sieemec.sld.cu/rcgh/esp/revista_esp/V2n22000/vol2-2-00_esp.htm 2000 (b)
- Herrera Martínez M: Factores de riesgo asociados a la aparición del Síndrome de Down. *Rev Cubana de Genética Humana* http://www.sigemec.sld.cu/rcgh/esp/revista_esp/V2n_12000/vol2- IzOO_esp.htm 2000 (c).
- Herrera Martínez M, Hernández Cabrera G, Noche González G, Ramírez Hernández A. Eficacia de 16 años de diagnóstico prenatal valorada en función de las acciones que involucran a la atención primaria de salud en Villa Clara. *Rev Cubana de Invest Biom* 2001; 20(No. **Espec**)
- Herrera Martínez, M: ¿Estamos frente a una alarma epidemiológica para el Síndrome de Down en Villa Clara? *Medicentro* 2002;6(1) Carta al Editor(a)issn 1029 3043 -Herrera Martínez M, Machado MJ, Molina O, de la Torre ME: Caracterización de la Prevalencia de Síndrome de Down en Villa Clara. *Rev Cub Genética Humana*, http://www.sigemec.sld.cu/rr.gh/esp/revi.staesp/V4n22002/vol4-2-02_esp.htm ,2002(b)

- .Herrera martínez M, Menocal B, González X, Sáez L, Sánchez R, Martínez L: Un poco más de lo mismo: Otras consecuencias de la edad materna avanzada en el momento del parto en Villa Clara. *Medicentro* 2004; Carta al Editor (en prensa) issn 1029 3043
- .Hobbs CA. Cleves MA. Lauer RM. Burns TL, James SJ: Preferential transmission of the MTHFR 677 T allele to infants with Down syndrome: implications for a survival advantage. *Am J Med Genet* 2002; 113(1):9-149.
- Hobbs CA, Sherman SL, Yi P, Hopkins SE, Toros CP, Hiñe RJ, et al: Polimorphisms in genes **involved** in folate metabolism as maternal risk factors in Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 623-630.
- Holding S: Current state of screening for Down's syndrome. *Ann Clin Biochem* 2002;39(Pt 1):1-11
- Hook EB, Carothers AD: Use of computer simulation to evaluate a putative cluster of genetic or teratologic outcomes: Adjustment for multiple hypothesis and application to a report excess of Down syndrome. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 133-145.
- Howe DT. Gomall R, Wellesley D. Boyle T, Barber J: Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid-trimester ultrasound scans. *BMJ* 2000;320(7235):606-10.
- Hsu JJ, Hsieh CC, Chiang CH, Lo LM, Hsieh TT: Preliminary normal reference values of nuchal translucency thickness in Taiwanese fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Chang Gung Med J* 2003 ;26(1): 12-9
- Hu DG, Webb G, Hussey N: Aneuploidy detection in single cells using DNA array-based comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod* 2004; 4(3): 147-52
- Huggon I, Ghi T, Cook A, Zosmer N, Allan L, Nicolaidis K: Fetal cardiac abnormalities identified prior to 14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(1):22-9
- Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, Hodges CA, Ilagan A, Voigt RC, et al: Biphenol a exposure causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13(7):546-53.
- Hunt PA, Lemarie - Adkins R: Genetic control of mammalian female meiosis. *Curr Top Dev Biol* 2000; 37:359-381
- Hunter AGW: Down Syndrome (Ch 7) in Cassidy SB and Allanson JE: *Management of Genetic Syndromes*, Ed Wiley -Liss, Inc, London, 2001, pag 103-129
- Jones RB: Parental consent to cosmetic facial surgery in Down's syndrome. *J Med Ethics* 2000; 26:101-102.
- Jou HJ, Shih JC, Wu SC, Li TC, Tzeng CY, Hsieh FJ: First-trimester Down's syndrome screening by fetal nuchal translucency measurement in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2001; 100(4):257-61
- Jou HJ. Shyu MK, Chen SM. Shih JC. Hsu JJ. Hsieh FJ: Maternal serum screening for Down syndrome by using alphafeto protein and human chorionic gonadotropin in an Asian population : a prospective study. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15:108-11

- JOU **HJ**. Wu SC, Li TC, Hsu HC, Tzeng CY, Hsieh FJ: Relationship between fetal nuchal translucency and crown-rump length in an Asian population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 111-4.
- Kadota M, Shirayoshi Y, Oshimura M: Elevated apoptosis in pre-mature neurons differentiated from mouse ES cells containing a single human chromosome 21. *Japan Biochem Biophys Res Commun* 2002;299(4):599-605.
- Kallen K: Parity and Down syndrome. *Am J Med Genet* 1997;70(2): 196-201
- Kanellopoulos V, Katsetos C, Economides DL: Examination of fetal nasal bone and repeatability of measurement in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(2): 131 -4.
- Kautzmann M, Rdguez L, Solis RL, Hdez J, Lubert A, Carrillo L: Study of the efficiency of screening for trisomy 21 based on maternal serum levels of AFP and HCG combined with maternal age. *Jour of Clin Ligand Assay* 1995; 18(3): 181-5.
- Khoshnood B, Blondel B, De Vigan C, Breart G: Effects of maternal age and education on the pattern of prenatal testing: implications for the use of antenatal screening as a solution to the growing number of amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(5): 1336-42(a)
- Khoshnood B, Pryde P, Blondel B, Lee KS: Socioeconomic and state-level differences in prenatal diagnosis and live birth prevalence of Down's syndrome in the United States. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(6):617-27(b)
- Khoshnood B, Wall S, Pryde P, Lee KS: Maternal education modifies the age-related increase in the birth prevalence of Down syndrome. *Prenat Diagn* 2004;24(2):79-82
- Kirchengast S, Hartmann B: Advanced maternal age is not only associated with newborn somatometrics but also with the mode of delivery. *Ann Hum Biol* 2003;30(1): 1 -12.
- Kishida T, Hoshi N, Hattori R, Negishi H, Yamada H, Okuyama K, et al: Efficacy of maternal serum screening in the prenatal detection of fetal chromosome abnormalities in Japanese women. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15(2): 112-7.
- Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D: Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet* 2000; 67:395-404.
- Korenberg R: Molecular definition of a region of chromosome 21 that causes features of the Down syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 236-246.
- Kovaleva NV, Kovalchuk EV: Sex ratio in Down syndrome. Estimation of chromosome 21 non-disjunction during spermatogenesis. *Tsitol Genet* 2002,36(1).50-2[Article in Russian]. -**Kuczkowski KM**: Advanced maternal age parturient: Is there reason for concern? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82(7):681-83.
- Kulldorf, M: Prospective time and spatial surveillance of diseases using a Scan Statistics. *Journal of the Royal Statistics Society* 2001; A164, 61-72.
- Kumar TR. Wang Y, Lu N, Matzuk MM: Follicle stimulating hormone is required for ovarian follicle maturation but not male fertility. *Nat Genet* 1997,15. 201 4
- Kuromltzu J, Yamashita H, Kataoka H, Takahara T, Murama.su Msekine T: A unique downregulation of h2-calponin gene expression in Down syndrome: A possble attenuanon

- mechanism for fetal survival by mediation at the CpO islands in the trisomic chromosome 21. *Mol Cell Biol* 1997; 17: 707-710.
- Lai FM, Woo BH, Tan KH, Huang J, Lee ST, Yan TB, et al: Birth prevalence of **Down** syndrome in Singapore from 1993 to 1998. *Singapore Med J* 2002;43(2):70-6.
- Lam YH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF, et al: Comparison and integration of first trimester fetal nuchal translucency and second trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome. *Prenat Diagn* 2002;22(8):730-5
- Lam \ H, Tang MH, Lee CP, Sin SY, Iang R, Wong HS, Wong SF: Acceptability of serum screening as an alternative to cytogenetic diagnosis of down syndrome among women 35 years or older in Hong Kong. *Prenat Diagn*. 2000;20(6):487-90.
- Lange AW, Molkenin JD, Yutzey KE: DSCR1 gene expression is dependent on NFATc1 during cardiac valve formation and colocalizes with anomalous organ development in trisomy 16 mice. *Dev Biol* 2004;266(2):346-60.
- Lantigua- Cruz AP, Mora F, Arechaederra M, Rojas I, Morales E, Rodríguez H, et al: Etiological characterization of 512 severely mentally retarded institutionalized patients in Havana. *Community Genetics* 1999;2:184-189
- Lawrence K, C'rowther CA: Survey of current prenatal screening for Down syndrome in Australian hospitals providing maternity care. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43(3):222-5.
- Lee C, Fowler DJ, Lemyre, Sandstrom MM, Holmes LB, Morton CC: Prenatal diagnosis and molecular cytogenetics in case of partial trisomy 14 and monosomy 21. *Am J Med Genet* 2001; 100(3):246-50.
- Lee SH, Lee S, Jun HS, Jeong HJ, Cha WT, Cho YS, et al: Expression of the mitochondrial ATPase β gene and Tfam in Down syndrome. *Mol Cells* 2003; 15(2): 181 -5(a)
- Lee W, De Vore JR, Kalache KD, Me Nie B, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, et al: Absence of fetal nasal bone and aneuploidies at first-trimester nuchal translucency screening in unselected pregnancies. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29 (5 Suppl):S21-22(b).
- Leung WC, Lam YH, Wong Y, Lau ET, Tang MH: The effect of fast reporting by amnio-PCR on anxiety levels in women with positive biochemical screening for Down syndrome: a randomized controlled trial. *Prenat Diagn* 2002;22(3):256-9.
- Leung WC, Lau ET, Lao TT, Tang MH: Can amnio polymerase chain reaction alone replace conventional cytogenetic study for women with positive biochemical screening for fetal **Down** syndrome. *Obstet Gynecol* 2003; 101 (5Pt 1): 856-61.
- Levvett LJ, Lidie S, Meredith R: A large- scale evaluation of amnio PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trisomy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 115-8.
- Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaidis KH: Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(7):610-3.
- Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaidis KH: Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004,23(2). 143-7

- Lopes C, Chettouh Z, Delabar JM, Richidi M: The differentially expressed C21 or f5 gene in the medial temporal -lobe system could play a role in mental retardation in Down syndrome and transgenic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;303(4):915-24.
- .Luján Hernández M, Fabregat Rodríguez G: Mortalidad infantil por malformaciones congénitas. *Rev Cubana Hig Epidemiol* 2001 ;39(1):21-5.
- Lukina NI, Soidla TR. Stereospecific DNA anomalies in the human chromosome 21. St Petersburg. *Tsitologiya* 2002;44(6):585-91 [Article in Russian]
- Machado MJ, Hidalgo P, Herrera M, Algora AE, Perez O: Distribución de la heterocromatina de los cromosomas 1, 9, 16 y Y en niños portadores de hemoglobina S y niños con retraso mental. *Medicentro* 1986;2 (1): 17-20.
- Mahieu-Caputo D, Senat MV, Romana S, Houfflin-Debarge V, Gosset P, Audibert F, et al: What's new in fetal medicine? *Arch Pediatr* 2002;9(2): 172-86 [Article in French]
- Malone FD, D'Alton ME: First-trimester sonographic screening for Down syndrome Society for Maternal-Fetal Medicine. *Obstet Gynecol* 2003;102(5 Pt 1): 1066-79.
- Mann K.: Prenatal detection of chromosome aneuploidy by quantitative fluorescence-PCR. *Methods Mol Med* 2004;92:141-56
- Mansfield ES: Diagnosis of Down syndrome and other aneuploidies using quantitative polymerase chain reaction and small tandem repeat polymorphisms. *Hum Mol Genet* 2003;2(1):43-50.
- Mao R, Zielke CL, Zielke HR, Pevsner J: Global up-regulation of chromosome 21 gene expression in the developing Down syndrome brain. *Genomics* 2003;81(5):457-67.
- Maratou K, Siddique Y, Kessling AM, Davies GE: Variation in alphoid DNA size and trisomy 21: a possible cause of nondisjunction. *Hum Genet* 2000; 106(5):525-30
- Martin RH, Green J, Ko E, Barclay L, Rademaker AW: Analysis of aneuploidy frequencies in sperm from patients hereditary non polyposis colon cancer and an hMSH2 mutation. *Am J Hum Genet* 2000; 66:1149-1152.
- Martinez JM, Echevarria M, Gomez O, Del Rio M, Borrell A, Puerto B, et al: Jugular vein and carotid artery blood flow in fetuses with increased nuchal translucency at 10-14 weeks gestation. *Ultrasound. Obstet Gynecol* 2003;22(5):464-9.
- Martinez de Lagran M, Altafaj X, Gallego X, Marti E, Estivill X, Sahun I, et al. Motor phenotypic alterations in TgDyrkla transgenic mice implicate DYRK1A in Down syndrome motor dysfunction. *Neurobiol Dis* 2004; 15(1): 132-142.
- Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L: Epidemiological evidence that maternal diabetes does not appear to increase the risk for Down syndrome. *Am J Med Genet* 2002;! 12(4):335-7.
- Martínez González LR .Valladares Hernández Y, Pérez Martínez C: Cardiopatía congénita. Diagnóstico e interrupciones en nuestra provincia 1994-1999. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2001 ;27(2): 146-51

- Mastroiacovo P, Bertollini R, Corchia C: Survival of children with Down syndrome in Italy. *Am J Med Genet* 1992;42(2):208-12.
- Mavrides E, Cobian-Sanchez F, Tekay A, Moscoso G, Campbell S, Thilaganathan B, et al: Limitations of using first-trimester nuchal translucency measurement in routine screening for major congenital heart defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 106-10.
- Maymon R, Shulman A. Integrated first- and second-trimester Down syndrome screening test among unaffected IVF pregnancies. *Prenat Diagn* 2004;24(2): 125-9.
- McAdoo SL, Bleigh OC, Simmons GM Jr, Wenger SL: Maternal cell contamination in an amniotic fluid sample. *Prenat Diagn* 2002;22(8):737-40.
- Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, A Massad C: 3-urological manifestations of Down syndrome. *J Urol* 2004; 171(3):1250-1253
- Metzenbauer M, Hafner E, Schuchter K, Philipp K: First-trimester placental volume as a marker for chromosomal anomalies: preliminary results from an unselected population. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(3):240-2
- Michailidis GD, Economides DL: Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17(2): 102-5
- Mikkelsen M, Poulsen H, Nielsen KG: Incidence, survival, and mortality in Down syndrome in Denmark. *Am J Med Genet* 1990;7(Suppl):75-8
- Milunsky. A: Genetics disorders and the fetus. Diagnosis, prevention and treatment. Fourth edition. The John Hopkins University Press. Baltimore and London, 1998, pag 185-196. -Mitelman F: An international system for human cytogenetic nomenclature (ISCN 1995). Ed Karger. Basel, 1995, pag 46-49.
- Modell B, Darr A: Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nature Review Genetics* 2002; 3:225-29
- Moreira LM de A, El-Hani ChN, Gusmao FAF: A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. *Rev Bras Psiquiatr* 2000;22 (2): 96-9(a)
- Moreira LM de A, San Juan A, Pereira PS, de Souza CS: A case of mosaic trisomy 21 with Down syndrome signs and normal intellectual development. *Jour of Intellectual Disability Research* 2000; 44(1): 91-96(b).
- Morris J, Wald N: Down syndrome fetal loss rate in early pregnancy. *Prenat Diagn* 2000;20(8):685-6.
- Morris JK, Alberman E, Mutton D: Is there evidence of clustering of Down syndrome? *Int J Epidemiol* 1998; 27: 495-498.
- Morris JK, Mutton DE, Alberman E: Revised estimates of the maternal age specific live birth prevalence of Down's syndrome. *J Med Screen* 2002;9(1):2-6.
- Morris JK, Wald NJ, Mutton DE, Alberman E: Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. *Prenat Diagn* 2003;23(J).252-8

- Muller F, Forestier F, Dineon B: ABA Study Group Second trimester trisomy 21 maternal serum marker screening. Results of a country wide study of 854,902 patients. *Prenat Diagn* 2002;22(10):925-9
- Mulvey S, Wallace EM: Levels of knowledge of Down syndrome and Down syndrome testing in Australian women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001 ;41(2):167-9.
- Munne S, Bahce M, Sandalinas M, Escudero T, Marquez C, Velilla E, et al: Differences in chromosome susceptibility to aneuploidy and survival to first trimester. *Reprod Biomed* 2004;8(1):81 -90.
- Nadal M, V igo CG, Melaragno MI: Clinical and cytogenetic characterisation of a patient with Down syndrome resulting from a 22q22-22q ter duplication. *J Med Genet* 2001; 38:73-76.
- Nagele RG, Freeman T, Fazekas J, Lee KM, Thomson Z, Lee HY: Chromosome spatial order in human cells: evidence for early origin and faithful propagation. *Chromosoma* 1998; 107(5):330-8.
- Narchi H, Kulaylat N: High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers. *Arch Dis Child* 1997;77(3):242-4.
- Nikkila A, Valentin L, Thelin A, Jorgensen C: Early amniocentesis and congenital foot deformities. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17(3): 129-32.
- O'Leary VB, Parle-McDermott A, Molloy AM, Kirke PN, Johnson Z, Conley M, et al: MTRR and MTHFR polymorphism: link to Down syndrome? *Am J Med Genet* 2002; 107(2): 151-5.
- Ohshima S: Induction of aneuploidy by nickel sulfate in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 2001 ;492(1 -2):39-50.
- Olsen CL, Cross PK, Gensburg LJ: Down syndrome: interaction between culture, demography, and biology in determining the prevalence of a genetic trait. *Hum Biol* 2003;75(4):503-20.
- Opitz JM: *Temas Recientes de Genética Clínica*. Ed Livros técnicos y científicos SA, RJ, 1984, pag 109-128.
- Paladín D, Tartaglione A, Agangi A, Teodoro A, Forleo F, Borghese A, et al: The association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15 (2): 104-8
- Palomaki GE, Knight GJ, Roberson MM, Cunningham GC, Lee JE, Strom CM, et al. Invasive trophoblast antigen (hyperglycosylated human chorionic gonadotropin) in second-trimester maternal urine as a marker for down syndrome: preliminary results of an observational study on fresh samples. *Clin Chem* 2004;50(1): 182-9
- Pángalos CG, Talbot CC, Lewis JG, Adelsberger PA, Petersen MB: DNA polymorphism analysis in families with recurrence of free trisomy 21. *Am J Hum Genet* 1992;51 .1015 -27.
- Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsakhs AJ: Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG* 2001 ;108(10): 1053-6.
- Papp C, Papp Z: Chorionic villus sampling and amniocentesis: what are the risk in current practice? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15 (2): 159-65(a).

- Papp C, Toth Pal E, Beke A, Mezei C, Ban Z, Papp Z: Chorionic villus sampling: our experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22 (SI): 137-41(b).
- Perolo A, Prandstraller D, Ghi T, Gargiulo G, Leone O, Bovicelli L, et al: Diagnosis and **management** of fetal cardiac anomalies: 10 years of experience at a single institution. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):615-8
- Persson PH, Robertz AM, V^eldner BM: Ultrasound fetal nuchal translucency screening at 12- 13 weeks of gestation. More effective method of selection for amniocentesis than the maternal age. *Lakartidningen* 2003; 100(20): 1799-805[Article in Swedish]
- Petersen MB, Mikkelsen M. Nondisjunction in trisomy 21: origin and mechanism. *Cytogenetic Cell Genet* 2000; 91(1-4): 199-203
- Pettenati MJ, Von Kap-Herr C, Jackie B, Bobby P, Mowrey P, Schwartz S, et al: Rapid interphase analysis for prenatal diagnosis of translocation carriers using subtelomeric probes. *Prenat Diagn* 2002;22(3): 193-7.
- Pettersen MB, Antonarakis SE, Hassold TJ: Paternal nondisjunction in trisomy 21: excess of male patients. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1691-1695.
- Phelan MC, Curtis Rogers R, Michaelis RC, Lynn Moore C, Blackburn W: Prenatal diagnosis of mosaicism for triploidy and trisomy 13. *Prenat Diagn* 2001; 21(6):457-60.
- Pinette MG, Egan JF, Wax JR, Blackstone J, Cartin A, Benn PA: Combined sonographic and biochemical markers for Down syndrome screening. *J Ultrasound Med* 2003;22(11): 1185-90
- Podobnik MP, Duic Z, Gebaver B, Ciglar S; Podohrick P: Late chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in Zagreb: experience with 4000 cases *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22 (S 1): 136-41.
- Prats, R, Armelles M, Fortuna A, Salieras LI: Evolución del Síndrome de Down en Cataluña en el periodo 1992- 1999. *Prog Diag Prenat* 2002; 14(1): 2-7
- Price DL, Orvidas LJ, Weaver AL, Farmer SA: Efficacy of adenoidectomy in the treatment of nasal and middle ear symptoms in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004;68(1):7-13.
- Quintana Aguilar J, Quiñones Maza O, Méndez Rosado LA, Lavista González M, Gómez González M, Dieppa Padrón N: Resultados del diagnóstico prenatal citogenético en las provincias occidentales de Cuba, 1984-1998. *Rev Cub Genética Humana* 1999, 1(3).
- Raich WB, Moorman C, Laceyfield CO, Lehrer J, Bartsch D, Plasterk RH, et al. Characterization of *Caenorhabditis elegans* homologs of the Down syndrome candidate gene DYRK1 A. *Genetics* 2003;163(2):571-80.
- Rajangam S, Fernandez P, Rao VB, Thomas IM: Maternal abortions and birth of Down syndrome offspring. *Indian Pediatr* 1997;34(7):615-6
- Ramos VC, Vidal-Taboada J, Bergonon S, Egea A, Fisher EM, Scartezzini P, et al. Characterisation and expression analysis of the WDR9 gene, located in the Down critical region-2 of the human chromosome 21. *Biochim Biophys Acta* 2002;1577(3):377-83.

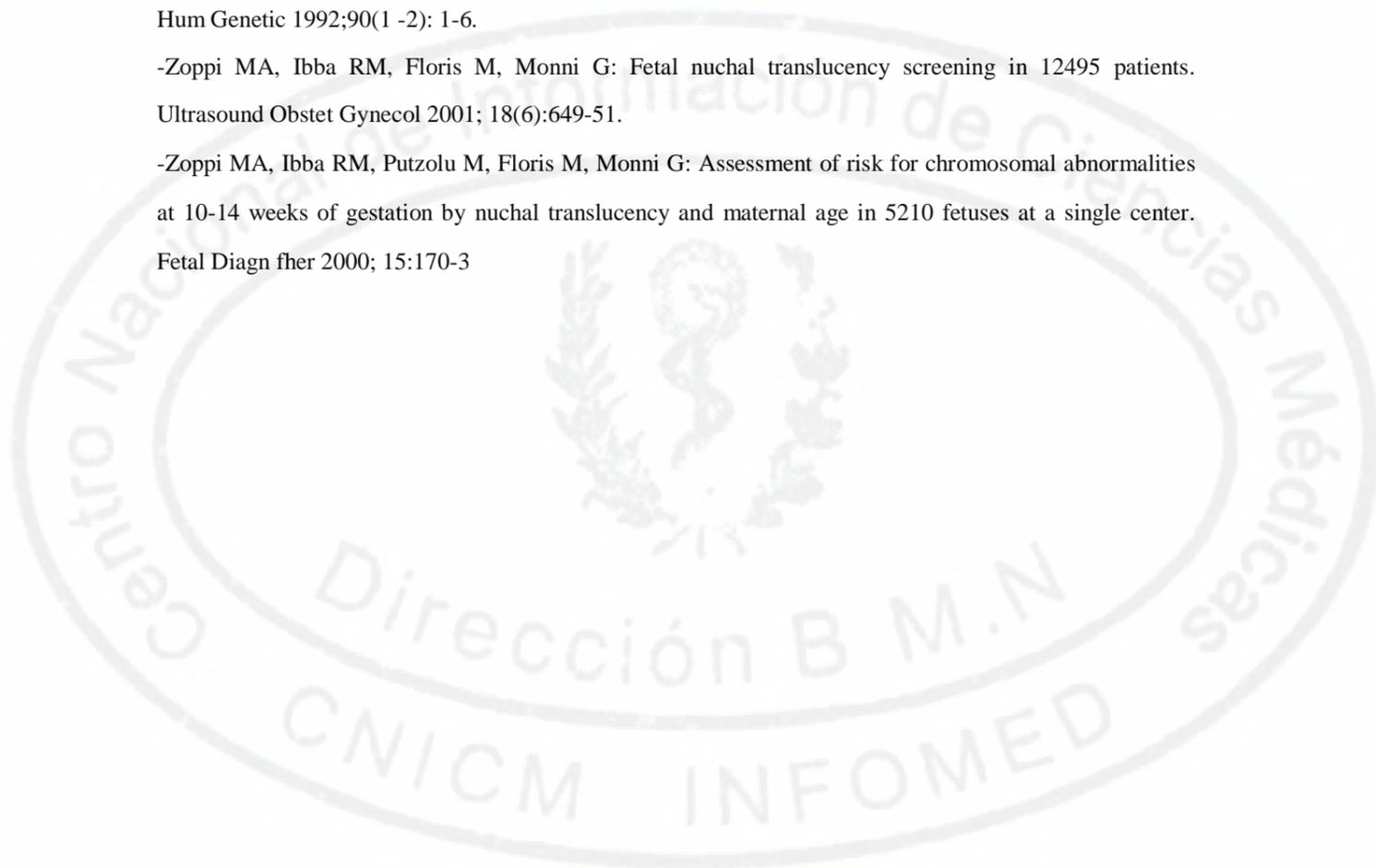
- .Rasmussen P, Borjesson O, Wenz E, Gillberg C: Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001 ;43(11):750-4.
- .Recio R, Robbins WA, Borja-Aburto V, Moran-Martinez J, Froines JR, Hernandez RM, et al: Organophosphorous pesticide exposure increases the frequency of sperm sex null aneuploidy. *Environ Health Perspect* 2001; 109(12): 1237-40.
- Recumac: Detectos congénitos en recién nacidos vivos. Registro cubano de malformaciones congénitas, 2002//<http://www.2.ssp.sld.cu/sigemec/topvar.php>. 2002
- Reeves RH, Baxter LL, Richtsmeier JT: Too much of a good thing: mechanisms of gene action in Down syndrome. *Trends in Genetics* 2001; 17(2): 83-88.
- Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH: Single umbilical artery at 11- 14 weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22(6):567-70.
- Reymond A, Marigo V, Yaylaoglu MB, Leoni A, Ucla C, Scamuffa N, et al: Human chromosome 21 gene expression atlas in the mouse. *Nature* 2002;420(6915):582-6(a).
- Reymond A, Camargo A, Deutsch S, Stevenson B, Parmigiani R, Ucla C, et al: Nineteen additional unpredicted transcripts from human chromosom 21. *Genomics* 2002;79(6):824-32(b).
- Roberts D, Walkinshaw SA, McCormack MJ, Ellis J: Prenatal detection of trisomy 21: combined experience of two British Hospitals. *Prenat Diagn* 2000;20:17-22.
- Roberts L, Sebire NJ, Fowler D, Nicolaides KH : Histomorphological features of chorionic villi at 10-14 weeks of gestation in trisomic and chromosomally normal pregnancies. *Placenta* 2000;21 (7):678-83.
- Robinson WP, Me Fadden DE, Stephenson MD: The origin of abnormalities in recurrent aneuploidy / polyploidy. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1245-1254.
- Robaina MS, Rodriguez L: Estudio de la utilización de AFP sérica materna baja en la detección de Síndrome de Down en Matanzas. Simposio Internacional de Perinatología. La Habana, 1989.
- Rosati P, Guariglia L, Capelli G: A new mathematical formula for predicting long bone length in early pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19(2): 184-9.
- Rosch C, Steinbicker V, Kropf S: Down's syndrome: the effects of prenatal diagnosis and demographic factors in a region of the eastern part of Germany. *Eur J Epidemiol* 2000; 16(7):627-32
- Sandri C, Di Lisi R, Picard A, Argentini C, Calabria E, Myklak K. et al: Heart morphogenesis is not affected by overexpression of the Sh3bgr gene mapping to the Down syndrome heart critical region. *Hum Genet* 2004; 18(3): 332-7
- Satge D, Sasco A, Goldgar D, Vekemans M, Rethore M: A 23-year-old woman with Down syndrome, neurofibromatosis, and breast carcinoma. *Am J Med Genet* 2004;125A(1):94-6
- Schimmel MS, Eidelman AI, Zadka P, Kombluth E, Hammerman C: Increased parity and risk of trisomy 21: review of 37,110 live births. *BMJ* 1997;314(7082).720 1

- Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. 2da Ed. Ed Walter de Gruyter . Berlin, New York, 2001, pag 823-39.
- .Schon EA, Kim SH, Ferreira JC, Magalhaes P, Grace M, Warburton D, et al: Chromosomal non disjunction in human oocytes: is there a mitochondrial connection? Hum Reprod 2000; 15 (Suppl 2): 160-172
- Schumann S, Heirmann U. Increased mitochondrial superoxide generation in neurons from trisomy 16 mice: a model of Down's syndrome Free Radiol Biol Med 2000;28 (2): 235-50.
- Scott F, Peters H, Boogert T, Robertson R, Anderson J, McLennan A, et al: The loss rates for invasive prenatal testing in a specialised obstetric ultrasound practice. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2002;42(1):55-8.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): The molecular and metabolic bases of inherited disease. 8^a Ed. Ed Me Graw Hill, New York, 2000. Ch 63, pag 1223- 1256 .
- Senat MV, Rozenberg P, Bernard JP, Ville Y: Trisomy 21 screening: Value of ultrasound and serum markers in a combined approach. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30(1): 11-27.
- Seoane A, Dulout FN: Genotoxic ability of cadmium, chromium and nickel salts studied by kinetochore staining in the cytokinesis-blocked micronucleus assay. Mutat Res 2001 ;490(2):99- 106.
- Seoane AI, Guerci AM, Dulout FN: Malsegregation as a possible mechanism of aneuploidy induction by metal salts in MRC-5 human cells. Environ Mol Mutagen 2002;40(3):200-6
- Seoud MA, Nassar AH, Usta IM, Melhem Z, Kazma A, Khalil AM: Impact of advanced maternal age on pregnancy outcome. Am J Perinatol 2002; 19(1): 1-8.
- Seror V, Ayme S: Information disclosure when screening for trisomy 21: a decision- marking aid for pregnant women? J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001; 30 (Suppl):80-4.
- Seror V, Costet N, Ayme S: Participation in maternal marker screening for Down syndrome: contribution of the information delivered to the decision-making process. Community Genet 2002;4(3): 158-72.
- Sgura A, Antoccia A, Cherubini R, Tanzarella C. Chromosome nondisjunction and loss induced by protons and X rays in primary human fibroblasts: role of centromeres in aneuploidy Radiat Res 2001; 156(3):225-31
- Sheth JJ, Sheth FJ: Gene polymorphism and folate metabolism : a maternal risk for Down syndrome. Indian Pediatr 2003; 40 (2):115-23
- Shi Q, Martin RH: Aneuploidy in human sperm: a review of the frequency and distribution of aneuploidy, effects of donor age and lifestyle factors. Cytogenet Cell Genet 2000, 90(3-4). 219-26.
- Shi Q, Ko E, Barclay L, Hoang T, Rademaker A, Martin R: Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. Mol Reprod Dev 2001 ;59(4):417-21 (a).
- Shimada A, Xu G, Toki T, Kimura H, Hayashi Y, Ito E. Fetal origin of the GATA1 mutation in identical twins with transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia accompanying Down syndrome. Blood 2004; 103(1):366-68.

- .Smith JL, Garry VF, Rademaker AW, Martin RH: Human sperm aneuploidy after exposure to pesticides. *Mol Reprod Dev* 2004;67(3):353-9.
- Smith-Bindman R. Chu P, Bacchetti P, Waters JJ, Mutton D, Alberman E: Prenatal screening for Down syndrome in England and Wales and population-based birth outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(4):980-5.
- Snijders RJ. Platt LD. Greene N, Carlson D, Krakow D, Gregory K, et al: Femur length and trisomy 21: impact of gestational age on screening efficiency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16(2): 142-5
- Soares SR, Templado C, Blanco J, Egozcue J. Vidal F: Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the father of children with trisomy 21 of paternal origin: generalized tendency to meiotic non disjunction. *Hum Genet* 2001; 108(2): 134-9.
- Souka AP, Krampfl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH: Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(1):9-17.
- Spencer K. Liao AW, Ong Cy, Greets L, Nicolaides KH: Maternal serum levels of dimeric inhibin A in pregnancies affected by trisomy 21 in the first trimester. *Prenatal Diagn* 2001; 21(6): 441-4
- Stephenson MD. Awartani KA, Robinson WP: Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17(2):446-51
- Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP: Study of Down syndrome in 238 942 consecutive births. *Ann genet* 1998; 41:44-51.
- Stolwijk AM. Jongbloet PH, Zielhuis GA, Gabreels FJ : Seasonal variation in the prevalence of Down syndrome at birth: A review. *J Epidemiol Community Health* 1997; 51: 350-353.
- Stuppia L. Gatta V. Gaspari AR. Antonucci I. Morizio E, Calabrese G, et al: C677T mutation in the 5,10-MTHFR gene and risk of Down syndrome in Italy. *Eur J Hum Genet* 2002; 10(6):388-90
- Sundberg K: Aspects of early amniocentesis. A cytogenetic and clinical evaluation of the filter technique. *Dan Med Bull* 2003;50(1): 1 -14.
- Sánchez Font MF. Bosch Comes A, Glez Duarte R, Marfany G: Overexpression with PK NOX 1 gene - dosage imbalance . *Nucleic Acid Res* 2003,31(11):2769-77
- Takaesu N, Jacobs PA, Lockwell A: Nondisjunction of chromosome 21. *Am J Med Genet* 2000; Suppl 7: 175-181
- Talbot JA. Spencer K. Abushoufa RA: Detection of maternal serum hCG glycoform variants in the second trimester of pregnancies affected by Down syndrome using a lectin immunoassay. *Prenat Diagn* 2003;23(1): 1-5
- Tamarin, R: *Principios de Genética*. 4ta Ed, Ed Reverté SA. Barcelona, 1996, pag 175-199.
- Tanaka** S, Teraguchi M. Hasui M. Taniuchi S, Ikemoto Y, Kobayashi Y: Idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia in a boy with Down syndrome. Report of a patient and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 122-3.

- Vintzileos AM: Use of genetic sonography in screening for trisomy 21. *J Ultrasound Med* 2001; 20(6): 573-5.
- Viora E, Masturzo B, Errante G, Sciarrone A, Bastonero S, Campogrande M: Ultrasound evaluation of fetal nasal bone at 11 to 14 weeks in a consecutive series of 1906 fetuses. *Prenat Diagn* 2003;23(10):784-7.
- Vitale L, Casadei R, Canaider S, Lenzi L, Strippoli P, D'Addabbo P, et al: Cysteine and tyrosine-rich 1 (CYZR1), a novel unpredicted gene on human chromosome 21 (21q21.2), encodes a cysteine and tyrosine-rich protein and defines a new family of highly conserved vertebrate-specific genes. *Gene* 2002;290(1-2): 141-51.
- Vogel F, Motulsky AG: Human genetics. Problems and Approaches, 3ra Ed, Ed Springer Verlag, Berlin, 1996, pag 385-392.
- von Kaisenberg CS, Fritzer E, Kuhling H, Jonat W: Fetal transabdominal biometry at 11-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20(6):564-74
- Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JE: Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child* 2000;82(5):349-52.
- Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK: Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. *Lancet* 2003;361(9360):835-6
- Walker MY, Hawley RS: Hanging on to your homolog: the roles of pairing, synapsis and recombination in the maintenance of homolog adhesion. *Chromosome* 2000;109:3-9.
- Watters JJ, Watters KS: Trends in cytogenetics prenatal diagnosis in the UK: results from UKNEQAS external audit, 1987-1998. *Prenat Diagn* 1999; 19:1023-6
- Wax JR, Royer D, Mather J, Chen C, Aponte-Garcia A, Steinfeld JD, et al: A preliminary study of sonographic grading of fetal intracardiac echogenic foci: feasibility, reliability and association with aneuploidy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16(2): 123-7
- Wellesley D, Boyle T, Barber J, Howe DT: Retrospective audit of different antenatal screening policies for Down's syndrome in eight district general hospitals in one health region. *BMJ* 2002;325(7354):15.
- Wessels MW, Low FJ, Frohn-Mulder IM, Niermeijer MF, Willems PJ, Wladimiroff JW: Poor outcome in Down syndrome fetuses with cardiac anomalies or growth retardation. *Am J Med Genet* 2003;116A(2): 147-51.
- Winter TC, Uhrich SB, Souter VL, Nyber DA: The genetic sonogram: comparison of the index scoring system with the age-adjusted US risk assessment. *Radiology* 2000, 215:775-82
- Witters I, Legios E, Devriendt K, Moerman P, Van Schoubroeck D, Van Assche A, et al: Pregnancy outcome and long term prognosis in 868 children born after second trimester amniocentesis for maternal serum positive triple test screening and normal prenatal karyotype. *J Med Genet* 2001; 38 (5):336-8.
- Wolpert L, Beddington R, Brockets J, Jessell T, Lawrence P, Meyerowitz E: Principles of Developmental. *Current Biology LTD; Oxford University Press, New York*.1998, pag 371-398.

- Wortelboer MJ, De Wolf BT, Verschuuren-Bemelmans CC, Reefhuis J, Mantingh A, **Beekhuis** JR. et al. Trends in live birth prevalence of Down syndrome in the Northern Netherlands 1987- 96: the impact of screening and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2000;20(9):709-13.
- Xpek V, Gregor J, Hora M: Down syndrome in the Czech Republic during 1961-1997: prevalence, prenatal diagnosis and maternal-age-specific rates. *A J Obstet Gynaecol* 2001 ;21(3):266-269.
- Yang Q, Sherman SL, Hassold I J, Allrank K, Taft L, Pettay D, et al: Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population- based case-control study. *Genet Med* 1999; 1(3): 80-8.
- Yuan L, Liu JG, Hoja MR, Wilbertz J, Nordqvist K, Hoog C: Female germ cell aneuploidy and embryo death in mice lacking the meiosis-specific protein SCP3. *Science* 2002;296(5570): 1115-18.
- Zeng Q, Zheng L, Deng L: Study of frequency of aneuploidy in mouse oocyte and female pronucleus of one cell zygote induced by benzene. *Zhonghua Zoo* 2001; 25(2): 97-9.
- Zheng Cl, Byers B: Oocyte selection: a new model for the maternal -age dependence of Down Syndrome. *Hum Genetic* 1992;90(1 -2): 1-6.
- Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G: Fetal nuchal translucency screening in 12495 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18(6):649-51.
- Zoppi MA, Ibba RM, Putzolu M, Floris M, Monni G: Assessment of risk for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation by nuchal translucency and maternal age in 5210 fetuses at a single center. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15:170-3





Anexos.

ANEXO 1

SISTEMA DE MONITORIZACION PARA REGISTRO PERINATAL DE SINDROME DE DOWN
GRUPO _____ FOLIO _____

DATOS DEL RECIÉN NACIDO

Hospital _____ Fecha de Nacimiento _____
Sexo _____ Nacimiento _____ No de Orden _____
Estado al Nacer _____ Estado de Alta _____
Peso _____ gramos Longitud Corporal _____ centímetros
Circunferencia cefalica _____ cm Circunferencia Torácica _____ cm
Interrupción por diagnóstico prenatal _____ DPC _____ US _____ AFP _____
Evidencia Diagnóstica Clínica _____ Radiol _____ Quirurg _____
Anatomo-Patol _____ Citog _____ Ultrason. _____ Otros _____ (Incluya mediciones)

Hallazgos clínicos Describir Cuáles _____ (Según Instructivo)

Patrón Dismórfico

Facial _____

Extremidades _____

Gemtal _____

Hipotonía _____ DPM _____ RM _____

Malformaciones _____

Dermatoglifo _____

Si defunción Fecha exacta _____ Motivo _____

DATOS DE LA MADRE

Nombre _____

Año de Nacimiento _____ Provincia _____ Municipio _____

Dirección Particular _____ Área de Salud _____

FUM _____ Tipo de Parto _____ Presentación _____

AFP _____ Resultado _____ Valor _____ Bajo Peso Materno: 1 Si 2 No

Ultrasonido _____ Resultado _____ Hallazgo _____

Citogenética _____ Resultado _____ Cariotipo _____

47 XX (XY) + 21 _____ 45 -XO _____

47 XX (XY) + 13 _____ 46 XX (XY) _____

47 XX (XY) + 18 _____ 46 XX (XY) 4p- _____

47 XXX _____ 46 XX (XY) 5p- _____

Otras trisomias _____ Otros alt estruct _____

DATOS DE LA MADRE Y EL PADRE

Edad _____ Raza _____ Ocupación _____ Grupo Sang _____ Escolarid _____ Salario _____

MADRE _____

PADRE _____

Ocupación Refiera puesto de trabajo

Antecedentes Genéticos

Productos _____ Vivos _____ Muertos _____ Neonatales _____ A

Espontáneos _____ Consanguinidad _____

Antecedentes Genéticos	Cual	Linea		Cantidad. (n)	Grado 1ro-2do-3ro
		Mat	Pat		
Tipo.					
Antecedente de Cromosomopatía					
Antecedente de Enfer. Monogénica					
Antecedente de Malformación Congénita					
Antecedente de Retraso Mental					
Antecedentes de abortos espontáneos					
Antecedentes de Muerte Fetal					
Antecedente de muerte neonatal					

Antecedentes Ambientales

Pildoras _____ DIU _____ Antes _____ Después

Madre Padre Madre Padre Fuma

Bebe

Rayos X _____ Metrorragia _____ Dolor _____ Anestesia _____ Hipertermia _____

Enfermedades Agudas		Enfermedades Crónicas	
Asma <input type="checkbox"/>	Trast. Psiquicos <input type="checkbox"/>	Hipertensión <input type="checkbox"/>	Neoplasia <input type="checkbox"/>
Hipertensión <input type="checkbox"/>	Nefritis <input type="checkbox"/>	Hipertiroidismo <input type="checkbox"/>	Nefritis <input type="checkbox"/>
Alergia <input type="checkbox"/>	Parasitismo <input type="checkbox"/>	Hipotiroidismo <input type="checkbox"/>	Fiebre Reumática. <input type="checkbox"/>
Sepsis Uninaria <input type="checkbox"/>	Virosis <input type="checkbox"/>	Colagenosis <input type="checkbox"/>	Enfermedad Respiratoria. <input type="checkbox"/>
Hepatitis <input type="checkbox"/>	ETS <input type="checkbox"/>	Cardiopatía <input type="checkbox"/>	Hemoglobinop. <input type="checkbox"/>
Anemia <input type="checkbox"/>	Traumatismo <input type="checkbox"/>	Diabetes <input type="checkbox"/>	Alergia <input type="checkbox"/>
Gripe <input type="checkbox"/>	Cirugía con anestesia general <input type="checkbox"/>	Epilepsia <input type="checkbox"/>	Trast. Coagulación. <input type="checkbox"/>
ERA <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/>	Asma <input type="checkbox"/>	Otras <input type="checkbox"/>
Diabetes gestacional <input type="checkbox"/>		Anemia <input type="checkbox"/>	

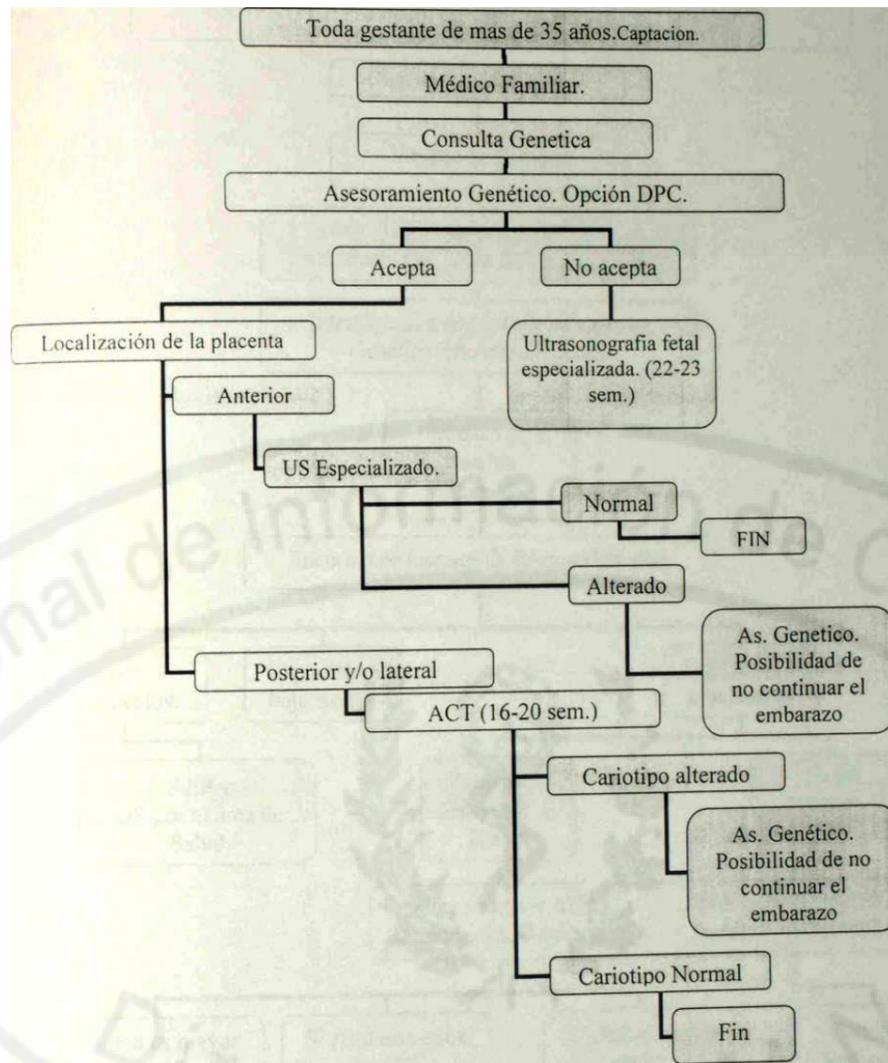
Oligoamnio _____ Polihidramnio _____ CIUR _____

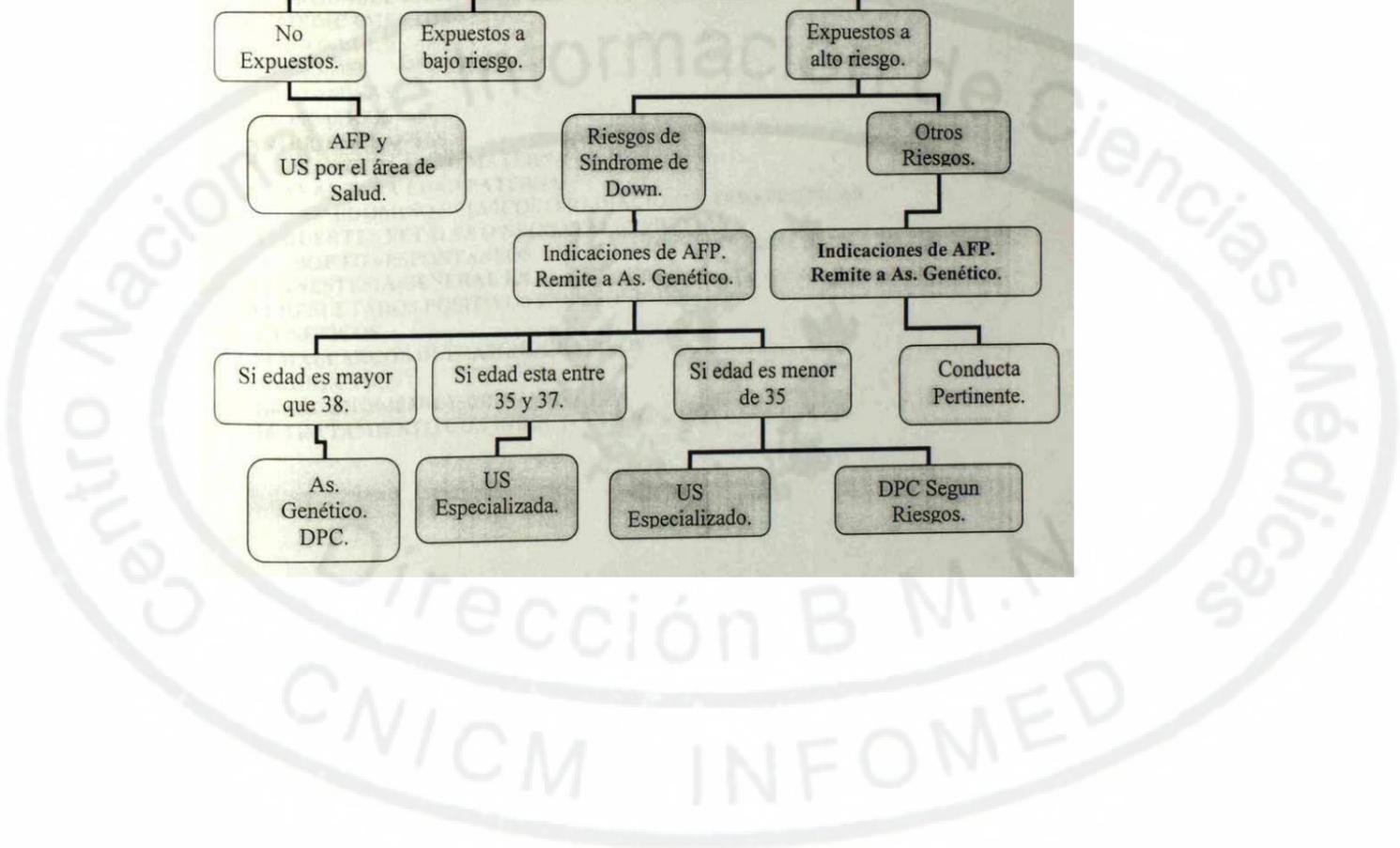
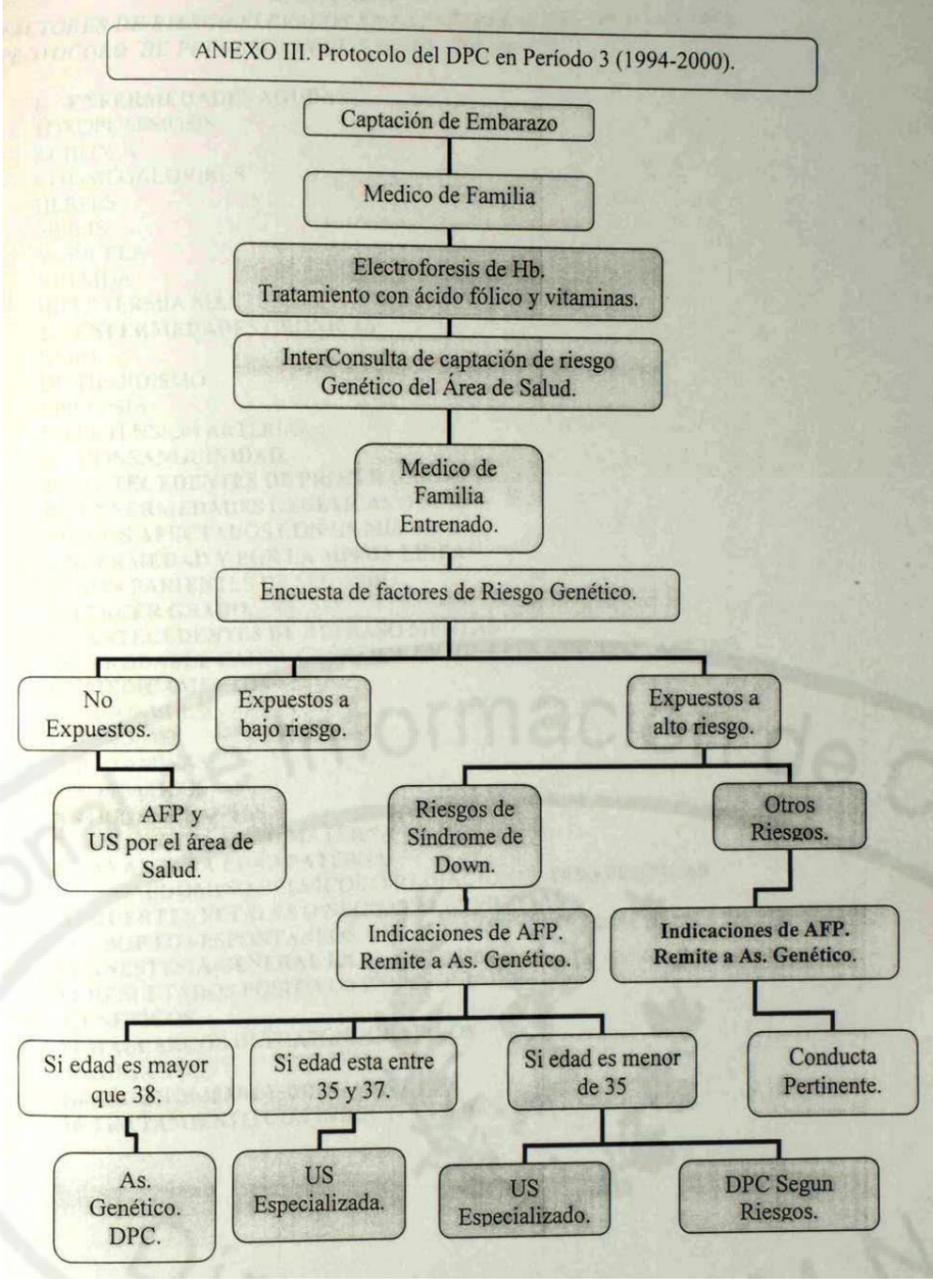
Mov Fetales Pobres _____ Keroseno _____

Medicamentos		
Antibiótico <input type="checkbox"/>	Anfetaminas <input type="checkbox"/>	Clomifemo <input type="checkbox"/>
Antiparasitario <input type="checkbox"/>	Broncodilatadores <input type="checkbox"/>	Gravinol <input type="checkbox"/>
Anticonvulsivante <input type="checkbox"/>	Diuréticos <input type="checkbox"/>	Tiroides 120 <input type="checkbox"/>
Antihistamínico <input type="checkbox"/>	Esteroides <input type="checkbox"/>	Progestágenos <input type="checkbox"/>
Antinflamatorio <input type="checkbox"/>	Hipotensores <input type="checkbox"/>	Psicofármacos <input type="checkbox"/>
Antisept. Urinario <input type="checkbox"/>	Hierro <input type="checkbox"/>	Vacunas <input type="checkbox"/>
Anticatarrales <input type="checkbox"/>	Fenobarbital <input type="checkbox"/>	Transfusión <input type="checkbox"/>
Analgésicos <input type="checkbox"/>	Sedantes <input type="checkbox"/>	Otros <input type="checkbox"/>

Nota Especifique nombre del producto

ANEXO II. PROTOCOLO PARA LA PREVENCIÓN DE SÍNDROME DE DOWN. PERIODO II
VILLA CLARA 1988-1993.





ANEXO III A

FACTORES DE RIESGO ELEVADOS EN LA INTERVENCION COMUNITARIA. PROTOCOLO DE PREVENCION DE S DOWN (Periodo III).

1- ENFERMEDADES AGUDAS

TOXOPLASMOSIS

RUBEOLA

CITOMEGALOVIRUS

HERPES

SIFILIS

VARICELA

VIH SIDA

HIPERTERMIA MANTENIDA

2- ENFERMEDADES CRONICAS

DMID

DISTIROIDISMO

EPILEPSIA

HIPERTENSION ARTERIAL

3- CONSANGUINIDAD.

4- ANTECEDENTES DE PRIMER GRADO

DE ENFERMEDADES GENETICAS O MAS

DE DOS AFECTADOS CON LA MISMA

ENFERMEDAD Y POR LA MISMA LINEA

SI SON PARIENTES DE SEGUNDO

O TERCER GRADO.

5- ANTECEDENTES DE RETRASO MENTAL

DE PROBABLE CAUSA GENETICA EN IGUALES CIRCUNSTANCIAS.

6- MEDICAMENTOS

ANTICONVULSIVANTES

ESTEROIDES

ANFETAMINAS

CITOSTÁTICOS

ANTICOAGULANTES

7- AVANZADA EDAD MATERNA

8- AVANZADA EDAD PATERNA

9- RX ABDOMINO PÉLVICOS O RADIACIONES TERAPEUTICAS

10- MUERTES FETALES O NEONATALES PREVIAS

11- ABORTOS ESPONTANEOS A REPETICION O INFERTILIDAD.

12- ANESTESIA GENERAL EN EL EMBARAZO

13- RESULTADOS POSITIVOS EN PESQUISAJES GENETICOS

14- HALLAZGOS ULTRASONOGRAFICOS

INDIRECTOS

15- ALCOHOLISMO Y DROGADICCION

16- TRATAMIENTO CON INDUCTORES DE LA OVULACION

ANEXO IV.

ENCUESTA EFICACIA (I).

MODELO PARA CONTROL DE GESTANTES REMITIDAS QUE NO SI LES REALIZA EL DPC.

Nombre	A de Salud	Edad	Motivo de no Realización	Perdida	Caractert. del Parto	Regist. MC.
Apellid.	FUM/FPP	-	EGE No Acep. AA Otra NI	Fetal(EG)	T ipo EG Peso Apgar	Si Motivo.

LEYENDA: EGE (Edad Gestacional Elevada), No Acep.(No Aceptación), AA (Amenaza de Aborto), NI (No Indicación)

ENCUESTA DE EFICACIA (II).

MODELO DE CONTROL DE GESTANTES REMITIDAS QUE SE LES REALIZA EL DPC.

Nombre	A. de Salud	Edad	Resultados del DPC.	Perdida	Caract.Parto y R.Nacido	Ex. Físico R.N
Apellid.	FUM/FPP	-	NC, Cont, Cariotipo	Fetal	Tipo Eg Peso Apgar	Anomalía
			46XX,46XY, Alterado	EG		Mayor/Menor

LEYENDA: NC: (No Crecimiento), Cont: (Contaminación), RN: (Recién Nacido).

ANEXO V

Sobrevivencia de los SD nacidos según diversas variables clínicas y epidemiológicas. Villa Clara 1986-2000

VARIABLES	Total	Vivos		Muerto	X(IC)		Significación
SD	N	n	%	N	Años	IC (Años)	T(P)
Masculino	91	67	73,6	24	10,36	9,12-11,61	20,57
femenino	66	41	62,12	25	8,04	6,52-9,56	0,000**
- 35 años	124	85	68,5	39	9,60	8,46-10,74	-1,64
+ 35 años	23	23	69,7	10	9,83	7,69-11,98	0,103 (ns)
Mad fuma	27	14	56,0	13	8,06	5,43-10,69	-13,48
No fuma	130	94	72,8	36	10,18	9,11-11,26	0,000**
PN <2500	35	20	57,14	15	8,17	5,94-10,39	-13,04
PN > 2500	122	88	72,13	34	10,09	8,98-11,2	0,000**
Con CC	71	35	49,3	36	6,59	5,13-8,06	-51,08
Sin CC	86	73	84,88	13	11,86	10,8-12,93	0,000**(a)
CIUR	30	20	66,6	10	9,68	7,20-12,15	-1,13
No CIUR	127	88	69,3	39	9,85	8,75-10,95	0,261(ns)(b)
AFP ≤ 0,79	70	55	78,57	15	11,02	9,68-12,3	5,86
De(0,8-1,9)	32	24	75,00	8	10,08	8,34-11,82	0,000 **(c)
Total	157	108	68,79	49	9,65	8,64-10,65	

SD Nacidos

Fuente: Registro Perinatal de SD.

(a) Ver en el texto el resultado del estudio de sobrevivencia según presencia de cardiopatías solo para los pacientes que sobreviven más de un año.

(b) Ver en texto el resultado del estudio de sobrevivencia según presencia de CIUR solo para los pacientes que sobreviven más de un año.

(c) Ver en el texto el resultado del estudio de sobrevivencia según resultado de AFP solo para los pacientes que sobreviven menos de un año.

ANEXO VI.

Signos dismórficos más frecuentes en el fenotipo fetal y neonatal del Síndrome de Down
Villa Clara 1986-2000

Signos dismórficos	Fetos		Recién nacidos		Epstein(a)
	N	%	N	%	%
Braquicefalia	18	94,7	95	62,5	75,0
Protusión de la lengua	18	94,7	120	78,9	58,0
Inclinación mongoloide de la fisura palpebral	17	89,5	109	71,7	82,0
Cuello corto	16	84,2	86	56,6	61,0
Piel redundante en el cuello	14	73,7	-	-	-
Clmodaclilia del V dedo	14	73,7	83	54,6	57,0
Surco profundo entre el 1er y 2do dedo de los pies	10	52,6	77	50,6	68,0
Puente nasal amplio	-	-	127	83,6	68,0
Epicanto	-	-	99	65,1	59,0
Orejas rotadas o bajas	-	-	87	57,2	50,0
Manos cortas y anchas	-	-	81	53,3	64,0
Diastasis de los rectos abdominales	-	-	70	46,1	-
Micropene	-	-	60	65,9	-
Hernia umbilical	-	-	59	38,8	-
Fimosis	-	-	41	45,1	-
Hidrocele	-	-	30	32,9	-
N	19	-	152	-	-

Fuente: Registro Perinatal de Síndrome de Down y Datos del Dpto de Anatomía Patológica. Para las malformaciones en varones N=91

ANEXO VII Prevalencia ajustada al término y en población pediátrica por municipios y edad materna. Villa Clara 1986-2000

Municipios	Preval. ajustada (ral)	N < 35 años	N	Prev Ajust.	P	N >35	N	Prev. Ajust	Vivos %	Significac	Vida media Años (ES)	Población. 0-14 años	Prevalencia en población	
Camajuani	1.22	1 1722	12	1.02	0.445	530	3	5.66	10	76.9	0.76	9.9X(11.51)	11258	0.89
Caibarién	0.72	7936	5	0.63	0.806	380	1	2.63	3	50,0	0.5568	6,26(2.34)	8077	0.37
Cifuentes	0.73	6516	3	0.46	0.489	329	2	6.08	4	80,0	1,0000	5,61(1,25)	6588	0.61
Corralillo	0.98	5764	6	1.04	0,612	338	0	-	5	83,3	0,7888	10,9(1,94)	5779	0.87
Encrucijada	0.86	6630	4	0.60	0,799	385	2	5.19	4	66,6	1,0000	8,91(2,36)	6743	0.59
Manicaragua	0.94	16273	13	0.80	1.000	734	3	4.09	9	64,3	0,9108	7,70(1,48)	16120	0.59
Placetas	0.75	13946	9	0.65	0,677	781	2	2.56	7	63,6	0,9318	7,37(1,79)	14160	0.49
Quemado	1.52	4332	5	1.15	0.519	272	2	7.35	4	66,7	1,0000	7,43(2,06)	4422	0.90
Ranchuelo	0.997	12426	9	0.72	0,962	607	4	6.59	6	46,2	0,07 ns+	6,56(1,91)	12553	0.48
Remedios	0.75	8717	5	0.57	0,630	590	2	3.39	5	83,3	0,7888	8,47(1,40)	8826	0.57
Sagua	0.58	11544	4	0.35	0,101 ns+	551	3	5.44	2	33,3	0,1609	4,41(1,82)	11683	0.17
Santa Clara	1.21	45302	41	0.91	0.430	2461	17	6.91	41	82,0	0,05 *	11,5(0,76)	44780	0.92
StoDomingo	1.35	11362	13	1.14	0.244	515	3	5.87	8	53,3	0,155	5,93(1,40)	11162	0.72
Total	1,012	162473	129	0.79		8473	44	5.19	108	68,79		9,65	162151	0.67

Fuente: Registro Perinatal de Cromosopatías y Registros de Nacimientos Hospitalarios.

ANEXO VIII Prevalencia ajustada al término por años y edad materna. Villa Clara 1986-2000

Años	Tasa Global	Poblac n	>35 N	Prevalencia Por mil	Poblac n	<35 N	Prevalencia Por mil	Significación	Vivos	%	Significación
1986	0,82	3	421	7,13	6	10759	0,56	0,5122	3	50,0	0,5962
1987	0,67	4	456	8,77	4	11618	0,34	0,0983 ns+	6	75,0	1,0000
1988	1,02	5	491	10,18	8	12428	0,64	0,7071	9	75,0	0,9125
1989	0,81	1	517	1,93	10	13038	0,77	1,0000	11	100	0,0334 *
1990	0,63	2	472	4,24	6	12056	0,50	0,3259	5	71,4	1,0000
1991	1,64	2	408	4,90	18	11768	1,53	0,0145 **	13	68,4	1,0000
1992	0,81	0	438	-	9	10599	0,85	0,5120	6	66,6	1,0000
1993	0,86	1	414	2,42	8	10036	0,80	1,0000	6	66,6	1,0000
1994	1,12	5	420	11,90	6	9400	0,64	0,7765	5	55,5	0,5969
1995	0,70	2	470	4,26	5	9523	0,53	0,4776	5	71,4	1,0000
1996	1,28	4	500	8,00	9	9667	0,93	0,7137	5	41,6	0,0907 ns+
1997	1,01	3	711	4,22	9	11258	0,80	1,0000	9	90,0	0,2627
1998	1,27	3	889	3,37	12	10927	1,10	0,3681	13	86,6	0,2156
1999	1,63	6	876	6,85	12	10165	1,18	0,2280	6	50,0	0,2759
2000	0,98	3	983	3,05	7	9236	0,76	1,0000	6	75,0	1,0000
Total	1,012	44	8473	5,19	129	162 473	0,79		108	68,79	

Fuente: Registro Perinatal de Cromosopatías y Registros de Nacimientos Hospitalarios.

ANEXO IX

NATALIDAD, PREVALENCIA AJUSTADA DE SINDROME DE DOWN Y
DISTRIBUCIÓN CASOS POR EDAD MATERNA SIMPLE. V C. 1986-2000.

Edad Materna.	Total de Nacimientos.	Proporción Natalidad	Síndrome de Down.		
			N	Proporción%	Prevalencia x mil
10	20	0.0001111	0	0	0
11	24	0.0001345	0	0	0
12	128	0.0007429	0	0	0
13	164	0.0009418	0	0	0
14	624	0.0036327	0	0	0
15	060	0.0055631	0	0	0
15	2021	0.0118224	0	0	0
16	4245	0.0248324	5	2.890	1.178
17	6038	0.0353210	5	2.890	0.828
18	8115	0.0474711	3	1.734	0.369
19	8891	0.0520105	4	2.312	0.449
15 - 19	29310	0.1714576	17	9.826	0.580
20	10866	0.0635639	5	2.890	0.460
21	11055	0.0646699	8	4.624	0.724
22	11690	0.0683841	7	4.046	0.599
23	12182	0.0712622	6	3.468	0.493
24	11578	0.0677289	6	3.468	0.518
20- 24	57371	0.3356089	32	26.890	0.557
25	11853	0.0693376	5	2.890	0.422
26	11368	0.0665005	7	4.046	0.616
27	9829	0.0574976	10	5.780	1.017
28	9173	0.0536602	10	5.780	1.090
29	7786	0.0455465	10	5.780	1.284
25 - 29	50009	0.2925426	42	24.277	0.840
30	6960	0.0407146	9	5.202	1.293
31	5675	0.0331976	6	3.468	1.057
32	4951	0.0289623	6	3.468	1.212
33	4073	0.0238262	11	6.358	2.701
34	3173	0.0185614	6	3.468	1.891
30 - 34	24832	0.1452622	38	21.965	1.5302
35	2469	0.0144431	6	3.468	2.430
36	1912	0.0111906	10	5.780	5.230
> 7	1336	0.0078153	6	3.468	4.491
38	1038	0.0060120	5	2.890	4.817
39	699	0.0040890	2	1.156	2.861
35 - 39	7455	0.0436102	29	16.763	3.890
40	453	0.0026499	6	3.468	13.245
41	218	0.0012752	4	0.02.312	18.349
42	165	0.0009652	2	0.01.156	12.121
43	85	0.0004972	1	0.00.578	0.143
44	49	0.0002886	0	0	0
40 - 44	970	0.0056743	13	0.07.514	13.402
45	28	0.0001637	1	0.00.578	35.714
46	8	0.0000467	1	0.00.578	125.000
47	7	0.0000409	0	0	0
48	5	0.0000292	0	0	0
49	0	0	0	0	0
>45	48	0.0002807	2	1.680	41.666
Total	170 946	1.000000	173	100,0	1.0120

ANEXO X Resumen de las 25 variables con mayor tamaño en la correlación con la función discriminante de riesgo de Síndrome de Down para los tres estratos considerados Villa Clara 1986-2000

Correlación de las variables con la función discriminante de riesgo para Síndrome de Down en el análisis conjunto de los estratos.	Función 1
	r
Antee Retraso mental	,337
Hallazgo del ultrasonido	,334
Crecimiento Intra Uterino Retardado	,331
Padre bebe	,318
Polihidramnios	,271
Valor del AFP de SM	,227
HIJOS muertos de la mujer	-,184
Gripe	-,179
Antecedentes de cromosomopatía	,166
Analgésicos	-,165
Fuma el padre	,162
Antec. Muertes fetales	,150
Oligoanmios	,150
Pandad de la mujer	-,135
Antec. malformación Congenita	,133
Antihistaminicos	-,132
Edad de la madre	-,127
Hipertermia embarazo	,115
Muertes neonatales de la mujer	-,115
Abortos Espontáneos de la mujer	-,109
Hipertensión	-,105
Sedantes	-,099
Cocina con Keroseno	-,090
Edad del padre	-,089
Psicofarmacos	0,88
Diuréticos	,072
Antee Abortos espontáneos	,067

Correlación de las variables con la función discriminante de riesgo para Síndrome de Down en el análisis del estrato de madres menores de 35 años	Función r
Crecimiento Intra Uterino Retardado	,319
Padre bebe	,310
Antee Retraso mental	,301
Hallazgo del ultrasonido	,280
Valor del AFP de SM	,276
Polihidramnios	,230
Analgésicos	-.181
Fuma el padre	,152
Oligoanmios	,150
Antecedentes de cromosomopatía	,149
Cocina con Keroseno	-.142
Gripe	-.139
Antee Muertes fetales	,133
Edad del padre	-.131
Edad de la madre	-.127
Pandad de la mujer	-.123
Antihistamimcos	-.116
Antee Abortos espontáneos	,114
Hijos muertos de la mujer	-.101
Hipertermia embarazo	,096
Antee malformación Congenita	,094
Abortos Espontáneos de la mujer	-.093
Muertes neonatales de la mujer	-.093
Muertes neonatales de la mujer	-.093
Antee enfermedad Monogenica	-.070
Diuréticos	,070
Psicofarmacos Fuma la madre	,070
Hipotiroidismo	-.068
Epilepsias	-.065
Clomifemo	-.065

Correlación de las variables con la función discriminante de riesgo para Síndrome de Down en el análisis del estrato de madres mayores de 35 años	Función r
Edad de la madre	-,266
Hijos muertos de la mujer	-,263
Hallazgo del ultrasonido	,261
Antee Retraso mental	,145
Hipertensión	-,127
Antee malformación Congenita	,127
Polihidramnios	,127
Gripe	-,108
Cocina con Keroseno	,087
Sedantes	-,086
Crecimiento Intra Uterino Retardado	,086
Exposición a Rayos X	,086
Padre bebe	,079
Antecedentes de cromosomopatía	,066
Hipertiroidismo(a)	-,060
Hipertermia embarazo(a)	,060
Diabetes	-,060
Muertes neonatales de la mujer	0,00
Antihistaminicos	-,060
Hipotensores(a)	-,060
Antee. Muertes fetales	,060
Antee enfermedad Monogenica	,060
Abortos Espontáneos de la mujer	-,059
Edad del padre	,057
Fuma el padre	,053
Psicofarmacos	,051
Paridad de la mujer	-,043

Correlaciones intra-grupo combinadas entre las variables discriminantes y las funciones discriminantes canónicas tipificadas

Variables ordenadas por el tamaño de la correlación con la función,

a Esta variable no se emplea en el análisis.

Eficacia y eficiencia global del DPC . Villa

Clara 1988-2000. Período 2 y 3.

ANEXO XI
Eficacia y Eficiencia Global del DPC.
Villa Clara 1988-2000. Período 2 y 3

	Período 2	Período 3	Significación
Parámetro	%	%	
PPE	1,7	2,5	0,29204
Prevención general	4,29	15,12	0,00000
Especificidad	99,17	99,7	0,17739
Sensibilidad	98,2	96,4	0,03636 *
VPP	90,1	88,8	0,42326
VPN	98,3	99,9	0,00114*
% no crecimiento	13,2	12,2	0,56932
% contaminación	1,8	2,2	0,58899
Pérdidas tempranas	3,02	4,87	0,07286 (ns+)
Pérdidas tardías	2,84	3,90	0,26705
Pérdidas totales	5,86	8,77	0,03481*
Pérdidas atribuibles (1)	1,86	4,78	0,00216**
DPC realizados	696(ACT)	740(312BC)	-
Cobertura Real(%)	25,3	15,3	-
DPC no indicados(2)	519	2585	

(1) Calculadas restando a la suma de pérdidas tempranas y tardías un 4 % de pérdidas habituales en nuestro medio.

(2) Incluidos casos por edades maternas entre 35 y 37 años, por razones técnicas y de infraestructura.

Fuente: Datos de la Encuesta de Eficacia

ANEXO XII

Comportamiento de los nacimientos por intervalos de edad materna por años. Grupos modales de edad materna

Villa Clara 1986-2000.

Año	-15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	+45	Totales	Moda x Edad Simple
1986	79	2843	4356*	2372	1109	368	50	3	11051	20
1987	86	2810	4775*	2777	1170	396	57	3	11963	23
1988	73	2797	4968*	3358	1232	414	76	1	12782	23
1989	83	2955	4923*	3759	1319	439	67	11	13619	22
1990	85	2383	4494*	3723	1371	393	76	3	12711	23
1991	65	2105	4261*	3833	1504	348	58	2	12210	25
1992	72	2000	3962*	3280	1285	378	57	3	11116	20
1993	65	1797	3704*	3084	1392	352	60	2	10514	23
1994	38	1597	3395*	2909	1461	358	60	2	9798	23
1995	46	1568	3480*	2928	1501	412	56	2	9985	23
1996	53	1520	3336*	3009	1349	451	49	0	10156	23
1997	43	1344	3259	4015*	2540	654	53	4	11969	26
1998	35	1311	3089	3991*	2535	833	55	1	11816	25
1999	75	1184	2921	3614*	2400	786	83	7	11037	26
2000	46	1193	2434	3344*	2254	867	113	3	10219	27
Total	951	29310	57371	50004	24832	7455	970	48	170946	23

Fuente: Registros de Nacimientos Hospitalarios de las 4 maternidades de Villa Clara.

* Grupo modal de edad materna.

Anexo XIII

Prevalencia ajustada de Síndrome de Down por grupo de edad materna y por años.
Villa Clara 1986-2000.

Año	-15	15-19	20-24	25-29	30-34	35-39	40-44	+45	totales	Tasa
1986	0	2	1	2	1	3	0	0	9	0,8144
1987	0	1	0	2	1	1	3	0	8	0,6687
1988	0	1	3	1	3	3	2	0	13	1,017
1989	0	0	1	6	3	1	0	0	11	0,8076
1990	0	1	2	2	1	2	0	0	8	0,6293
1991	0	4	0	5	6	1	1	0	20	1,638
1992	0	2	4	1	2	0	0	0	9	0,8096
1993	0	0	4	1	3	1	0	0	9	0,856
1994	0	0	2	2	1	1	2	2	11	1,1226
1995	0	1	1	2	1	1	1	0	7	0,701
1996	0	0	3	4	2	3	1	0	13	1,28
1997	0	1	2	2	4	1	2	0	12	1,003
1998	0	2	1	5	4	2	1	0	15	1,269
1999	0	1	3	4	4	6	0	0	18	1,631
2000	0	1	1	3	2	3	0	0	10	0,979
total	0	17	32	42	38	29	13	2	173	1,012
Tasa por milxGrupo	0	0,58	0,56	0,84	1,53	3,89	13,4	41,7	1,012	

Fuente: Registro Perinatal de Síndrome de Down y registros de Nacimientos Hospitalarios

Anexo XIV. Proporción de la natalidad en las mujeres de más de 35 años por años

Villa Clara 1986- 2000.

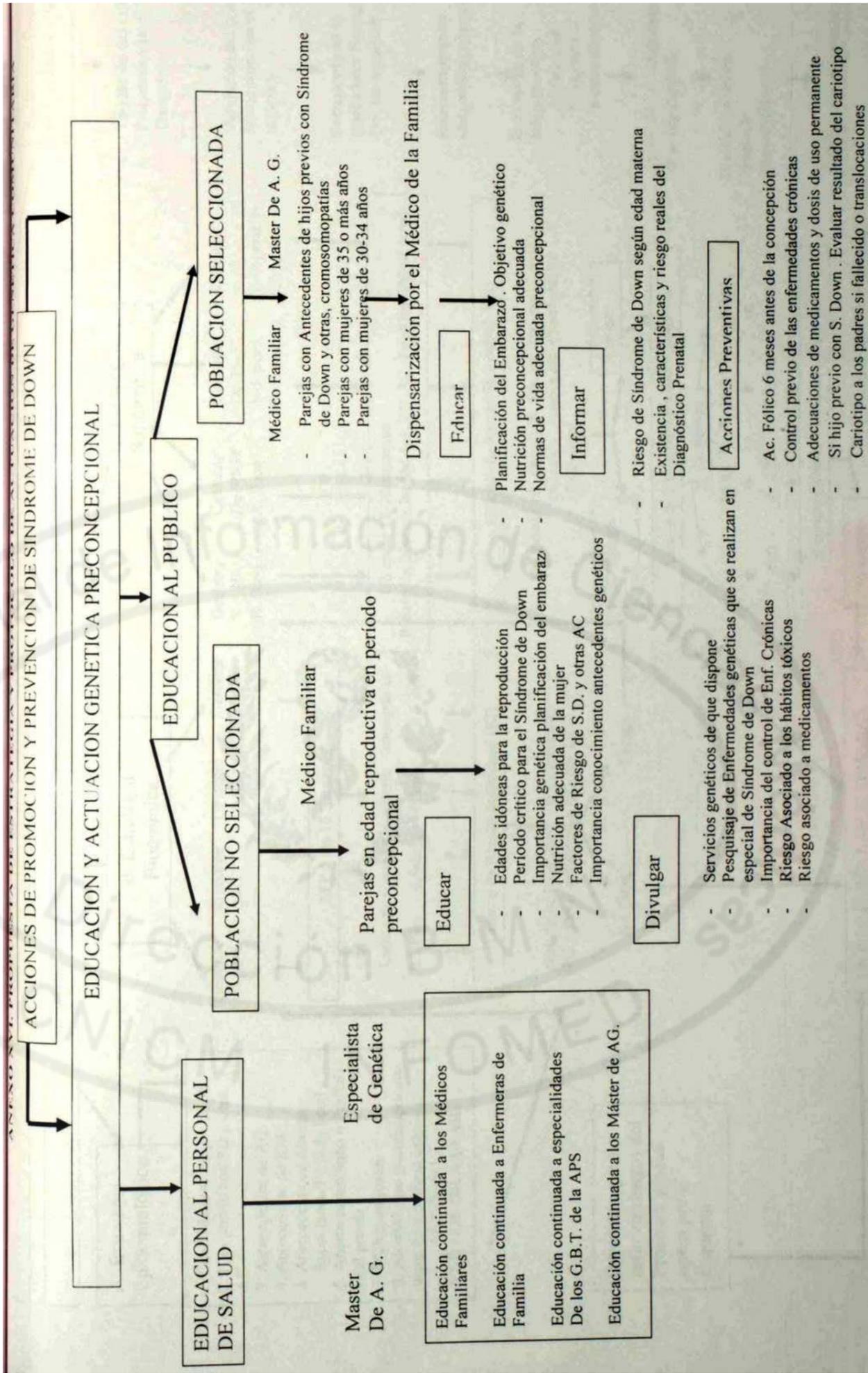
<i>Año</i>	<i>5 Down</i>	<i>N partos</i>	<i>% natalidad</i>
1986	3	421	3.76
1987	4	453	3.75
1988	5	491	3.80
1989	1	517	3.81
1990	2	472	3.77
1991	2	408	3.35
1992	0	438	3.97
1993	1	414	3.96
1994	5	420	4.28
1995	2	470	4.70
1996	4	500	4.92
1997	3	711	5.94
1998	3	889	7.52
1999	6	876	7.94
2000	3	983	9.62
Total	44	8473	4.96

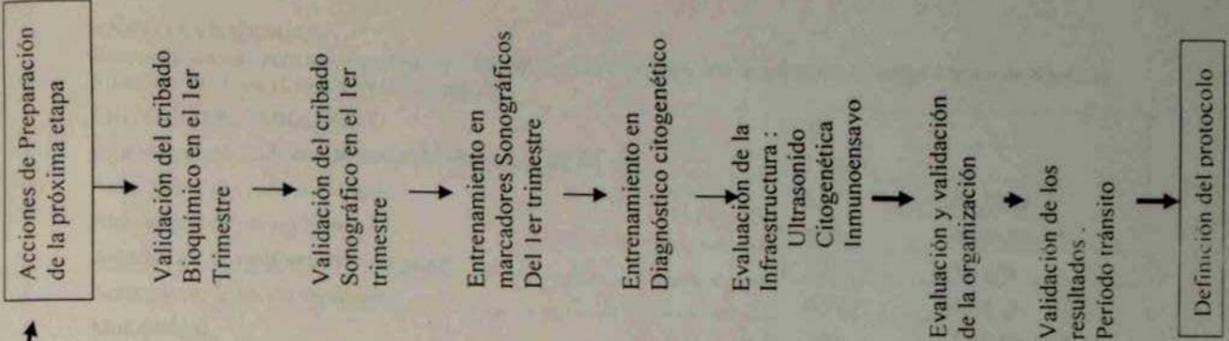
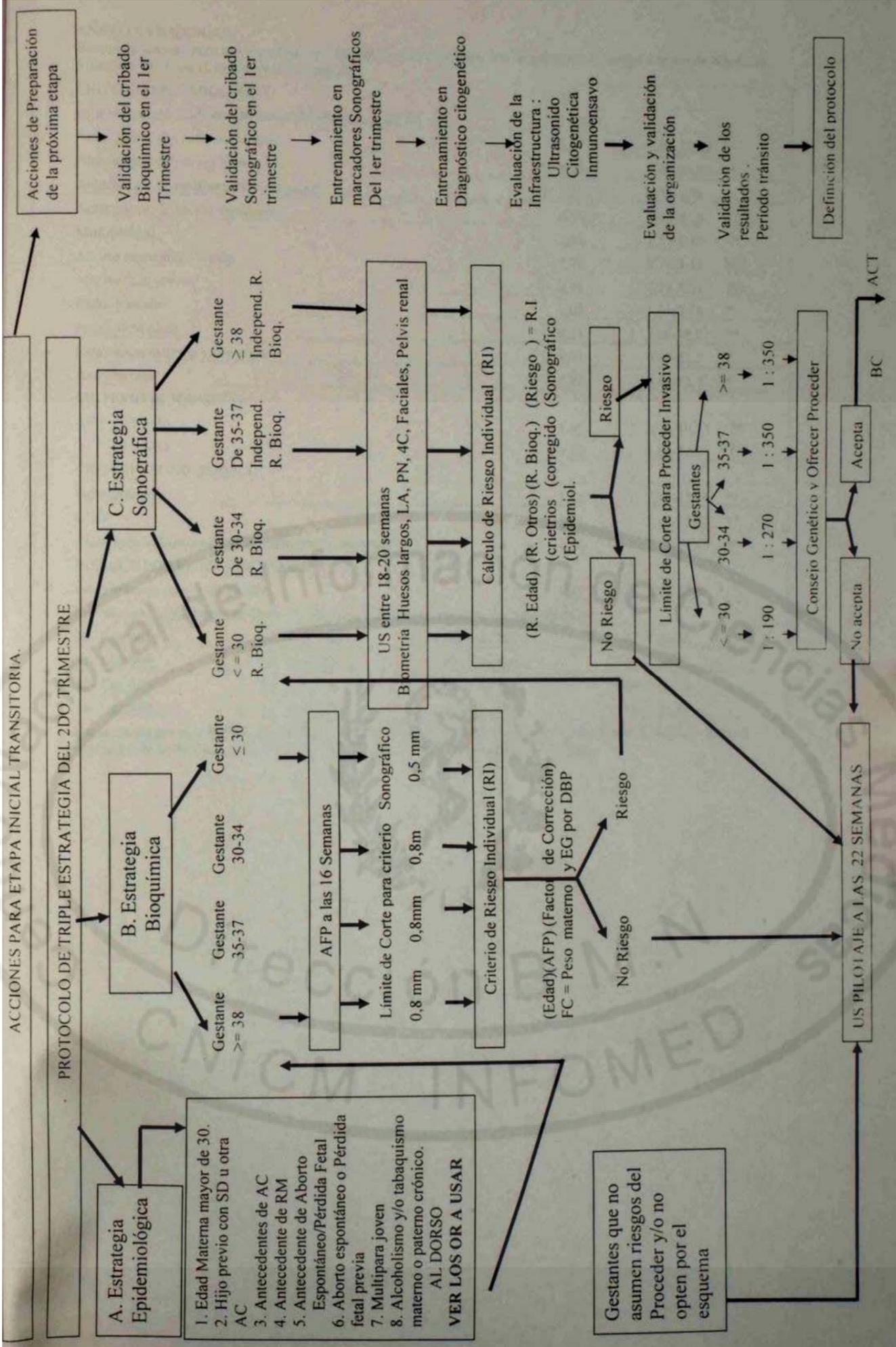
Fuente: Libros Registros de Nacimientos Hospitalarios.

Anexo XV

Evaluación de la prevención de SD lograda suponiendo una intervención hipotética

Variables	Falso +		Falsos - S. Down (Nacidos)	Bien clasificados (SD evitados)	
	s	%		n	% prev.
<i>Edades extremas</i>					
EM mayor 35	6	8,6	129	44	25,4
EP mayor 45	4	2,35	160	10	5,9
<i>Indicador</i>					
CIUR	1	0,6	140	30	17,6
Polihidramnio	1	0,6	154	16	9,42
AFP menor 0,5	17	10,0	112	59	34,7
AFP menor 0,8	55	32,3	63	107	63,0
Hallazgos en US	5	2,94	133	37	21,8
<i>Antecedentes</i>					
Retraso Mental	8	4,7	129	41	24,1
Malf Congénita	15	8,8	143	27	15,9
Ab. Cromosómica	1	0,6	159	11	6,92
Muerte Fetal	1	0,6	163	7	4,1
Ab. Espontáneo	1	0,6	165	5	2,94
<i>Historia</i>					
<i>Reproductiva</i>					
Multiparidad	69	40,5	63	107	62,9
Ab Espont Previo	15	8,82	136	34	20,0
M. Fetal previa	3	1,8	157	13	7,6
<i>Hatillos tóxicos.</i>					
Padre fumador	26	15,3	119	51	30,0
Padre alcohólico	6	3,53	131	39	22,9





ANEXO XVII (DORSO)

Recomendaciones para uso en el Consejo Genético para la clasificación de gestantes en riesgo a priori de hijos con Síndrome de Down (Criterio Epidemiológico)

CRITERIO EPDEMIOLOGICO	OR	IC	
Hijo previo con síndrome de Down (Madre menor de 30)	1 en 87.	-	
Antecedente de cromosomopatía	8,47	1,05-183,3	*
Antecedente de retraso mental	8,58	3,04-26,04	**
Antecedente de malformación congénita	2,32	0,98-5,56	♦
Antecedente de aborto espontáneo	4,10	0,42-97,6	NS
Multiparidad	2,02	1,19-3,43	**
Aborto espontáneo previo	1,79	0,79-4,11	NS
Muerte fetal previa	2,41	0,55-12,1	NS
l'adre fumador	2,08	1,11-3,98	*
Padre alcoholico	6,51	2,46-18,2	**
Exposición materna virus gripe	4,77	0,93-32,7	*
Analgésicos	3,21	0,93-12,2	♦
CRITERIO BIOQUIMICO			
AFP < 0.5 MM	4,66	2,28-10,11	*♦
AIP < 0.8 MM	3,32	1,86-5,69	**
CRITERIO SONOGRAFICO			
Polihidramnio	17,5	2,41-35,96	**
CIUR	36,2	5,27-73,83	**
Hallazgos indirectos de malformaciones (conjunto)	7,40	2,74-27,49	**
RIESGOS POR EDAD AVANZADA			
l Jad materna mayor de 35 años	9,49	3,73-25,6	*
Prevalencia de Síndrome de Down en población en edades maternas por encima de 30.			
30- 1 en 660 34- 1 en 390 38- 1 en 160		42- 1 en 30	
31-1 en 590 35- 1 en 290 39-1 en 110		43- 1 en 25	
32-1 en 515 36-1 en 250 40- 1 en 75		44- 1 en 20	
33-1 en 490 37-1 en 200 41-1 en 45		45- 1 en 15	

Datos obtenidos en 170 946 nacimientos y 173 Síndrome de Down con registro caso control durante 15 años en población de Villa Clara. Los riesgos por edad materna están modelados y redondeados.

FE DE ERRATAS.

Indice.. ..Ultima página. ...Tenenciadebe decir tendencia

Pag 23hipótesis.. ..debe decir hipótesis

Pag 34.. ..tabla de contingencia..... debe decir tabla de contingencia

Pag 47.. tabla 4.. .Título dice malformations congenital.. ..debe decir malformaciones congénitas.

Pag 92.. ..también.. debe decir también.

Pag 96.. ..Conclusion 3 donde dice utiles.. ..debe decir útiles.

Indice.. ..Ultima página. ...Tenenciadebe decir tendencia

Pag 23..... hipótesis.. ..debe decir hipótesis

Pag 34.. tabla de contingencia debe decir tabla de contingencia

Pag 47.. tabla 4.. .Título dice malformations congenital.. ..debe decir malformaciones congénitas.

Pag 92.. ..también.. debe decir también.

Pag 96.. ..conclusion 3 donde dice uuies.. ..debe decir útiles.

