

# Cromosomopatías en recién nacidos malformados

F. Centeno Malfaz, A.I. Beltrán Pérez, C. Ruiz Labarga, T. Centeno Robles, J. Macías Pardal y M. Martín Bermejo

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega. Valladolid.

(*An Esp Pediatr* 2001; 54: 582-587)

## Objetivos

Conocer la prevalencia de cromosomopatías en recién nacidos malformados y analizar su distribución por tipo y por edad materna.

## Material y métodos

Se utilizan los datos recogidos según la metodología del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) en el período de marzo de 1982 a septiembre de 1996. De un total de 33.562 recién nacidos (vivos y muertos) se identificaron 1.409 malformados (4,1%). Se realizaron 332 cariotipos en sangre, lo que supone un 23,5% de los recién nacidos que presentaban algún defecto congénito.

## Resultados

Se detectó una cromosomopatía en el 5,4% de los malformados. En total se diagnosticaron 59 casos de síndrome de Down; 6 de trisomía 18; 3 de síndrome de Turner; 2 de trisomía 13; 2 de triple X; 1 de tetraploidía; 1 de triploidía; 1 de trisomía 9p, y 1 de mosaicismo complejo XXY. La prevalencia extrapolada a la población general de síndrome de Down corresponde al 0,17%. La edad media de la madre de niños con síndrome de Down fue de 34,2 años y la del padre 36 años, observándose una disminución no significativa de la edad materna a medida que avanza el período de estudio. La prevalencia de síndrome de Down fue más alta en mujeres mayores de 35 años. Se observó un aumento no significativo de la prevalencia de síndrome de Down en recién nacidos de madres entre 31 y 34 años en los últimos años del estudio. La media de gestaciones previas fue de 2,81. Se encontraron 2 alteraciones cromosómicas entre un total de 49 parejas de progenitores estudiados.

## Conclusiones

La prevalencia de cromosomopatías en recién nacidos malformados es del 5,4%, con una mayor frecuencia de síndrome de Down. La prevalencia de síndrome de Down es mayor en mujeres mayores de 35 años. La edad media de las madres de niños con síndrome de Down va dismi-

nuyendo de manera progresiva, pero se acumulan en el tramo de edad comprendido entre los 31 y los 34 años.

## Palabras clave:

*Prevalencia. Cromosomopatías. Malformaciones. Síndrome de Down. Edad materna.*

## CHROMOSOME ABERRATIONS IN MALFORMED NEWBORN

### Objectives

To determine the prevalence of chromosome abnormalities in malformed newborn infants and to analyze the distribution of the types of anomalies, and the variation in their frequency with maternal age.

### Material and methods

We used the data collected according to the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) methodology from March 1982-September 1996. Of 33,562 newborns (live and stillborn), 1,409 (4.1%) malformed infants were identified. A total of 332 karyotypes were performed in peripheral blood, representing 23.5% of the newborns with congenital defects.

### Results

The frequency at birth of chromosome abnormalities was 5.4% of malformed newborns. There were 59 infants with Down's syndrome, 6 with trisomy 18, 3 with Turner's syndrome, 2 with trisomy 13, 2 with "Triple X", 1 tetraploidy, 1 triploidy, 1 trisomy 9p, and 1 infant with a complex XXY mosaicism. The prevalence of Down's syndrome in the general population is 0.17%. The mean age of mothers with Down's syndrome infants was 34.2 years and paternal age was 36 years, and a non-statistically significant diminishing trend in mean maternal age was observed during the course of the study. The prevalence of Down's syndrome was higher in mothers aged more than 35 years. A non-statistically significant increase of the prevalen-

*Correspondencia:* Dr. F. Centeno Malfaz.

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario del Río Hortega.  
Cardenal Torquemada, s/n. 47010 Valladolid.  
Correo electrónico: centeno@uva.es

Recibido en abril de 2000.

Aceptado para su publicación en febrero de 2001.

ce of Down's syndrome in newborns with mothers aged between 31 and 34 years was observed with time. The mean number of previous pregnancies was 2.81. Among a total of 49 mothers and fathers, two chromosome alterations were found.

### Conclusions

The prevalence of chromosome abnormalities in newborns with birth defects was 5.4%. The frequency of Down's syndrome was higher. Down's syndrome was more prevalent in mothers aged more than 35 years. The mean maternal age of Down's syndrome infants gradually diminished, and accumulated between the ages of 31 and 34 years.

### Key words:

*Prevalence. Chromosome abnormalities. Malformations. Down's syndrome. Maternal age.*

## INTRODUCCIÓN

Las alteraciones cromosómicas son una de las principales causas de malformaciones mayores en recién nacidos<sup>1-4</sup>. A su vez, la presencia de un síndrome malformativo o dismórfico es una de las principales indicaciones de realización de un estudio citogenético<sup>5-6</sup>. La prevalencia global de aquéllas se estima entre el 2,1 y el 9,2 por cada mil recién nacidos<sup>1,4,7-12</sup>. El conocimiento de la verdadera frecuencia de las aberraciones cromosómicas, y de los aspectos epidemiológicos relacionados con éstas, supone un importante avance en el estudio de la etiopatogenia de las malformaciones congénitas y de las cromosopatías asociadas a ellas.

Las anomalías cromosómicas se clasifican en dos grandes grupos: las de tipo numérico o constitucionales, y las de tipo estructural. En las primeras se afecta el número total de cromosomas por pérdida o ganancia de uno o más cromosomas completos, pudiendo ser aneuploidías (trisomías, monosomías), poliploidías o mosaicismos (presencia de líneas celulares diferentes desde el punto de vista del estudio citogenético en un mismo individuo). Las alteraciones estructurales afectan la estructura de uno o varios cromosomas (translocaciones, deleciones, inversiones, duplicaciones, isocromosomas, cromosomas en anillo, cromosomas dicéntricos y fragmentos), y son menos frecuentes que las anteriores<sup>4,5,13</sup>.

El objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de cromosopatías en recién nacidos con defectos congénitos en nuestro medio, analizar la frecuencia de los diferentes tipos de alteración cromosómica, y la relación entre la presencia de éstas y la edad de los progenitores en este grupo de pacientes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizan los datos recogidos en el Hospital del Río Hortega según la metodología del estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) en el período comprendido entre marzo de 1982 y septiembre

de 1996. El ECEMC es un programa de investigación clínica y epidemiológica de los defectos congénitos del desarrollo, retrospectivo de tipo caso-control, que consideran como casos todos aquellos recién nacidos que presenten un defecto congénito detectable durante los primeros 3 días de vida, y seleccionando como control el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado que ocurre en ese hospital, siempre que no presente malformaciones<sup>6</sup>. De un total de 33.562 recién nacidos (33.312 vivos y 250 muertos) se identificaron 1.409 malformaciones (1.386 vivos y 23 muertos), lo que representa el 4,1%. Se realizaron 332 cariotipos en sangre, lo que supone el 23,5% de los recién nacidos que presentaban algún defecto congénito. Las indicaciones para la realización de estudio citogenético en éstos fueron niños sin síndromes mendelianos reconocibles; recién nacidos sin enfermedad deformativa, disruptiva o teratogénica reconocible; todo recién nacido que presentaba dos o más defectos congénitos, o incluso un solo defecto si éste era mayor, incluyendo como categorías de defectos el retraso del crecimiento intrauterino, el retraso psicomotor y la muerte (prenatal o posnatal)<sup>6</sup>.

A los padres de todos los recién nacidos con alteración en el estudio citogenético se les ofreció la posibilidad de realizar dicho estudio en ellos mismos. Aceptaron dicho estudio un total de 49 parejas de progenitores.

Las muestras se enviaron al Laboratorio de Citogenética del ECEMC. En todas ellas se realizó cultivo de células sanguíneas; además se obtuvieron tres muestras de tejido, correspondientes a recién nacidos muertos, en las que se realizó cultivo de fibroblastos (uno en piel y dos en cartílago<sup>13-15</sup>). En el Laboratorio de Citogenética del ECEMC se han empleado normalmente las técnicas de tinción convencional y de bandas GTG. A partir del año 1989 comenzaron a emplearse técnicas de bandas de alta resolución, pasando de un nivel inicial de 400 bandas a 550-850 bandas. En casos concretos se utilizan también otras técnicas complementarias<sup>13</sup>.

Se utilizó el test de la t de Student y el cálculo de la recta de regresión lineal para realizar el análisis estadístico de las diferentes variables implicadas en el estudio. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p iguales o inferiores al 5% ( $p \leq 0,05$ ).

## RESULTADOS

Entre los 335 estudios citogenéticos realizados (332 niños) se encontraron 76 cariotipos patológicos, correspondientes a 73 pacientes (56, síndrome de Down; 6, síndrome de Edwards; 3, síndrome de Turner; 2, síndrome de Patau; 2, triple X; 1, tetraploidía completa<sup>16</sup>; 1, triploidía completa; 1 trisomía 9p, y 1 mosaicismo complejo XXY<sup>17</sup>). Sólo se diagnosticó 1 caso intraútero, correspondiente a trisomía 13, y la anomalía cromosómica pudo comprobarse en sangre y cartílago. Se realizaron 3 cariotipos en cultivo de fibroblastos de piel (mosaicismo XXY comple-

**TABLA 1. Distribución de los síndromes por el tipo de alteración cromosómica**

	Trisomía Monosomía	Mosaicismo	Alteración estructural	Diagnóstico clínico	Total
Síndrome de Down	51	3	2	3	<b>59</b>
Síndrome de Edwards	5	1	-	-	<b>6</b>
Síndrome de Turner	-	3	-	-	<b>3</b>
Síndrome de Patau	2	-	-	-	<b>2</b>
Triple X	2	-	-	-	<b>2</b>
47XXY	-	1	-	-	<b>1</b>

**TABLA 2. Prevalencia de síndrome de Down por trienios (casos por cada mil recién nacidos)**

Trienio	Número de casos	Recién nacidos	Prevalencia
1982-1984	12	9.182	1,3
1985-1987	21	10.660	1,9
1988-1990	11	5.886	1,8
1991-1993	5	4.195	1,1
1994-1996	10	3.639	2,7
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>33.562</b>	<b>1,7</b>

**TABLA 3. Edad materna en niños afectados de síndrome de Down**

Trienio	Número de casos	Media	Desviación	Diferencia*
1982-1984	12	36	9,6	p > 0,1 (NS)
1985-1987	21	34,3	6,6	p > 0,1 (NS)
1988-1990	11	35,4	7,8	p > 0,1 (NS)
1991-1993	5	32,2	5,1	p > 0,1 (NS)
1994-1996	10	31,3	4,05	p > 0,1 (NS)
<b>Total</b>	<b>59</b>	<b>34,2</b>	<b>7,1</b>	

\*Diferencias entre cada trienio respecto al total. Significación estadística con p < 0,05. NS: no significativo.

**TABLA 4. Prevalencia de síndrome de Down por edad materna y trienios (casos por cada mil recién nacidos)**

	Número de casos	Recién nacidos	Prevalencia
Edad < 31 años	<b>7</b>	<b>7.787</b>	<b>0,9</b>
1988-1990	3	3.005	1,0
1991-1993	1	2.701	0,4
1994-1996	3	2.081	1,4
Edad entre 31 y 34	<b>9</b>	<b>2.776</b>	<b>3,2</b>
1988-1990	0	721	0
1991-1993	3	1.036	2,9
1994-1996	6	1.019	5,8
Edad > 34 años	<b>8</b>	<b>1.414</b>	<b>5,7</b>
1988-1990	6	415	14,4
1991-1993	1	460	2,1
1994-1996	1	539	1,8

jo) y cartílago (trisomía 13, mosaicismo 47XYqh + ,inv(9) (p11q13) + 18) correspondientes a recién nacidos muertos.

Se diagnosticaron 59 casos de síndrome de Down. De éstos, 51 eran trisomías libres (86,5%), 3 mosaicismos (5%) (46XY/47XY + 21 17/83%; 46XY/47XY + 21 5/95%; 46XY/47XY + 21 4/96%), 2 translocaciones (3,5%) (46XY-14 + t[14q10;21q10]; 46XX-21 + t[21q10;21q10]), y en los 3 restantes el diagnóstico fue clínico (5%)<sup>18</sup> (tabla 1). Se apreció un predominio en varones, en relación 1,18:1 (32/27).

Extrapolando estas cifras a la población general, la prevalencia global de síndrome de Down corresponde al 0,17% (tabla 2). Respecto a la edad de los progenitores, la media materna fue de 34,2 años y la paterna de 36 años. Si se divide el período de estudio en 5 trienios (1982-1984; 1985-1987; 1988-1990; 1991-1993; 1994-1996) se observa una progresiva disminución no significativa de la edad materna a medida que avanza el período de estudio (recta de regresión lineal para edad materna r = 0,2005, no significativa) (tabla 3). La media de gestaciones previas fue de 2,81, apreciándose un mayor número de embarazos anteriores en los primeros años del estudio (recta de regresión lineal r = -0,21; no significativo). Las diferencias que se obtuvieron comparando cada uno de los trienios con el total del estudio no fueron estadísticamente significativas.

Se dispone de las edades maternas de todos los niños nacidos en nuestro hospital desde el día 15 de junio de 1988. Desde entonces hasta el final del estudio, la prevalencia de síndrome de Down en mujeres con edad igual o inferior a 30 años fue de 0,09%, en mujeres entre 31 y 34 años fue de 0,32%, y en mujeres de 35 o más años fue de 0,57%, siendo estas diferencias no significativas (tabla 4). Comparando los datos de cada uno de los trienios en los que se dispone de ellos, se encuentra un aumento no significativo de la prevalencia de síndrome de Down en mujeres entre 31 y 34 años, y una disminución no significativa de ésta en mujeres de 35 o más años en los últimos años del estudio.

Hubo 6 casos de síndrome de Edwards, 5 trisomías libres y 1 mosaicismo (47XYqh + ,inv[9] [p11q13] + 18). Se recogieron 2 casos de síndrome de Patau, y se descartó la trisomía en un malformado con el mismo fenotipo, etiquetándose de pseudotrisomía 13<sup>19</sup>.

Los 3 casos de síndrome de Turner fueron mosaicismos (45X/46XY 67/33%; 45X/46XY 25/75%; 45X/46X; iXq/47X; iXq, + iXq 56/16/28%) (tabla 1).

Un cariotipo 47XXX apareció en 2 niñas con malformaciones menores. El resto de las alteraciones cromosómicas fueron 1 tetraploidía<sup>16</sup>, 1 triploidía, 1 trisomía 9p, y 1 mosaicismo XXY con discrepancias citogenéticas en distintos tejidos (47XXY en sangre; piel 46XY/47XXY/47XXY, del 13[q21-qter] 3,7/77,8/18,5%<sup>17</sup>).

Se realizó cariotipo en un total de 49 parejas de progenitores (padre y madre) de niños con cromosomopatías,

correspondientes a 34 síndrome de Down (29 trisomía libre, 3 mosaicismos y 2 translocaciones), 5 síndrome de Edwards, 3 síndrome de Turner, 1 síndrome de Patau, 2 triple X, 1 tetraploidía completa, 1 triploidía completa, 1 trisomía 9p y 1 mosaicismo complejo XXY. Sólo se encontraron dos alteraciones: 47XXX/46XX 3/97% en la madre de un niño con trisomía 21 (47XY + 21), y 46XX inv (p12-q12) en la madre de un paciente con trisomía 18.

## DISCUSIÓN

Se realizaron un total de 335 cariotipos correspondientes a 332 pacientes de los 1.409 recién nacidos malformados, lo que representa el 23,5% de éstos, frente al 12,1% del total del ECEMC<sup>1</sup>. Obtuvimos algún tipo de anomalía cromosómica en el 22% de los cariotipos realizados (25% en el ECEMC<sup>13</sup>). Se diagnosticaron 76 cromosopatías, que representan el 5,4% de los recién nacidos malformados, y extrapolando a la población general representarían el 0,22% del total de recién nacidos. En el total del ECEMC, las cromosopatías suponen el 8,6% de los malformados<sup>1</sup>. Esta diferencia se atribuye al hecho de que la prevalencia de defectos congénitos es mayor en nuestro medio (4,1% de nuestros recién nacidos frente al 1,92% en el ECEMC), posiblemente por incluir como casos un mayor número de pacientes con malformaciones menores.

Dentro de las cromosopatías, la incidencia fue la siguiente: síndrome de Down, 77%; síndrome de Edwards, 7,8%; síndrome de Patau, 2,6%; síndrome de Turner, 3,9%; síndrome triple X, 2,6%, y síndrome de Klinefelter, tetraploidía y trisomía, 1,3% cada una de ellas. Villa Milla y Lorda Sánchez en 1996 encontraron frecuencias relativas del 81% para el síndrome de Down, 4,5% para el síndrome de Patau, 8,8% síndrome de Edwards, 3% síndrome de Turner, 0,67% síndrome de Klinefelter y 0,67%

síndrome triple X, referidos al laboratorio de genética del ECEMC<sup>13</sup>.

La prevalencia de anomalías cromosómicas, extrapolando los datos de este estudio a la población general, fue de 2,2 por cada mil recién nacidos, dato similar al 2,1 por mil recién nacidos (1,64 por mil recién nacidos vivos) publicado por Martínez Frías et al en 1996<sup>1</sup>, utilizando como muestra los recién nacidos malformados etiquetados como casos para el ECEMC. Comparando nuestros resultados con los referidos en la literatura médica (tabla 5) se encontraron valores superiores en otras publicaciones (8,5 por mil de Friedrich et al, 1973<sup>7</sup>; 6,7 por mil de Jacobs et al, 1974<sup>11</sup>; 6,6 por mil de Hamerton et al, 1975<sup>8</sup>; 7,3 por mil de Buckton et al, 1980<sup>10</sup>; 6,2 por mil de Kalter y Warkany, 1983<sup>3</sup>; 9,2 por mil de Jacobs et al, 1992<sup>12</sup>, utilizando todos ellos una serie prospectiva de recién nacidos vivos consecutivos para obtener sus datos). Esta discordancia simplemente se debe a que un estudio de casos-control en recién nacidos no es apropiado para la determinación de la prevalencia poblacional de aberraciones cromosómicas. Como consecuencia del hecho de que sólo se estudian aquellos pacientes con defectos congénitos aislados y múltiples, detectables en los primeros días de vida, permanecen indetectados sobre todo los pacientes que no presentan defectos congénitos mayores o menores, o que presentan malformaciones menores sutiles no identificadas en los primeros días. Estos pacientes van a presentar sobre todo tres tipos de aberraciones cromosómicas: anomalías numéricas de cromosomas sexuales (XO, XXX, XXY, XYY, etc.), anomalías estructurales y mosaicismos, todas ellas menos frecuentes en este estudio que en los otros citados<sup>7,8,10,11</sup>. Llama particularmente la atención la presencia de una única anomalía estructural (excluyendo síndrome de Down con translocación),

TABLA 5. Prevalencia de cromosopatías (casos por cada mil recién nacidos)

	Friedrich y Nielsen (1973) <sup>7</sup>	Jacobs et al (1974) <sup>11</sup>	Hamerton et al (1975) <sup>8</sup>	Buckton et al (1980) <sup>10</sup>	Martínez Frías et al (1996) <sup>1</sup>	Centeno et al (2001)
Síndrome de Down	0,8	1,4	1	0,7	1,4	1,7
Síndrome de Edwards	–	0,2	0,13	0,2	0,08	0,17
Síndrome de Patau	–	–	0,06	–	0,04	0,05
Síndrome de Turner	0,6	0,2	0,1	–	–	0,08
47XXY	0,8	1,0	0,6	1,5	–	0,03
47XXX	0,8	0,5	1	0,7	–	0,05
47XYY	0,6	1,0	1,1	1,0	–	–
Triploidía	–	0,18	–	–	–	0,03
Tetraploidía	–	–	–	–	–	0,03
Otras	4,9	2,3	2,6	3,2	0,11	0,03
<b>Total</b>	<b>8,5</b>	<b>6,7</b>	<b>6,6</b>	<b>7,3</b>	<b>1,64</b>	<b>2,2</b>
Muestra	Vivos	Vivos	Vivos	Vivos	Malformados	Malformados
Población	Vivos	Vivos	Vivos	Vivos	Vivos	RN totales

RN: recién nacidos.

ya que éstas constituyen un porcentaje elevado en muchas otras series<sup>7,8,10,11,20</sup> (tabla 5).

Sin embargo, el hallazgo de una cifra muy elevada (23,5%) de prevalencia de aberraciones cromosómicas en recién nacidos con defectos congénitos indica la importancia del estudio citogenético de este grupo. Tras un examen exhaustivo del recién nacido y el conocimiento de los antecedentes familiares y perinatales, el establecimiento de indicaciones precisas del cariotipo lleva a una elevada frecuencia de resultados patológicos, consiguiéndose así un diagnóstico para el recién nacido con defectos congénitos.

Se encontraron 2 cariotipos patológicos entre un total de 49 padres y 49 madres de niños con cromosopatías, afectando a las madres de una trisomía 18 y de un síndrome de Down. En otros trabajos publicados se encontró un mayor número de anomalías cromosómicas en los padres (padre y madre) de estos niños, pero a expensas fundamentalmente de alteraciones cromosómicas estructurales de las cuales los progenitores eran portadores<sup>7,8,11</sup>. De hecho, las 2 anomalías cromosómicas en los progenitores no tienen ninguna relación con la aberración presente en el paciente, y son hallazgos casuales. De los 98 cariotipos realizados en los progenitores, sólo existía una indicación estricta para la realización del cariotipo en 4 casos, los padres de los 2 pacientes con síndrome de Down por translocación. Parece ser obvia la razón de que sean todos normales o presenten hallazgos casuales.

En lo referente al síndrome de Down, se encuentra un predominio en varones (56%), ya referido en la bibliografía en diversos trabajos<sup>7,8,11</sup>. De los 59 casos diagnosticados, 51 eran trisomías libres (86,5%), 3 mosaicismos (5%), 2 translocaciones (3,5%), y en los 3 restantes el diagnóstico fue clínico (5%)<sup>18</sup> (v. tabla 1). Otros autores han referido porcentajes de mosaicismos y translocaciones similares a éstos<sup>21,22</sup>. El diagnóstico se confirmó mediante estudio citogenético en el 95%, cifra superior a la referida por Martínez Frías<sup>23</sup> del 48,02%, posiblemente relacionado con un mejor reconocimiento del síndrome clínicamente y una mejor indicación del cariotipo. La media de la edad materna fue de 34,2 años para las madres de niños afectados de síndrome de Down. El aumento de la frecuencia de síndrome de Down en el momento del nacimiento en relación con el aumento de la edad materna se ha documentado ampliamente<sup>4,8,21,24-26</sup>. El mecanismo responsable de este efecto parece estar relacionado con el riesgo aumentado de no disyunción con la edad materna (hipótesis de la línea de producción)<sup>4</sup>. Martínez Frías<sup>23</sup>, analizando la frecuencia al nacimiento de síndrome de Down en España por años y comunidades autónomas, encontró una disminución de ésta en el total del territorio nacional, que no fue estadísticamente significativa en Castilla y León, y una disminución de la frecuencia de síndrome de Down en mujeres mayores de 34 años, que tampoco fue significativa en la comunidad

autónoma de Castilla-León. Como en ésta, se encontró que la frecuencia total de síndrome de Down en mujeres de menos de 35 años va en aumento, y la edad media de la madre de un recién nacido con síndrome de Down va disminuyendo (disminución estadísticamente no significativa), posiblemente por dos razones principales: la primera es el retraso en la edad materna de concepción, lo que produce un mayor número relativo de nacimientos en edades por encima de los 30 años, con mayor riesgo para las anomalías cromosómicas numéricas que en edades más jóvenes, riesgo que aumenta de manera progresiva con la edad materna. La segunda puede ser la generalización de la oferta de medios de diagnóstico prenatal invasivo (amniocentesis, biopsia corial<sup>24,25</sup>) a las gestantes mayores de 35 años, lo que conlleva un aumento de las interrupciones voluntarias del embarazo en el grupo con mayor riesgo de aneuploidías, y en consecuencia a una disminución de recién nacidos con aneuploidía de madres mayores de 35 años<sup>13,23</sup>. Debido a que las medidas de diagnóstico prenatal invasivo no tienen una relación riesgo-beneficio adecuado por debajo de los 35 años, la disminución de la frecuencia de aberraciones cromosómicas por debajo de esta edad materna sólo puede conseguirse mediante la aplicación de medidas de cribado poblacional. Éstas incluyen los marcadores bioquímicos (alfafetoproteína, hormona gonadotropina coriónica, estriol, proteína plasmática A asociada al embarazo [PAP-PA])<sup>27-34</sup> y los marcadores de ultrasonografía obstétrica incluyendo malformaciones mayores y "signos blandos" (pliegue nucal aumentado, colon hiperecogénico, fémur corto, foco ecogénico intracardiaco)<sup>27-33,35-39</sup>.

No existe en el país, aunque sí en algunas comunidades autónomas y centros sanitarios aislados (p. ej., en Asturias, Cataluña y Murcia)<sup>23,35</sup>, un programa de cribado bioquímico poblacional (previo consentimiento informado), y el seguimiento ecográfico es altamente variable según comunidades, centros sanitarios y profesionales. Por lo tanto, no existen en la actualidad medidas globales encaminadas a disminuir esta incidencia creciente de aneuploidías en mujeres menores de 35 años en nuestro país.

### Agradecimientos

Queremos agradecer al Grupo Coordinador y al Laboratorio de Citogenética del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) la colaboración prestada, sin la cual no hubiera sido posible realizar este trabajo.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Frías ML, Rodríguez Pinilla E, Bermejo Sánchez E, Urioste Azcorra M, Villa Milla A, Lorda Sánchez I et al. Distribución etiológica de los niños con defectos congénitos. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 635-638.
2. Cadle RG, Dawson T, Hall BD. The prevalence of genetic disorders, birth defects and syndromes in central and eastern Kentucky. *J Ky Med Assoc* 1996; 94: 237-241.

3. Kalter H, Warkany J. Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention. *N Engl J Med* 1983; 308: 424-431.
4. McFadden DE, Friedman JM. Chromosome abnormalities in human beings. *Mutation Research* 1997; 396: 129-140.
5. Romana SP, Gerard B. Indications de l'analyse des chromosomes et de l'ADN pour le diagnostic des maladies génétiques. *Rev Prat* 1997; 47: 1241-1252.
6. Martínez-Frías ML. Manual Operacional. ECEMC, 5.<sup>a</sup> ed. Madrid: Martínez Frías y Bermejo, 1995; 21-52.
7. Friedrich U, Nielsen J. Chromosome studies in 5049 consecutive newborn children. *Clin Genet* 1973; 4: 333-343.
8. Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14069 newborn infants. *Clin Genet* 1975; 8: 223-243.
9. Baldellou Vázquez A, Calvo Martín MT, Marco Tello A, Tamparillas Salvador M. Incidencia de las enfermedades de origen genético en la asistencia pediátrica. *An Esp Pediatr* 1980; 13: 217-224.
10. Buckton KE, O'Riordan ML, Ratcliffe S, Slight J, Mitchell M, McBeath S et al. A G-band study of chromosomes in liveborn infants. *Ann Hum Genet* 1980; 43: 227-239.
11. Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J. A cytogenetic survey of 11680 newborn infants. *Ann Hum Genet* 1974; 37: 359-376.
12. Jacobs PA, Browne C, Gregson N, Joyce C, White H. Estimates of the frequency of chromosome abnormalities detectable in unselected newborns using moderate levels of banding. *J Med Genet* 1992; 29: 103-108.
13. Villa Milla A, Lorda Sánchez I. Citogenética y genética molecular: 15 años de actividad del laboratorio de genética del ECEMC. *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología* 1996; serie IV; 1: 31-37.
14. Jacobs PA, Hassold TJ. Chromosome abnormalities: origin and etiology in abortions and livebirths. En: Vogel F, Sperling K, eds. *Human Genetics*. Berlin: Springer, 1987; 233-244.
15. Urioste M. Chromosome cultures from human cartilage. *Am J Med Genet* 1993; 46: 123-125.
16. López Pajares Y, Delicado A, Díaz de Bustamante A, Pellicer A, Pinel I, Pardo M et al. Tetraploidy in a liveborn infant. *J Med Genet* 1990; 27: 782-783.
17. Villa Milla A, Martín Bermejo M, Rodríguez Martínez L, Pardo Romero M, Soga García MJ, Urioste Azcorra M et al. Discrepancias citogenéticas en el estudio de diferentes tejidos de un mismo paciente: mosaicismo verdadero o pseudomosaicismo? *Boletín del ECEMC: Revista de Dismorfología y Epidemiología* 1995; serie III; n.º: 15-20.
18. Martínez Frías ML, Bermejo Sánchez E, Rodríguez Pinilla E. Diagnóstico clínico del síndrome de Down basado en 11 rasgos. Análisis epidemiológico de la especificidad de los rasgos estudiados. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 522-526.
19. Martínez Frías ML, Urioste M, Martín M, Frías FL. Pseudotrisomy 13 syndrome. *Am J Med Genet* 1992; 43: 633-638.
20. Higurashi M, Oda M, Iijima K, Iijima S, Takeshita T, Watanabe N et al. Livebirth prevalence and follow-up of malformation syndromes in 27,472 newborns. *Brain Dev* 1990; 12: 770-773.
21. Nazer J, Eaglin MA, Cifuentes L. Incidence of Down syndrome at a University Hospital Maternity of Chile. A 25 year record: 1972-1997. *Rev Med Chil* 1998; 126: 383-390.
22. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998; 41: 44-51.
23. Martínez Frías ML. Frecuencia al nacimiento de niños con síndrome de Down en España: análisis por años y por comunidades autónomas. Efecto del diagnóstico prenatal. *Prog Diagn Prenatal* 1996; 8: 327-338.
24. Ramos C. Resultados citogenéticos en el diagnóstico prenatal. *An Esp Pediatr* 1985; 22 (Supl 22): 148-151.
25. Nicolaides KH, Brizot ML, Patel F, Snijders R. Comparison of chorion villus sampling and early amniocentesis for karyotyping in 1,492 singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11: 9-15.
26. Drugan A, Yaron Y, Zamir R, Ebrahim SA, Johnson MP, Evans MI. Differential effect of advanced maternal age on prenatal diagnosis of trisomies 13, 18 and 21. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 181-184.
27. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 231-237.
28. Spencer K, Noble P, Snijders R J, Nicolaides KH. First-trimester urine free beta hCG, beta core, and total oestriol in pregnancies affected by Down's syndrome: implications for first-trimester screening with nuchal translucency and serum free beta hCG. *Prenat Diagn* 1997; 17: 525-538.
29. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for Down syndrome using nuchal translucency measurement with free beta-hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy—the combined test. *Prenat Diagn* 1999; 19: 360-363.
30. Benattar C, Audibert F, Taieb J, Ville Y, Roberto A, Lindenbaum A et al. Efficiency of ultrasound and biochemical markers for Down's syndrome risk screening. A prospective study. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 112-117.
31. Bahado Singh RO, Oz AU, Gomez K, Hunter D, Copel J, Baumgarten A et al. Combined ultrasound biometry, serum markers and age for Down syndrome risk estimation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 199-204.
32. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000; 20: 390-394.
33. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, Williams J, Miller WA, Johnson A. Screening of maternal serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. *N Engl J Med* 1998; 338: 955-961.
34. Chao AS, Chung CL, Wu CD, Chang SD, Cheng PJ, Lin YT et al. Second trimester maternal serum screening using alpha fetoprotein, free beta human chorionic gonadotropin and maternal age specific risk: result of chromosomal abnormalities detected in screen positive for Down syndrome in an Asian population. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 393-397.
35. Comas C, Muñoz A, Torrents M, Antolín E, Palacio M, Devesa R et al. Screening precoz de cromosopatías mediante ecografía y Doppler. *Prog Diagn Prenatal* 1998; 10: 450-463.
36. Locatelli A, Piccoli MG, Vergani P, Mariani E, Ghidini A, Mariani S et al. Critical appraisal of the use of nuchal fold thickness measurements for the prediction of Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 192-197.
37. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med* 1998; 17: 127-131.
38. Farina A, Sekizawa A, Ralston SJ, D'Alton ME, Bianchi DW. Latent class analysis applied to patterns of fetal sonographic abnormalities: definition of phenotypes associated with aneuploidy. *Prenat Diagn* 1999; 19: 840-845.
39. Borrell A, Costa D, Martínez JM, Delgado RD, Casals E, Ojuel J et al. Eficacia del pliegue nuchal fetal y del acortamiento óseo como marcadores ecográficos del síndrome de Down. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 1996; 39: 727-732.