

# **SÍNDROME DE DOWN Y EDAD MATERNA: ESTUDIO DE CORTE TRANSVERSAL REALIZADO EN LA PAZ**

**Gonzalo Taboada López,  
Erika Lafuente, Juan Chino,  
Ana Rada y Marina Cuti<sup>1</sup>**

## **Resumen**

Este estudio analiza la asociación entre la edad materna y la mayor incidencia del síndrome de Down en recién nacidos de la población boliviana. Tiene como base la muestra de pacientes que acudieron al Instituto de Genética y casos de control del Hospital de la Mujer, entre las gestiones 2006 y 2010. La población de investigación está compuesta por 182 pacientes con síndrome de Down, y la distribución por edad se comparó con la del grupo de control, también de 182 casos. Los resultados encontrados indican que existen factores dependientes e independientes de la edad materna, similares a estudios en otras regiones de Sudamérica.

## **Palabras clave**

Síndrome de Down // Edad maternal.

## **Abstract**

This study shows the association between maternal age and increased incidence of Down syndrome in newborns of the Bolivian population. It is based on the sample of patients attending by the Institute of Genetics

---

<sup>1</sup> Gonzalo Taboada es Master en genética médica; Erika Lafuente, Lic. en bioquímica farmacéutica; Ana Rada es técnica de investigación; Juan Chino, auxiliar de investigación y Marina Cuti trabaja en el Instituto de Genética de la Facultad de Medicina en la Universidad Mayor de San Andrés.

and control cases from Women's Hospital, between 2006 and 2010. The research population is 182 Down syndrome patients, and the age distribution was compared with the control group, also of 182 cases. The results indicate that factors dependent and independent of maternal age, as like as studies from another regions of South America.

### Key words

Down syndrome // Age maternal.

### Introducción

El Síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales (trisomía del par 21). Clínicamente fue descrito en 1866, y en 1959 se identificó la presencia de un cromosoma 21 adicional.<sup>2</sup> El SD se caracteriza por la presencia de un grado variable de discapacidad cognitiva y rasgos físicos peculiares que le dan a la persona un aspecto reconocible. La expresividad de los rasgos propios del SD es sumamente amplia y difiere de un sujeto a otro por la interacción compleja entre factores genéticos intrínsecos y medio ambientales.<sup>3</sup>

Los niños portadores de SD muestran mayor predisposición para presentar trastornos clónales que afectan a líneas megacariocíticas: leucemia transitoria (LT), en 10% a 20%, y de este grupo un 30% desarrollan leucemia megacarioblástica aguda (LMCA); además, tienen un riesgo 500 veces mayor que la población pediátrica general de padecer LMCA.<sup>4</sup>

No se conocen con exactitud las causas que provocan el exceso cromosómico, aunque se relaciona estadísticamente con una edad materna superior a los 35 años. Se suele considerar que la edad materna avanzada en el acto de la procreación en humanos está directamente relacionada con el origen de las trisomías cromosómicas, debido a que las mujeres, en el momento del nacimiento, tienen sus óvulos a mitad de camino de maduración, por lo que cuando ovulan a los 14 años, ese ovulo tiene 14 años de envejecimiento. Por esa razón, la edad avanzada de la madre es una variable frecuentemente asociada con el SD. La frecuencia de este síndrome se estima en aproximadamente un caso de 600 nacidos

<sup>2</sup> Farreras, *Medicina interna*. B. Lynn, *Medical Genetics*.

<sup>3</sup> Marder, E. & Dennis, J. *Medical Genetics*, 2001; N° 11:57.

<sup>4</sup> J. Flores, E. Bureo, *Leucemia y síndrome de Down*.

vivos.<sup>5</sup> Así, en la mayoría de los casos (95%), el cromosoma adicional deriva de la no disyunción en la meiosis I de origen materno.<sup>6</sup>

De acuerdo con el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones (ECLAMC), el 40% de los recién nacidos con SD son hijos de mujeres con edades comprendidas entre 40 y 44 años, aunque las mujeres en este grupo de edad pertenecen sólo al 2% del total de nacimientos con este síndrome.<sup>7</sup> La probabilidad de tener un hijo con SD es mayor a la media para aquellos padres que ya han tenido otro previamente. Típicamente, la probabilidad de tener otro hijo con SD en cada embarazo subsiguiente es de una por cada cien de nacidos vivos, dato que debe ser ponderado para cada caso, con el riesgo propio de la madre según su edad. Los antecedentes familiares igualmente incrementan ese riesgo.

Actualmente, es amplio el reconocimiento del riesgo de ocurrencia de acuerdo a la edad materna. Para el rango de 15 a 24 años, 1/1.300; para el rango de 25 a 29 años, 1/1.100; para el rango de 30 a 35 años, 1/350; para el rango de 36 a 40 años, 1/100; para el rango de 41 a 45 años, 1/25.<sup>8</sup> Penrose<sup>9</sup> afirma que el aumento de la frecuencia del síndrome de Down en hijos de madres cuya edad supera los 35 años se debe a la suma de al menos dos componentes respecto a la edad de la madre, uno independiente y otro dependiente de la edad.<sup>10</sup> A saber:

- a) La aparición del SD, independientemente de la edad materna, todavía se puede remontar a la mutación de los genes que actúan en el proceso de disyunción meiótica. Diferentes investigaciones mencionan que el metabolismo del folato en las madres de niños con SD son anormales y sugieren que una mutación en el gen (de la 5,10-metilentetrahidrofolato reductasa MTHFR), que regula las reacciones de metilación celular, podría conducir a la hipometilación y, en consecuencia, a posibles errores en la segregación cromosómica<sup>11</sup> en 150 madres de niños con

<sup>5</sup> E. E. Castilla; J. S. López-Camelo y J. E. Paz, *Atlas de las malformaciones congénitas en Sudamérica*.

<sup>6</sup> D. Hernández, E. M. C. Fisher, *Down syndrome genetics: Unraveling a multifactorial disorder*.

<sup>7</sup> B. Beiguelman; H. Krieger y L. M. Silva, *Maternal age and Down syndrome in Southeastern Brazil*.

<sup>8</sup> G. Taboada, X. Aguilar, E. La Fuente, M.L. Navarro, *Actualización del síndrome de Down en el Instituto de Genética*.

<sup>9</sup> L. S. Penrose, "Parental age and non-disjunction", en *Human Chromosomal Abnormalities* (W. M. Davidson, D. Robertson Smith, ed.). Staples Press. Londres, pp. 116-22.

<sup>10</sup> P. Kaminke, *Síndrome de Down*.

<sup>11</sup> L. S. Penrose, *op. cit.*

síndrome de Down y los controles, teniendo en cuenta la mutación del gen MTHFR como factor de riesgo para la aparición de la enfermedad.<sup>12</sup>

- b) Hassold y Sherman<sup>13</sup> proponen un modelo de dos eventos (dos golpes) dependientes de la edad respecto a la no separación del cromosoma materno. El primer evento podría estar asociado con una configuración vulnerable, débil y fácilmente influenciado por parte del quiasma y el huso mitótico. El segundo evento correspondería a entender la evidencia de posibles factores inductores capaces de influir en el funcionamiento normal del quiasma y huso mitótico. Según esta interpretación, tanto las madres jóvenes como las añosas pueden experimentar el mismo proceso de la no separación del cromosoma materno, debido a los "factores inductores", fenómeno que ocurre con más frecuencia en madres añosas; esto, posiblemente debido a la degradación de proteínas necesarias para el desarrollo normal del proceso meiótico.

## Métodos

El presente es un estudio de corte transversal, realizado en el Instituto de Genética (IG) de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés en la ciudad de La Paz, desde enero de 2006 a diciembre del 2010. Para este estudio se revisó un total de 781 historias clínicas del IG, de las que 192 eran de pacientes con diagnóstico clínico y citogenético de SD.

Para el grupo control se tomó una muestra aleatoria de los niños nacidos en el mismo período en el Hospital de la Mujer, en La Paz. Se incluyeron recién nacidos, de acuerdo con las recomendaciones del Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP).

El análisis de los factores dependientes e independientes de la edad materna se realizó de acuerdo a la metodología empleada por Beiguelman et al. (1996) y el análisis estadístico se realizó de acuerdo con este autor y a la propuesta de Lamson y Hook (1981). La edad materna promedio se comparó de manera no paramétrica con la prueba t de Student y las diferencias se analizaron con el chi-cuadrado (c2). El nivel de significación fue del 5%.

<sup>12</sup> S. J. James, M. Pogribna, I. P. Pogribny, S. Melnyk, J. B. Hine, J. B. Gibson, P. Yi, D. Tafoya, D. H. Swenson, *Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome.*

<sup>13</sup> L. R. J. Da Silva, N. Vergani, D. Brunoni, S. B. Longhitano, L. Galderi, M. R. Porto, V. D'almeida, A. B. A. Pérez, "Genes envolvidos no metabolismo da homocisteína e sua relação com risco aumentado para Síndrome de Down".

## Resultados

La *Tabla 1* muestra las distribuciones porcentuales de los pacientes con SD y el grupo control por cohortes de cinco años. En la *Figura 1* se representa esta distribución.

Respecto al grupo de control, llama la atención una primera elevación que corresponde al promedio de edad de las madres gestantes del periodo en estudio y se correlaciona directamente a la edad de gestaciones y partos reportada en nuestro país (24.3 años).

En relación a la edad materna de pacientes con SD, se observa la curva de distribución sugestiva/bimodal, con un primer pico de la edad materna de 26 a 29 años y un segundo en el periodo de 38 a 41 años. Este comportamiento compatibiliza de manera clara con el estudio realizado por Beiguelman.<sup>14</sup>

**Tabla 1**  
**Distribución porcentual de pacientes con síndrome de Down y casos de control**

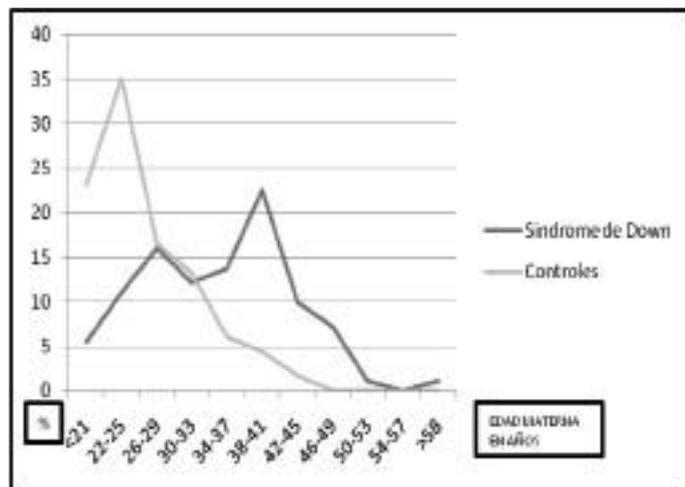
	SÍNDROME DE DOWN	CONTROLES
<21	5,49 %	23,08 %
22-25	10,99 %	35,16 %
26-29	15,93 %	16,48 %
30-33	12,09 %	13,19 %
34-37	13,74 %	6,04 %
38-41	22,53 %	4,40 %
42-45	9,89 %	1,65 %
46-49	7,14 %	-
50-53	1,10 %	-
54-57	-	-
>58	1,10 %	-
Media	9,89 %	4,40 %
Desv. Stand	6,67 %	11,22

Fuente: Elaboración propia.

<sup>14</sup> T. Hassold, S. Sherman, "Down syndrome: Genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21".

**Figura 1**

**Distribución porcentual de pacientes con síndrome de Down y casos controles**

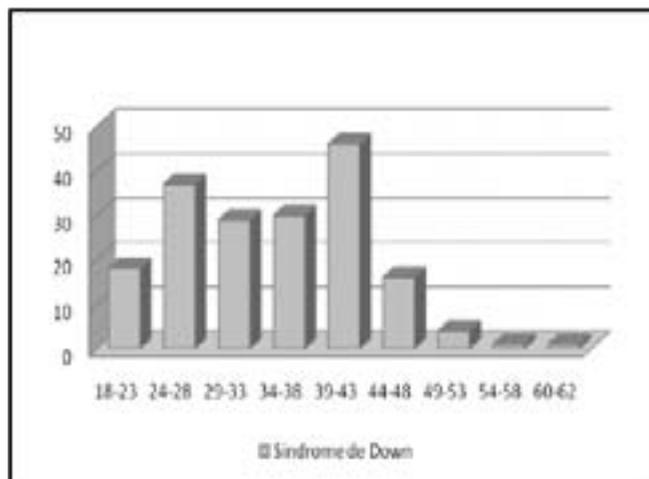


Fuente: Elaboración propia.

En el *Grafico 2* se muestra el total de casos de madres de pacientes con SD y su tendencia a presentarse en edades menores de 35.

**Figura 2**

**Edad materna de los casos SD**



Fuente: Elaboración propia.

**Discusión**

En el presente estudio se evidenció que existe una ligera inclinación cada vez más acentuada a la concepción de pacientes con SD en madres de edades más tempranas en la población boliviana.

La distribución por edades de las madres con hijos con SD (*Figura 2*) indica la presencia de factores dependientes e independientes de la edad materna. Las frecuencias de distribución bimodal encontradas en el presente estudio son similares a las encontradas por Beiguelman<sup>15</sup> al sureste de Brasil, y muestran que en mujeres jóvenes que tienen niños con SD, los factores no dependientes de la edad tendrían importancia a tomarse en cuenta, como ser los vinculados al metabolismo del folato.

Esta concordancia verificada en ambos estudios, se explicaría por el embarazo a edades más tempranas que se da en la población boliviana, lo que da como resultado un promedio de 34.58 años en el grupo madres con hijos portadores de SD, promedio de edad que hace una década atrás estaba en torno a los 40 años.

La edad materna en la población mundial general calculada por los autores a partir de los datos de Hook y Chambers<sup>16</sup> muestra un promedio de 26,1 años: para la ciudad de Nueva York de 27,01 años, 24,77 años para la ciudad de Campinas, São Paulo, Brasil, y 24,88 para nuestra población.

**Conclusiones**

La edad materna elevada al momento del parto es un riesgo importante para la presencia de hijos con SD. Aunque el presente estudio sugiere también otros factores de riesgo, como la deficiencia de folatos en la nutrición de la población en general, la presencia de genes vinculados al proceso de disyunción cromosómica en la meiosis materna y, por último, el crecimiento poblacional en nuestras sociedades, que origina un mayor número de madres jóvenes, factor importante que debería ser estudiado con mayor profundidad.

**Agradecimientos**

Los autores agradecen al Dr. Yuri Pérez, Jefe de Enseñanza del Hospital de la mujer, La Paz, por proporcionar la lista de los casos de control y a

<sup>15</sup> *Ibid.*

<sup>16</sup> S. E. Antonarakis, *10 years of genomics, chromosome 21, and Down syndrome.*

todo el personal de Bio-estadística por su colaboración y comprensión.

### Bibliografía

*Acta Pædiatr Suppl.* (1964), 154:1-95.

ANTONARAKIS, S. E.

"10 years of genomics, chromosome 21, and Down Syndrome". *Genomics*, 51:1-16., 1998.

BEIGUELMAN, B.; KRIEGER, H. & Silva, L. M.

"Maternal age and Down Syndrome in Southeastern Brazil." *Revista Brasileira de Genética*, 19: 637-640., 1996.

CASTILLA, E. E.; LOPEZ-Camelo, J. S. & PAZ, J. E.,

*Atlas de las malformaciones congénitas en Sudamérica*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 1995.

CAPONE, George T.

Down syndrome: "Advance in molecular biology and neuro-sciences." *J. Dev. Behav. Pradiatr.* 2001; 22:40-59. Hall BM. *Mongolism: A clinical and cytogenetic study*.

DA SILVA, L. R. J.; VERGANI, N.; BRUNONI, D.; LONGHITANO, S. B.; GALDERI, L.; PORTO, M. R.; D'ALMEIDA, V. & PEREZ, A. B. A.,

"Genes envolvidos no metabolismo da homocisteína e sua relação com risco aumentado para Síndrome de Down". In: *14º Congresso Brasileiro de Genética Clínica*, Anais, p. 21, Ribeirão Preto: Sociedade Brasileira de Genética Clínica, 2002. "Down's síndrome". *Curr Paediatr* (2001), 11: 57d63.

FARRERAZ.

*Medicina Interna*. Editorial Panamericana Vol. II, 15ª edición. España; pp. 1225-6, 2006.

FLORES, J. & Bureo, E.

"Leucemia y síndrome de Down". *Biología Molecular de la leucemia megacariocítica*. Comisión española de leucemias infantiles, 2008.

HASSOLD, T. & Sherman, S.,

"Down syndrome: Genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21". *Clinical Genetics*, 57: 95-100, 2000.

HATTORI, M., FUJIYAMA, A., TAYLOR, T.D., et al.

"Chromosome 21 mapping and sequencing consortium: The DNA sequence of human chromosome 21". *Nature* 2000; 405(6784): 311-9. Erratum in: *Nature* 2000; 407(6800): 110.

HEAD, E.; Lott, I.T.

"Down syndrome and beta-amyloid deposition", *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 95-100.

HERNÁNDEZ, D. & FISHER, E. M. C.,

"Down syndrome genetics: Unraveling a multifactorial disorder". *Human Molecular Genetics*, 5:1411-1416, 1996.

HOOKE, E. B. & CHAMBERS, G. M.,

"Estimated rates of Down syndrome in live births by one year maternal age intervals for mothers aged 20-49 in a New York State study: Implications of the risk figures for genetic counseling and cost-benefit analysis of prenatal diagnosis programs." *Birth Defects*, 13:123-141, 1977.

JAMES, S. J.; Pogribna, M.; POGRIBNY, I. P.; MELNYK, S.; HINE, J. B.; GIBSON, J. B.; YI, P.; TAFOYA, D. & SWENSON, D. H.,

"Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome". *American Journal of Clinical Nutrition*, 70: 495-501, 1999.

KAMINKE, P.

"Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético". "Down syndrome. First part: clinical and genetic approach". *Arch. Argent. Pediatr.* 2008; 106(3):249-259

LYNN, B.; Jorde, John C.; CAREY, Michael J. & RAYMOND, L.

*Medical Genetics*. 2<sup>nd</sup> edition: Mosby Year Book. 6; 114-116, 2000.

PENROSE, L. S.,

"Parental age and non-disjunction". In: *Human Chromosomal Abnormalities* (W. M. Davidson & D. Robertson Smith, ed.), pp. 116-122. London: Staples Press, 1961.

TABOADA, G.; AGUILAR, X.; LA FUENTE, E.; NAVARRO M. L. et al.

"Actualización del Síndrome de Down en el Instituto de Genética". *Cuadernos*, 2002, 47.