

Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005

Julio Nazer H¹, Alfredo Aguila R¹, Lucía Cifuentes O².

Increasing rates of Down syndrome among newborns in Chile from 1972 to 2005

Background: There are some records showing that the frequency of Down syndrome is experiencing an increase over time. **Aim:** To verify whether the frequency of Down syndrome is increasing in the maternity of the University of Chile Clinical Hospital, or in other Chilean hospitals participating in the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) and compare the rates with other world registries of congenital malformations. **Material and methods:** The information was obtained from the ECLAMC databases of the maternity. The Down syndrome incidence rates were calculated from 1997 to 2005 and rate curves were constructed. **Results:** The overall rate of Down syndrome was 3.36 per 10,000 born alive. This rate experienced a significant increase in the study period. These rates differ in the different Chilean regions, being higher in Santiago and lower in the Southern regions of the country. The mean age of mothers of newborns with or without Down syndrome was 36±6 and 29±6 years, respectively, $p > 0.001$. **Conclusions:** The rates of newborns with Down syndrome increased in the period 1972-2005, bearing a close relationship with the increase in maternal ages (Rev Méd Chile 2006; 134: 1549-57).

(Key words: Down syndrome; Maternal age; Nervous system malformations)

Recibido el 5 de octubre, 2005. Aceptado el 21 de abril, 2006.

¹Unidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

El Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) inició un registro de malformaciones congénitas, como miembro del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)¹, en septiembre de 1969.

Desde esa fecha se ha mantenido en forma ininterrumpida y a cargo del mismo médico coordinador. La función principal del ECLAMC es monitorizar las frecuencias con que se presentan las malformaciones en general y de cada una en particular. Hemos comunicado nuestros hallazgos, especialmente en esta Revista, en decenas de trabajos. Hemos observado que muchos defectos congénitos han aumentado su prevalencia al nacimiento, especialmente aquellos diagnósticos

Correspondencia a: Dr. Julio Nazer H. Unidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. Av. Santos Dumont 999. Santiago, Chile. Fono: 2774106.

dependientes de la ecografía prenatal, como uropatías obstructivas, cardiopatías congénitas y otras malformaciones internas, que antes de la ecografía se descubrían más tardíamente. Sin embargo, hay otras, como el síndrome de Down, que por lo general no se diagnostica antenatalmente, aun cuando hay signos ultrasonográficos que pueden hacerlo sospechar, que pareciera que están aumentando su frecuencia. En Chile, de acuerdo a los datos publicados, la prevalencia al nacimiento del síndrome de Down está, en la actualidad, por sobre 2,2 por 1.000 nacimientos². Esta tendencia la hemos comunicado en trabajos anteriores³⁻⁵ y hemos confirmado la correlación que existe con el aumento del promedio de edad materna en nuestra maternidad⁶. El ECLAMC da, para el período 1982-2001, una tasa de 1,63 por mil (5.841/3.574.609)⁷.

Se ha relacionado al síndrome de Down con factores de riesgo tan variados como agentes genéticos, físicos, químicos, inmunológicos, infecciosos y sociales, pero solamente tres se consideran en la actualidad como probables agentes etiológicos de la trisomía 21, ellos son: anomalías cromosómicas de los padres capaces de inducir una no-disyunción meiótica secundaria, la exposición precigótica materna a radiaciones ionizantes y la edad materna avanzada. Las dos primeras, si bien son importantes, son responsables, en la práctica, de una minoría de casos de síndrome de Down, mientras que se ha demostrado que existe una estrecha relación entre esta afección y la edad materna⁵. Un tercio de los niños afectados con trisomía 21 nacen de madres de 40 años o más.

Por la importancia médica y sobre todo social, es que ha sido una preocupación permanente de los diferentes programas de registro y monitoreo dedicados a estudiar este problema. Esto nos ha motivado a estar siempre alertas a cualquier cambio que se pueda producir en las prevalencias al nacimiento de esta trisomía y publicando nuestros hallazgos, con el fin de crear conciencia tanto en los médicos, funcionarios de la salud, como en el público en general, de los factores de riesgos que influyen en la aparición de nuevos casos. En repetidas ocasiones hemos comunicado nuestra experiencia y la de otros autores al respecto²⁻⁵, con el fin de educar y advertir de estos peligros. El ECLAMC publicó un Decálogo para la prevención primaria de las malformacio-

nes congénitas y en el N° 2 propone que la familia debe completarse mientras se es joven⁶. La frecuencia del síndrome de Down en los diferentes países o en diferentes regiones de un mismo país, puede verse afectada por la diferente distribución de las edades maternas, pero también por el diagnóstico prenatal seguido de aborto electivo, en los países en que está legalmente permitido. De ahí que haya diferencias importantes al compararlos. Sin embargo, esta tendencia al aumento se ha visto en programas de países como Italia, Francia Central-Este, en los que se registra tanto los nacidos vivos como los productos de estos abortos selectivos⁷.

Objetivos del estudio. El objetivo principal de este trabajo es comprobar si existe un aumento de la prevalencia al nacimiento del síndrome de Down.

Establecer las tasas de prevalencia al nacimiento del síndrome de Down en la maternidad del HCUCH en el período 1998-2005.

Comparar estas tasas con las de los otros hospitales chilenos participantes en el ECLAMC y con otros programas mundiales de registro de malformaciones congénitas.

Comparar estas tasas anuales con las de los períodos anteriores estudiados.

Construir una curva de estas tasas anuales del período en estudio, prolongando la ya construida del período anteriormente estudiado, 1972-1997⁵.

Correlacionar las tasas anuales del síndrome de Down con los promedios de edades maternas del total de nacimientos ocurridos en la maternidad.

Evaluar la edad materna como factor de riesgo para síndrome de Down.

Estudiar otros factores de riesgo para tener hijos con síndrome de Down, como antecedentes familiares de otros niños afectados, estudios genéticos realizados.

PACIENTES Y MÉTODO

Para los efectos de esta revisión, se tomaron los casos acumulados en la base de datos que el ECLAMC tiene en la maternidad. Todos los recién nacidos son examinados por un pediatra neonatólogo del Servicio de Neonatología de la maternidad. A este Programa ingresan todos los recién nacidos

vivos o mortinatos que tengan un peso de 500 gramos o más y que presenten una o más malformaciones congénitas; se les completa una ficha confeccionada *ad hoc* según el Manual Operacional del ECLAMC⁷. Se toma como control al recién nacido vivo (RNV), del mismo sexo y sin malformaciones congénitas, que nace a continuación.

El diagnóstico se hizo siguiendo los criterios dados por el ECLAMC en su Manual Operacional, que incluye la especificación de 11 signos clínicos en el examen físico: hipotonía muscular generalizada, laxitud articular, piel redundante de la nuca, hendiduras palpebrales oblicuas, epicantus palpebral, orejas displásticas, protrusión lingual, pliegue palmar único transversal, incurvación radial del dedo meñique y diástasis entre el primer y segundo dedos de los pies. A todo paciente afectado se le efectuó cariograma.

El período estudiado comprende todos los nacimientos ocurridos en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, entre el 1 de enero de 1997 y el 30 de junio de 2005.

Para la construcción de la curva de tasas anuales de síndrome de Down, se agregarán los datos obtenidos en el estudio anterior, realizado del período enero de 1972 al 30 de junio de 1997⁵.

Se comparó el promedio de edad materna y de peso de nacimiento de los casos con síndrome de Down, con un grupo de 301 recién nacidos

controles no malformados elegidos aleatoriamente entre todos los recién nacidos controles registrados durante el período estudiado.

Para comparar nuestras tasas con las del resto de los hospitales chilenos participantes del ECLAMC, contamos sólo con los datos desde 1982 hasta 2001, datos publicados en la versión electrónica del Documento final de la RAE 34⁸.

El estudio estadístico se realizó con la prueba de t de Student para comparar promedios de edad materna y peso de nacimiento y prueba de χ^2 para comparar las tasas entre los distintos períodos. Se construyó la recta mínimo cuadrática de la prevalencia al nacimiento del síndrome de Down con el promedio de edad materna como variable predictora.

Se calculó las tasas de prevalencia al nacimiento del síndrome de Down, en forma global y separadamente para nacidos vivos y mortinatos.

RESULTADOS

En el período 1997-2005 ocurrieron 18.005 nacimientos consecutivos, de los que 17.875 fueron nacidos vivos (NV) y 130 mortinatos (NM). Esto representa una mortinatalidad global de 0,72%. En el total de nacimientos se encontró 1.491 RN malformados (8,28%), 1.463 NV (8,18%) y 28 NM (21,54%) (Tabla 1).

Tabla 1. Total de nacimientos, RNV, NM, total de malformados, MFT, MFV, MFM y tasas de malformaciones, MFT y MFM, por año desde 1997 a 2005. Maternidad del Hospital Clínico Universidad de Chile

	Nacimientos			Malformados			Tasas %		
	Total	NV	NM	MFT	MFV	MFM	MFT	MFV	MFM
1997	2.485	2.466	19	204	200	4	8,20	8,11	21,05
1998	2.936	2.917	19	190	187	3	6,41	6,41	15,78
1999	2.278	2.267	11	205	204	1	8,99	8,99	9,09
2000	2.219	2.208	11	170	168	2	7,61	7,61	18,18
2001	2.184	2.166	18	181	174	7	8,28	8,03	38,89
2002	1.860	1.840	20	148	145	3	7,97	7,88	15,00
2003	1.721	1.708	13	155	151	4	9,06	8,84	30,76
2004	1.555	1.539	16	147	143	4	9,43	9,29	25,00
2005	767	764	3	91	91	0	11,64	11,91	0,00
Total	18.005	17.875	130	1.491	1.463	28	8,28	8,18	21,54

NV =nacidos vivos. NM =mortinatos. MFT =total malformados. MFV =malformados vivos. MFM =malformados mortinatos.

En el total de nacimientos se encontró 65 RNV con síndrome de Down (3,36 por mil). No hubo NM afectados.

Al analizar las tasas de prevalencia al nacimiento del síndrome de Down y de los promedios de edad materna desde 1972 a 2005 (Tabla 2, Figura 1), se puede apreciar un incremento de la frecuencia de esta patología de 1,03 por mil en 1972 a 5,2 por mil en 2005, habiendo algunos años en que esta cifra se sobrepasó, como en 2002 con 5,98 y 2003 con 10,10 por 1.000 (Tabla 2). Si se comparan las tasas de prevalencia al nacimiento de síndrome de Down bianuales, desde 1972-73 hasta 2004-05, se detecta un incremento gradual altamente significativo ($\chi^2 = 71,2$ con 16 grados de libertad; $p = 0,0000007$).

Los promedios de edad materna de los controles aumentaron de 24,13 en 1977, a cifras cercanas a 30 años desde el año 2000. En cambio, los promedios de edad materna de los niños con síndrome de Down se han mantenido estables.

El promedio de edad materna para el período 1997-2005, fue de 35,5 años (desviación estándar 6,46

años) para las madres de los niños con síndrome de Down y de 28,81 años (desviación estándar 6,08 años), para las madres de niños sin malformaciones congénitas ($t = 7,6$; $p = 0,0001$) (Tabla 3).

Al construir una recta mínimo cuadrática de la tasa de prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, sobre los promedios de edad materna de la población general atendida en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, se obtiene una recta que incrementa en 0,475 por 1.000 la tasa de síndrome de Down por cada año que aumenta el promedio de edad materna (pendiente positiva) y un coeficiente de correlación de Pearson de 0,416 ($p = 0,014$) entre ambas variables (Figura 2). El coeficiente de determinación de 0,16 demuestra, sin embargo, que existen, además de la edad materna promedio, otros factores variables explicativos del aumento en la tasa de síndrome de Down, que no se detectan en el presente análisis. Este hecho se corrobora al observar las curvas de la Figura 1, donde al analizar el comportamiento en el tiempo de la edad materna promedio y la tasa de prevalencia

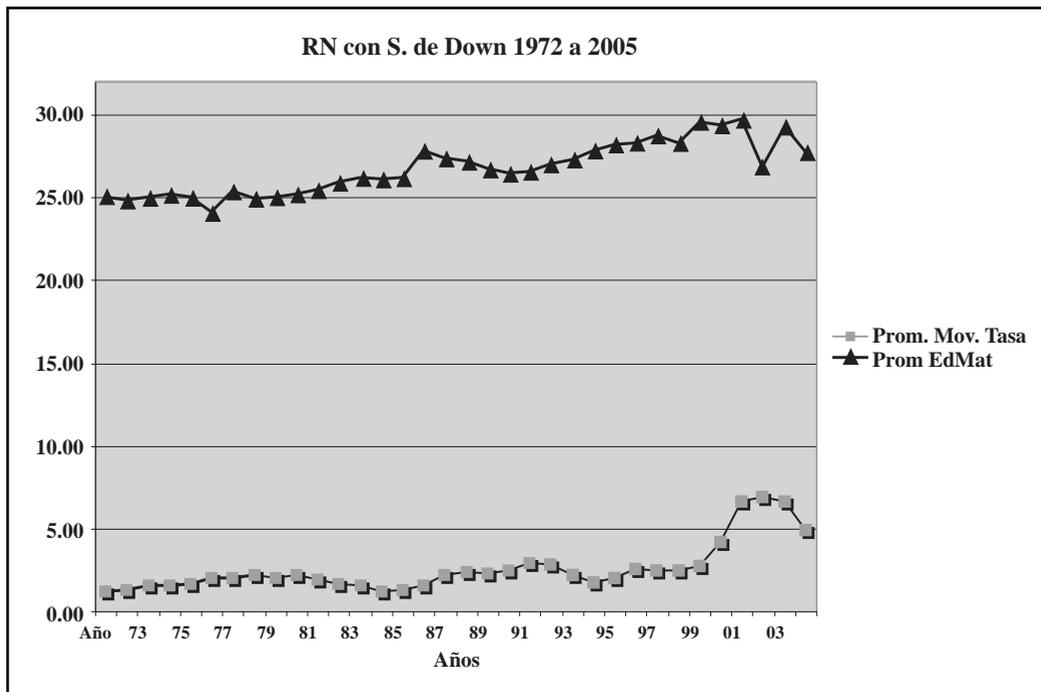


Figura 1. Variación de las tasas de prevalencia de síndrome de Down en relación al promedio de edad materna. Período 1972 a 2005.

Tabla 2. Tabla histórica de la evolución de las tasas anuales y promedio de edad materna de niños con síndrome de Down y de los promedios de edad materna del total de las madres de la maternidad del Hospital Clínico Universidad de Chile, desde 1972 a 2005

Año	Total nacimientos	RN afectados	Tasa Mil	\bar{x} EM Down	\bar{x} EM total madres
1972	12.530	13	1,03		25,00
1973	11.153	15	1,34		24,83
1974	11.043	16	1,44		25,05
1975	7.393	13	1,75		25,20
1976	6.998	9	1,28		25,05
1977	5.780	11	1,90	32,5	24,39
1978	2.920	8	2,74	30,5	25,37
1979	3.662	5	1,36	28,4	24,97
1980	4.043	10	2,47	29,8	24,99
1981	4.176	9	2,15	31,3	25,24
1982	3.804	7	1,84	33,0	25,51
1983	4.519	8	1,77	29,1	25,93
1984	3.889	5	1,29	28,0	26,16
1985	4.321	7	1,62	29,9	26,10
1986	3.665	2	0,65	34,1	26,20
1987	3.739	6	1,60	29,7	27,08
1988	2.961	7	2,36	32,2	27,38
1989	2.820	7	2,48	33,9	27,16
1990	3.748	8	2,1	28,8	26,77
1991	4.160	9	2,16	34,0	26,50
1992	3.416	10	2,93	39,9	26,52
1993	2.281	8	3,07	30,5	27,05
1994	2.56	5	1,96	36,5	27,29
1995	2.650	3	1,13	34,3	27,80
1996	2.355	5	2,12	32,0	28,20
1997	2.485	7	2,82	36,1	28,31
1998	2.917	8	2,74	38,0	28,77
1999	2.267	4	1,76	33,0	28,25
2000	2.208	6	2,71	328	29,59
2001	2.160	6	3,70	33,0	29,37
2002	1.840	9	5,98	33,0	29,77
2003	1.584	14	10,10	37,0	26,84
2004	1.539	7	4,55	37,9	29,26
2005	767	4	5,22	34,5	27,77

de síndrome de Down, se observa que ambas aumentan significativamente con pendientes que si bien son diferentes (edad materna promedio: pendiente 0,141 y tasa de síndrome de Down pendiente 0,11), esta diferencia no alcanza la significación estadística ($t = 1,12$; $p > 0,05$).

Es importante destacar que a medida que aumenta el promedio de edad materna, aumenta también el riesgo de tener un hijo afectado de síndrome de Down. En efecto, en los grupos etarios entre 20 y 29 años el riesgo fue de alrededor de 1/600 nacimientos, para subir a 1/390,8 en el grupo de 30 a

Tabla 3. Síndrome de Down: Número de pacientes, promedios de peso al nacimiento, promedio edad materna y tasa por 1.000 nacidos vivos. Promedio de edad materna de la población general. 1997-2005. Maternidad Hospital Clínico Universidad de Chile

Años	Pacientes	Síndrome de Down			Tasa/oo	Controles Prom. edad materna
		Prom. peso (gr)	Prom. edad materna			
1997	7	3.077,14	36,14		2,82	27,08
1998	8	3.451,25	38		2,74	28,77
1999	4	2.545	33		1,76	28,25
2000	6	3.202	32,8		2,71	29,59
2001	6	3.461,42	33		2,77	29,67
2002	9	2.751,25	33		4,89	29,77
2003	14	2.787,81	37		8,19	26,84
2004	7	3.233,57	37,9		4,50	29,26
2005	4	2.375	34,5		5,23	27,77
Total	65	3.010	35,5*		3,36	28,81

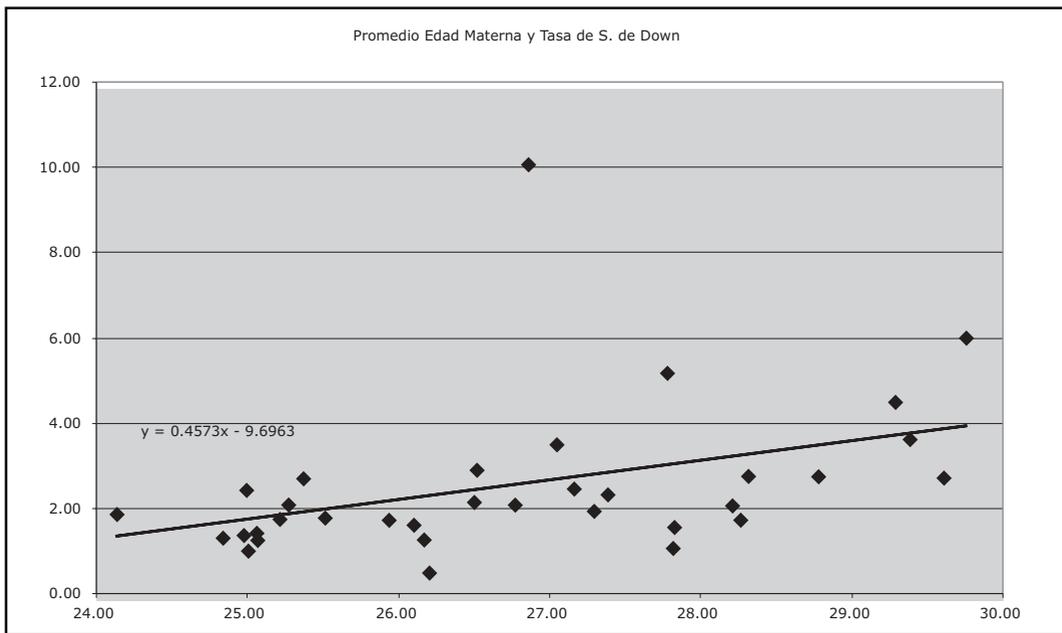


Figura 2. Recta de regresión lineal de la tasa anual por mil de prevalencia de síndrome de Down en relación al promedio de edad materna. Periodo 1972 a 2005.

34 años, a 1/164,1 entre 35 y 39 años y sobre los 39 años alcanzar la impresionante cifra de 1/33,1 nacimientos. El riesgo global fue de 1/257,2 (Tabla 4).

Cuando comparamos las tasas de prevalencia al nacimiento de los distintos hospitales chilenos participantes en el ECLAMC (Tabla 5), podemos

apreciar una gran homogeneidad entre ellos. La tasa global fue de 1,96 por 1.000 nacimientos. La gran mayoría de los hospitales con un gran número de nacimientos, tenían tasas sobre 2 por 1.000, el total del ECLAMC tiene 1,63 por mil, el resto del ECLAMC (sin Chile), 1,59 por 1.000. La

Tabla 4. Total de nacidos vivos, número de casos con síndrome de Down y riesgo por grupo etario. Maternidad del Hospital Clínico Universidad de Chile. Período 1997-2005

Grupo etario	Nacidos vivos	S. De Down	Riesgo
<15 años	38	0	0
15 a 19	1.022	0	0
20 a 24	3.119	5	1/623,8
25 a 29	5.114	9	1/568,2
30 a 34	4.299	11	1/390,8
35 a 39	2.461	15	1/164,1
>39	662	20	1/33,1
Total	16.715	65	1/257,2

Tabla 5. Número de nacimientos, número de pacientes con síndrome de Down y tasas por mil en los hospitales chilenos participantes en el ECLAMC, total de Chile, total del ECLAMC y resto del ECLAMC (sin Chile). Período 1982-2001

Hospital	Ciudad	Nacimientos	S. Down	Tasa/mil
Clín. U. Chile	Santiago	63.656	128	2,01
Clín. C. Freire	Santiago	3.942	4	1,01
Dr. Juan Noé	Arica	3.419	5	1,46
Regional	Valdivia	46.437	88	1,90
Higueras	Talcahuano	76.566	139	1,82
Clín. Las Condes	Santiago	14.846	24	1,62
Militar	Santiago	9.845	11	1,12
Grant Benavente	Concepción	53.344	83	1,56
Naval	Valparaíso	13.246	33	2,49
Clín. Francesa	Concepción	6.417	15	2,34
Gustavo Fricke	Viña del Mar	10.623	22	2,07
Clín. S. Alemán	Valdivia	9.257	21	2,27
Clín. Tabancura	Santiago	1.581	3	1,90
Del Profesor	Santiago	1.169	2	1,71
Regional	Rancagua	22.399	60	2,68
Dr. E. Torres	Iquique	2.046	3	1,47
Hospital Base	Linares	5.753	15	2,61
Hospital de	Puerto Montt	5.944	10	1,68
Sótero del Río	Santiago	15.331	38	2,48
Salvador	Santiago	12.129	33	2,72
San Borja Arriarán	Santiago	13.474	35	2,60
San José	Santiago	15.260	34	2,23
Regional	Talca	4.087	4	0,98
Hospital de	Cauquenes	349	0	0,00
Hospital de	Curicó	1.048	3	2,86
Total de Chile		412.168	810	1,96
Resto del ECLAMC		3.162.441	5.031	1,59

cifra más alta la tuvo el Hospital del Salvador con 2,72 por 1.000, seguido del Hospital San Borja Arriarán con 2,60 por 1.000, el Hospital Sótero del Río con 2,48 y el HCUCH 2,01 por 1.000.

Si agrupamos los hospitales por zonas geográficas, Sur, Norte, Quinta Región y Santiago, observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre las regiones ($\chi^2 = 18,15$ con 3 grados de libertad; $p = 0,0004$) debido a la alta tasa de Santiago y a la baja frecuencia en la zona sur y norte del país (Tabla 6).

El promedio de peso de nacimiento para los RN con síndrome de Down fue de 3.009,76 gramos (desviación estándar 645,8) y de 3.420,55 gramos (desviación estándar 529,9) para los controles ($t = 4,79$; $p < 0,001$).

Revisados los casos de síndrome de Down a los que se le había realizado cariógrama (61/65), en sólo 3 (4,9%) se encontró translocación, lo que es concordante con lo descrito por otros autores⁹⁻¹¹.

DISCUSIÓN

La tasa de prevalencia al nacimiento de síndrome de Down de 3,36 por mil, encontrada para el período 1997-2005, fue significativamente más alta que las tasas encontradas por nosotros en estudios anteriores realizados en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. En efecto, en el período 1972-1977³, la prevalencia al nacimiento de síndrome de Down fue de 1,39 por mil nacidos vivos, aumentó a 1,74 por mil en el período 1977-1989⁵, a 2,35 por mil entre 1990 y 1997⁴ y a 3,36 por mil en esta última muestra. En la Tabla 2, y Figura 1, se muestra en forma detallada, cómo a través de los años, esta tendencia al alza de las frecuencias se ha ido consolidan-

do en cifras sobre 5 por mil, lo que es realmente preocupante.

¿Cómo explicar este fenómeno que estamos observando? No se puede afirmar que por ser un hospital de referencia para muchas patologías maternas y fetales, nazcan más niños afectados por el síndrome de Down, especialmente porque no es un diagnóstico que se haga en forma rutinaria por exámenes prenatales. Es posible sospecharlo cuando, por la ecografía prenatal, se encuentra translucencia retronucal o atresia de duodeno, pero es cierto también que muchas mujeres prefieren no saberlo y están en su derecho a negarse a practicarse exámenes complementarios. Un hecho que se ha documentado como factor de riesgo para tener hijos con esta anomalía, es el aumento de la edad materna⁵. En la maternidad del HCUCH, el promedio de la edad materna ha ido incrementándose desde alrededor de 23 años en la década de 1970-79, a 26 en los años 1980-89, 28 en 1990-99 y sobre 29 en la actualidad (Tabla 2). Este aumento es estadísticamente significativo. La relación de estos dos incrementos, tasa de síndrome de Down y promedio de edad materna, se muestran en las Figuras 1 y 2.

El promedio de edad materna de los pacientes afectados fue de 35,5 años (desviación estándar 6,46 años), contra 28,81 años (desviación estándar 6,08 años) de las madres de niños controles sin malformaciones congénitas ($t = 7,6$; $p = 0,0001$).

En nuestra muestra, 18,7% de las mujeres tenían 35 años o más y fueron las madres de 53,8% de los niños afectados. Las mujeres de 40 años o más constituían 3% del total y fueron madres de 30,8% de los niños con síndrome de Down. Una medida de prevención primaria de máxima importancia, sería desincentivar a las

Tabla 6. Distribución por zonas de los casos de síndrome de Down de los hospitales chilenos del ECLAMC. Período 1982-2001

Zona	Nº nacimientos	S.Down	Tasa por mil
Santiago	151.233	380	2,51
Quinta Región	23.869	55	2,30
Sur	231.592	438	1,89
Norte	5.565	8	1,46

$\chi^2 = 18,15$ con 3 grados de libertad; $p = 0,000$.

mujeres de esos grupos etarios a que se embaracen. Es una medida de salud pública de bajo costo, que sólo necesita de educación a las parejas, que deben ser informadas de los riesgos, lo que evitaría un gran número de niños afectados. Por desgracia, no es un problema de fácil solución, ya que hay parejas de edades mayores, aún bien informadas, que deciden tener un hijo.

Es interesante hacer notar que el aumento de las tasas de prevalencia al nacimiento de síndrome de Down es muy superior al incremento observado en los promedios de edad materna. La tasa de síndrome de Down casi se ha triplicado en 34 años, de 1,03 por mil nacimientos en 1972 a 5,22 por 1.000 nacimientos en 2005 (Tabla 2), mientras que el promedio de edad materna sólo se ha incrementado en 16% (25 años en 1972 a sobre 29 años desde 2002). Esto estaría demostrando que un pequeño aumento del promedio de la edad

materna provocaría un fuerte incremento del riesgo de tener un hijo afectado.

Desde hace tiempo se conoce la estrecha relación que existe entre la edad materna y el riesgo de tener un hijo con alguna trisomía, pero desconocemos los mecanismos responsables de esta asociación. No hay acuerdo sobre ello. Una posible alternativa sería que los embriones trisómicos tendrían una sobrevida mayor en las mujeres de mayor edad, debido a una disminución de la capacidad inmunológica, por lo que no se abortarían¹². Está, además, la antigua teoría de los «óvulos viejos» o «envejecimiento ovular», ya que la mujer nace con una población fija de oocitos y que a medida que va pasando el tiempo, se producirían fallas en la separación de los cromosomas durante la meiosis materna¹³. Se acepta además que la edad paterna no constituye riesgo para tener un hijo con trisomía⁵.

REFERENCIAS

1. CASTILLA EE, ORIOLI IM. The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genetics* 2004; 7: 76-94.
2. NAZER J, ANTOLINI M, JUÁREZ ME, CIFUENTES L, HÜBNER ME, PARDO RA ET AL. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1990-2001. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 651-58.
3. NAZER J, EAGLIN MA, CIFUENTES L. Incidencia del Síndrome de Down en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Un registro de 25 años: 1972-1997. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 383-90.
4. NAZER J, RIZZARDINI M, DÍAZ-VÉLIS G, WALTON R. Malformaciones Congénitas VII: Síndrome de Down. 1971-1977. *Pediatría* (Santiago) 1980; 23: 82-88.
5. NAZER J, HÜBNER ME, CIFUENTES L, RAMÍREZ R, CATALÁN J, RUIZ G. Aumento de la incidencia del Síndrome de Down y su posible relación con el incremento de la edad materna. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 465-71.
6. NAZER J. Anomalías congénitas: Prevención primaria. *Rev Hospital Clínico Universidad de Chile* 2002; 13 (4): 294-305.
7. ECLAMC: Manual Operacional. 2002. Edición electrónica: <http://eclamc.fiocruz.ioc.br>
8. International Clearinghouse for birth defects Monitoring Systems. *Annual report*. 1993. Publishes by the ICBD. Roma. Italy.
9. ASTETE CP. Síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 1993; 64 (supl. 1): 18-20.
10. GIRAUD F, MATTEI JF. Aspects epidemiologiques de la trisomie 21. *J Génét Human* 1975; 23: 1-30.
11. HOOK EG. *Epidemiology of Down syndrome. Advances in Biomedicine and the Behavioral Sciences*. Cambridge Press 1982; p 11.
12. MUELLER RF, YOUNG ID. *Emery's elements of medical genetics*. 9th edition. Churchill Livingstone. 1995.
13. THOMPSON AND THOMPSON. *Genetics in medicine*. 4th Edition WB Saunders Company. 1986; 126-29.