

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENTACIÓN DE SÍNDROME DE DOWN. ENERO 2002-DICIEMBRE 2004. HOSPITAL DEL NIÑO. PANAMÁ.

RISK FACTORS ASSOCIATED WITH THE PRESENTATION OF DOWN SYNDROME. JANUARY 2002-DECEMBER 2004. HOSPITAL DEL NIÑO. PANAMA.

Lorna Jenkins, Eduardo Mora, Joel Moreno, Lupita Navarro, Gerald Sánchez, Critzel Sanjur, Naykky Singh, Fernando Sucre, Roldolfo Yi, Pablo Zapata

Estudiantes del IX semestre de la carrera de doctor en medicina. Universidad de Panamá.

Asesor: Dr. Alfredo Moltó

Profesor de la Cátedra de Epidemiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá

RESUMEN

Introducción. el síndrome de Down es causado por la trisomía 21; es la causa más común de discapacidad intelectual a nivel mundial.

Objetivos. determinar si la edad paterna, la edad y paridad materna, el uso de anticonceptivos orales, la historia familiar de Alzheimer, la consanguinidad, los trastornos tiroideos y el consumo materno de alcohol, cigarrillos y café son factores de riesgo para la aparición de síndrome de Down.

Metodología. estudio tipo casos y controles (1:2); los casos fueron niños con diagnóstico clínico de síndrome de Down nacidos en el Hospital Santo Tomás y atendidos en el Hospital del Niño entre enero 2002 y diciembre 2004. Los controles fueron niños sanos nacidos en el Hospital Santo Tomás durante el mismo período. Se realizó una entrevista personal a las madres con preguntas cerradas.

Resultados. la edad materna >35 años mostró asociación con el síndrome de Down (OR: 16,33; IC (95 %) = 3,55-86,14). La edad paterna >35 años (OR = 5,73; IC(95 %) = 1,81-18,68) y una paridad materna mayor de cinco hijos (OR= 12,38 ; IC(95 %) = 1,26-297,72) se asociaron a la aparición del síndrome. Esta relación desapareció, excepto, cuando se asociaba a una edad materna >35 años. Los otros factores no mostraron asociación estadísticamente significativa.

Discusión. la edad materna >35 aumenta el riesgo de síndrome de Down, lo que concuerda con las teorías actuales de su etiopatogenia.

Conclusión. la edad materna mayor de 35 años aumenta el riesgo de niño con síndrome de Down.

Palabras clave. síndrome de Down, trisomía 21, no disyunción meiótica.

ABSTRACT

Introduction. down syndrome is the result of trisomy 21, the most common cause of mental retardation worldwide.

Objective. to determine if paternal age, maternal age and parity, the use of oral contraceptives, family history of Alzheimer, consanguinity, maternal thyroid diseases and maternal consumption of alcohol, cigarettes and caffeine are risk factors for Down's syndrome.

Methods. case study and control (1:2); cases were children with clinical diagnosis of Down syndrome born in Santo Tomas Hospital and treated in Hospital del Niño between January 2002 and December 2004. As controls we used healthy children born in Santo Tomas Hospital during the same period. To determine the risk factors associated with Down's syndrome, personal interviews with the mothers were conducted.

Results. risk factor associated with Down's syndrome was maternal age >35 years (OR: 16,33; CI. (95 %) = 3,55-86,14). Paternal age >35 years (OR = 5,73; CI (95 %) = 1,81-18,68) and maternal parity of more than five children (OR = 12,38; CI(95 %) = 1,26-297,72) were also associated with Down's syndrome. However, this association disappeared in all age groups, except when it was associated with a maternal age above 35 years. The other factors did not show any association with Down's syndrome.

Discussion. maternal age above 35 years increases the risk of Down's syndrome. This supports current theories about Down's syndrome pathogenesis.

Conclusion. maternal age above 35 years increases the risk of Down's syndrome.

Key words. down's syndrome, trisomy 21, meiotic non-disjunction

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down es la causa genética más común de discapacidad intelectual a nivel mundial (1 de cada 800 nacidos vivos padecerá esta condición), se produce como resultado de la trisomía del cromosoma 21.¹ El origen del cromosoma extra en la posición 21 del cariotipo humano se debe a una no disyunción en la formación ya sea del óvulo o del espermatozoide. Actualmente el 85 % de los niños con

síndrome de Down viven más de un año y aproximadamente el 50 % llega a los 50 años de edad.²

En el año 2003, en el Hospital del Niño de la República de Panamá, se atendieron 37 casos de síndrome de Down en los cuales se invirtió un total aproximado de \$65 899,37.³

Se determinó si la edad paterna, la edad y paridad materna, el uso de anticonceptivos orales, la historia

familiar de Alzheimer, la consanguinidad, los trastornos tiroideos y el consumo materno de alcohol, cigarrillos y café son factores de riesgo para la aparición de síndrome de Down.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico retrospectivo de casos y controles (1:2). El universo fueron todos los niños nacidos en la maternidad del Hospital Santo Tomás y atendidos en el Hospital del Niño en el periodo entre enero 2002 – diciembre 2004. Para el cálculo de la muestra se utilizó la función STATCALC de Epi-info 2000. Con un error $\alpha = 0.05$, un error $\beta = 0.1$ (poder de 0.9), $p_0 = 11.9$,⁴ OR= 6.97.⁴ Se obtuvo una muestra de 26 casos con 52 controles. Las variables analizadas fueron: edad materna y paterna, paridad materna, las alteraciones tiroideas de la madre, el grado de consanguinidad entre los padres, los antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer, el uso de anticonceptivos orales, la ingesta materna de café, el consumo de alcohol y tabaquismo materno. Para la recolección de los datos se utilizó una encuesta con preguntas cerradas la cual fue aplicada en una entrevista personal. Las variables estudiadas fueron definidas así:

Edad materna: edad en años de la madre al momento de la concepción del sujeto en estudio.⁴

Edad paterna: edad en años del padre al momento de la concepción del sujeto en estudio.⁵

Paridad materna: cantidad de productos previos nacidos vivos a la concepción del sujeto de estudio.⁶

Consanguinidad: relación de familiares (hermanos, primos) que dio como resultado la concepción del producto el sujeto de estudio.⁷

Alteraciones Tiroideas: alteración de la función tiroidea materna (hipertiroidismo o hipotiroidismo) debidamente diagnosticada y de su conocimiento.⁸

Enfermedad de Alzheimer: historia de enfermedad de Alzheimer en familiares hasta segundo grado de consanguinidad debidamente diagnosticada y de su conocimiento.⁹

Terapia anticonceptiva: uso de anticonceptivos orales en los seis meses previos a la concepción del sujeto en estudio.¹⁰

Consumo materno de café: consumo diario de cafeína por parte de la madre antes o durante el embarazo, medido en tazas (8 onzas).¹¹

Etilismo materno: consumo de bebidas alcoholizadas (12 onzas de cerveza, 4 onzas de vino, 1.5 onzas de licor fuerte), por parte de la madre del sujeto en un período (antes del embarazo, 0-1 mes, 2-3 meses, 4-9 meses) según una frecuencia (0 veces/semana, 1-3 veces/semana, >4 veces/semana).¹¹

Tabaquismo materno: consumo de tabaco por parte de la madre del sujeto en un período (antes del embarazo, 0-1 mes, 2-3 meses, 4-9 meses) y según una frecuencia (0 veces/día, 1-3 veces/día, >4 veces/día).¹¹

El servicio de Genética del Hospital del Niño, proporcionó la lista de pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de Down atendidos en éste y nacidos en el periodo correspondiente con la cual se contactó a los casos. A la vez, para la obtención de los controles, se revisaron las microfilmaciones de la hoja de recién nacidos sanos del periodo en estudio, en el servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Santo Tomás y atendidos por el servicio de Neonatología del Hospital del Niño; estos eran del mismo sexo y edad que el caso.

Después de recolectada la información, se introdujo en una base de datos creada en Microsoft Excel, que fue analizada en Epi-Info 2000, para obtener el valor del X^2 , el Odds ratio (OR), los intervalos de confianza, y el ajuste de corrección por el método de Mantel-Haenzsel.

RESULTADOS

Se encuestaron un total de 78 madres, de las cuales 26 eran casos y 52 controles, no se eliminó ninguna encuesta, todas respondieron correctamente.

En la tabla 1 se observa la desigualdad relativa de aquellas variables que resultaron estadísticamente

Tabla 1. Resumen de resultados estadísticamente significativos.

VARIABLE	X^2 Sin corrección	Mantel-Haenzsel	OR	Intervalo de Confianza (95%)	Asociado a edad materna mayor de 35
Edad materna >35 años	20,38	20,53	16,33	3,55-86,14	
Edad paterna entre 20-24 años	11,17	11,62	0,14	0,02-0,74	
Edad paterna >35 años	11,17	11,62	5,73	1,81-18,68	11,98 (2,58-63,25)
Paridad >5 hijos	7,48	7,38	12,38	1,26-297,72	12,38 (1,26-297,72)

Fuente: Encuesta Factores de riesgo asociados a la presentación de síndrome de Down. Hospital Del Niño. Panamá, enero 2002-diciembre 2004.

Tabla 2. Resumen de resultados no significativos.

Variable	X ² Sin corrección	Mantel- Haenzsel	OR	Intervalo de Confianza (95%)
Antecedentes de Alzheimer	0,43	0,42	0,48	0,02-5,02
Consanguinidad en padres	1,03	1,01	0,00	0,00-8,43
Alteraciones tiroides	0,26	0,25	2,04	0,0-78,56
Uso de anticonceptivo oral	0,00	0,00	1,00	0,28-3,46
Consumo materno de cafeína	0,23	0,23	1,26	0,44-3,60
Consumo materno de alcohol	0,13	0,13	0,81	0,23-2,75
Consumo materno de tabaco	0,13	0,13	0,65	0,02-7,70

Fuente: Encuesta Factores de riesgo asociados a la presentación de síndrome de Down. Hospital Del Niño. Panamá, enero 2002-diciembre 2004.

significativas, mostrando que la edad materna > 35, la paterna > 35 y la paridad mayor de cinco hijos resultaron factores de riesgo al estudiarse de manera independiente. Al estratificar la edad paterna y la paridad por edad materna, las relaciones encontradas desaparecieron en todos los grupos de edad, excepto cuando se asociaron con una edad materna mayor de 35 años. La tabla 2 muestra el análisis del resto de las variables contempladas, ninguna resultó ser estadísticamente significativa como factor de riesgo en la génesis de niños con síndrome de Down.

DISCUSIÓN

Se encontró que la edad materna es un factor de riesgo para la presentación de niños con síndrome de Down a partir de los 35 años, esto concuerda con lo reportado por otros estudios.^{4,8} Esta concordancia apoya las teorías actuales, en donde la edad avanzada del óvulo, aumenta la probabilidad de una división celular anómala, origen etiopatológico del Síndrome de Down.¹

En cuanto a la edad paterna, un estudio mostró que funciona como factor de riesgo,⁵ lo que es similar a lo encontrado en éste. Sin embargo, al realizar un análisis estratificado tomando en cuenta la edad materna, este hallazgo desapareció, y se mantuvo la asociación estadísticamente significativa, únicamente cuando la edad materna y la edad paterna eran ambas > 35 años. Este resultado, concuerda con otro estudio en donde se encontró que en los hijos de parejas mayores de 35 años, el riesgo de presentar síndrome de Down, era mayor que en aquellos con padres menores de 35 años; lo que lleva a pensar que en este caso, la edad materna funciona como factor de confusión.⁸

En cuanto a la paridad, el resultado concuerda con lo encontrado por otro autor quien describió que cuando el número de hijos previos era mayor de cuatro, el riesgo de la aparición de síndrome de Down aumentaba.⁶ Este resultado difiere de otro estudio en donde las madres

menores de 35 años y con tres hijos previos presentaron un aumento en la aparición de síndrome de Down.¹² Se encontró, que la edad de la madre funcionó como factor de confusión, la diferencia encontrada desapareció al estratificar según la edad de la madre, excepto cuando ésta era mayor de 35 años.

El uso de anticonceptivos orales no resultó factor de riesgo en ninguno de los grupos etarios estudiados, esto concuerda con dos estudios realizados en Suecia.^{13,14} Por otro lado, un estudio realizado en España, demostró que las mujeres jóvenes que quedan embarazadas mientras utilizan anticonceptivos orales tienen un riesgo aumentado de síndrome de Down.¹⁰

La historia familiar de enfermedad de Alzheimer no resultó factor de riesgo para el síndrome de Down, esto difiere de lo encontrado en otro estudio.⁹

En cuanto a la consanguinidad, ninguno de los sujetos estudiados presentó ésta característica por lo que no encontramos asociación. Un estudio de cohorte realizado en el 2000 tampoco encontró ninguna asociación entre consanguinidad y el síndrome de Down.⁸ En ese mismo estudio no se encontró asociación entre alteraciones tiroideas maternas y el síndrome de Down, lo que coincide con lo encontrado en este estudio.⁸

El consumo materno de café, cigarrillos o alcohol no resultó factor de riesgo para el síndrome de Down en ninguno de los cruces estudiados (cantidad, tiempo). Un estudio similar encontró, que el consumo de cuatro bebidas a la semana en el primer mes de embarazo se asociaba a un riesgo reducido de un niño reconocido con síndrome de Down.¹¹ En ese mismo estudio, el tabaquismo materno durante el periodo periconcepción no se asoció como factor de riesgo, y el consumo materno de cuatro o más tazas de café por día se asoció como factor protector.¹¹

CONCLUSIÓN

Se concluye que la edad de la madre mayor de 35 años es un factor de riesgo para síndrome de Down. La edad paterna mayor de 35 años y la paridad materna mayor de cinco hijos, no son factores de riesgo independientes para el desarrollo de síndrome de Down, ya que sólo muestran asociación estadísticamente significativa cuando se asocian a una edad materna mayor de 35 años.

RECOMENDACIONES

Recomendamos a las instituciones de planificación familiar tomar en cuenta en sus programas la asociación entre síndrome de Down y edad materna mayor de 35 años, e informar a las parejas sobre la importancia de una planificación familiar adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Doria-Rose VP, Kim HS, Augustine ET, Edwards KL. Parity and the risk of Down's syndrome. *Am J Epidemiol* 2003; (153): 503-8
- 2 Kasan PN, Andrews J. The effects of recent oral contraceptive use on the outcome of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1985;22:77-83
- 3 Kallen B. Maternal use of oral contraceptives and Down syndrome. *Contraception.* 1989;39:503-6
- 4 Corc LC : Neuropathology of Down Syndrome and Alzheimer disease. *Am J Med Genet* 1998 (7):282
- 5 Christianson RE, Sherman SL, Torfs CP. Maternal meiosis II nondisjunction in trisomy 21 is associated with maternal low socioeconomic status. *Genet Med* 2004; 6(6): 487-94
- 6 Lott IT. Alzheimer disease and Down syndrome: factors in pathogenesis. *Neurobiol Aging* 2005;26(3):383-9
- 7 Yang Q, Sherman L, Hassold T, Allrank K, Taft L, Pettay D et al. Risk Factors for Trisomy 21 : maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a populational base case- control study. *Genet Med* 1999; (1): 80-9
- 8 Hernández D, Fisher EMC : Down syndrome genetics : unravelling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet* 1996;(5):1411
- 9 Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Epidemiology of Down syndrome in 118,265 consecutive births. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:79-83.
- 10 Mikkelsen M. The impact of prenatal diagnosis on the incidence of Down syndrome in Denmark. *Birth Defects* 1992;28:44-51
- 1 Roizen N. Down's Syndrome. *Lancet* 2003;(361):1281-9
- 2 Patterson D., Costa A. Down syndrome and genetics – a case linked history. *Nat Rev Genet* 2005; (6):137-47
- 3 Departamento de Genética. Hospital del Niño. Panamá 2005
- 4 Gusmao F., Tavares E., Moreira L. Maternal age and Down Syndrome in Northeast Brazil. *Cad. Saúde Pública* 2003; 19(4): 973-8
- 5 Fisch H., Hyun G., Golden R., Hensle TW., Olsson CA, Liberson GL. The Influence of Paternal Age on Down Syndrome. *J Urol* 2003; (169): 2275-8
- 6 Chan A., McCaul KA, Keane RJ, Haan EA. Effect of parity, gravidity, previous miscarriage, and age on risk of Down's syndrome : populatoin based study. *BMJ* 1998;(317): 923-4
- 7 Rittler M, Liascovich R, Lopez-Camelo J, Castilla EE. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. *Am J Med Genet* 2001;102:36-43.
- 8 Herrera M. Factores de riesgo asociados con la aparición de Síndrome de Down. *Revista Cubana de Genética* 2000 (2)
- 9 NIH Conference. Alzheimer's disease and Down's Syndrome: New Insights. *Ann Intern Med* 1985;(103):566-78
- 10 Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Prieto L. Periconceptional exposure to contraceptive pills and risk for Down syndrome. *J Perinatol* 2001;(21): 288-92
- 11 Torf C., Christianson RE. : Effect of Maternal Smoking and Coffee Consumption on the Risk of Having a Recognized Down Syndrome Pregnancy. *Am J Epidemiol* 200;(152):1185-91