



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN
Departamento de Genética

EDAD PATERNA MÁS JOVEN QUE LA EDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO PARA SÍNDROME DE DOWN

T E S I S D E P O S T G R A D O
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

G E N É T I C A M É D I C A

PRESENTA:

EDMAR OBED BENÍTEZ ALONSO

TUTOR DE TESIS:

DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

CO-TUTOR DE TESIS:

L.T.S. LEONORA LUNA MUÑOZ
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, MARZO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK BARINGOLTZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ
TUTORA DE TESIS
MÉDICA ADSCRITA DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ÍNDICE

1. Introducción.....	4
2. Justificación.....	15
3. Objetivos.....	16
4. Material y métodos.....	17
5. Resultados.....	19
6. Discusión.....	26
7. Conclusión.....	31
8. Bibliografía.....	32

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 fue la primera alteración cromosómica descrita en el ser humano y fue descrito por John Langdon Down en 1866 ¹.

La etiología corresponde a una trisomía completa o parcial del cromosoma 21 de la banda distal q22.1 a la proximal q22.3, que corresponde a la región crítica para el SD. El SD ocurre con una prevalencia de alrededor de 1 en 700 recién nacidos vivos (RNV) y 1 en 150 concepciones ². Al igual que otras anomalías cromosómicas, las concepciones con trisomía 21 son altamente inviábiles y alrededor del 80% abortan espontáneamente. De acuerdo con los datos del National Down Syndrome Cytogenetic Register (1989-1996) entre las 12 semanas de gestación y el término de la misma, se estima una pérdida espontánea de alrededor del 43% de estos embarazos. Si bien está claramente establecida la relación entre la ocurrencia de SD con la edad materna (EM), el 80% de los casos nacen de madres menores de 35 años. A semejanza de lo que ocurre con las anomalías cromosómicas en general, el nacimiento de un niño con SD es un hecho esporádico dentro de una familia, ya que sólo una minoría de los casos es de origen familiar (aproximadamente el 5%). El riesgo de ocurrencia de SD por EM se observa en la Tabla 1 ³.

Actualmente, la frecuencia de las anomalías cromosómicas en los RNV está cambiando; entre otras razones, por el impacto de las técnicas de detección prenatal y la estructura de la EM en diferentes poblaciones. Se estima que el SD ocurre en uno de cada 800 recién nacidos, en México la frecuencia se estima en 1 de cada 650 recién nacidos (Figura 1) ^{3,4}.

Tabla 1. Incidencia por 1000, riesgos de ocurrencia e intervalos de confianza del 95% para síndrome de Down por quinquenio de edad materna por Mutchinick y col.

Edad materna (años)	Incidencia	Riesgo de ocurrencia	Intervalo de confianza
<15	1.33	1/752	1/2740 - 1/207
15-19	0.71	1/1413	1/1786 - 1/1119
20-24	0.60	1/1670	1/2070 – 1/1346
25-29	0.78	1/1275	1/1621 – 1/1002
30-34	1.52	1/658	1/837 – 1/517
35-39	4.81	1/208	1/251 – 1/172
40-44	14.54	1/69	1/84 – 1/56
>45	34.57	1/29	1/42 – 1/20

Figura 1. Prevalencia en nacimientos con SD por grupos quinquenales de edad de la madre. México, 2008-2011.

Edad de la madre (años)	Nacimientos con diagnóstico de síndrome de Down CIE-10 (Q90)			Total de nacimientos (vivos + muertos)	Prevalencia por 10,000 nacimientos	Índice de síndrome de Down
	Nacidos vivos	Muertes fetales	Total			
< 15	15	0	15	65,874	2.3	4,392
15-19	279	6	285	1,615,207	1.8	5,667
20-24	448	15	463	2,420,766	1.9	5,228
25-29	449	16	465	2,054,958	2.3	4,314
30-34	505	18	523	1,321,909	4	2,528
35-39	728	23	751	621,402	12.1	827
40-44	470	17	487	130,170	37.4	267
≥ 45	56	2	58	13,305	43.6	229
Ausencia de datos	22	7	29	55,784	-	-
Total	2,972	104	3,076	8'250,375	3.7	2,682

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades decima revisión. Categoría Q90.

Fuente: Bases de datos de nacimientos ocurridos vivos y muertes fetales, Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). Secretaría de Salud.

Antecedentes históricos

En 1866, el médico inglés John Langdon Haydon Down, al referirse a un determinado tipo de retardo mental, intentó describir el aspecto común de un 10% de sus pacientes con retraso mental. Las hendiduras palpebrales hacia arriba y la facies aplanada lo llevaron a acuñar el término “mongolismo”, por su similitud con ciertos rasgos asiáticos. Este parecido es coincidental y el término debería abandonarse dado que niños de cualquier grupo étnico pueden presentar el SD ¹.

En 1958, casi 100 años después de la descripción original, Jerome Lejeune, un genetista francés, descubrió que el SD respondía a una anomalía cromosómica. El SD o trisomía del cromosoma 21 fue entonces el primer síndrome de origen cromosómico descrito y es la causa más frecuente de retraso mental identificable de origen genético. A pesar de su prolongada historia, recién en la segunda mitad del siglo XX se lograron grandes avances científicos, como la identificación de las distintas variantes citogenéticas responsables del cuadro, la mayor precisión en su delineación clínica y su historia natural. Todo ello ha brindado un marco más apropiado para la atención médica de estos individuos y la asesoría a sus familiares. La calidad y esperanza de vida han mejorado radicalmente en las dos últimas décadas. Se alcanza un mejor estado de salud, mayor grado de autonomía personal e integración en la comunidad. Los avances en genética molecular brindan cotidianamente nuevas herramientas para afrontar uno de los mayores desafíos pendientes, que es la comprensión de la fisiopatología de los diferentes aspectos del síndrome, cuyo objeto es desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces ⁵.

Citogenética

Los trastornos cromosómicos más frecuentes observados en RN son las aneuploidías y dentro de ellas la más frecuente es la trisomía del cromosoma 21 cuyo fenotipo clínico es el SD. Desde el punto de vista citogenético, el SD puede producirse por: 1) trisomía 21 libre (95%), 2) mosaicismo (2-4%), 3) translocación robertsoniana (2-4%) y 4) otros reordenamientos estructurales (<1%) ^{6,7}.

En un estudio llevado a cabo por Mia Sotonica, et al en Bosnia-Herzegovina, se investigó la frecuencia de los diferentes cariotipos en el SD y su asociación con la EM y edad paterna (EP) en un total de 127 pacientes entre 1-180 meses de edad. Los autores observaron que el tipo más común fue la trisomía regular (86.6%), comparado con los casos por translocación o mosaicismo, 7.1% y 6.3%, respectivamente. La frecuencia más alta de casos con SD fue en el grupo de EM y paterna de 30-39 años (57 casos), comparado con los grupos de EM y paterna menores de 30 años (44 y 29 casos, respectivamente) y de ≥ 40 años (26 y 41 casos, respectivamente), pero no encontraron asociación entre las edades parentales y el tipo citogenético de SD ⁸.

Manifestaciones clínicas

La expresividad de los rasgos propios del síndrome es sumamente amplia y difiere de un sujeto a otro por la interacción compleja entre factores genéticos intrínsecos y ambientales. Generalmente el SD se sospecha al nacimiento o en el periodo neonatal. Se deben conocer los rasgos físicos característicos de esta entidad, para notificar a los padres tan pronto sea posible, sin demorar el diagnóstico en espera del resultado del estudio cromosómico. Hall describió 10 signos comunes en el recién nacido con SD: facies plana (90%), reflejo de Moro débil (85%), hipotonía, hiperlaxitud articular, piel redundante en la nuca y hendiduras palpebrales hacia arriba (80%), displasia de cadera (70%), displasia de los pabellones auriculares con hélix sobreenrollado, clinodactilia del quinto dedo (60%) y pliegue palmar único (45%). Al menos 4 de las características citadas existen en el 100% de los neonatos con SD, mientras que 6 o más están presentes en un 85% aproximadamente.

Dentro de las principales características se encuentra el retraso mental; también pueden presentar cardiopatía congénita hasta en el 50% de los casos, infecciones respiratorias frecuentes y obstrucción del tracto gastrointestinal. Existe un incremento en el riesgo de presentar leucemia aguda megacarioblástica, enfermedad de Hirschprung y de Alzheimer ^{9,10,11}.

Edad paterna joven (EPJ) y síndrome de Down

La EM avanzada es un factor de riesgo que ha sido asociado con el SD. La ovogénesis se inicia en el tercer mes de vida intrauterina en el sexo femenino y la división meiótica se detiene, lo que permite que la segregación de los cromosomas pueda alterarse. El 90% de los casos de trisomía 21 se origina en la primera división meiótica materna, el restante 10% es de origen paterno. El riesgo de recurrencia para las alteraciones numéricas es del 1%. El riesgo de que se presente un caso con SD aumenta con la EM siendo de uno en 1,000 a la EM de 30 años y a una EM de 40 años es de 9 en 1,000 ⁴.

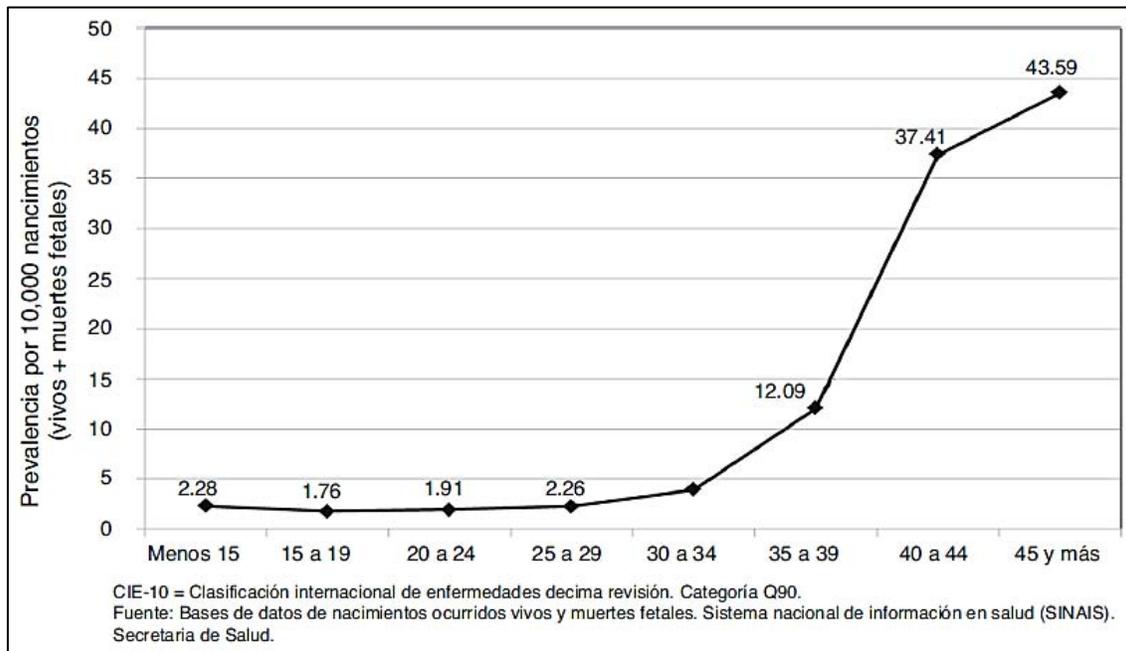


Figura 2. Prevalencia de nacimientos con SD por grupos quinquenales de edad materna. México, 2008-2011.

El Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) reportó una prevalencia del 11.37 por 10,000 nacimientos (1/880), para el periodo 2004-2008 en la población mexicana. El número anual de nacimientos fue de 62,000, que correspondió al 3.5% de todos los nacimientos en México. Se incluyeron mortinatos de 20 semanas o más de gestación, o 500 g de peso al nacer. No se conocieron las características de los hospitales incluidos en su sistema de información. Otros países que hacen uso de bases poblacionales nacionales son Canadá, con 330,000 nacimientos anuales y una tasa de SD de 14.41 por 10,000 nacimientos (1/694); República Checa, con 110,000 y una tasa de 21.03 (1/475); Finlandia, con 60,000 y una tasa de 29.94 (1/334); Hungría, con 100,000 y una tasa de 17.40 (1/575); y Suecia, con 100,000-120,000 y una tasa de 28.91 (1/345). La relación estimada de casos de SD es de uno por cada 1,000-1,100 nacimientos vivos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud. La Secretaría de Salud, a través del Centro de Equidad de Género y Salud Reproductiva, en su Lineamiento Técnico para la Atención Integral de la persona con SD, refiere que en México se estima un caso de SD por cada 650 recién nacidos ^{3,4}.

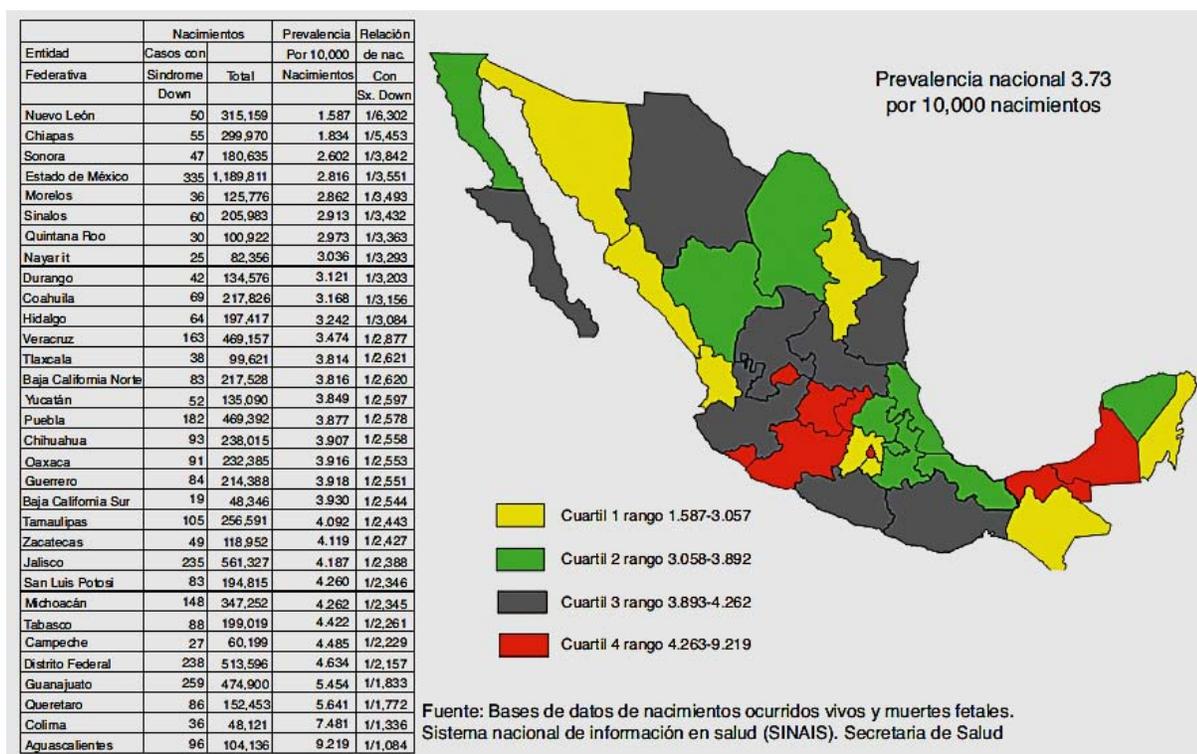


Figura 3. Prevalencia de nacimientos con SD y relación de casos con SD y casos sin SD por entidad federativa. México, 2008-2011.

Se sabe que del total de casos con SD, en un 5-10% el cromosoma 21 extra es de origen paterno. Actualmente se ha renovado el interés en estudiar un posible efecto de la EP en el SD, independiente de la EM. Desde los primeros análisis de Penrose y Jenkins (1933), apareció que el efecto de EP, si existía, sobre el SD, no era muy fuerte, pero permaneció la duda de si existían efectos mínimos ¹².

La edad progresivamente mayor de los padres a la concepción ha influido de forma negativa el desarrollo de un embarazo, reduciendo la fertilidad e incrementando el número de abortos espontáneos, muertes fetales y el riesgo de anomalías cromosómicas, entre otros. La ocurrencia para abortos espontáneos se ha observado con una mayor frecuencia en parejas de edad avanzada. Dichas parejas que comprenden a una mujer ≥ 35 años y un hombre ≥ 40 años, tienen al menos, 5 veces más riesgo de presentar pérdidas gestacionales. El efecto causante de la EP ha sido más difícil de demostrar y se sabe que los cromosomas extras derivados de vía paterna, contabilizan del 5-10% de los casos de trisomía 21. En un estudio por Roecker y Huether (1983), analizaron el efecto de la EP como factor independiente a la EM, en 1244 nacidos vivos con SD de 1970-1980 en el estado de Ohio en un estudio comparativo de casos y controles, consistiendo estos últimos en 1,667,210 nacidos vivos en el mismo periodo tiempo. Por cada año de EM se comparó la edad promedio paterna de los controles con la EP de los casos de SD observados. No se encontró ningún efecto estadísticamente significativo de la EP en 9 de los 11 años analizados. Para 2 de los años (año 1970 IC 95% -0.19 a -1.58 y año 1974 -1.45 a -0.07, respectivamente), así como todos los años combinados de forma global (IC 95% -0.56 a -0.13), los padres de los casos de SD fueron significativamente más jóvenes que los padres de los controles, con un valor de Delta promedio de -0.89 y -0.76 para los años 1970 y 1974 y de -0.35 de forma global. Se observó una tasa más baja de nacimientos con SD que la esperada en las edades paternas ≥ 40 ($X^2 = 4.33$, $P = 0.04$), pero no en ≥ 45 , ≥ 50 o ≥ 55 ¹³.

La mayoría de los estudios sobre los factores masculinos se han enfocado en el efecto de la exposición profesional a sustancias tóxicas (tal como óxidos de etileno, químicos de goma, solventes, tiocarbamatos, carbaril) en relación al riesgo de aborto espontáneo en la pareja (Lindbohm et al., 1991; Savitz et al., 1997). Raramente se ha considerado a la EP como un factor: sólo 5 estudios (publicados antes de 1980) han investigado el riesgo de aborto

espontáneo de acuerdo tanto a la EM como EP. Tres de esos estudios concluyeron que la EP tenía un efecto, después de ser ajustado por EM. Otro estudio analizó el riesgo de aborto espontáneo en madres con un producto que presentaba algún defecto genético (Warburton y Fraser, 1964). Usando un modelo de regresión múltiple, los autores fueron incapaces de evaluar los efectos relativos de la EM y EP, sin embargo, sugirieron que la EP tenía un efecto mucho mayor en este sentido que la EM ¹⁴.

De los estudios realizados en población hispana se cuenta con el realizado por María I. de Michelena, et al, en 1993 realizó un estudio de casos y controles en población de Lima, Perú para investigar el efecto de la EP entre 1989 y 1990 con 318 casos con SD pareados con 1196 controles que fueron seleccionados de los certificados de nacimiento de dos hospitales generales de la ciudad de Lima. Los promedios de EP en los dos grupos fueron comparados de forma general y posteriormente por grupos de EM (<21 años, 21-29 años, 30-34 años, 35-39 años y >39 años). Ninguna de las comparaciones mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos por lo que los resultados obtenidos no evidenciaron que la EP fuese un factor de riesgo para la concepción de un producto con SD ¹⁵.

En la Tabla 2 se representan los datos principales y observaciones de algunos de los estudios que han analizado el efecto de la EP en la ocurrencia de SD, en los que se puede apreciar que en la mayoría de ellos no se observa un efecto positivo de la EP, a excepción de los estudios de Schinzel et al y de Harry Fisch et al, donde se concluyó un efecto de la EPJ y de la EP ≥ 40 años en la ocurrencia de SD, respectivamente.

Tabla 2. Comparación de los diferentes estudios llevados a cabo para el análisis del efecto de la EP en la ocurrencia de síndrome de Down

Autor	Diseño del estudio	Muestra analizada	Edad materna	Edad paterna	Hallazgos u observaciones
Michelena, et al (1993)	Estudio de casos y controles, pareados por FN, sexo y edad materna	318 casos y 1196 controles	Promedios e intervalos o grupos de edad materna	Los promedios de EP se calcularon para cada grupo de EM	T de Student: P = 0.564 global U de Mann-Whitney: sin DES
Cross & Hook (1987)	Análisis de la EP en SD de 35,680 fetos por diagnóstico citogenético prenatal	394 casos	Análisis por cada año de EM	Ajuste de la EP por EM	Sin DES
Roecker & Huether (1983)	Estudio de casos y controles	1244 casos/1,667,210 nacidos vivos	Por cada año de EM se compara el promedio de la EP para controles con cada EP observada para SD	Por cada año de EM se compara el promedio de la EP para controles con cada EP observada para SD	Sin DES
Schinzel et al (2015)	Estudio de casos y controles	757 casos/1,932,226 nacidos vivos	Promedios e intervalos o grupos de edad materna	Los promedios de EP se calcularon para cada grupo de EM	Los odd ratios para un niño con trisomía 21 fueron elevados en todos los grupos de edad materna y fueron más altos en los grupos de edad entre: 2.1% (99.4% CI: 1.4-3.2 P = 0.00001) en el grupo de edad materna de 30-34 años, 1.7% (99.4% CI: 1.1-2.8 P = 0.002) de 35-39 años y 2.6% (99.4% CI: 1.1-5.9 P = 0.001) de 40-45 años.
Hook & Regal	Revisión de datos de 7	60 casos	Se comparó la EP de los	Se comparó la EP de los	Los valores de delta fueron de -2.2 años a +3.4 años y no

	series en las que se reportaban al menos 4 casos de SD de origen paterno		casos de origen paterno con la EP de los casos de origen materno, después de ajustar por edad materna	casos de origen paterno con la EP de los casos de origen materno, después de ajustar por edad materna	existió evidencia de un efecto de la EP entre las comparaciones.
Mia Sotonica, et al	Estudio observacional y transversal para investigar la frecuencia de los tipos de SD y su asociación con la edad de los progenitores	127 casos con edad de 1-180 meses	Se agrupó la edad materna en 3 grupos: <30, 30-39 y ≥40 años	Se agrupó la EP en 3 grupos: <30, 30-39 y ≥40 años	La mayor frecuencia de SD ocurrió en los grupos de edad materna y paterna de 30-39 años en comparación con los otros dos grupos, sin observar asociación de la EP.
Elizabeth De Souza, et al	Estudio de casos y controles	471 casos y 456 controles	Se compararon los casos y controles ajustados por edad materna	Por medio de regresión logística condicional se estimaron los odds ratio asociados a un incremento de 10 años en la EP	El odds ratio asociado a un incremento de 10 años en la EP fue de 1.13 (95%IC 0.85-1.52). No existió DES de una asociación entre la EP y SD aunque la asociación estimada fue positiva.
Harry Fisch, et al	Estudio transversal y observacional	3419 casos	Promedios e intervalos o grupos de edad materna	Los promedios de EP se calcularon para cada grupo de EM	Se observó un efecto de la EP en asociación con la edad materna de ≥35 años y se pronunciaba más cuando ésta estaba en el grupo de ≥40 años (p=0.0004).

Debido al incremento en el número de parejas mayores que tenían hijos, en 2003 Harry Fisch y cols. llevaron a cabo un estudio para tratar de definir el efecto de la edad parental como factor de riesgo para SD y clarificar si existía un efecto de la EP. Obtuvieron los datos del registro de malformaciones congénitas del Departamento de Salud del estado de

Nueva York de 1983 a 1997, con un total de 3419 casos de SD. Observaron un incremento dramático en el número de infantes nacidos de padres en el rango de edad de 35 años o más. Hubo un incremento de 111% y 60% en el número de madres y padres de 35 años o mayores, respectivamente. Por otro lado, no observaron una influencia de la edad parental en relación a SD hasta el grupo de edad de 35 años o mayor. Se observó un efecto de la EP sólo en asociación con EM ≥ 35 años y éste fue más pronunciado cuando la EM se encontraba en el grupo de ≥ 40 años ($p = 0.0004$), observando un efecto protector para madres y padres en el grupo de edad menor de 30 años, en el cual no se observó un aumento en la tasa de SD y tampoco un efecto de la EP. En éste último grupo de EM se observó un incremento en la tasa de nacimientos con SD, de 287 a 575/100,000, por lo que se establece una contribución del 50% de la EP al SD. Los autores concluyeron que la EP avanzada combinada con la EM, influye de manera significativa sobre la incidencia de SD y que dicho efecto pudiera representar un paradigma para otras anomalías genéticas en los hijos de padres en edad avanzada ¹⁶.

Recientemente, Albert Schinzel, et al, del Instituto de Genética Médica de la Universidad de Zurich, Suiza analizaron en un estudio retrospectivo, las edades maternas y paternas de 1,932,927 nacidos vivos en los años de 1979 a 2006. Obtuvieron las edades parentales de casos pre y post-natales con trisomías 21, 13 y 18. El conjunto de datos de referencia contenía las edades parentales de la población general de Suiza. Los investigadores dicotomizaron a todas las parejas dentro de 2 grupos distintos: en el primero, la edad de las madres era la edad del padre o mayor a éste y en el segundo grupo el padre era mayor que la madre. Compararon la frecuencia de los casos en intervalos de 5 años de EM hasta obtener un total de 9 grupos y se calcularon RM e intervalos de confianza corregidos para EM. Se demostró un cambio altamente significativo de la distribución de la edad de los padres conforme aumenta la EM. En el grupo de SD, las parejas en las que el padre era más joven tuvieron más descendencia afectada con SD que sus contrapartes de edad mayor en todos los grupos de EM, indicando un efecto de EP. En todos los intervalos de EM del grupo de SD estuvo presente una proporción mayor de parejas con esposos jóvenes ¹⁷.

2. JUSTIFICACIÓN

El SD es una de las cromosomopatías más frecuentes en el humano, siendo una causa importante de los defectos al nacimiento observados en la población, con una prevalencia de 1.3/1000 recién nacidos vivos. Esta enfermedad constituye la causa genética más común de retraso mental.

En décadas pasadas se ha visto un cambio demográfico muy importante en las edades de los padres en edad fértil en los países del oeste de Europa. La edad progresivamente mayor de los padres influye de forma negativa en el desarrollo de un embarazo, reduciendo la fertilidad e incrementando el número de abortos y pérdidas gestacionales, así como el riesgo de anomalías cromosómicas.

A diferencia de la EM avanzada (>35 años) como factor de riesgo bien establecido para la ocurrencia de SD, el papel de la EP ha sido difícil de demostrar a través de diferentes estudios en diversos grupos poblacionales. A pesar de que el cromosoma extra de origen paterno sólo representa del 5-10% de los casos de SD, hay algunos reportes que han asociado la EPJ como factor de riesgo para la trisomía 21. Estas investigaciones no han sido del todo claras y los hallazgos que muestran asociaciones estadísticas significativas no son consistentes en todas las poblaciones.

Por otro lado, en México no existe ningún estudio que haya evaluado el efecto de la EPJ en la prevalencia del SD. El tratar de dilucidar el efecto de la EPJ puede llegar a ser fundamental. De encontrarse hallazgos significativos, se establecería un cambio en el asesoramiento genético de las parejas que planean un embarazo respecto al riesgo de SD en la descendencia, volviendo más preciso el asesoramiento en la práctica clínica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Analizar la posible asociación de la EPJ y SD en una muestra de RNV de la población mexicana.

3.2 Objetivos específicos

1. Evaluar si existe asociación entre la ocurrencia de síndrome de Down y la edad paterna en los grupos de edad materna de <35 y ≥ 35 años.
2. Determinar la diferencia en años entre la EP y materna en los casos con SD y controles sanos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, analíticos, de casos y controles. Por el tiempo de recolección de datos es retrolectivo.

4.2 Población de estudio

La muestra se obtuvo del programa mexicano RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas). Durante el periodo comprendido del 1 de enero de 1978 al 31 de diciembre del 2013, en el que se registraron un total de 1'178,993 RNV, observándose 1513 casos con SD, de los cuales se excluyeron 72 casos por datos incompletos. Se emplearon sus controles siguientes no malformados, pareados por sexo y lugar de nacimiento 1441 RNV, excluyendo 52 controles por datos incompletos.

El RYVEMCE es un estudio multicéntrico de casos y controles, que se basa en la recopilación y análisis de datos provenientes de 58 hospitales que colaboran y en los que se examina al recién nacido malformado y al recién nacido inmediato sano del mismo sexo llenando una ficha especialmente diseñada para obtener información referente a antecedentes perinatales, datos antropométricos y descripción de las malformaciones en el recién nacido, antecedentes heredofamiliares, aspectos genéticos, sociodemográficos, maternos y ambientales.

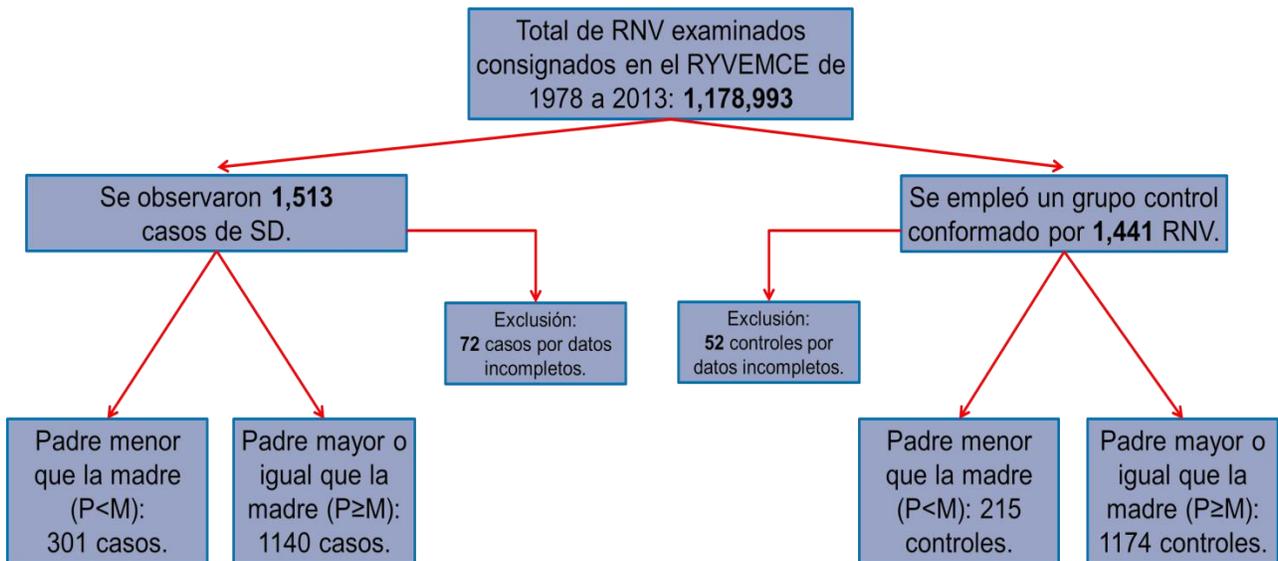
4.3 Criterios de inclusión

Caso. RNV (recién nacido vivo) con SD, de cualquier género, con o sin otras malformaciones congénitas e identificado en el periodo enero de 1978 a diciembre de 2013. Corresponde al código 758.88 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), versión 9.0.

Control. Siguiente RNV sano, pareado por sexo, edad, fecha y lugar de nacimiento.

4.4 Criterios de exclusión

Recién nacidos con SD con datos incompletos en los que no se haya consignado la edad de alguno de los progenitores.



Método: la muestra se clasificó en: 1. Padre de edad menor que la madre ($P < M$) y 2. Padre de edad mayor o igual que la madre ($P \geq M$). Para todas las comparaciones, se ajustó por EM < 35 años y ≥ 35 años.

Para obtener la prevalencia global de SD se analizaron las frecuencias de las edades parentales en los casos de SD y controles, en grupos etarios de 5 años de EM. Se determinó la magnitud de años de diferencia entre la EP y EM en los grupos de $P < M$ y $P \geq M$. Se empleó estadística descriptiva para cada una de las variables analizadas. Para comparar las diferencias inter-grupo se usó la prueba de X^2 y U de Mann-Whitney para los datos no paramétricos, considerando como una diferencia estadísticamente significativa (DES) una $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 1,441 casos de SD en un total de 1,178,993 RNV examinados. Se representan los grupos de EP y materna en SD obtenidos a partir de los datos del RYVEMCE en el periodo de 1978-2013, donde la EP se dividió en 3 grupos por quinquenios ajustados por EM <35 y ≥ 35 años: EP mayor que la EM ($P>M$), EP menor que la EM ($P<M$) y por último un grupo en donde la edad de ambos padres era la misma ($P=M$). En cada categoría se obtuvo el número total de casos de SD y la frecuencia, en ambos grupos de EM (<35 y ≥ 35 años). Se observó una mayor frecuencia de casos de SD en el grupo de EP de $P>M$ con 994 casos (68.98%), seguido del grupo de $P<M$ con 301 casos (20.89%) y la minoría en el grupo de $P=M$ con 146 casos (10.13%). En el grupo de EP de $P<M$ ajustado por EM de ≥ 35 años, se observa un incremento considerable en el porcentaje de casos de SD del quinquenio de 25-29 años con un 8.33% a un 32.14% en el quinquenio de 30-34 años de EP, elevándose nuevamente este porcentaje a un 44.05% en el quinquenio de 35-39 años, siendo estos porcentajes mayores que los observados en el grupo de EP de $P>M$ ajustado por EM ≥ 35 años (Tabla 3).

Posteriormente se decidió englobar en un solo grupo las edades paternas de $P>M$ y $P=M$ de la Tabla 3 descrita previamente, dejando por separado el grupo de interés $P<M$, ajustados por EM de <35 y ≥ 35 años, para ambos grupos de comparación (SD vs controles). Observamos que en los casos de SD en el grupo de EP $P<M$ ajustado por EM <35 y ≥ 35 años, existe un mayor número de casos cuando la EM se encuentra ≥ 35 años a partir del quinquenio de EP de 30-34 años, invirtiéndose esta relación cuando la EM es <35 años, además, se observa un mayor porcentaje de SD en los quinquenios de EP de 20-24 y 25-29 años. En el grupo de EP de $P\geq M$ se observa un hallazgo similar a lo observado en el grupo de $P<M$, ajustados ambos por EM (Tabla 4).

Tabla 3. Frecuencia de EP y materna en Síndrome de Down y controles, RYVEMCE 1978-2013

	SÍNDROME DE DOWN						
	EDAD	<35		≥35		Total	
	PATERNA	n	%	n	%	N	%
P>M	<20	43	6.68	0	0.00	43	4.33
	20-24	169	26.24	0	0.00	169	17.00
	25-29	178	27.64	0	0.00	178	17.91
	30-34	131	20.34	0	0.00	131	13.18
	35-39	78	12.11	50	14.29	128	12.88
	40-44	25	3.88	127	36.29	152	15.29
	45-49	6	0.93	95	27.14	101	10.16
	50+	14	2.17	78	22.29	92	9.26
	TOTAL	644	100.00	350	100.00	994	100.00
P<M	<20	19	14.29	1	0.60	20	6.64
	20-24	51	38.35	5	2.98	56	18.60
	25-29	43	32.33	14	8.33	57	18.94
	30-34	20	15.04	54	32.14	74	24.58
	35-39	0	0.00	74	44.05	74	24.58
	40-44	0	0.00	20	11.90	20	6.64
	TOTAL	133	100.00	168	100.00	301	100.00
P=M	<20	16	16.67	0	0.00	16	10.96
	20-24	33	34.38	0	0.00	33	22.60
	25-29	22	22.92	0	0.00	22	15.07
	30-34	25	26.04	0	0.00	25	17.12
	35-39	0	0.00	28	56.00	28	19.18
	40-44	0	0.00	17	34.00	17	11.64
	45-49	0	0.00	5	10.00	5	3.42
	TOTAL	96	100.00	50	100.00	146	100.00

Tabla 4. Frecuencia de EP y materna en Síndrome de Down y Controles, RYVEMCE 1978-2013

	SÍNDROME DE DOWN							CONTROLES					
	EDAD	<35		≥35		Total		<35		≥35		Total	
	PATERNA	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
P≥M	<20	59	7.97	0	0.00	59	5.18	89	8.11	0	0.00	89	7.58
	20-24	202	27.30	0	0.00	202	17.72	317	28.90	0	0.00	317	27.00
	25-29	200	27.03	0	0.00	200	17.54	298	27.16	0	0.00	298	25.38
	30-34	156	21.08	0	0.00	156	13.68	247	22.52	0	0.00	247	21.04
	35-39	78	10.54	78	19.50	156	13.68	105	9.57	24	31.17	129	10.99
	40-44	25	3.38	144	36.00	169	14.82	25	2.28	31	40.26	56	4.77
	45-49	6	0.81	100	25.00	106	9.30	10	0.91	16	20.78	26	2.21
	50+	14	1.89	78	19.50	92	8.07	6	0.55	6	7.79	12	1.02
	TOTAL	740	100.00	400	100.00	1140	100.00	1097	100.00	77	100.00	1174	100.00
P<M	<20	19	14.29	1	0.60	20	6.64	35	19.44	0	0.00	35	16.28
	20-24	51	38.35	5	2.98	56	18.60	63	35.00	2	5.71	65	30.23
	25-29	43	32.33	14	8.33	57	18.94	63	35.00	5	14.29	68	31.63
	30-34	20	15.04	54	32.14	74	24.58	19	10.56	12	34.29	31	14.42
	35-39	0	0.00	74	44.05	74	24.58	0	0.00	16	45.71	16	7.44
	40-44	0	0.00	20	11.90	20	6.64	0	0.00	0	0.00	0	0.00
	TOTAL	133	100.00	168	100.00	301	100.00	180	100.00	35	100.00	215	100.00

En la Tabla 5 se representa la prevalencia de SD por 10,000 en los dos grupos de EM (<35 y ≥35 años), ajustada por EP (<35 y ≥35 años). Cuando la EP y materna es <35 años, se observó una prevalencia de 1/1307 RNV. En el grupo de EP <35 años y EM ≥35 años, se obtuvo un total de 74 casos de SD con una prevalencia de 1/197 RNV, considerablemente mayor que cuando la madre se encuentra en el grupo de edad <35 años. La prevalencia global en el grupo de EP <35 años fue de 1/1208 RNV.

En el grupo de EP ≥35 años y EM <35 años, se observó un número de 123 casos con una prevalencia de 1/920 RNV y en el grupo de EP ≥35 años y EM ≥35 años, se registraron 494 casos con una prevalencia de 1/142 RNV. La prevalencia en este último grupo de EP fue de 1/298 RNV. La prevalencia de SD en el grupo de madres <35 años fue de 1/1253 RNV y en el grupo de madres ≥35 años resultó en 1/149, ambas prevalencias independientes de la EP. La prevalencia total incluyendo ambos grupos de EP y EM fue de 1/818 RNV con un total

de 1441 casos de SD, similar a la prevalencia reportada en la literatura médica en diferentes estudios poblacionales.

Tabla 5. Prevalencia de síndrome de Down por 10,000 de acuerdo a edad materna y paterna, RYVEMCE 1978-2013

EDAD MATERNA	EP						TOTAL		
	<35			≥35					
	Nacimientos	n	Px10,000	Nacimientos	n	Px10,000	Nacimientos	n	Px10,000
<35	980730	750	7.65	113309	123	10.86	1094039	873	7.98
≥35	14595	74	50.70	70359	494	70.21	84954	568	66.86
TOTAL	995325	824	8.28	183668	617	33.59	1178993	1441	12.22

Considerando la EP P<M, se observó una diferencia en la frecuencia de la misma, tanto en casos de SD como en controles (Figura 4), visualizando un marcado incremento en la proporción de casos de SD hasta el quinquenio de 35-39 años de EM con una frecuencia alrededor del 30%, y posteriormente presentando un descenso en la misma a un 3% aproximadamente en el quinquenio de 45-49 años de EM. En el caso de los controles, se observa un aumento en la frecuencia hasta un 26% en el quinquenio de 20-24 años de EM, manteniéndose estable hasta el quinquenio de 30-34 años, presentando un marcado descenso en los quinquenios posteriores hasta llegar a una frecuencia de 0% en el grupo de 45-49 años de EM, diferente a las observaciones llevadas a cabo por Schinzel et al (Figura 5). Al comparar ambas frecuencias de P<M en casos de SD vs controles por EM por medio de la prueba Mantel-Haenszel, se obtuvo DES, $p = 0.000001$.

Figura 4. Proporción de padres de edad menor a la madre (P<M) en casos de SD y controles por grupo de edad materna.

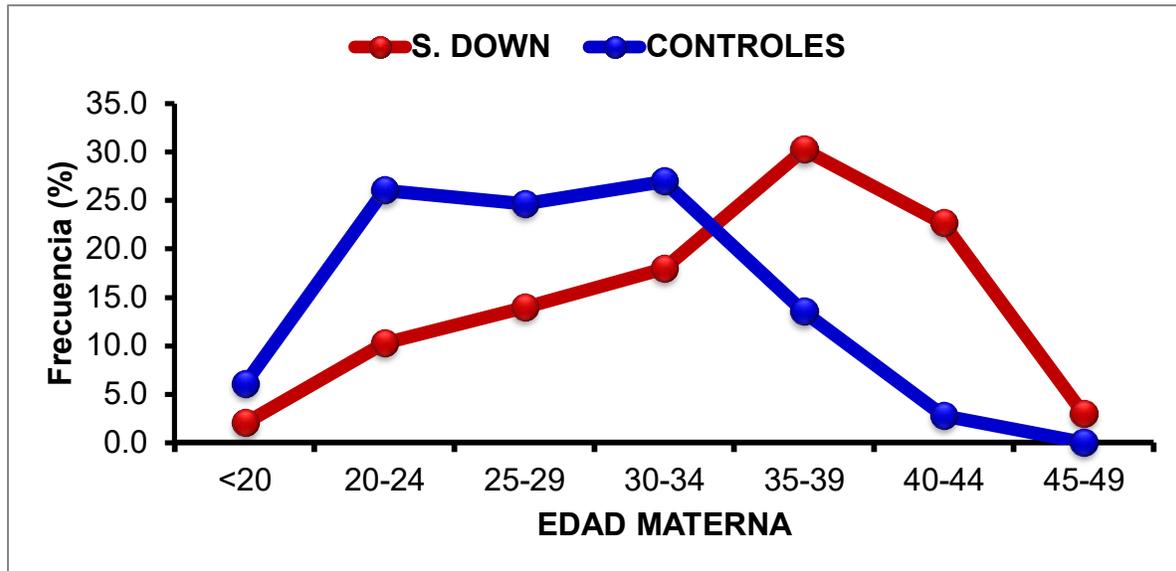
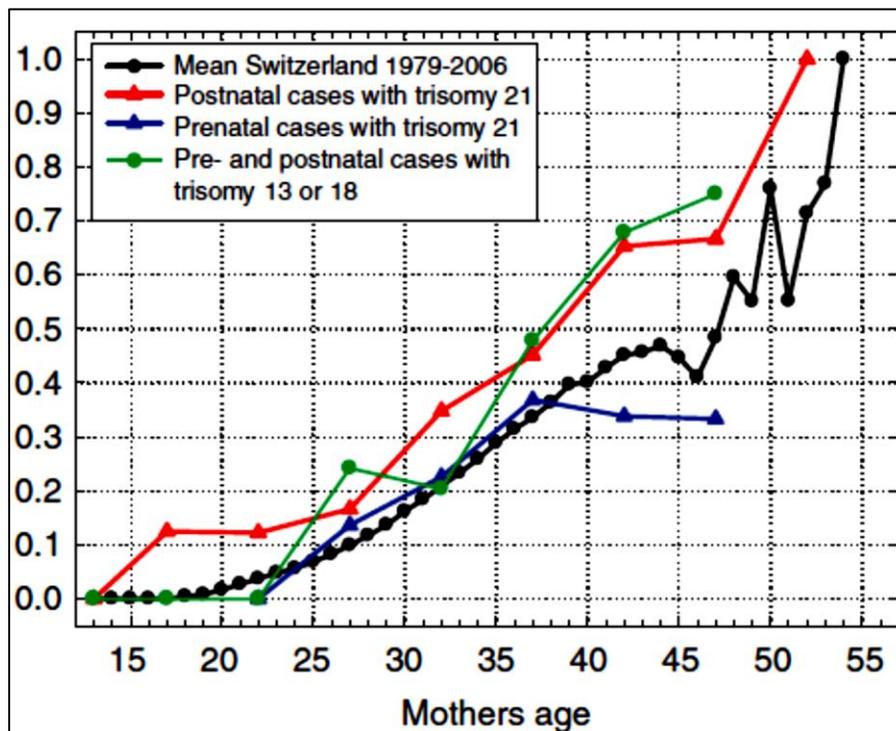


Figura 5. Proporción de padres con edad menor que las madres en trisomía 21, 13 y 18 y un grupo control.



Tomado de Schinzel A, et al. European Journal of Human Genetics (2015) 23: 466–472.

En el grupo de EP P<M no se observaron DES entre los casos de SD y controles por grupo etario (Tabla 6). En el total de la muestra analizada, la EPJ se observó en el 26.40% (301/1140 casos de SD), comparado con el 18.31% (215/1174) de los controles, siendo ésta DES, RM 1.44 (IC 95% 1.18-1.76), $p = 0.0002$.

Tabla 6. Frecuencia de edades de los progenitores en casos de síndrome de Down y sus controles, RYVEMCE 1978-2013.

EDAD MATERNA	S. DOWN				CONTROLES				RM	IC 95%	p
	P<M		P≥M		P<M		P≥M				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
<20	6	2.0	202	17.7	13	6.0	290	24.7	0.66	0.20-1.91	0.41
20-24	31	10.3	227	19.9	56	26.0	396	33.7	0.96	0.58-1.57	0.88
25-29	42	14.0	167	14.6	53	24.7	258	22.0	1.22	0.75-1.96	0.38
30-34	54	17.9	144	12.6	58	27.0	153	13.0	0.98	0.62-1.56	0.96
35-39	91	30.2	210	18.4	29	13.5	61	5.2	0.91	0.53-1.57	0.72
40-44	68	22.6	151	13.2	6	2.8	16	1.4	1.20	0.42-3.91	0.71
45-49	9	3.0	39	3.4	0	0.0	0	0.0			
TOTAL	301	100.0	1140	100.0	215	100.0	1174	100.0	1.44	1.18-1.76	0.0002

p: Prueba exacta de Fisher

El análisis de comparación del promedio en la diferencia de años en los grupos de EP de P>M y P<M en los casos de SD y sus controles se representa en la Tabla 7. En el caso del grupo de P>M se observó una diferencia de años promedio entre el padre y la madre de 5.2 años para el grupo de SD comparado con el promedio en los controles de 4.8 años, no observando una DES, $p = 0.178$. Al comparar el promedio en la diferencia de años en el grupo de P<M, de 4.2 años con la media obtenida en los controles en el mismo grupo de edad de 2.7 años, se obtuvo una DES, $p = <0.0001$, indicando una mayor diferencia de años entre las madres y los padres de los casos de SD (1.5 años), cuando éste último tiene una edad menor que la de la madre.

Tabla 7. Promedio de la diferencia de años entre los progenitores en casos de SD y controles

	S. DOWN						CONTROLES						<i>p</i>
	n	Media	DE	Mediana	Percentiles		N	Media	DE	Mediana	Percentiles		
					25	75					25	75	
P>M	967	5.2	5.0	4.0	2.0	6.0	993	4.8	4.3	4.0	2.0	6.0	0.178
P<M	291	4.2	3.6	3.0	2.0	6.0	210	2.7	2.4	2.0	1.0	4.0	<0.0001

6. DISCUSIÓN

La existencia de un efecto de la EP en SD ha sido controversial a lo largo del tiempo en diferentes estudios llevados a cabo. Varios de éstos han sido desarrollados en grandes cohortes tanto en los Estados Unidos como en Europa, sin mostrar una clara influencia entre la EP y SD (ver Tabla 2).

Estudios más pequeños que han estudiado el SD a partir de datos obtenidos de diagnóstico prenatal han revelado resultados contradictorios. Stene et al (1981) en un análisis a partir de una muestra de 5014 estudios de amniocentesis, los cuales habían sido hechos si la edad de la madre era ≥ 35 años, registrando de igual forma la edad del padre. Se estableció haber encontrado un efecto muy fuerte con un riesgo de 1.3% para trisomía 21 en la descendencia de hombres de 41 años de edad o mayores cuando la madre se encontraba en el rango de 35 a 40 años, aumentando este riesgo a 2.8% cuando la madre tenía entre 41 a 46 años de edad. A su vez definió que para una EP de 41 años o mayor se justifica el diagnóstico prenatal “independientemente de la EM”²⁸.

Posteriormente, en un análisis con un conjunto de datos más grande de estudios de diagnóstico prenatal del estado de Nueva York, que consistió en 551 casos de SD de un total de 418,017 RNV de 1952-1963 (1.3/1000) y 492 casos de 418,848 RNV de 1964-1976 (1.2/1000), utilizando los métodos estadísticos recomendados por Stene et al (1981) y Stene & Stene (1978), así como otros dos enfoques independientes, Hook & Cross (1982 y 1987) no encontraron evidencia del efecto de la EP de 40 años o mayor y tampoco de la edad < 34 años como un factor de riesgo para SD (1.7% y 0.6%, respectivamente), contrario a lo establecido por Stene et al (1981); sin embargo, como un dato nuevo encontraron que la EP de 55 años o mayor, incrementaba el riesgo de trisomía 21 de 1.4 a 1.5 veces. Los autores discuten que ésta modesta evidencia pudiese ser debida no sólo a alguna fluctuación en el análisis estadístico, sino también al hecho de que la mayoría de los hombres en ese grupo de edad se encuentran casados con mujeres cuyas edades se encuentran en el grupo de riesgo para trisomía 21 (37-42 años). Para aquellas mujeres por debajo de ese rango de edad, casadas con hombres de 55 años o mayores, no se encontró evidencia para un incremento en el riesgo, aunque los datos son muy dispersos^{29,30}.

En nuestro estudio pudimos analizar un número considerable de casos de SD en un periodo de tiempo de 35 años (n=1441 casos de 1,178,993 RNV examinados) y observamos que en el grupo de EP menor que la madre (P<M), ajustado por EM de ≥ 35 años, se presentó un incremento considerable en el número de casos de SD del quinquenio de 25-29 años, de un 8.33% a un 32.14% en el quinquenio de 30-34 años de EP. Dicho aumento se incrementó al 44.05% en el quinquenio de 35-39 años, siendo estos porcentajes mayores que los observados en el grupo de EP de P>M ajustado por EM ≥ 35 años (ver Tabla 3) siendo para el quinquenio de 25-29 años de un 0% a un 14.29% en el quinquenio de 35-39 años y de 36.29% para el quinquenio de 40-44 años de EP. Éste mayor número de casos de SD en el grupo de EP P<M y EM ≥ 35 años sabemos que está influenciado por la EM avanzada, siendo el principal factor de riesgo para SD. Este aumento se presentó de forma similar en los 3 grupos de comparación de EP.

Al incluir en un solo grupo las edades paternas P>M y P=M mostradas en la Tabla 3, observamos que existía un mayor número de casos en el grupo de edad P<M cuando la EM se encuentra es ≥ 35 años, a partir del quinquenio de EP de 30-34 años. Lo anterior se puede explicar también por un efecto relacionado a la EM avanzada. Esta relación se invierte cuando la EM es <35 años, observando un mayor porcentaje de SD en los quinquenios de EP de 20-24 (38.35%) y 25-29 años (32.33%), llamando la atención que en madres <35 años, no se observó ningún caso de SD con padres de edad ≥ 35 años (Tabla 4).

En relación a la prevalencia, la observada para SD en RNV fue de 1/197 en el grupo de EP <35 años y EM ≥ 35 años, considerablemente mayor que cuando la EP es <35 años y la EM es <35 años (1/1307 RNV), lo cual habla del importante factor de riesgo que representa la EM avanzada, aumentando el riesgo 5.6 veces. Por otro lado, observamos que la EP sólo tenía un ligero efecto sobre la ocurrencia de SD, cuando ésta se encontraba en el grupo de ≥ 35 años y se asociaba con una EM ≥ 35 años, con una prevalencia de 1/142 RNV, ligeramente mayor que la observada en el grupo de EP <35 y EM ≥ 35 años (1/197). Si bien este efecto es débil, se muestra un aumento del 38.7% en la ocurrencia de SD atribuible a la EP avanzada, aunque no tenemos una explicación para dicho efecto. En el grupo de madres <35 años no se encontró un efecto de la EP (1/1307 RNV con EP <35 años y de 1/920 RNV con EP ≥ 35 años).

De igual forma, observamos una diferencia en la frecuencia de la EP P<M, tanto en casos de SD como en controles (Figura 4), con un mayor incremento en la proporción de casos de SD de madres <20 años hasta madres de 35-39 años de edad, posteriormente se observa un descenso en la proporción de padres de menor edad que la madre hasta un 3% aproximadamente (quinquenio de 45-49 años de EM). Estos datos difieren con la distribución de las edades de los padres del grupo control en que se muestra una menor frecuencia de P<M a partir del quinquenio de EM de 30-34 años. Esta distribución de la frecuencia, tanto en casos de SD como en controles, es diferente de la observada por Schinzel y cols (Figura 5), cuyo estudio demostró un aumento en el porcentaje de casos de SD y de padres menores que la madre conforme se incrementaba la EM, concluyendo un efecto de la EPJ en SD. Este patrón demográfico observado en su población de estudio es único, no habiéndose observado a la fecha asociación de EPJ con un mayor riesgo de SD en otra población, incluyendo la nuestra.

Para nuestro medio, es razonable asumir una correlación positiva entre la EM y la EP, es decir, que las mujeres mayores tienden a tener hijos con hombres mayores, el incremento identificado en la tasa de SD para mujeres ≥ 35 años, puede ser de hecho, resultado de una combinación del efecto de las edades paterna y materna y eso explicar la DES global observada en la Tabla 6, aunque nuestro estudio no permite estimar la fracción atribuible al riesgo de SD por EP ≥ 35 años. Los resultados también muestran que la EPJ incrementa el riesgo en 44% (IC 95% 18%-76%) para SD, aunque no podemos discriminar el grupo de EM que confiere esta diferencia.

Los datos de una gran muestra de estudios citogenéticos prenatales (n = 52,965 amniocentesis) Ferguson-Smith y Yates (1984) no proporcionaron la misma evidencia para apoyar el efecto de EP avanzada reportado por Stene et al (1981) ²⁹. De igual forma, Regal, et al ²¹, analizaron los certificados de nacimiento del estado de Nueva York de 1963 a 1974 y no encontraron correlación entre 853 casos de SD y la EP. Apoyando el hallazgo de Stene et al., un estudio en Canadá donde se analizaron 997 casos de SD, reportó un patrón de incremento relativo en la tasa de SD conforme incrementaba la EP (1.2 veces más para padres de 30-34 años de edad; 1.3 para padres de 35-39 años; 1.6 para padres de 40-44 años y 2.3 para padres de ≥ 50 años) ^{20,21}.

Nuestro estudio permitió analizar el promedio en la diferencia de años entre la EM y paterna, tanto en SD como en controles (Tabla 7). La diferencia de años en el grupo de P<M fue de 4.2 años comparada con la media obtenida en los controles en el mismo grupo de edad (2.7 años), siendo la DES, $p = <0.0001$. Lo anterior indica una mayor diferencia de años entre las madres y los padres de los casos de SD, cuando éste último tiene una edad menor que la de la madre, un hallazgo que señala que las mujeres mayores en los casos de SD tienden a emparentarse con hombres ligeramente más jóvenes que ellas en comparación con sus controles. Sin embargo, la proporción de padres jóvenes y los casos de SD no aumentan conforme aumenta la EM (Tabla 6 y Figura 4).

Se ha visto en diversos estudios que cuando la EP es considerada sin la interacción de la EM avanzada (y viceversa), no existe relación aparente entre la EP y SD¹³⁻³². En el estudio de Harry Fisch et al¹⁷, el nuevo hallazgo documentado de una combinación de las edades materna y paterna influenciando la ocurrencia de SD puede ser explicado de dos formas. La primera pudiese corresponder a que existe una contribución espermática para la trisomía 21 dependiente de la edad. Sartorelli, et al²⁴, estudiaron una muestra de 7 hombres con edades de 59-74 años (definido como el grupo mayor) y 5 hombres con edades de 23-39 años (definido como el grupo control). Analizaron un total de 1270 complementos cromosómicos espermáticos, incluyendo 750 complementos de 7 donadores del grupo mayor y 520 de 5 donadores del grupo control. Reportaron una alta frecuencia de anomalías cromosómicas espermáticas en hombres mayores de 50 años al compararlos con los controles con un total de 109 (14.5%) y 25 (4.8%), respectivamente ($p = 0.0200$ y $p = 0.0114$, respectivamente) que pudiese corresponder al 5% de las ocasiones en que el cromosoma 21 extra es de origen paterno. En nuestra muestra se observaron 92 casos de padres de SD >50 años que corresponde al 8.07% del total de casos de SD.^{16,22}

Elizabeth De Souza et al, elaboraron un estudio de casos y controles en el que por medio de un análisis de regresión logística condicional estimaron las razones de momios (RM) para un incremento de 10 años en la EP, mostrando que la RM para un embarazo con SD con un incremento de 10 años en la EP fue de 1.13, IC 95% (0.85-1.52), sin mostrar DES, siendo la proporción del efecto estimado mucho menor que el efecto que ejerce la EM²³.

La implicación más importante del efecto de la EP, de existir, sería en relación a un asesoramiento genético más preciso, ya que de comprobarse dicho efecto en otras poblaciones, pudiese alterar la decisión acerca del diagnóstico prenatal que actualmente sólo se encuentra basada en la EM. Nuestros resultados sugieren que la EP avanzada pueden ser responsables de un aumento leve en el riesgo de ocurrencia para SD (38.7%), siendo infraestimado en algunas ocasiones y que requiere mayor investigación para demostrar su posible efecto.

7. CONCLUSIONES

1. Los resultados muestran que, en el total de la muestra analizada, la EPJ incrementa el riesgo en 44% (IC 95% 18-76%), $p = 0.0002$.
2. No se observaron DES de riesgo en EPJ al estratificar por grupos etarios de EM.
3. Se observó una mayor diferencia de años entre las madres y los padres de los casos de SD, cuando éste último tiene una edad menor que la de la madre. Un hallazgo que señala que las mujeres mayores en los casos de SD tienden a emparentarse con hombres ligeramente más jóvenes que ellas en comparación con sus controles.
4. No se observó un incremento exponencial en la proporción de padres jóvenes conforme avanza la EM en nuestra población.
5. Nuestros resultados sugieren que la EP avanzada pueden ser responsables de un aumento en el riesgo de ocurrencia para SD (38.7%), requiriendo mayor investigación para demostrar su posible efecto. Sin embargo, al tratar de dilucidar el efecto por grupo de EM fallamos en identificar donde radica dicha diferencia.
6. A diferencia de lo observado por Schinzel y cols, nuestros datos no muestran un patrón de riesgo relacionado con la EPJ, lo cual puede ser resultado de características demográficas y socio-culturales propias de nuestra población.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Down JHL. Observation on an ethnic classification of idiots. London Hosp Clin Lect Rep (1866), 3: 259-262.
2. Patricia Kaminker, Romina Armando. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. Arch Argent Pediatr (2008), 106 (3): 249-259.
3. Osvaldo Mutchinick, Rubén Lisker, Victoria Babinsky. Riesgo para síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población mexicana. Bol Med Hosp Infant Mex (1991); 48 (8): 534-537.
4. María del Carmen Sierra Romero, Eduardo Navarrete Hernández, et al. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. Boletín Médico del Hospital Infantil de México (2014), 71 (5): 292-297.
5. Patricia M. López Morales, Rubén López Pérez, et al. Reseña histórica del síndrome de Down. Revista ADM (2000), 57 (5): 193-199.
6. Chromosome 21. Emilie Ait Yahya-Graison. ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES & 2007, John Wiley & Sons, Ltd. www.els.net.
7. Michael V. Zaragoza, Patricia A. Jacobs, et al. Nondisjunction of human acrocentric chromosomes: studies of 432 trisomic fetuses and liveborns. Human Genetics (1994), 94: 411-417.
8. Mia Sotonica, Mirela Mackic-Djurovic, et al. Association of parental age and the type of Down syndrome on the territory of Bosnia and Herzegovina. Med Arch (2016), 70 (2): 88-91.
9. Tiffany Renee Oliver, Archit Bhise, Eleanor Feingold, et al. Investigation of factors associated with paternal nondisjunction of chromosome 21. American Journal of Medical Genetics Part A (2009), 149A: 1685-1690.
10. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. Vol 13, 2007, 221-227.
11. Atlas of Genetic diagnosis and counseling. Harold Chen. 2006 Human Press. 295-304.

12. Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* (1933), 27: 218-224.
13. Gale O. Roecker & Carl A. Huether. An analysis for paternal age effect in Ohio's Down syndrome births, 1970-1980. *American Journal of Human Genetics* (1983), 35: 1297-1306.
14. Elise de La Rochebrochard & Patrick Thonneau. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Human Reproduction* (2002), 17 (6): 1649-1656.
15. María I. de Michelena, Ezra Burstein, Javier R. Lama, and Julio C. Vázquez. Paternal age as a risk factor for Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics* (1993), 45: 679-682.
16. Harry Fisch, Grace Hyun, Robert Golden, Terry W. Hensle, Carl A. Olsson, Gary L. Liberson. The influence of paternal age on Down syndrome. *The Journal of Urology* (2003), 169: 2275-2278.
17. Schinzel A, Masood R, Rufibach K, Niedrist D, Kundert O, *et al.* An unexpected finding: younger fathers have a higher risk for offspring with chromosomal aneuploidies. *European Journal of Human Genetics* (2015) 23: 466–472.
18. Mantel N, Stark ER. Paternal age in Down syndrome. *Am J Ment Defic* (1966), 71: 1025.
19. Philip K. Cross & Ernest B. Hook. An analysis of paternal age and 47,+21 in 35,000 new prenatal cytogenetic diagnosis data from the New York State Chromosome Registry: no significant effect. *Hum Genet* (1987), 77: 307-313.
20. Regal, R. R., Cross, P. K., Lamson, S. H. and Hook, E. B. A search for evidence for a paternal age effect independent of a maternal age effect in birth certificate reports of Down's syndrome in New York State. *Am J Epidemiol* (1980), 112: 650.
21. Ernest B. Hook & Ronald R. Regal. A search for a paternal-age effect upon cases of 47,+21 in which the extra chromosome is of paternal origin. *American Journal of Human Genetics* (1984), 36: 413-421.
22. Elizabeth De Souza, Eva Alberman, and Joan K. Morris. Down syndrome and paternal age, a new analysis of case-control data collected in the 1960s. *American Journal of Medical Genetics Part A* (2009), 149A: 1205-1208.

23. Sartorelli EM, Mazzucatto LF, de Pina-Neto JM. Effect of paternal age on human sperm chromosomes. *FertilSteril* (2001), 76: 1119.
24. David Erickson. Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order. *Ann. Hum. Genet. Lond* (1978), 41: 289-298.
25. Gargi Podder, Jayshree Benerjee, Madhusnata. Paternal age combined with maternal age influences the incidence of Down syndrome. *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* (2014), 6 (2): 186-188.
26. Hook EB, Cross PK, Lamson SH, Regal RR, Baird PA, Uh SH. Paternal age and Down syndrome in British Columbia. *Am J Hum Genet* (1981), 33: 123.
27. Hook EB. Issues in analysis of data on paternal age and 47, 21: implications for genetic counseling for Down syndrome. *Hum Genet* (1987), 77: 303.
28. Stene J, Stene E, Stengel-Rutkowski S, Murken JD. Paternal age and Down's syndrome: data from prenatal diagnoses (DFG). *Hum Genet* (1981), 59 (2): 119-124.
29. Stene E, Stene J, Stengel-Rutkowski S. A reanalysis of the New York State prenatal diagnosis data on Down's syndrome and paternal age effects. *Hum Genet* (1987), 77: 299.
30. Jyothy A, Kumar KS, Mallikarjuna GN, BabuRao V, Uma Devi B, Sujatha M, et al. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in Down syndrome. *J Hum Genet* (2001), 46: 347.
31. Renee H. Martin, Elizabeth Spriggs, Evelyn Ko and Alfred W. Rademaker. The Relationship between Paternal Age, Sex Ratios, and Aneuploidy Frequencies in Human Sperm, as Assessed by Multicolor FISH. *Am. J. Hum. Genet* (1995), 57: 1395-1399.
32. Siobhan M. Dolan. Impact of parental age on the occurrence of chromosomal abnormalities. *Medscape* (2005), 10 (1): 1-4.
33. Maj A. Hultén, Suketu D. Patel, Magnus Westgren. On the paternal origin of trisomy 21 Down syndrome. *Molecular Cytogenetics* (2010), 3: 4.