

# Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016

## (Birth prevalence of Down syndrome according maternal age in Costa Rica, 1996-2016)

Adriana Benavides-Lara,<sup>1</sup> María de la Paz Barboza-Argüello<sup>2</sup>

### Resumen

**Justificación:** el síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente en Costa Rica y el mundo, así como la principal causa de discapacidad intelectual. La edad materna avanzada es el mayor factor de riesgo conocido para este padecimiento. El objetivo fue conocer la tendencia de síndrome de Down en nacidos vivos, según edad materna en Costa Rica.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional de prevalencias de todos los casos de síndrome de Down nacidos vivos en Costa Rica entre 1996-2016, reportados al Centro Nacional de Registro de Enfermedades Congénitas, programa nacional de vigilancia de los defectos congénitos. Se determinó la tendencia y prevalencia en nacidos vivos según edad materna: < 20, 20-34 y 35 años o más, y según período: 1996-2007 y 2008-2016. Se realizó una regresión de Poisson, tomando como referencias el grupo 20-34 años y 1996-2002, y se compararon estimados mediante chi cuadrado de Wald. Se calculó la razón de prevalencias en madres  $\geq 35$  años y la fracción atribuible poblacional para este estrato. Por último, se comparó la tendencia del síndrome de Down con la tendencia de la tasa de fecundidad específica en madres  $\geq 35$  años en el país, para el período en estudio.

**Resultados:** para 1996-2016, la prevalencia de síndrome de Down en nacidos vivos fue de 1,02 x 1000 (IC95 %: 0,97-1,07). Hubo un aumento significativo de 0,91 (1996-2007) a 1,16 x 1000 (2008-2016), a expensas de la prevalencia en madres  $\geq 35$  años, la cual aumentó de 4,27 a 5,44 x 1000; mientras que la tasa de fecundidad en estas madres cayó significativamente de 20,15 x 1000 (IC95 %: 20,02-20,28) en 1996-2007, a 15,58 x 1000 (IC95 % 15,46-15,70) para o 2008-2016. La edad materna media en SD fue de 32,2 años, contra 25,5 años para la población general ( $p \leq 0,001$ ). La razón de prevalencia ajustada por período, en madres de  $\geq 35$  años, contra madres de 20-34 años fue de 8,05 (IC95 % 7,25-8,95) y la fracción atribuible poblacional del 41,22 %.

**Conclusiones:** la prevalencia al nacimiento de síndrome de Down en Costa Rica aumentó a expensas de la prevalencia en madres  $\geq 35$  años, pese a que la tasa de fecundidad específica en esas mujeres cayó significativamente. La inclusión del Hospital Nacional de Niños como institución de referencia nacional para este síndrome, dentro de la red de vigilancia de los defectos congénitos, pudo ser un factor determinante en el aumento de la prevalencia.

**Descriptor:** síndrome de Down, epidemiología, edad materna, prevalencia.

### Abstract

**Justification:** Down syndrome is the most frequent chromosomopathy in Costa Rica and the world, as well as the main cause of intellectual disability. Advanced maternal age is the main known risk factor for this condition. The objective was to know the trend of Down syndrome in live births according to maternal age in Costa Rica.

**Trabajo realizado en** el Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC), Unidad de Enfermedades Congénitas (UEC), Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA). Tres Ríos, Cartago, Costa Rica.

**Afiliación de los autores:**  
<sup>1,2</sup>Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC), Unidad de Enfermedades Congénitas (UEC), Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA). Tres Ríos, Cartago, Costa Rica.

**Abreviaturas:** Centro de Registro de Enfermedades Congénitas, CREC; edad materna, EM; Síndrome de Down, SD; terminación electiva del embarazo, TEE.

**Conflicto de intereses:** los autores no tienen conflicto de interés que declarar.

✉ abenavides@inciensa.sa.cr

**Methods:** A prevalence study was made of all Down syndrome cases, born alive in Costa Rica from 1996 to 2016 and reported to the Costa Rican Births Defects Register Center, a national program for the monitoring of congenital defects. The trend and prevalence in live births was determined, according to maternal age: <20, 20-34 and 35 years or more, and according to period: 1996-2007 and 2008-2016. A Poisson regression was carried out, taking as references the group 20-34 years and the period 1996-2002 and the results were compared Wald's chi-square. The prevalence ratio in mothers  $\geq 35$  years and the population attributable fraction was calculated for this stratum. Finally, the trend of Down syndrome was compared with the trend of the specific fertility rate in mothers  $\geq 35$  years.

**Results:** For 1996-2016 the prevalence of Down syndrome in live births was 1.02 x 1000 (95% CI: 0.97-1.07). There was a significant increase from 0.91 (1996-2007) to 1.16 x 1000 (2008-2016), at the expense of the prevalence in mothers  $\geq 35$  years, which increased from 4.27 to 5.44 x 1000; while the fertility rate in these mothers fell significantly from 20.15 x 1000 (95% CI: 20.02-20.28) in 1996-2007, to 15.58 x 1000 (95% CI 15.46-15.70) in 2008-2016. Maternal age mean MS in SD was 32.2 years, versus 25.5 years in the general population ( $p \leq 0.001$ ). The prevalence ratio adjusted by period, in mothers of  $\geq 35$  years, against mothers of 20-34 years was of 8.05 (95% CI 7.25-8.95) and the population attributable fraction was 41.22%.

**Conclusions:** The livebirth's prevalence of Down syndrome in Costa Rica increased for the study period, at the expense of prevalence in mothers  $\geq 35$  years, although the specific fertility rate in these women fell significantly. The inclusion of the National Children's Hospital - as a national reference institution for this syndrome - within the surveillance network of congenital defects, could be a determining factor in in prevalence rise.

**Keywords:** Down syndrome, epidemiology, maternal age, prevalence.

*Fecha recibido:* 15 de julio 2019

*Fecha aprobado:* 05 de septiembre 2019

El síndrome de Down (SD) es un trastorno clínico ocasionado por la trisomía del cromosoma 21, la más frecuente de las aneuploidías de los cromosomas autosómicos, además de la forma genética más común de retraso mental.<sup>1</sup> Se estima que al menos el 43 % de los embarazos con diagnóstico confirmado, terminan en pérdidas fetales espontáneas o abortos.<sup>2</sup>

La prevalencia global de SD en nacidos vivos (nv) es aproximadamente 1 en 700,<sup>1</sup> la cual varía entre 1 / 600 a 2 / 1000 nv,<sup>1,3-6</sup> de acuerdo con las características de la población, su distribución según edad materna (EM) y las tasas de fecundidad específicas por EM, la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal y de terminación electiva del embarazo (TEE),<sup>4</sup> así como las características propias de los sistemas de vigilancia.<sup>7</sup>

En Costa Rica, el Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC) analizó la prevalencia al nacimiento de SD, arrojando una de 1,03 por 1000 nacimientos (IC95 % 0,92-1,13) para 1996-2000, la cual se mantuvo desde los inicios del CREC, en 1987.<sup>8</sup> Barboza y cols.<sup>9</sup> reportaron una prevalencia de SD para 1996-2005 de 0,92 x 1000 en nv y de 1,71 x 1000 en óbitos (muerte fetal después de las 20 semanas de gestación). Según los informes epidemiológicos del CREC (2014-2016),<sup>10-12</sup> el SD representa el octavo defecto congénito más frecuente en el país, con una prevalencia que oscila entre 1,16 y 1,49 x 1000 nacimientos.

Entre las causas del SD se incluyen la no disyunción (95 %), la translocación (2-4 %) y el mosaicismo (2-4 %) del cromosoma 21.<sup>13,14</sup> La gran mayoría de los casos no es heredada y resulta de errores en la división celular durante el desarrollo del óvulo, espermatozoide o del embrión; la no disyunción en la meiosis materna representa alrededor del 88 % de los casos,<sup>15,16</sup> mientras que menos del 10 % de las concepciones con trisomía 21 (T21) es de origen paterno.<sup>15</sup> La EM avanzada ( $\geq 35$  años) al momento de la concepción, es por mucho el factor de riesgo más significativo asociado a la ocurrencia de SD, lo cual se ha comprobado en diversas poblaciones de diferentes etnias y estatus socioeconómico.<sup>6,13-17</sup>

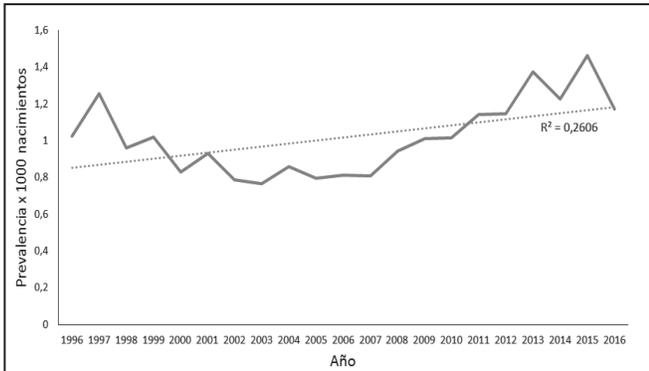
En Costa Rica, un país donde los defectos congénitos no se establecen entre las causales de la TEE, y las técnicas de diagnóstico prenatal son de acceso muy limitado, no existe un estudio actualizado que determine la prevalencia del SD. Se pretende analizar la tendencia en la prevalencia al nacimiento del SD en nuestro país en relación con la EM, en 1996-2016.

---

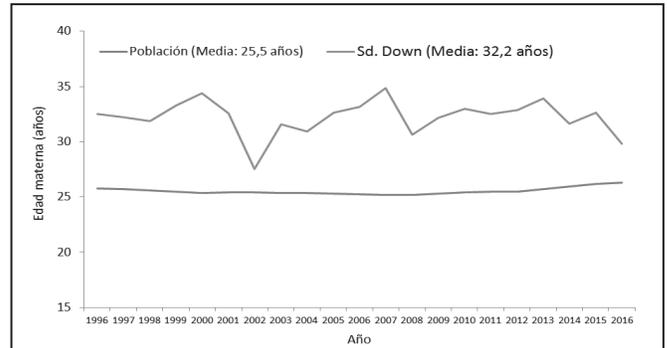
## Métodos

---

Se realizó un estudio observacional de prevalencias. Se analizaron los casos de SD nacidos entre 1996 y 2016, reportados al CREC, sistema nacional de vigilancia de defectos



**Figura 1. Tendencia de la prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según año. Costa Rica, 1996-2016**



**Figura 2. Medias de edad materna al nacimiento de casos de síndrome de Down y población general, según año. Costa Rica, 1996-2016**

congénitos, con cobertura poblacional de más del 95 % de los nacimientos del país. Los denominadores para calcular las prevalencias (nacidos vivos totales del país 1996-2016) se obtuvieron de la base de datos en línea del Instituto nacional de Estadística y Censos.<sup>a</sup>

Se determinó la tendencia del SD para 1996-2016 y su prevalencia al nacimiento según sexo. Se utilizaron dos subperíodos, 1996-2007 y 2008-2016, ya que en 2008 se aumentó la edad de reporte hasta el primer año de vida (antes se reportaba únicamente al momento del nacimiento), y se incluyó en el registro al Hospital Nacional de Niños (centro nacional de referencia para todos los casos de SD), lo cual aumentó la sensibilidad del registro.

Se realizó una regresión Poisson Log lineal (módulo: modelos lineales generalizados, *software*: SPSS. Statistics versión 23), la cual se representa de la siguiente manera:

$$\log(\text{prevalencia}) = \beta_0 + \beta_1(\text{periodo}) + \beta_2(\text{grupo edad madre})$$

A partir de esta regresión se obtuvieron las medias marginales para las prevalencias de SD, así como los riesgos relativos (RR) correspondientes a los dos subperíodos (1996-2007 y 2008-2016), y agrupaciones según EM (menores de 20 años, 20-34

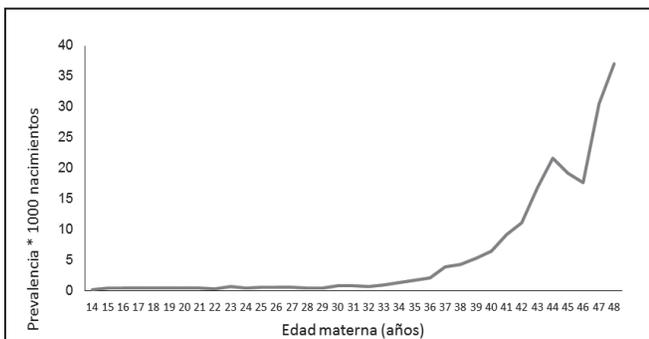
años y 35 años o más), con sus respectivos intervalos de confianza (IC95 %). Los estimados se compararon mediante pruebas de chi cuadrado de Wald, tomando como base el primer subperíodo y la EM de 20-34 años. Se determinó una significancia de 0,05.

Se calculó la distribución proporcional según EM de los nacimientos con SD, y la tasa de fecundidad específica para madres de 35 a 49 años. Se calculó el promedio de EM de los nacimientos totales y los nacimientos con SD. Por último, se evaluó el impacto de la EM en la prevalencia de SD, mediante la fracción etiológica y fracción atribuible poblacional.

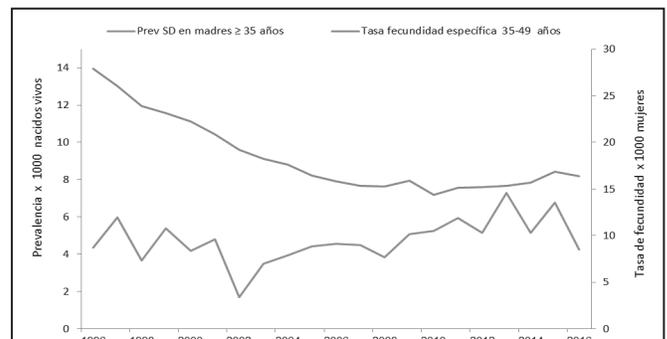
Este análisis corresponde a datos agregados no identificables de vigilancia epidemiológica de acuerdo con el Protocolo de Vigilancia de Defectos Congénitos de Costa Rica.

## Resultados

Entre 1996 y 2016 se registraron en el CREC 1589 casos de SD, en 1 551 676 nv, para una prevalencia de 1,02 x 1000 nv (IC95 %: 0,97-1,07). La prevalencia según sexo no arrojó diferencias significativas, siendo de 1,01x 10000 nv (IC95 % 0,93-1,07) en niños, y 10,11 x 1000 nv (IC95 %: 0,94-1,08)



**Figura 3. Riesgo al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en años. Costa Rica, 1996-2016**



**Figura 4. Tendencia de la prevalencia de síndrome de Down en madres  $\geq 35$  años, y la tasa de fecundidad específica en madres de 35 a 49 años. Costa Rica, 1996-2016**

<sup>a</sup><http://www.inec.go.cr/poblacion/nacimientos>

Cuadro 1. Prevalencia y distribución porcentual de síndrome de Down, según edad materna y período. Costa Rica, 1996-2016								
Edad materna	1996-2007				2008-2016			
	N	Nacimientos	%	Prevalencia x 1000 (IC 95%)	N	Nacimientos	%	Prevalencia x 1000 (IC95%)
19 o menor	73	180 507	9	0,40 (0,31-0,50)	61	119 132	8	0,51 (0,38-0,64)
20 a 34	333	621 569	41	0,54 (0,48-0,59)	311	465 894	40	0,67 (0,59-0,74)
35 o mayor	398	93209	49	4,27 (3,85-4,69)	352	64753	46	5,44 (4,87-6,00)
Desconocida	13	4331	2	3,00 (1,37-4,63)	48	2281	6	21,04 (15,15-26,93)
Total	817	899 616	100	0,91 (0,85-0,97)	772	652 060	100	1,18 (1,10-1,27)

en niñas, para una razón de prevalencias masculino / femenino de 0,99.

Se demostró un aumento significativo de SD al nacimiento, de 0,91 x 1000 nv (IC95 % 0,85-0,97) durante 1996-2007, a 1,16 x 1000 nv (IC95 %: 1,08-1,25), en 2008-2016.

La Figura 1 muestra la tendencia de las prevalencias en todo el período analizado. El aumento en la prevalencia se produce, principalmente, a expensas de hijos de madres de  $\geq 35$  años. El Cuadro 1 evidencia un aumento en todos los grupos de EM, siendo significativo solo en ese grupo de madres, el cual aportó el 47,2% de los casos, sin que se presentaran cambios significativos en su aporte porcentual en los diferentes subperíodos.

La EM media en la población general fue de 25,5 años (DS: 0,3; IC95 %: 25,36-25,64), mientras que en las madres de niños con SD fue de 32,2 años (DS: 1,6; IC95 %: 31,47-32,92) (Figura 2).

Las razones de prevalencia crudas y ajustadas según EM y período de estudio se presentan en el Cuadro 2. La razón

de prevalencia para madres mayores de 35 fue de 8,05 con respecto a las madres de 20 a 24 años.

En la Figura 3 se observa como a partir de los 33 años de EM, la prevalencia de SD inicia un aumento exponencial hasta los 49 años.

Al analizar la tendencia de la prevalencia en madres  $\geq 35$  años y compararla con la tasa de fecundidad en este mismo grupo de EM (Figura 4), se observa que a pesar de que la tasa de fecundidad ha disminuido con el tiempo, la prevalencia de SD en este grupo de EM presenta un ligero aumento en los últimos años. La tasa de fecundidad en madres entre 35 a 49 años según subperíodo, mostró una disminución muy significativa ( $p \leq 0,001$ ), de 20,15 x 1000 (IC95 %: 20,02-20,28) en 1996-2007, a 15,58 x 1000 (IC95 % 15,46-15,70) para 2008-2016<sup>b</sup>.

Por último, tomando en cuenta una prevalencia de SD en madres  $\geq 35$  años de 4,75 x 1000 nv, contra una prevalencia de 0,60 x 1000 nv en madres menores de 35 años, se calculó una fracción atribuible en expuestos del 87,32 % (porcentaje de casos de SD que se deben a la EM en  $\geq 35$  años). La fracción atribuible poblacional fue del 41,22 % (porcentaje de casos de SD que se pudieron evitar de no haber madres  $\geq 35$  años).

Cuadro 2. Prevalencia y razones de prevalencia de síndrome de Down, por grupo de edad materna y periodo analizado. Costa Rica, 1996-2016					
Característica	Casos*	Nacimientos*	Prevalencia (IC 95 %)	Razón de prevalencia cruda (IC 95 %)	Razón de prevalencia ajustada (IC 95 %)
Edad materna					
Menor de 20 años	134	299 639	0,45 (0,37-0,52)	0,76 (0,63-0,91)	0,76 (0,63-0,92)
20 a 34 años	644	1 087 463	0,59 (0,55-0,64)	Referencia	Referencia
35 años y más	750	157 962	4,75 (4,41-5,09)	8,02 (7,22-8,90)	8,05 (7,25-8,95)
Período					
1996-2007	804	895 285	0,90 (0,84-0,96)	Referencia	Referencia
2008-2016	724	649 779	1,11 (1,03-1,20)	1,24 (1,12-1,37)	1,26 (1,14-1,39)
*No se incluyen 61 casos de Down y 6612 nacimientos en los que no se reportó la edad de la madre.					

<sup>b</sup>datos del Centro Centroamericano de Población (www.ccp.ucr.ac.cr) y al INEC (www.inec.go.cr).

## Discusión

La prevalencia encontrada en el análisis fue de 1,02 x 1000 nv (IC95 %: 0,97-1,07), y está dentro de la reportada por las principales redes de vigilancia de defectos congénitos.<sup>3-7</sup> Se demostró una tendencia al aumento del 26 %, la cual es significativa ( $p \leq 0,05$ ) si se comparan los períodos antes y después de la incorporación del Hospital Nacional de Niños (centro nacional de referencia de SD) al CREC, en 2008. Se demostró un aumento significativo en la prevalencia específica solamente en madres mayores de  $\geq 35$  años, lo cual impacta la tasa global. Hubo una leve disminución en el aporte porcentual de madres  $\geq 35$  años, sin embargo, tomando en cuenta que hubo un aumento en el porcentaje de madres con edad desconocida, no se puede afirmar que esa disminución porcentual sea real (Cuadro 1). Todo lo anterior sugiere que en Costa Rica, el aumento en la prevalencia de SD al nacimiento, obedece posiblemente más que todo a un aumento en la captación de los casos (al incorporar al Hospital Nacional de Niños).

Varios son los reportes que a nivel mundial han demostrado un aumento de la prevalencia total (incluidos TEE, óbitos y nacidos vivos) de SD que concuerda con un aumento porcentual de embarazos en madres de  $\geq 35$  años; este aumento puede verse o no reflejado en la prevalencia de SD en nv, de acuerdo con el acceso al diagnóstico prenatal y la TEE en cada país.<sup>3-5,7</sup> Sin embargo, nuestro estudio evidenció una disminución significativa en la tasa de fecundidad de madres mayores de 35 años.

En los Estados Unidos de Norteamérica, la prevalencia en nacidos vivos venía mostrando un aumento en dos estudios nacionales de período subsecuentes, 1979-2003<sup>18</sup> y 2004-2006.<sup>7</sup> Para el año 2010 este país reportó una disminución en la prevalencia de SD al nacimiento (1,12 x 1000 nv); el autor concluye que esta es del 39 % menor a la esperada si no existiera la TEE.<sup>19</sup>

La European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT) registró para 2012-2016, una prevalencia de SD en nacidos vivos de 0,98 por 1000 nv,<sup>20</sup> muy similar a la reportada por el estudio en Costa Rica. En Europa, la prevalencia observada al nacimiento es significativamente menor a la esperada, debido a la implementación del tamizaje prenatal de SD y la subsecuente TEE.<sup>20,21</sup> De igual manera, un análisis de tendencias en 1993-2004, de SD en 20 registros poblacionales de la Internacional Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research,<sup>4</sup> mostró cómo, pese a un aumento en la prevalencia de embarazos con SD (de 1,31 a 1,82 x 1000 embarazos), la prevalencia al nacimiento permaneció estable en 0,83 x 1000 nv. Este estudio demostró además un aumento proporcional de madres  $\geq 35$  años de 10,8 al 18,8 %, así como de la TEE por SD, pasando de 4,8 a 9,9 x 10000 embarazos.

Este escenario donde la prevalencia al nacimiento ha disminuido como consecuencia de avances en el diagnóstico prenatal y aumento de las TEE, se observa en varios países en la última década: España,<sup>22,23</sup> Singapur,<sup>24</sup> Tailandia,<sup>25</sup> y Taiwan.<sup>26</sup> En este último país, la prevalencia de SD al nacimiento pasó

de 0,22 x 1000 nv en 2001 a 0,078 x 1000 nv en 2010, y el porcentaje de SD nacidos vivos bajó al 20,64 % después de 2008, cuando el tamizaje del segundo trimestre fue universalmente implementado.<sup>27</sup>

Estudios demuestran que países en vías de desarrollo presentan mayor impacto en la prevalencia al nacimiento, cuando hay limitado acceso al diagnóstico prenatal y la subsecuente TEE, más un incremento porcentual en madres mayores de 35 años o más. Un estudio publicado por Nazer y cols.<sup>5</sup> con datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), muestra como la tendencia de la prevalencia de SD en Suramérica ha sido hacia el aumento. El ECLAMC reportó para 2005-2008, una prevalencia de 1,88 por 1000 nv para 9 países sudamericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Ecuador, Paraguay, Uruguay y Venezuela) con un rango de 1,32 por 1000 en Uruguay, similar a la arrojada por nuestro estudio; hasta 2,47 x 1 000 en Chile.<sup>28</sup> Por otro lado, Cuba<sup>29</sup> presenta una tendencia decreciente y significativa en la prevalencia de embarazos con SD, estimada en 0,98 x 1000 nacimientos, la cual no se ve reflejada en la prevalencia de nv (0,78 x 1000 ), debido a una leve disminución en la tasa de fecundidad en general, pero principalmente a la existencia del Programa Nacional de Diagnóstico Prenatal Citogenético, que incluye la posterior TEE en casos confirmados.

En nuestro estudio, el 47,2% de los casos proviene de madres de  $\geq 35$  años (mientras que estas representan el 10% del total de nacimientos), y un riesgo relativo de 8 en madres mayores  $\geq 35$  años, comparado con las madres de 20-34 años. Estos datos concuerdan con un estudio del EUROCAT,<sup>3</sup> para 1990-2009, que demostró un aumento porcentual en SD de madres mayores de 35 años, así como en la media de edad de las madres, con un razón de prevalencia de 5,5 (IC95 % 5,2-5,8) para SD en madres entre 35-39 años contra las madres de 25-29, el cual aumentó a 17,3 (IC95 % 16,3-18,4) en madres mayores de 40 años.

En el presente análisis de Costa Rica, la Figura 3 demuestra como el riesgo de ocurrencia de SD aumenta conforme lo hace la EM. Así también lo demuestran Morris y cols.,<sup>30</sup> quienes compararon varios modelos publicados de riesgo de SD por edad materna específica, y concluyen que todos los modelos predicen un riesgo que se eleva exponencialmente a partir de los 35 años de EM, sin embargo, es probable que el riesgo no continúe aumentando de manera exponencial en mujeres más allá de los 45 años, donde los resultados no son concordantes, dados los pocos casos de mujeres con embarazos esas edades.

La principal debilidad de nuestro estudio es que, al ser datos derivados de la vigilancia epidemiológica, no se cuenta con información específica de los cariotipos, la cual no es parte del protocolo de vigilancia del país.

La prevalencia al nacimiento de síndrome de Down en Costa Rica aumentó a expensas de la prevalencia en madres  $\geq 35$  años, pese a que la tasa de fecundidad específica en esas mujeres cayó significativamente. La inclusión del Hospital Nacional de Niños como institución de referencia nacional para este síndrome,

dentro de la red de vigilancia de los defectos congénitos, pudo ser un factor determinante en el aumento de la prevalencia.

Dada la evidencia, se debe promover que la mujer que desee quedar embarazada, lo haga en edades fértiles que no representen mayor riesgo para SD.

## Referencias

1. Levy PA, Marion R. Trisomies. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):104–106.
2. Morris JK, Wald NJ, Watt HC. Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.* 1999;19(2):142–145.
3. Loane M, Morris JK, Addor M-C, Arriola L, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(1):27–33.
4. Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(6):474–479.
5. Nazer H J, Cifuentes O L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev Chil Pediatría.* 2011;82(2):105–112.
6. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(3):221–227. [Consulta: 11 de octubre de 2018]. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mrdd.20157>
7. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(12):1008–1016.
8. INCIENSA. Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC). Prevalencia de enfermedades congénitas por provincias y cantones, Costa Rica 1987-2000. 1ª Ed. Tres Ríos, Costa Rica: INCIENSA; 2002: 23-28.
9. Barboza-Argüello M de la P, Umaña-Solís LM. Análisis de diez años de registro de malformaciones congénitas en Costa Rica. *Acta Médica Costarric.* 2008;50(4).
10. Benavides A, Barboza-Argüello M. Informe de vigilancia de defectos congénitos Costa Rica, 2014. Unidad de Vigilancia Especializada de Defectos Congénitos, INCIENSA. [Consulta: 13 de enero de 2019]. Disponible en: [http://www.inciensa.sa.cr/vigilancia\\_epidemiologica/informes\\_vigilancia/2014/Malformaciones%20Congenitas/Informe%20Epidemiologico%20Anual%20de%20Defectos%20Congenitos.%20Costa%20Rica%202014.pdf](http://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2014/Malformaciones%20Congenitas/Informe%20Epidemiologico%20Anual%20de%20Defectos%20Congenitos.%20Costa%20Rica%202014.pdf)
11. Benavides A, Barboza-Argüello M. Centro de Registro de Enfermedades Congénitas. Informe de vigilancia de defectos congénitos Costa Rica, 2015. Unidad de Vigilancia Especializada de Defectos Congénitos, INCIENSA. [Consulta: 13 de enero de 2019]. Disponible en: [http://www.inciensa.sa.cr/vigilancia\\_epidemiologica/informes\\_vigilancia/2015/Malformaciones%20Congenitas/Informe%20epidemiologico%20anual%20de%20Defectos%20Congenitos%202015.pdf](http://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2015/Malformaciones%20Congenitas/Informe%20epidemiologico%20anual%20de%20Defectos%20Congenitos%202015.pdf)
12. Benavides A, Barboza-Argüello M. Centro de Registro de Enfermedades Congénitas de la P. Informe de vigilancia de defectos congénitos Costa Rica, 2016. Unidad de Vigilancia Especializada de Defectos Congénitos, INCIENSA. [Consulta: 13 de enero de 2019]. Disponible en: [http://www.inciensa.sa.cr/vigilancia\\_epidemiologica/informes\\_vigilancia/2016/Malformaciones%20Congenitas/Informe%20epidemiologico%20anual%20de%20defectocs%20congenitos.%20%20Costa%20Rica%202016.pdf](http://www.inciensa.sa.cr/vigilancia_epidemiologica/informes_vigilancia/2016/Malformaciones%20Congenitas/Informe%20epidemiologico%20anual%20de%20defectocs%20congenitos.%20%20Costa%20Rica%202016.pdf)
13. Arumugam A, Raja K, Venugopalan M, Chandrasekaran B, et al. Down syndrome-A narrative review with a focus on anatomical features: Down Syndrome. *Clin Anat.* 2016;29(5):568–577.
14. Kaminker P, Armando R. Síndrome de Down: Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch Argent Pediatría.* 2008;106(3):249–259.
15. Coppède F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016;90(12):2917–2929.
16. Sherman SL, Freeman SB, Allen EG, Lamb NE. Risk factors for nondisjunction of trisomy 21. *Cytogenet Genome Res.* 2005;111(3–4):273–280.
17. Vraneković J, Božović IB, Grubić Z, Wagner J, et al. Down syndrome: parental origin, recombination, and maternal age. *Genet Test Mol Biomark.* 2012;16(1):70–73.
18. Shin M, Besser LM, Kucik JE, Lu C, et al. Prevalence of Down Syndrome Among Children and Adolescents in 10 Regions of the United States. *Pediatrics.* 2009;124(6):1565–1571.
19. de Graaf G, Buckley F, Dever J, Skotko BG. Estimation of live birth and population prevalence of Down syndrome in nine U.S. states. *Am J Med Genet A.* 2018;173(10):2710–2719.
20. EUROCAT. [Consultado el 28 de enero de 2019]. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>
21. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938–2010. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(9):943–947.
22. Robles MA. Incidencia y prevalencia del síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down.* 2007; 93(24):68-70.
23. Martínez-Frías ML. Situación del síndrome de Down en nuestro país. Aclaración conceptual sobre su frecuencia y visibilidad. [www.madridmasd.org](http://www.madridmasd.org). 2010. [Consulta: 21 de marzo de 2019]. Disponible en : <http://www.madridmasd.org/informacionIdi/analisis/analisis/analisis.asp?id=42679>
24. Lai FM, Woo BH, Tan KH, Huang J, et al. Birth prevalence of Down syndrome in Singapore from 1993 to 1998. *Singapore Med J.* 2002;43(2):070–076.
25. Jaruratanasirikul S, Kor-anantakul O, Chowvichian M, Limpitikul W, et al. A population-based study of prevalence of Down syndrome in Southern Thailand. *World J Pediatr.* 2017;13(1):63–69.
26. Jou H-J, Kuo Y-S, Hsu J-J, Shyu M-K, et al. The evolving national birth prevalence of Down syndrome in Taiwan. A study on the impact of second-trimester maternal serum screening. *Prenat Diagn.* 2005;25(8):665–670.
27. Lin S-Y, Hsieh C-J, Chen Y-L, Steven Shaw S-W, et al. The impact of Down syndrome screening on taiwanese Down syndrome births: a nationwide retrospective study and a screening result from a single medical centre. *PLoS ONE.* 2013;8(9). [Consulta: 13 de marzo de 2019]. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798710/> PMID: PMC3798710
28. Nazer J y Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latinoamérica: una visión epidemiológica del ECLAMC del período 1995-2008. *Rev Med Chile.* 2011; 139:72-78.
29. Ferrero ME, Alonso F, Cendán I, Roca J, et al. Tendencias del síndrome de Down en Cuba, su relación con edad materna y tasa de fecundidad. *Rev Cubana Pediatr.* 1998;70(3):141-147.
30. Morris JK, Wald NJ, Mutton DE, Alberman E. Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. *Prenat Diagn.* 2003;23(3):252–258.