

## LA TRISOMÍA 21: ESTUDIO RETROSPECTIVO DE 658 CASOS

Francisco Cruz Marín\*, Juan S. Camacho V. \*\*, Julio C. Rivera Madriz\*,  
Mario Saborío Ruíz\*

Key Word Index: Down syndrome, Trisomy 21.

### Resumen

Se analizan en forma retrospectiva 658 casos de niños portadores de una trisomía 21, recopilados durante 12 años, en el Hospital Nacional de Niños, Dr. Carlos Sáenz Herrera.

Se encontró en este análisis que cada año egresan en promedio 61 casos nuevos de pacientes portadores de esta alteración cromosómica, y que dicho número ha sufrido, en los últimos años, una tendencia creciente.

Los casos proceden de todo el país, pero existe un predominio de pacientes procedentes de la provincia de San José, especialmente del cantón de Alajuelita y Acosta, con menor prevalencia en Limón centro.

La edad de ingreso al hospital en un 74,4 por ciento de los casos fue durante el primer año y el promedio de estancia fue de 21 días. Las causas más frecuentes que motivaron el internamiento fueron las infecciones broncopulmonares.

Las malformaciones más frecuentemente asociadas a la trisomía 21, son las cardiopatías congénitas, presentes en el 32,5 por ciento de los casos, y las malformaciones digestivas se encontraron en un 3,8 por ciento. La letalidad del grupo fue de un 13,4 por ciento en el primer año.

Dentro de este grupo, se estudió a 234 familias, en las cuales se determinó la edad de los padres, así como su riesgo de procrear un hijo con este problema según la edad.

Se encontró que el grupo de madres de más de 35 años representa el 38,8 por ciento, cifra muy alta para nuestra población.

Por medio de las fechas de nacimiento, de los niños nacidos en el año 1975, 1981 y 1982, se estudió la distribución de nacimientos mensuales, lo cual se comparó a la cifra total de nacimientos en Costa Rica en dichos años. Mientras que los niños normales nacen en forma constante cada mes, los niños trisómicos guardan cierta periodicidad, que es constante en los tres años. Es el mes de junio cuando nace un alto número de pacientes. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1985; 6(2):51— 72].

### Introducción

El control actual de las enfermedades infecto-contagiosas y el descenso de estas como causa de morbi- mortalidad infantil, han permitido a las anomalías congénitas tomar

---

\* Servicio de Genética, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

\*\* Departamento Documentos Médicos, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", San José, Costa Rica.

Trabajo presentado en el Primer Congreso Centroamericano y del Caribe para el estudio científico del retardo mental "Sociedad y Retardo Mental". Agosto 1983. San José.

una posición relevante en la patología humana. El estudio de dichas anomalías ha sido posible gracias al avance de la citogenética en los últimos 20 años, que ha permitido conocer un poco más sobre el origen de las alteraciones cromosómicas, su patogenia, así como sus alteraciones bioquímicas; sin embargo, en este campo quedan aún una gran cantidad de incógnitas, por lo cual es un tema amplio de estudio.

El objetivo fundamental de este trabajo, ha sido determinar las condiciones en las que se encuentra esta patología en Costa Rica, así como poder conocer la incidencia en este país.

La incidencia mundial de la trisomía 21 es conocida; se acepta un 1,45 por mil nacidos vivos (20). Pero cuando se revisa este tema en la literatura, se encuentran cifras variables, como lo han demostrado Roshdi Ismail (25) y Adams (1). Estos autores recopilan una serie de estudios efectuados anteriormente a los propios, que se resumen en el Cuadro 1. Se ven incidencias variables para esta anomalía, aún en un mismo país. Por ejemplo, los estudios de Adams (1) y Barsel Bowers (4) en los Estados Unidos que informan sobre cifras muy diferentes de incidencia de la trisomía 21.

En Costa Rica, se desconoce absolutamente todo lo referente a este tipo de patología cromosómica, de allí que publiquemos estos primeros resultados, con el afán de poder contribuir a la lucha médica contra el retardo mental.

**CUADRO 1**  
**INCIDENCIA DE LA TRISOMIA 21 EN EL MUNDO**

AUTOR	LUGAR	AÑO	INCIDENCIA %N.V.	FRECUEN- CIA
Collman*	Australia	1962	1,45	1:689
Shull-Neel*	Hiroshima	1962	1,27	1:787
Wagner*	Honolulu	1962	2,09	1:478
Jaworska*	Polonia	1962	1,74	1:574
Hall*	Suecia	1964	1,50	1:666
Griffths*	Columbia	1975	1,02	1:980
Roshdi (25)	Egipto	1976	0,84	1:1190
Adams (1)	Atlanta	1976	0,99	1:1010
Salamanca (27)	México	1979	2,35	1:424
Barsel-Bowers (4)	Rhode Island	1980	1,30	1:769
Givovich L.(18)	Chile	1982	1,23	1:813

\* Tomado de ADAMS (1).

## **Materiales y Métodos**

El estudio consistió en un análisis retrospectivo de 658 casos diagnosticados clínicamente como portadores de una trisomía 21 y comprobado, por cariotipo, únicamente en un bajo porcentaje de los pacientes.

El total de la muestra fue obtenida por revisión de los libros de morbilidad general, que incluye los egresos anuales del Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

El período analizado comprende un lapso de 12 años, que se extiende de enero de 1971 a diciembre de 1982.

Para lograr individualizar cada caso, se ordenaron según el número de expediente hospitalario, en forma creciente, eliminándose la posibilidad de incluir a un mismo paciente varias veces; así se obtuvieron 658 casos, de los cuales se encontró información completa en 601 casos (91,3%).

Las variables obtenidas de los libros de morbilidad general fueron: sexo, edad de ingreso, procedencia, diagnóstico principal y asociados, días de estancia y condición de salida.

El otro grupo de variables fue obtenido por revisión de 234 expedientes clínicos, de los cuales se extrajeron los siguientes datos: edad de los padres, antecedentes familiares, antecedentes gineco-obstétricos maternos, antecedentes prenatales, número del parto, estudio cariotípico, fecha de nacimiento, duración del embarazo y condición socio-económica.

Los casos fueron distribuidos según el sexo, edad de ingreso, según diagnóstico asociado, ya sea médico o por malformaciones cardíacas o digestivas. Otras malformaciones fueron eliminadas.

Un cálculo de correlación "r" fue efectuado para determinar la tendencia actual de esta anomalía cada año.

La fecha de nacimiento fue conocida en 329 casos, los cuales se distribuyen según el día, mes y año de nacimiento; posterior a esta distribución general se procedió a estudiar en detalle los años 1975, 1981 y 1982, de los cuales se conoce la totalidad de casos que egresaron del hospital.

Cada grupo fue comparado con un grupo de pacientes sanos, los cuales ingresaron al hospital por otras causas y que se obtuvieron al azar entre los miles de expedientes. Se calculó tanto para los niños trisómicos como para los sanos, un promedio, así como las dos desviaciones estándar.

Al mismo tiempo, se tomó de la Dirección de Estadísticas y Censos, la tasa mensual de nacimientos para cada uno de estos años (13,14,15) y se calculó las dos desviaciones estándar, comparándose el comportamiento de la trisomía 21 con el grupo normal y la tasa mensual de niños que nacieron en Costa Rica durante los años 1975-1981 y 1982.

Una vez determinada la comparación, se procedió a calcular el número de casos de cada mes en forma porcentual, y fueron comparados entre sí, para determinar si existe un predominio de esta patología en una época determinada del año.

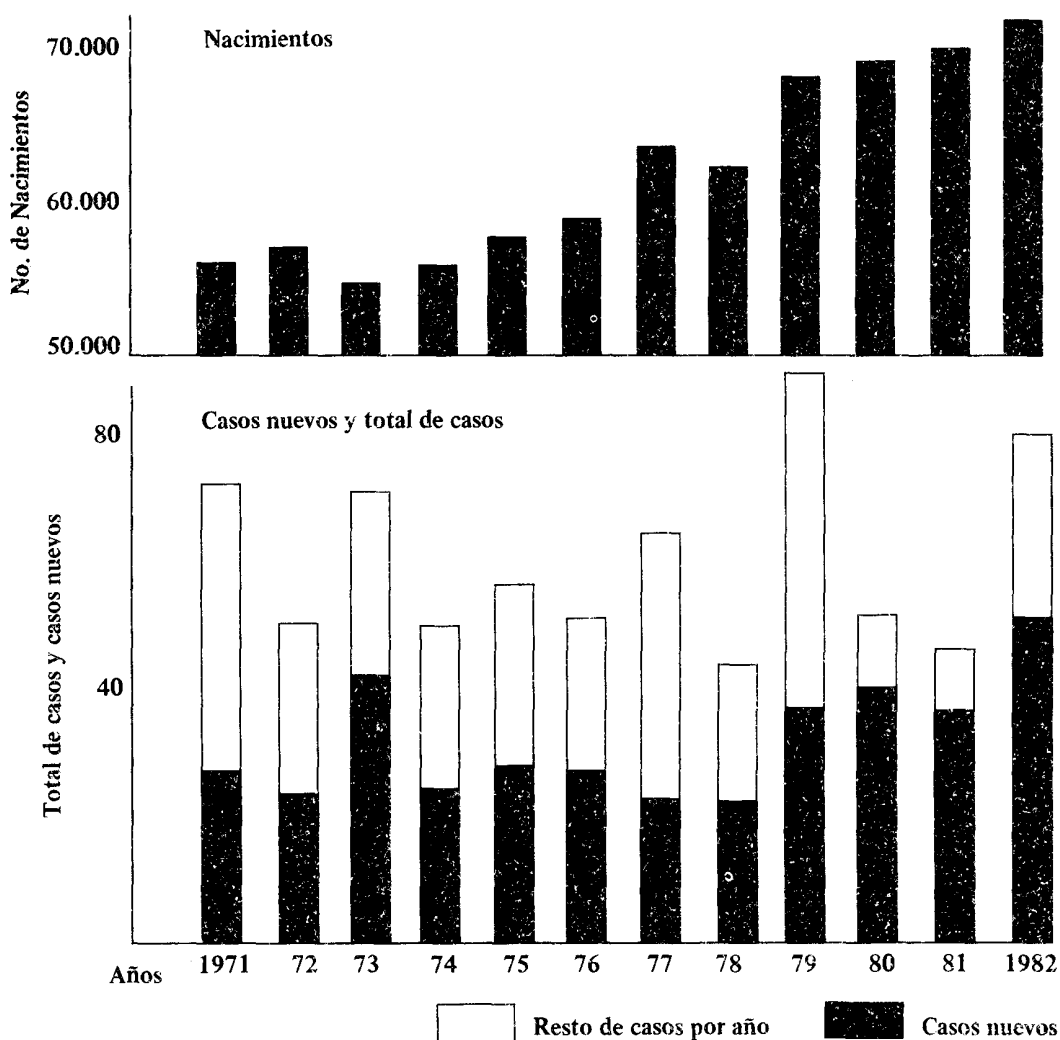
La determinación del riesgo materno de procrear un hijo con trisomía 21 se efectuó tomando como base un promedio porcentual de las mujeres que se reproducen en el país, según los grupos etanos, reportados en los anuarios de la Caja Costarricense de Seguro Social para 1976-1980 (8,9,10,11,12). El número de madres del año 1982 fue confrontado con los 52 casos conocidos en dicho año, lo cual permitió definir el riesgo materno según la edad, que puesto en un gráfico, permite obtener una curva ya conocida, y publicada en la literatura (29), pero no calculada para nuestro país.

## **Resultados**

Un total de 658 pacientes han sido diagnosticados clínicamente como portadores de una trisomía 21. Dicho diagnóstico es confiable en la mayoría de los casos, por la facilidad con la cual el pediatra reconoce este síndrome.

**GRAFICO 1**

**Gráfico Comparativo de los Casos nuevos y Totales de Trisomía 21 con la Tasa de Nacimiento Anuales. (Hospital Nacional de Niños 1971–1982)**



**Análisis del Número de Ingresos por Trisomía 21**

Se encontró un total de 746 ingresos, con una distribución anual detallada en el Gráfico 1. En promedio, se dan 61,3 ingresos por año, de niños con trisomía 21.

De este total de ingresos se extrajo los casos nuevos por año, que en promedio son 33 nuevos casos; este grupo de pacientes fueron correlacionados con la tasa anual de nacimientos de cada año estudiado, con el fin de obtener una incidencia por mil nacidos vivos. Se obtuvo cifras que van desde 0,36 hasta 0,86, con un promedio de 0,52. Esta incidencia en Costa Rica es muy baja y no es real comparada con la que aceptan autores, como De Grouchy y colaboradores (20).

Se procedió a calcular la frecuencia durante estos años en el Hospital Nacional de Niños, encontrándose que según el número de ingresos, en promedio, 1 de cada 269 niños es un paciente trisómico; basado en los casos nuevos de cada año, se efectuó un cálculo de correlación, obteniéndose un valor para  $r$  de 0,83. Esto indica que el número de pacientes que ingresan cada año va en aumento creciente.

### **Distribución por Sexo**

El sexo es conocido en 584 pacientes (88,7%); de ellos corresponden al sexo masculino 310 pacientes (47,1%) y al sexo femenino 274 pacientes (41,6%); es desconocido en 74 pacientes (11,3%).

Las cifras encontradas fueron comparadas con los porcentajes de la población general, no hallándose diferencias significativas, ( $p > 0,05$ ). No puede afirmarse que exista un predominio de esta patología en el sexo masculino, como lo postulan autores como Zellweger (30).

### **Distribución y Prevalencia de la Trisomía 21 en Costa Rica**

La procedencia de los pacientes es conocida en 584 casos, o sea el 88,7 por ciento del total de casos estudiados, 3 casos proceden del exterior (0,3%) y en los 71 casos restantes la procedencia se desconoce.

La distribución por provincias demostró que 294 pacientes proceden de San José (50,1%), 92 pacientes de Alajuela (15,7%), 55 pacientes de Heredia (9,4%), 52 pacientes proceden de Puntarenas (8,9%), 38 pacientes de Cartago (6,5%), 34 pacientes de Guanacaste (5,8%), y 19 pacientes de Limón (3,2%).

Cuando estos mismos casos se distribuyen entre los 79 cantones existentes en el país, sin tomar en cuenta a los nuevos cantones de Hojancha y Garabito, y si se efectúa una correlación con la población inscrita hasta enero de 1983, se encuentra que se da una concentración mayor en ciertas regiones geográficamente bien definidas, tanto de la Meseta Central como fuera de ella.

Esta investigación permite pensar que hay implicado en la causa de trisomía 21, un factor geográfico, cuya importancia no conocemos en este momento.

Esta correlación permitió calcular la prevalencia por 10.000 habitantes, encontrándose que la cifra más alta pertenece al cantón de Alajuelita, que alcanza a 6,5/10.000 habitantes. Es decir, la frecuencia regional es de 1/1.404 habitantes, y durante el año 1982 nacieron en el cantón 1106 niños vivos, de los cuales dos son portadores de una trisomía 21, con una frecuencia de 1/553 nacidos vivos.

El cantón de Acosta ocupa un segundo lugar con una prevalencia de 5/10.000 habitantes y fueron inscritos en ese cantón durante 1982, 439 nacidos vivos y uno de ellos es portador de una trisomía 21.

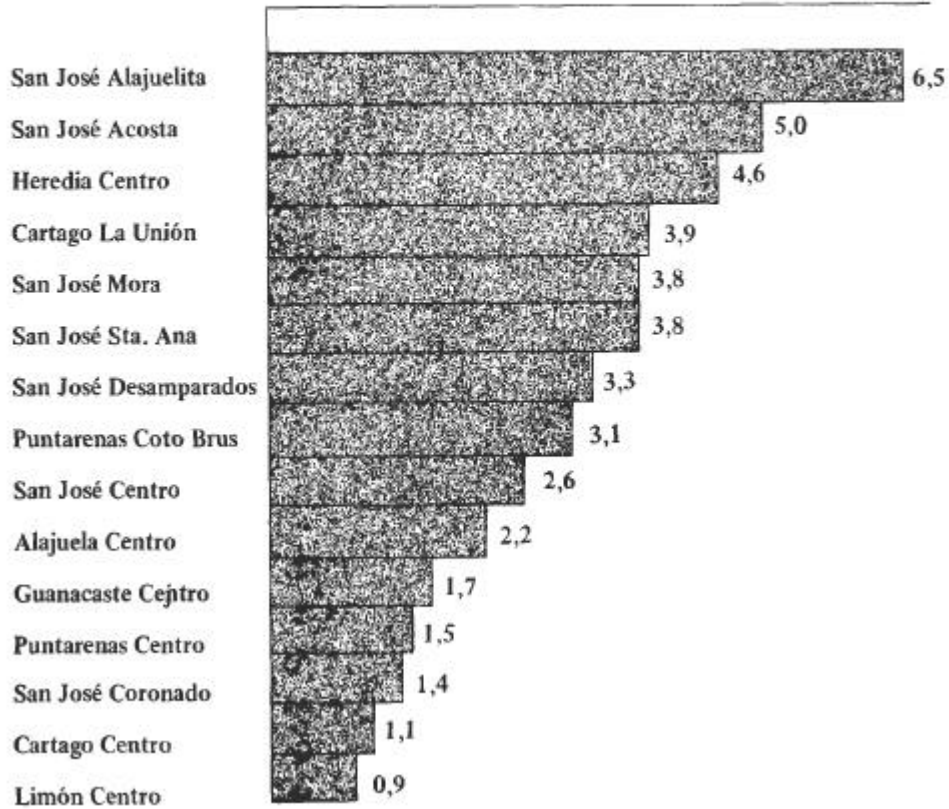
El Gráfico 2 muestra la prevalencia en diferentes cantones del país, de mayor a menor. Los cantones restantes no incluidos en el gráfico ocupan posiciones intermedias, todas bajo el quinto lugar que corresponde al cantón de Mora. En el cantón de Limón se observó la menor prevalencia.

Es necesario mencionar, en forma especial, una serie de cantones, en los cuales existe un predominio de esta patología, tal es el caso de La Unión, en la provincia de Cartago, en el cual se da una prevalencia alta en relación al resto de los cantones de la provincia,

GRAFICO 2

Prevalencia de Trisomía 21 Según Areas de Mayor Concentración en Costa Rica

(Prevalencia. 10.000 habitantes)



y en el que, por ejemplo en 1982, nacieron en el cantón 1039 niños de los cuales 3 fueron portadores de una trisomía 21. Esta es la incidencia regional más alta del país, o sea 1/346 nacidos vivos.

En la provincia de Puntarenas, la mayor concentración está localizada en el cantón de Coto Brus, lugar en el cual, para 1982, se encontró 1/653 nacidos vivos, cifra que representa la incidencia más alta de dicha provincia.

Cuando observamos los cantones incluidos dentro de la Meseta Central y que tienen una mayor prevalencia, se encuentra fácilmente que todos ellos están en la base o sobre las montañas que limitan al sur del Valle Central, es decir se inicia un semicírculo en Tes Ríos (La Unión), que continúa en Desamparados, Acosta, Santa Ana, y Mora. La importancia de esta distribución no ha sido establecida y en estudios de malformaciones congénitas efectuados en años anteriores y publicados por Arauz (2), Barrantes (5) y Pacheco (24), no reportan esta distribución. Esto puede deberse al hecho de que los mencionados autores, han estudiado una serie de malformaciones, de variada etiología, que no siguen el patrón de una aberración cromosómica como la trisomía 21.

## Edad de Ingreso al Hospital

La mayoría de los pacientes por trisomía 21 ingresan durante el primer año de vida (48.5%). La distribución según las edades puede verse en el Cuadro 2.

**CUADRO 2**  
**DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN LA EDAD DE INGRESO**

Pacientes ingresados	No. Pacientes	%
<b>Durante el primer año de vida</b>		
<i>Edad:</i>		
– Período neonatal	156	23,5
– Mayores de 1 mes y hasta los 6 meses	101	15,2
– Entre 6 meses y 1 año	65	9,8
<b>Mayores de 1 año hasta la adolescencia</b>		
– Entre 1 y 4 años	170	25,6
– Entre 5 y 10 años	54	8,1
– Entre 11 y 14 años	19	2,9
<b>Edad desconocida</b>	93	14,1

## Evaluación de los ingresos por Trisomía 21

Durante el lapso estudiado, 457 niños estuvieron internados con el diagnóstico de trisomía 21, haciendo un total de 746 ingresos, que sumaron 9849 días de estancia, lo cual da un promedio de 21 días por paciente.

El grupo de pacientes con un único ingreso fue de 302, en 97 casos se dieron 2 ingresos, en 25 casos hubo 3 ingresos y el máximo fue de 9 ingresos en 2 pacientes.

El costo por día de estancia, en el Hospital Nacional de Niños, en agosto de 1983, asciende a la suma de ¢ 2452,87, y hemos calculado que cada paciente tiene en promedio 21 días de estancia, lo cual permite determinar que el costo real por paciente es de ¢ 51.510,27, costo que es alcanzado por la mitad de pacientes durante su primer año de vida: se duplica o triplica fácilmente en corto tiempo, ya que el 34 por ciento de los pacientes han tenido más de 1 ingreso durante el período estudiado.

## Diagnóstico Más Frecuentemente Asociado

La causa más frecuente de egreso en este grupo ha sido por infecciones de tipo respiratorio (neumonía y bronconeumonía) así como infecciones de vías respiratorias superiores, que alcanzaron un total de un 36,6 por ciento (220 pacientes) del total estudiado.

El tipo más frecuente de diagnóstico fue el de bronconeumonía no específica (24,3%), ya que el resto egresó con una etiología definida. Al agrupar estos pacientes por edades, se encontró que un 40 por ciento de ellos son menores de 6 meses, y alcanza un 52 por ciento al finalizar el primer año.

Posterior al primer año se da un descenso rápido conforme progresa la edad del niño, quizás producto de modificaciones en la inmunidad celular de estos pacientes.

### **Malformaciones Congénitas Asociadas Malformaciones Cardíacas**

Las malformaciones cardíacas estuvieron presentes, en 142 casos, la más frecuentemente encontrada fue la comunicación interventricular (CIV) que se encontró en el 25 por ciento de los casos.

En segundo lugar se encontró el canal atrioventricular común en el 14 por ciento de los casos, lesión cardíaca característica de este síndrome.

Es necesario mencionar que un alto porcentaje (40%) de los casos quedaron sin una definición clara en cuanto al tipo de malformación, lo cual demuestra el poco estudio que se hizo a dichas malformaciones.

Los resultados obtenidos en nuestro análisis fueron comparados con estudios previos aparecidos en la literatura médica. El primero de ellos, fue efectuado en España por Sáenz de Buruaga (26) y el segundo, por Greenwood en los Estados Unidos (19). Las cifras que ellos presentan no son semejantes a las nuestras, debido al poco estudio de tipo cardiológico que se efectuó a nuestros pacientes.

Los detalles de las cifras de ambos estudios y el nuestro se resumen en el Cuadro 3.

**CUADRO 3  
MALFORMACIONES CARDIACAS ASOCIADAS A LA TRISOMIA 21**

<b>Tipo de malformación</b>	<b>No. casos</b>	<b>% encontrado</b>	<b>Estudios publicados (%)</b>	
			<b>Sáenz de B. (26)</b>	<b>Greenwood (19)</b>
Cardiopatía no específica	56	39,0	-	-
Comunicación interventricular	36	25,3	26	17,1
Canal atrioventricular común	20	14,0	44	44,7
Persistencia conducto arterioso	14	9,8	8	6,7
Tetralogía de Fallot	7	4,9	6	7,9
Otras malformaciones	8	5,6	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>142</b>	<b>32,5</b>	<b>44,3</b>	<b>62,3</b>



## Malformaciones digestivas

Se encontró malformaciones del tubo digestivo en 23 pacientes (3,8% del total de casos), y la más frecuente fue la atresia duodenal, como se puede ver en el Cuadro 4.

Bergmann (7) reporta malformaciones digestivas en el 8 por ciento de los casos.

**CUADRO 4**  
**MALFORMACIONES DIGESTIVAS ASOCIADAS A LA TRISOMIA 21**

Tipo de malformación	No. de casos	% encontrado
Atresia duodenal	9	39,1
Atresia de esófago	5	21,7
Atresia anal	4	17,4
Malformación de páncreas	2	8,7
Otras anomalías	3	13,0
<b>TOTAL</b>	<b>23</b>	<b>100,0</b>

## Letalidad de la Trisomía 21

En el período estudiado hay reportadas 90 defunciones; 64 pacientes murieron durante el primer año de vida, y los restantes 26 pacientes murieron en diferentes edades.

La letalidad del grupo fue de un 13,7 por ciento (90 pacientes) y la mortalidad infantil fue de 8,9 x 100.000 niños nacidos vivos.

En edades superiores, de 2 y hasta los 10 años, el porcentaje de pacientes que fallecen es de un 12 por ciento, lo cual permite afirmar que aproximadamente un 75 por ciento de los niños con trisomía 21 sobreviven hasta los 10 años. Si se agrega la existencia de cardiopatía congénita, la sobrevivida a 10 años es de un 65 por ciento de los pacientes (20).

Las cifras de mortalidad han sido comparadas con un estudio efectuado en los Estados Unidos por Balaraján en 1982 (3) quien analiza la mortalidad en un grupo grande de pacientes trisómicos y demuestra un promedio de vida de 55 años. Lo más importante para nuestro estudio es que el autor norteamericano, encuentra cifras de mortalidad para menores de 15 años similares a las anotadas por nosotros.

## Edad de los Padres en la Trisomía 21

El estudio de la edad de los progenitores en la trisomía 21 fue efectuado en base a la revisión de 234 expedientes clínicos.

a) Distribución por grupos de edad:

La edad materna en el momento del parto fue conocida en 233 casos y se distribuyó en 8 grupos etarios.

La mayoría de los casos se encontró en el grupo materno entre 20 a 24 (20,1%) y en el grupo entre 40 y 44 años (16,6%). Pero si se suman todos los grupos mayores de los 35 años de edad, se alcanza un porcentaje del 38,4 por ciento el cual es muy elevado para estas edades.

En igual forma fueron distribuidos los padres cuya edad fue conocida, en donde se encontró una mayor concentración en el grupo comprendido entre 30 y 34 años. Se observa en el Cuadro 5 que los padres de más de 45 años son el doble del número de las madres, es decir que en este grupo los padres son de mayor edad que el grupo de las madres (Cuadro 5).

**CUADRO 5**

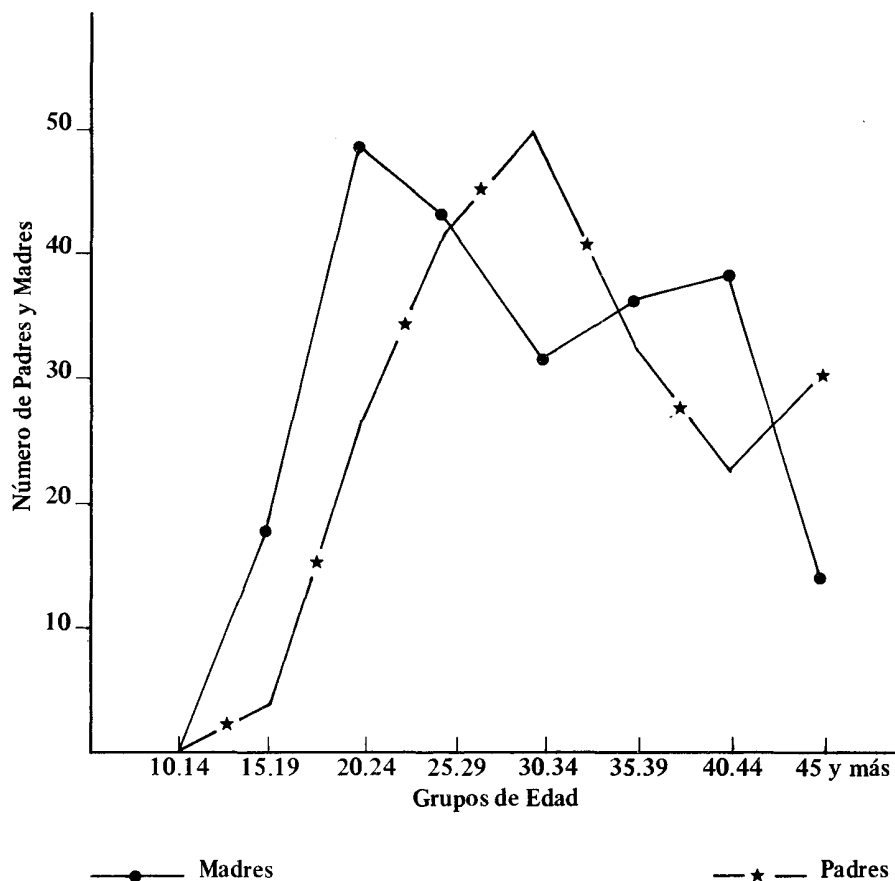
**DISTRIBUCION DE 234 PROGENITORES DE NIÑOS CON TRISOMIA 21  
POR GRUPOS ETARIOS**

<b>Grupos de edad</b>	<b>No. de madres</b>	<b>%</b>	<b>No. de padres</b>	<b>%</b>
10— 14 años	—	—	—	—
15— 19 años	18	7,7	4	1,7
20— 24 años	49	20,1	27	11,5
25— 29 años	44	18,8	42	17,9
30— 34 años	32	13,6	50	21,4
35— 39 años	37	15,8	33	14,1
40— 44 años	39	16,6	23	9,8
45 y más	14	6,0	31	13,2
Edad desconocida	1	0,4	24	10,2
<b>TOTAL</b>	<b>234</b>	<b>100,0</b>	<b>234</b>	<b>100,0</b>

La edad promedio fue calculada en ambos grupos, la materna fue de 31,9 años. De Grouchy (20) publica una edad promedio para la población general de 28,2 años. En el grupo paterno, el promedio general de edad fue de 35,1 años.

El Gráfico 3 muestra las relaciones existentes en ambos grupos; en las edades maternas se da una curva difásica ya descrita en la literatura (16,28), y la curva de los padres sólo muestra un pico único.

**GRAFICO 3**  
**Distribución de los Padres Según Edad**



b) Cálculo del riesgo materno de procrear un hijo trisómico 21 en el año 1982 en Costa Rica:

Para determinar cuantitativamente el riesgo materno de procrear un hijo trisómico 21, durante el año 1982, se procedió a calcular el porcentaje de madres que se reproducen en nuestro país, según los grupos. Dicho cálculo se basó en los anuarios estadísticos de la Caja Costarricense de Seguro Social para los años 1976-1980 (8,9,10,11,12).

Conociendo el número aproximado de madres que se reprodujeron en dicho año, cada grupo fue calculado y correlacionado con los casos de trisomía 21 conocidos en 1982 (Cuadro 6). El riesgo que se obtuvo, es semejante al publicado por diferentes autores (29).

**CUADRO 6**  
**RIESGO MATERNO DE PROCREAR UN NIÑO TRISOMICO 21 SEGUN LA**  
**EDAD MATERNA EN COSTA RICA PARA 1982**

Total de nacimientos inscritos en 1982: 73.089 niños

Total de madres: 67.241

<b>Grupos etarios</b>	<b>% Madres en edad reproduct.</b>	<b>No. madres</b>	<b>No. ptes. T—21</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Riesgo materno</b>
Menores de 20 años	21,5	14.456	4	1:3614	0,28
20— 24años	33,3	22.391	8	1:2798	0,36
25— 29 años	23,7	15.936	12	1:1328	0,75
30— 34 años	13,4	9.010	5	1:1802	0,55
35— 44años	7,8	5.244	16	1:327	3,06
45 años y más	0,3	201	1	1:201	5,00

Quando el riesgo se dibuja en un gráfico, se obtiene una curva que crece lentamente desde un nivel bajo en la mujer joven hasta los 30 años, para luego crecer en forma acelerada luego de los 35 años (Gráfico 4).

El riesgo materno según la edad es conocido en la literatura (28) pero no había sido calculado para Costa Rica; y los datos encontrados en este estudio son similares a los ya publicados.

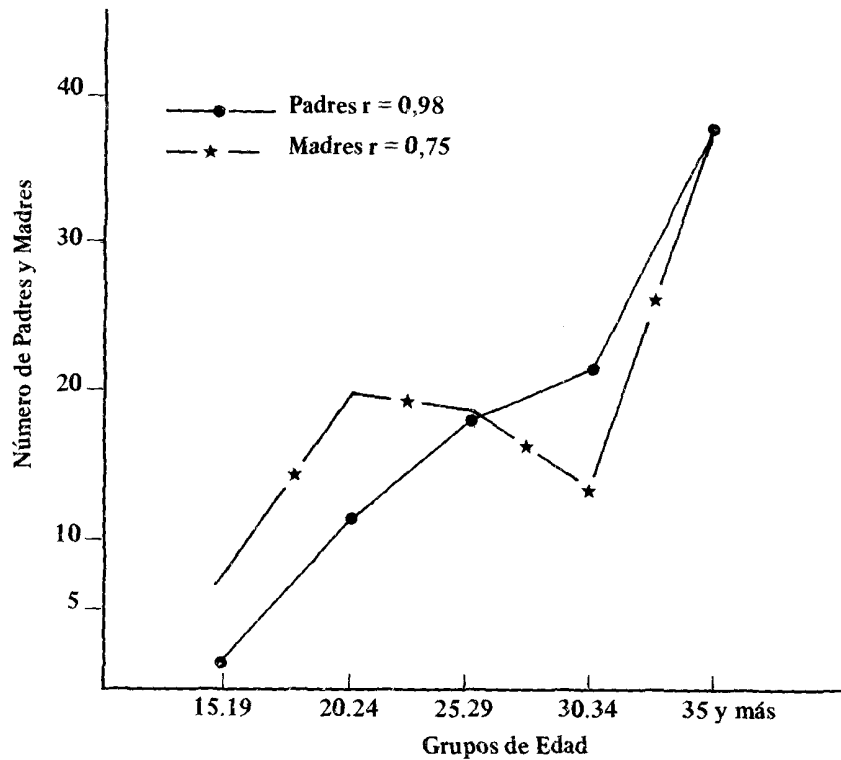
Un segundo hecho importante es la determinación del grupo de mujeres que se reproducen luego de los 35 años, que alcanza un 7,8 por ciento de las mujeres en edad fértil. En 1982, representó un total de 5244 mujeres, a las cuales si se concientiza en el futuro para que no se reproduzcan, se disminuiría la incidencia de la trisomía 21 en un 32,7 por ciento de los casos (Cuadro 6).

#### **Comparación del Riesgo Materno y el Riesgo Paterno**

Quando se analiza la curva de riesgo materno, se nota que este riesgo se eleva lentamente durante los primeros años de la vida reproductiva. Luego de los 35 años crece en forma acelerada, manteniendo un coeficiente de correlación de  $r=0,75$ , que es positivo pero no indica una progresión constante.

Quando comparamos la curva anterior con la que se obtuvo con los padres, se ve que ellos tienen un crecimiento constante del riesgo, ya que el índice de correlación es de  $r=0,98$  (Gráfico 4) de donde se puede concluir que el padre posiblemente tenga un porcentaje mayor de participación en los fenómenos genéticos de no disyunción (6).

**GRAFICO 4**  
**Riesgo de Procrear un Hijo T 21 Según la Edad**



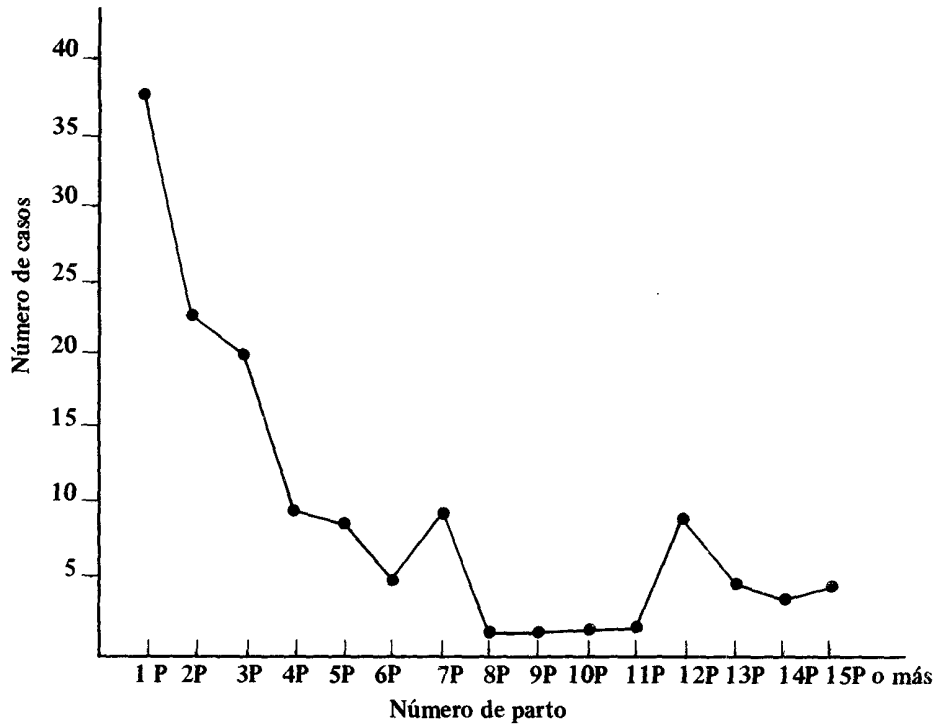
**Distribución Según el Número del Parto**

El orden de los partos, fue investigado en 234 casos; el mayor número se localiza en el primer parto, y se continúa con un descenso progresivo, hasta llegar al decimosegundo parto en el cual se produce una elevación mayor de lo esperado (Gráfico 5).

**Antecedentes Familiares de Trisomía 21**

En los casos estudiados, los antecedentes no fueron interrogados en forma sistemática; se encontró en 26 casos. Lo más frecuentemente encontrado fue la existencia de un primo hermano materno o paterno con trisomía 21, que se encontró en 16 casos, o la presencia de un tío paterno o materno, presente en 8 casos, o de un sobrino en dos casos. Este antecedente demuestra que existen familias con uno o más casos de trisomía 21, entre los parientes cercanos, y no podemos llegar a una conclusión real debido a la ausencia de un interrogatorio sistemático de dicho antecedente.

**GRAFICO 5**  
**Distribución de los Casos Según Orden de Nacimiento**



**Distribución de los Nacimientos Según los Meses del Año**

La distribución de los casos de trisomía 21, entre los diferentes meses y en días del año, permitió observar un predominio franco de los nacimientos en ciertas épocas del año.

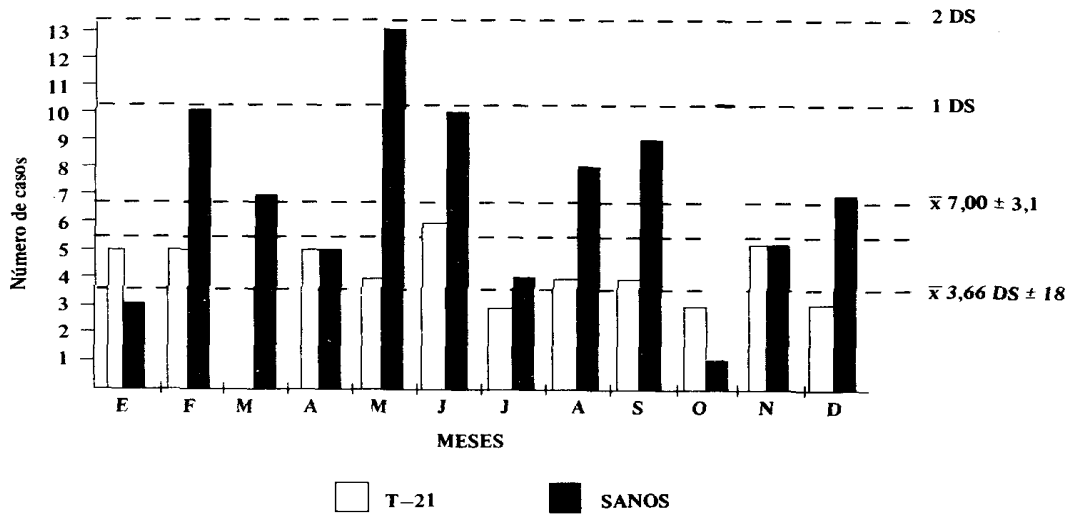
Fácilmente puede observarse la ausencia de nacimientos en ciertos meses, como ocurre en marzo de 1975, y en enero de 1982, mientras que en el grupo normal que ocupa la posición intermedia, los casos se distribuyen uniformemente entre los diferentes meses.

La comparación entre los niños afectados y los niños sanos en el año 1975 la muestra el Gráfico 6, y la comparación de los dos grupos en el año 1982 la muestra el Gráfico 7, en el que sobresale un pico muy importante de pacientes trisómicos en el mes de julio, que sobrepasa las dos desviaciones estándar.

El análisis de la tasa mensual de nacimientos totales para Costa Rica durante estos años estudiados, se obtuvo de los documentos de la Dirección Nacional de Estadísticas y Censos (13,14,15).

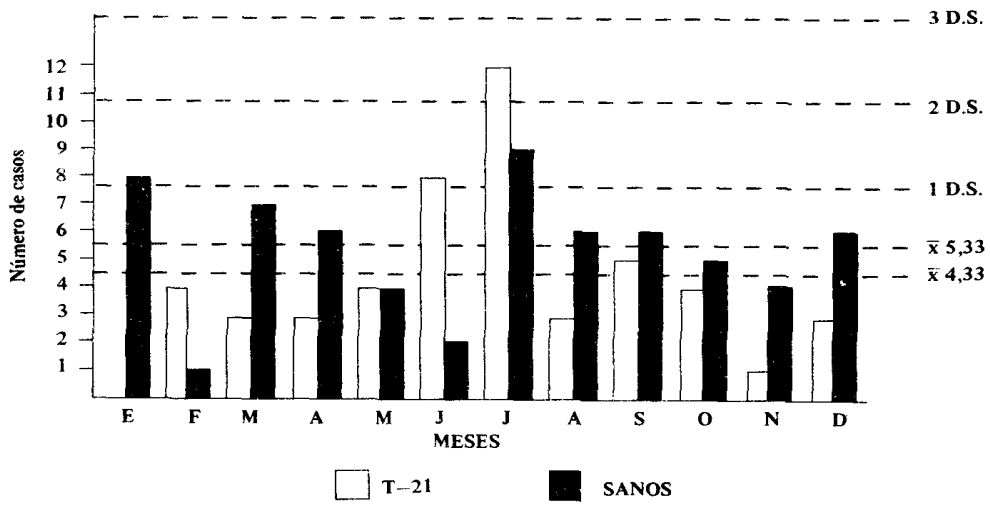
**GRAFICO 6**

*Análisis de los Niños Trisomía 21 Nacidos en 1975, y de un Grupo Normal*



**GRAFICO 7**

*Análisis de los Niños Trisomía 21 Nacidos en 1982 y de un Grupo Normal*



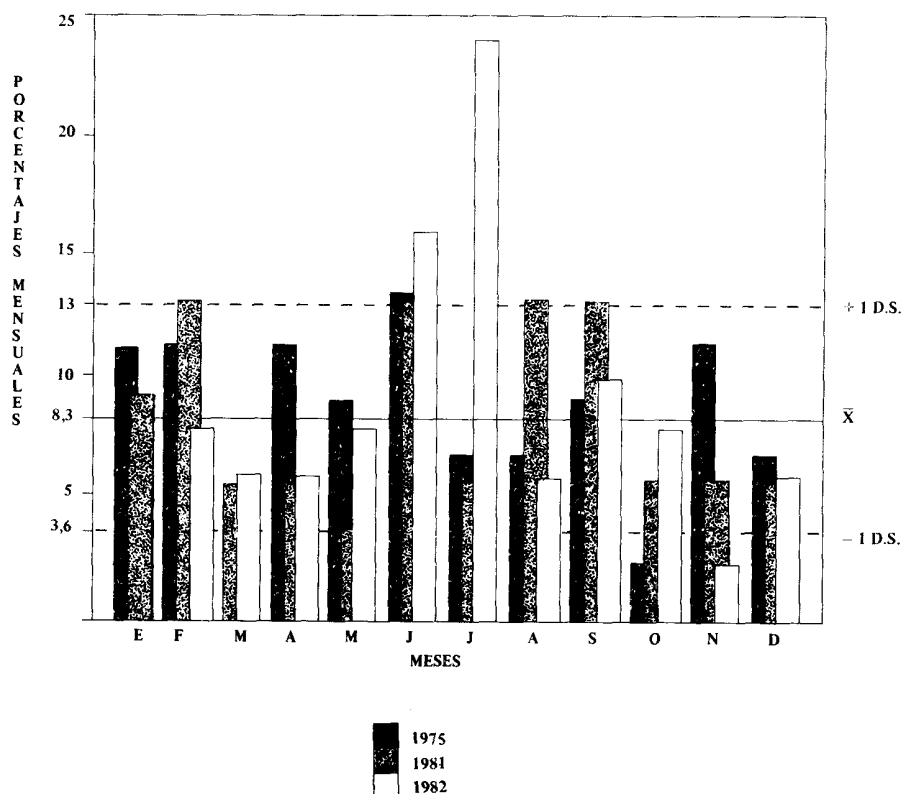
En los años de 1975, 1981 y 1982 se observa que los nacimientos mensuales sufren variaciones que no sobrepasan una desviación estándar; esto indica lo anormal de la distribución durante el año 1975, 1981 y 1982 de los nacimientos con trisomía 21.

Con el objetivo de poder comparar los años analizados, se calculó el número porcentual de pacientes en cada mes, y el Gráfico 8 reúne los tres años. Esto es posible ya que el promedio porcentual de los tres años fue cercano a 8,3 por ciento mensual. Se observa en este gráfico que el único mes en el que sobresale la frecuencia más de 1 D.S. durante los tres años es el mes de junio, lo que permite demostrar que en dicho mes hay un predominio de estos nacimientos. También se observan picos que corresponden a determinados meses de un año determinado, lo cual hace pensar que se dan diferentes patrones. Por ejemplo, en el año 1981 sobresalen cuatro picos, que corresponden a febrero, junio, agosto y setiembre.

Al relacionar las fechas de nacimiento con la procedencia del paciente, se encuentra que en determinadas regiones, los casos se dieron todos en un mismo mes, y en lugares con una proximidad geográfica evidente, lo cual induce a pensar en verdaderas epidemias, como lo han postulado algunos autores franceses como Le Marec (22) y Mattei (23).

**GRAFICO 8**

**Análisis Comparativo de los Nacimientos Mensuales de Niños con Trisomía 21 Durante 3 Años**





## **Antecedentes Gineco-Obstétricos**

En 94 expedientes, en los cuales los antecedentes gineco-obstétricos fueron analizados, se encuentra que lo más frecuente es la amenaza de abortos durante los primeros meses, o el antecedente de abortos previos, presente en 62 casos. En 31 madres, existió el antecedente de un aborto, en 17 se dieron 2 abortos, en 6 existe el antecedente de 3 abortos, en 3 se encontraron 4 abortos, en 5 se encontraron 5 ó más abortos.

Un antecedente importante analizado es la ingesta de gestágenos orales, cuya relación con la trisomía 21 ha sido propuesta por Lejeune y colaboradores (21). Dicho antecedente estuvo presente en 32 madres que se distribuyeron según la duración de la ingesta; encontrándose entre 1 año y 5 años a 8 madres, entre 5 y 9 años a 6 madres y más de 10 años se dio en 5 madres, y en 13 madres la duración de la ingesta fue desconocida. En promedio, la duración fue de 5,6 años y el promedio de tiempo transcurrido entre la finalización de la ingesta y el inicio del embarazo fue de 4 meses.

Entre los antecedentes maternos, lo más frecuentemente encontrado son enfermedades crónicas tipo *Diabetes mellitus*, y enfermedades psiquiátricas. La irradiación previa con rayos X se dio en 12 casos. El antecedente de falla del método del ritmo se dio en 10 madres, y en 9 se encontró el antecedente de hiperemesis gravídica, severa.

La edad gestacional fue determinada únicamente en 20 casos, encontrándose en 6 casos edades entre 33 y 36 semanas, en 8 casos entre 38 y 41 semanas y en 6 casos se dio 42 semanas.

## **Estudio Citogenético en la Trisomía 21**

El estudio caritípico fue efectuado a 67 pacientes de los 234 expedientes revisados (28,6%). Dicho estudio se hizo únicamente en caso de duda diagnóstica. El poco número también se debe a la existencia de archivos organizados sólo a partir de 1978, o sea, los últimos 4 años del estudio.

En el grupo de las 234 madres únicamente han sido estudiadas genéticamente 34 de ellas, (13,7%) y sólo en una de ellas se encontró una translocación balanceada entre el cromosoma 21 y el cromosoma 13.

Entre los 67 casos de trisomía 21, que se les efectuó cariotipo en 65 de ellos, o sea un 97 por ciento, se encontró una trisomía libre, o sea una constitución de 47 cromosomas, con un cromosoma 21 suplementario. En los otros pacientes se encontró, en cada uno de ellos una translocación desequilibrada, que en un caso ha dado una familia de varios hijos trisómicos y en otro caso la translocación es *de novo*.

## **La Condición Socioeconómica**

En general, los expedientes revisados describen, en su mayoría, familias del área urbana o del área metropolitana, en la cual 50 por ciento de los casos son de San José, con predominio de la región sur de la capital, hijos de artesanos, obreros y algunos de profesionales.

El estudio basado en los expedientes no permite una conclusión fiel de estos parámetros, por lo cual evaluaciones más amplias deben definir este punto.

## Discusión

Los resultados obtenidos han permitido caracterizar la problemática de la trisomía 21 dentro del contexto nacional y aunque no se ha podido conocer con exactitud la incidencia real, se puede dar una idea de la magnitud del problema. Comunicamos nuestros hallazgos ante la inexistencia de datos de esta patología en la literatura médica nacional.

Conocemos actualmente que todos los problemas que conlleva la trisomía 21 son producto de un cromosoma 21 suplementario, que se origina de una alteración del mecanismo de disyunción cromosómica, el cual se altera durante la formación de los gametos, ya sea en la primera o en la segunda división meiótica.

Entre los factores intrínsecos o extrínsecos a la madre o al padre, que alteran el mecanismo, está en primer lugar la edad materna, lo cual es ya bien conocido. Pero los resultados obtenidos aportan nuevamente elementos que permiten confirmar esta relación. Además hemos logrado calcular el riesgo materno, que es creciente en edades tempranas, luego se estabiliza y hasta decrece, para elevarse en forma acelerada luego de los 35 años. Esto permite proponer, como un método preventivo, el concientizar a las madres, sobre todo del área rural, del riesgo que corren cuando la reproducción se efectúa en los extremos de la vida reproductiva (Gráficos 3 y 4).

La edad paterna continúa siendo controversial, y nuestros resultados permiten afirmar únicamente dos cosas. La primera es que los padres de los niños afectados son mayores que las madres, por lo menos 4 años en promedio. En segundo lugar, cuando observamos la curva del riesgo paterno de procrear un hijo, encontramos que tiene una correlación de casi 1 ( $r=0,98$ ), lo que permite afirmar que el riesgo aumenta proporcionalmente con la edad del padre, como ha sido expuesto por J.W Bennett de la Universidad de Tulane (6). Bennett postula que las gónadas externas en el hombre tal vez lo expongan más a la aparición de una aberración cromosómica. Este punto, aunque interesante, requiere confirmación.

Otros factores que han sido mencionados en la literatura médica, son el uso de gestágenos orales (21), las fallas del método del ritmo (17), la condición socioeconómica, antecedentes familiares de esta aberración, así como los antecedentes patológicos durante el embarazo (amenaza de aborto, abortos previos, hiperremesis gravídica y movimientos fetales anormales).

Un hecho sobresaliente de nuestro estudio es el determinar la distribución geográfica de esta anomalía en el territorio nacional, que ha permitido calcular la prevalencia en todas las comunidades. Se destacan ciertas poblaciones con características especiales, en las que deben realizarse estudios posteriores.

Con base en esta distribución, proponemos que existe en la etiología del síndrome de Down, un factor geográfico muy importante, que se relaciona con otras condiciones implicadas en la etiología del síndrome. Las comunidades que tienen mayor prevalencia en el Valle Central, todas están localizadas en las faldas de las estribaciones que limitan al sur del valle intermontano, la primera de ellas es Tres Ríos, Desamparados, Alajuelita, Escazú y siguen Santa Ana y Ciudad Colón; esto contrasta con las regiones del lado norte del valle que tienen una incidencia menor y casi nula como en Coronado.

No tenemos aún una explicación lógica para este fenómeno.

El segundo hecho importante y el cual hemos analizado en forma exhaustiva es la aparición periódica de nacimientos de estos niños en una determinada época del año, y que se repite en los tres años estudiados. Esto no es un hecho al azar, sino producto de la intervención de un factor ambiental, que está presente en nuestro medio, únicamente en determinadas épocas, que coinciden con el período de la gameotogénesis o de los primeros estadios embrionarios. No conocemos cuál es ese factor, pero creemos

que tiene un rol importante, y el conocerlo será de gran importancia para la prevención de esta anomalía.

En conclusión, debemos afirmar que la etiología de la trisomía 21 es de carácter multifactorial y no un accidente de la naturaleza, sino el producto de la suma de una serie de condiciones, como son la edad, la situación socioeconómica, la dieta, la ingesta de pastillas anticonceptivas, la época del año y el lugar de residencia. Estos factores tienen una acción sumatoria a una predisposición genética, cuya existencia se manifiesta al haber un alto porcentaje de casos con antecedentes familiares. Sin embargo, este estudio no lo aprueba a satisfacción, debido a lo heterogéneo del interrogatorio de antecedentes.

Para poder explicar la aparición de esta patología en madres jóvenes, nos vemos obligados a recurrir a la búsqueda de otros factores del ambiente. Creemos que juega un papel fundamental el "stress" materno, entendido como el no desear la procreación, inestabilidad emocional, ingreso a la vida conyugal, problemas de la relación interpersonal con su pareja, lo que debe analizarse en el futuro.

Es necesario recalcar la importancia de esta patología en Costa Rica y, al mismo tiempo alertar a las autoridades en salud sobre esta alteración grave, con una incidencia creciente, que produce un retardo mental severo, no corregible por las medidas educativas aplicadas hasta el momento.

#### ABSTRACT

*A retrospective study of 658 cases of Down's syndrome during a 12 years period (mean of 61 new cases per year) is reported.*

*The patients came from all parts of the country. The highest frequency was found in the province of San José (mainly in Alajuelita and Acosta) and the lowest in the center of Limón.*

*Of the patients, 74.4 percent were initially hospitalized during their first year of life; primarily for bronchopulmonary infection.*

*The most common malformations were congenital cardiopathies (32.5%), followed by digestive malformation (3.8%). The mortality of the total group was 13.4 percent during the first year of life.*

*Of the 234 families studied, 38.8 of the mothers were older than 35 years of age. The risk of Down's syndrome children born to mothers between 20 and 30 years of age is small, but it increases sharply after 35 years. The risk of affected children correlates well with paternal age; it increases consistently with increasing age.*

*A higher birth incidence of these children was found in the month of June in three different years (1975, 1981, 1982).*

*Many other variables were studied, but their importance as a cause of chromosomal alterations is difficult to determine. A prospective study will be conducted in the future, to define the predictive values of such findings.*

## Bibliografía

1. **Adams, M.M., Erikson, J.D., Layde, P.M., Godfrey, P., Oakley, M. Down's syndrome. Recent trends in the United States. JAMA 1981; 246:758-760.**
2. Aráuz, C.M., Pacheco, G., Ledezma, L.G. Características de las malformaciones congénitas más frecuentes en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 1976; 19:29-42.
3. Balarajan, R. Mortality and cause of death in Down's syndrome. *J. Epid. Conn. Health* 1982; 36: 127-129.
4. Barsel-Bowers, I., Abuelo, D.N., Pueschel, S.M. Incidence of Down's syndrome in Rhode Island. *JAMA* 1982; 248:645.
5. Barrantes, R. Las malformaciones congénitas en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 1980; 23:119-131.
6. Bennett, J.W., Abrons, K.I. Gametogenesis and incidence of Down's syndrome. *Lancet* 1979; 11:913.
7. Bergmann, D. Chromosome twenty-one trisomy syndrome. *Birth defects compendium*. The National Foundation of March of Dimes. Alan. R. Liss. New York Dic. 1979; 215-216.
8. Costa Rica. Caja Costarricense de Seguro Social. Parturientas atendidas según paridad, edad y atención prenatal recibida, año 1976. *Anuario Estadístico 1976* 1976; 139- 142.
9. Costa Rica. Caja Costarricense de Seguro Social. Parturientas atendidas según región, paridad, edad y atención prenatal recibida, año 1977. *Anuario Estadístico 1977*. 1977; 151-152.
10. Costa Rica. Caja Costarricense de Seguro Social. Pacientes atendidas por parto o aborto, según paridad, edad y atención prenatal recibida por región. *Anuario Estadístico 1978*. 1978; 148.
11. Costa Rica. Caja Costarricense de Seguro Social. Pacientes atendidas por parto y aborto, según paridad, edad y atención prenatal recibida. *Anuario Estadístico 1979*. 1979; 96.
12. Costa Rica. Caja Costarricense de Seguro Social. Parturientas atendidas según paridad, edad, y atención prenatal recibida. *Anuario Estadístico 1980*. 1980; 102.
13. Costa Rica. Ministerio de Economía, Industria y Comercio. Nacimientos según meses de ocurrencia por provincia en 1975. *Anuario estadístico de Costa Rica 1975*. San José, Dirección General de Estadísticas y Censos 1975; 23.
14. Costa Rica, Ministerio de Economía, Industria y Comercio. Nacimientos según meses de ocurrencia por provincias. *Anuario Estadístico de Costa Rica 1981*. San José: Dirección General de Estadísticas y Censos 1981; 27.
15. Costa Rica. Ministerio de Economía, Industria y Comercio. Nacimientos según meses de ocurrencia por provincias. *Anuario Estadístico de Costa Rica 1982*. San José, Dirección General de Estadísticas y Censos 1982; (no publicado).
16. Ferguson, J., Smith, M.A. Maternal age and Down's Syndrome. *Lancet* 1978; 11:213.
17. German, J. Mongolism, Delayed fertilization and human sexual behaviour. *Nature* 1968; 217:516-518.
18. Givovich, Ch.L., Colombo, M., Lacassie, Y. Tratamiento actual del síndrome de Down. *Rev. Chil. Pediatr.* 1982; 53:496- 501.
19. Greenwood, R.D., Nadas, A.S. The Clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. *Pediatrics* 1976; 58:893- 897.
20. Grouchy, J., de Turceau, C. Atlas des maladies chromosomiques. Exp. Scient. Franc. I ed. Paris 1977; 236:41-85.
21. Leujeune, J., Pier, N. Contraceptif oraux et trisomie 21. Etude retrospective de sept cent treins cas. *Ann. Génét.* 1979; 22:61-66.

22. Le Marec, B., Lescane, J., Roussey, M., Duclaut A.M. Epidemic de trisomic 21: 3 cas survenus la même semaine dans un petite village. *Nouv. Presse Méd.* 1978; 7:1776-1786.
23. Mattei, J.F. Aspect génétiques de la trisomie 21. *Med. et Hyg.* 1979; 37:1070-1071.
24. Pacheco, G., Aráuz, C.M., Ledezma, L.G. Frecuencia de las malformaciones congénitas en Costa Rica. *Acta Méd. Cost.* 1974; 17:211-220.
25. Roshdi Ismail, S. El mongolismo en Egipto. Incidencia entre los recién nacidos. *Rev. Int. Niño* 1980; 13:43-50.
26. Saénz de Buruaga, A., Alegria, E., Valles, V., Tellez, J., Montreal, F., Elizalde, J., Alonso, A. Síndrome de Down y cardiopatía congénita. *An. Esp. Pediatr.* 1980; 13:43-50.
27. Salamanca, F. *Los defectos al nacimiento como problemas de salud.* Gen-dif. Edit. Clates. México 1979; 8,1-8,2.
28. Salvador, J., Martínez Frías, M.L. Edad materna y síndrome de Down en España. *Rev. Esp. Pdiatr.* 1982; 38:205-214.
29. Smith, D.W., Jones, K.L. Genetic, counseling and prevention via early fetal recognition. EN: *Recognizable patterns of human malformation* W. Saunders Company. Philadelphia Ill. edition 1982; 552-567.
30. Zellweger, H., Simpson, J. *Chromosomes of man.* Clinics in developmental Medicine N° 65/66. Spastic International Medical Publications, London: W. Heireman Medical Books. Ltd. 1977; 41-79.