

## Alta prevalencia de síndrome de Down en el Hospital Regional Rancagua, Chile. Período 1997-2003

María Elena Ojeda B<sup>1,2,a</sup>, Rodrigo Moreno S<sup>1,3</sup>.

### *High prevalence of Down syndrome in the Rancagua Hospital in central Chile*

**Background:** The Latin American Collaborative Study for Congenital Malformations (ECLAMC) has detected a higher incidence of Down syndrome in a zone of central Chile than in the rest of the country. **Aim:** To analyze the incidence rates of Down syndrome between 1997 and 2003 at the Regional Hospital of Rancagua, located 90 km south of Santiago, Chile. **Material and methods:** The information obtained by ECLAMC was used. This program, using a case control methodology, registers all newborns with congenital malformations and assigns, as a control, the next normal newborn of the same sex. **Results:** During the study period, 106 newborns with Down syndrome were registered, with a mean rate of 29.61 per 10,000 live births, twice higher than expected. The rate variations along the years of study suggest a cyclic change, with a hemicycle of six years. **Conclusions:** In this hospital, mothers under 35 years of age, have twice the risk of having a child with Down syndrome, than in the rest of the country (Rev Méd Chile 2005; 133: 935-42).

**(Key Words:** Down syndrome; Epidemiology; Genetics, medical)

Recibido el 13 de mayo, 2004. Aceptado el 9 de mayo, 2005.

<sup>1</sup>Hospital Regional de Rancagua, Servicio de Salud Libertador Bernardo O'Higgins; <sup>2</sup>Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas ECLAMC; <sup>3</sup>Hospital Exequiel González Cortés, Servicio de Salud Metropolitano Sur; y Facultad de Medicina, ICBM, Programa de Genética Humana, Universidad de Chile.

<sup>a</sup>Matrona

El síndrome de Down es una anomalía reconocida tanto en su importancia médica como social. Se espera, según la literatura especializada, que 15 de 10.000 nacimientos presenten esta condición<sup>1,2</sup>. Entre las anomalías cromosómicas, esta es la causa más frecuente de retardo mental, con mejoría en las expectativas de supervivencia y de

calidad de vida en las últimas décadas. Es notorio su impacto como causa de hospitalización, con tasa de 15 por 1.000 pacientes hospitalizados, en un hospital pediátrico de Santiago<sup>3</sup>.

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), ha identificado y reconocido que el síndrome de Down tiene una mayor prevalencia en Chile en el período 1982-1988, su tasa en Chile era 17,85 por 10.000 recién nacidos vivos (RNV), significativamente superior al resto de los países latinoamericanos participantes del ECLAMC, con 14,43 por

*Correspondencia a:* María Elena Ojeda B. Hospital Regional Rancagua, Alameda 660, Rancagua.  
E mail: ojeda\_maria\_elena@hotmail.com

MATERIAL Y MÉTODO

10.000 RNV<sup>2</sup>. Además, la información del ECLAMC, señala en las maternidades chilenas de la zona sur del país, tasas de síndrome de Down por encima del promedio nacional, con cifras de 21; 19,6 y 21,7 por 10.000 RNV, para Valdivia, Talcahuano y Concepción, respectivamente<sup>2</sup>.

El Hospital Regional Rancagua (HRR), está ubicado a 90 km al sur de Santiago, capital de Chile, y es de servicio público en la ciudad y de referencia para otros hospitales de la VI región. La primera frecuencia para el síndrome de Down en el HRR, fue obtenida para los períodos 1975-1977 y 1988-1990, con tasas de 1 y 3 por cada 10.000 RNV, respectivamente<sup>4</sup>. En otro trabajo sobre malformaciones congénitas en la VI región, se obtuvo una tasa de síndrome de Down de 13 por 10.000 RNV, en el período abril a diciembre de 1995<sup>5</sup>. Ambos trabajos tenían metodologías distintas entre sí y a la del ECLAMC, por lo cual sus resultados no son comparables; pero muestran tasas por debajo de lo esperado, según la literatura especializada<sup>1,2</sup>.

El HRR se incorpora al ECLAMC en noviembre de 1996, en la modalidad de estudio de casos y controles, producto de lo cual, se registró una tasa de 26 por 10.000 RNV con síndrome de Down, entre los años 1996 y 1997. Además, se determinó que esta tasa, no dependía de la edad materna, diagnóstico prenatal, ni a mayor frecuencia de otras anomalías cromosómicas que la trisomía 21<sup>6,7</sup>. Otras anomalías cromosómicas que producen síndrome de Down, por ejemplo, translocación cromosómica y mosaicismo del cromosoma 21, no fueron evidenciadas con mayor frecuencia. Otra publicación, señaló una prevalencia de síndrome de Down en el HRR, en el período noviembre de 1996 a octubre de 1998, con tasa de 33,21 por 10.000 RNV<sup>8</sup>, valor superior al anterior, que sugería un incremento del síndrome de Down en el HRR.

La información publicada sobre frecuencia de síndrome de Down en la VI región, evidencia gran disparidad de las cifras, que van en tasas desde 1 hasta 33,21 por 10.000 RNV<sup>4,8</sup>.

En esta publicación, se presenta la frecuencia del síndrome de Down en el HRR durante el período 1997 a 2003, con la metodología del ECLAMC, y su relación con algunas variables, como porcentaje de malformaciones y edad materna, y su comparación en el contexto nacional<sup>9</sup> e internacional<sup>10</sup>.

Se presenta la información obtenida de los registros del ECLAMC en el Hospital Regional de Rancagua (HRR), para el período 1997 a 2003, cuya metodología ha sido publicada anteriormente<sup>2,6,7</sup>, y que básicamente consiste en un estudio prospectivo de casos y controles, registrándose todos aquellos recién nacidos, portadores de malformaciones mayores y menores, según las categorías del estudio ECLAMC, designándose para cada caso, un control definido como el RN siguiente, no malformado, de igual sexo. En este estudio se hace una evaluación retrospectiva de la información recopilada con la metodología del ECLAMC, sobre los casos con síndrome de Down del HRR, en este período.

Se obtienen las tasas de síndrome de Down por 10.000 recién nacidos vivos (RNV) por año y del total del período. La tasa esperada se considera de 15 por 10.000 recién nacidos vivos (RNV)<sup>1</sup>.

Para el análisis de frecuencias extremas, ya que en este caso tienden a cero, se utiliza el procedimiento estadístico propuesto por el matemático van der Waerden según Díaz y Günther<sup>11</sup>, donde, el porcentaje se calcula como,  $p = (z + 1) \times 100 / (N + 2)$ , en que z es el número de casos en un número N de observaciones, y donde  $q = 100 - p$ . La desviación estándar de estos porcentajes (Sp), son calculados como sigue:  $(Sp)^2 = p \times q / (N + 3)$ , y  $Sp = \sqrt{p \times q / (N + 3)}$ .

En este caso, para calcular si la diferencia entre dos porcentajes,  $P_x - P_y$ , es significativa, se aplica la fórmula:  $t = (P_x - P_y) / \sqrt{(Sp_x^2 + Sp_y^2)}$ . Se considera, en este trabajo, que la diferencia es estadísticamente significativa con alfa de 0,05. La desviación estándar de un porcentaje (Sp) tiene el mismo significado que la desviación estándar de un promedio, es decir, que los valores se distribuyen entre  $p + 3Sp$  y  $p - 3Sp$ , como rango de variación de 98%. Cuando el número de casos es muy reducido, es recomendable ampliar el intervalo de confianza (IC) a  $3,5Sp$ , como en este caso<sup>11</sup>.

Se emplean además, la correlación de Pearson, y el análisis de distribución de chi-cuadrado con la corrección de Yates<sup>11</sup>, según corresponda.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la distribución anual de recién nacidos vivos (RNV), los porcentajes de RNV malformados y de los casos con síndrome de Down, en tasas por 10.000 RNV y riesgo por RNV, en el período 1997 a 2003. Esta Tabla, resume la evidencia que sustenta una alta prevalencia de síndrome de Down en el Hospital Regional de Rancagua, con una tasa promedio de 29,61 por 10.000 RNV, para el período descrito, con un rango de 16,12 el año 1999 y de 41,53 en el año 2002. El intervalo de confianza para 3,5 desviaciones estándares es de 19,79 a 39,99. Todos los valores de las tasas observadas anualmente, son elevados significativamente ( $p < 0,05$ ), por sobre la tasa esperada de 15 por 10.000 RNV, lo cual se confirma por los altos niveles de riesgo, con un promedio de 1 en 338 RNV, y un rango entre 620 y 241 RNV, observado en los años antes citados.

El porcentaje total de malformados en el HRR está dentro de lo esperado, con 4,41%, y valores entre 3,81% y 5,13% durante el período en estudio. La frecuencia de malformaciones y la tasa de síndrome de Down no están relacionados, aunque evidencian una correlación negativa, con  $r = -0,68$ .

En la Tabla 2, se muestra la distribución de los casos según la edad materna agrupada en quinquenios. Hay 0,2% de las madres que no tienen especificada su edad, mas ninguna de éstas tuvo un hijo con síndrome de Down. Se evidencia que los casos de síndrome de Down en el HRR, no siguen la distribución porcentual que le correspondería para distribución por la edad materna, de modo que las madres de 35 y más años, que eran 12,84% del total, concentran 45,29% de los casos con este síndrome. Las madres menores de 25 años, eran 48,09% del total y tienen 28,30% de los casos de Down, un poco más que el grupo de 25 a 34 años que son 38,87% del total y acumulan 26,41% de los casos. Aunque, no hay casos de síndrome de Down en madres menores de 15 años, las tasas y riesgo de nacer con síndrome de Down, muestran un leve aumento en el grupo de 15 a 19 años, tasa de 21,77 por 10.000 RNV y riesgo de 1:459 RNV, y las cifras son más bajas en el grupo de edad materna entre 20 y 24 años, con 14,59 y 1:686, en tasa y riesgo, respectivamente.

En la Tabla 3, se comparan los casos de síndrome de Down, según la distribución de los RNV por la edad materna del HRR, agrupada en quinquenios, observada en el HRR, con respecto a los casos esperados, según los riesgos en el

**Tabla 1. Evolución de nacimientos, porcentaje de malformados y frecuencia de síndrome de Down, en tasas de prevalencia y riesgo anual. Hospital Regional Rancagua, VI región - Chile. Período 1997-2003**

Año	RNV	Total RNV malformados (%)	p (%)	Síndrome Down Tasa por 10.000 RNV	Riesgo en RNV
1997	5.437	3,81	0,40*	38,62	1:259
1998	5.314	5,13	0,28*	26,34	1:379
1999	4.964	4,77	0,18*	16,12	1:620
2000	5.204	4,45	0,32*	30,75	1:325
2001	5.014	4,48	0,29*	27,92	1:358
2002	5.057	4,09	0,43*	41,53	1:241
2003	4.802	4,18	0,27*	24,99	1:400
Total	35.792	4,41	0,29*	29,61	1:338

RNV: Recién Nacidos Vivos. \* p: proporción corregida, con diferencia estadísticamente significativa para 15 por 10.000 RNV ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 2. Prevalencia y riesgo de síndrome Down según grupo de edad materna. Hospital Regional Rancagua, VI región - Chile. Período 1997-2003**

Grupo edad materna (años)	RNV	Distribución porcentual RNV (%)	Casos	Síndrome Down		
				Distribución porcentual (%)	Tasa por 10.000 RNV	Riesgo en RNV
Menos 14	267	0,74	0	0	0	0
15-19	7.348	20,53	16	15,09	21,77	1:459
20-24	9.598	26,82	14	13,21	14,59	1:686
25-29	8.075	22,56	13	12,26	16,10	1:621
30-34	5.837	16,31	15	14,15	25,70	1:389
35-39	3.625	10,13	28	26,42	77,24	1:130
40-44	928	2,59	19	17,93	204,74	1:49
45 y más	42	0,12	1	0,94	238,10	1:42
NE	72	0,20	0	0	0	0
Total	35.792	100	106	100	29,61	1:338

RNV: Recién Nacidos Vivos. NE: No especificado.

**Tabla 3. Comparación de los casos de síndrome de Down para los grupos de edad materna observada en el Hospital Regional de Rancagua, con respecto a la esperada según los riesgos del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y de la literatura internacional**

Grupo edad materna (años)	RNV HRR	Observados HRR	Casos de Síndrome Down Esperados	
			HCUCCh (a)	Literatura internacional (b)
Menos 20	7.615	16	6,71	6,62
20-24	9.598	14	8,39	6,85
25-29	8.075	13	8,37	5,05
30-34	5.837	15	9,68	7,78
35-39	3.625	28	27,88	13,18 *
40-44	928	19	17,85	9,28
45 y más	42	1	4,67	1,20
Total	35.792	106	83,55	49,96
$\chi^2$ con Yates GL= 6			21,22	59,93
			p <0,01	p <0,01

\*t= 2,26 con p <0,05 entre HRR y la literatura internacional.

RNV: Recién Nacidos Vivos; HRR Hospital Regional Rancagua. (a) HCUCCh: Hospital Clínico Universidad de Chile, *Rev Méd Chile* 1998; 126: 386. (b) Guízar-Vásquez JJ (Editor). *Genética Clínica*. Editorial El Manual Moderno, SA de CV, 3ª edición, 2001: 128.

Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCU-Ch)<sup>9</sup> y en la literatura internacional<sup>10</sup>. Las diferencias entre los casos observados y esperados por edad materna muestran una distribución estadísti-

camente diferente, con chi-cuadrado significativo para p <0,01, con la corrección de Yates. Los valores para cada grupo de edad materna, pese a su evidente diferencia absoluta, no muestran dife-

rencias estadísticas entre sí, salvo para el grupo de edad materna de 35 a 39 años, con  $t= 2,26$  entre HRR y la literatura internacional, y de  $t= 2,24$  entre HCUCh y la literatura internacional.

#### DISCUSIÓN

La tasa global de síndrome de Down, que evidencia la Tabla 1, de 29,61 por 10.000 RNV obtenida en el período 1997 a 2003 en el HRR, corresponde en forma significativa, a casi el doble de lo esperado, de 15 por 10.000 RNV<sup>1</sup>, y son superiores a todas las estimaciones nacionales del ECLAMC<sup>12</sup>. Estas cifras pueden ser aún superiores, ya que no incluyen mortinatos ni abortos con síndrome de Down.

Los resultados mostrados en la Tabla 1, confirman la alta prevalencia de síndrome de Down en el HRR, sospechada por Barraza y Ojeda<sup>6,7</sup>, y cuyos valores, sólo el año 1999 estuvieron cercanos a lo esperado. Sugiere además, que las cifras previas<sup>4,5</sup>, pudiesen evidenciar una suerte de subdiagnóstico, antes de la incorporación de este hospital al sistema de registro y metodología del ECLAMC, en noviembre del año 1996.

Al comparar el HRR con el Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCh) de Santiago<sup>9</sup>, la población materna del HRR no corresponde a una distribución de mayor riesgo por mayor edad materna descrita por ellos. De hecho, en el HRR, 54,71% de los nacimientos Down se presenta en madres menores de 35 años, siendo las tasas de síndrome de Down más del doble en madres menores de 20 años y más de 150% los otros quinquenios hasta los 35 años, y las tasas son similares en madres mayores de 35 años, al compararlas con el HCUCh.

Una alta frecuencia de síndrome de Down asociada a mayor edad materna, es una de las causas más frecuentes de aumento de prevalencia de síndrome Down, y ha sido descrita en el HCUCh<sup>9,13</sup>, y en mujeres originarias de México y América Central en California<sup>14</sup>.

No se dispone de información suficiente, para afirmar si la alta prevalencia de síndrome de Down descrita para otros hospitales del sur de Chile, como Valdivia, Talcahuano y Concepción<sup>2</sup>, tiene similar epidemiología que la observada en el HRR o corresponde al efecto de edad materna aumentada.

Se ha descrito mayor prevalencia de síndrome de Down en aislados geográficos como en El Valles, España<sup>15</sup>. El HRR no tiene condiciones de aislamiento, de hecho está en la ruta de la carretera panamericana sur, hacia la ciudad de Santiago, capital de Chile.

Otras causas frecuentemente aludidas para el síndrome de Down, son la acumulación de casos por referencia a centros de derivación y la mayor frecuencia de anomalías cromosómicas heredadas. Con respecto a la primera, si bien el HRR es el hospital de referencia de la VI región, no existe evidencia de acumulación de casos por diagnóstico prenatal, ya que de los casos estudiados, sólo 2 pacientes (1,88%), tenían registro de sospecha del diagnóstico en forma prenatal, o sea menos de 2% pudo ser derivado por sospecha de síndrome de Down. En la segunda causa invocada, las anomalías cromosómicas heredables son el mosaicismismo y la translocación del cromosoma 21, que no fueron evidenciadas con mayor frecuencia en publicaciones previas del HRR, donde 92,9% de los casos eran por trisomía 21 libre<sup>6,7</sup>.

Penrose<sup>16</sup> sugería que existen dos grupos de pacientes Down, un grupo dependiente de la edad materna y el otro grupo no. Luego, se puede afirmar que en el HRR, estaría en este último grupo, con síndrome de Down por trisomía 21 libre, cuya no-disyunción cromosómica no depende de una edad materna avanzada.

No impresiona que exista un aumento sostenido de la prevalencia del síndrome de Down en el HRR, planteada en la introducción al revisar las publicaciones previas. Las cifras del período 1997 a 2003 (Tabla 1), sugieren más una variación cíclica, que inicia su declinación el año 2003. Si se considera la tasa de 14 por 10.000 RNV publicada para el año 1996 por Barraza y Ojeda<sup>6,7</sup>, se podría suponer que se registra un hemicycle de 6 años, según esto, se debería esperar una tasa en disminución de síndrome de Down en 2004. Esto se confirma, en forma preliminar, durante el primer semestre de 2004 en el HRR<sup>17</sup>, que señala un descenso efectivo de la tasa de síndrome de Down a 18,42 por 10.000 RNV. Esta posible evolución cíclica no es descrita en el HCUCh, con un registro de 25 años entre 1972 y 1997<sup>9</sup>, pero las cifras mostradas por ellos, sugieren una declinación en la frecuencia de síndrome de Down, aproximadamente cada 10 años, con máximo

descenso los años 1976, 1986 y 1995, como muestran, en la Figura 1, en la publicación de Nazer y col<sup>9</sup>, todo ello en un contexto de aumento de prevalencia de síndrome de Down por una población materna envejecida<sup>9,13</sup>. Curiosamente, un nuevo máximo descenso en el HCUCh, se esperaría para el año 2004 ó 2005, en forma coincidente con el HRR, aún no confirmada.

Si se compara la tasa por 10.000 RNV de síndrome de Down del trienio 1997-1999 de 27,03, con la del período 2001-2003, con tasa de 31,48, se evidencia un aumento de la tasa de síndrome de Down, aunque en forma no significativa ( $p > 0,05$ ), entre el período pre y post fortificación con ácido fólico de 0,4 mg/día, iniciado el 1° de enero de 2000 en Chile<sup>18</sup>, contrario al efecto de disminución esperado con la fortificación<sup>19-22</sup>. Los resultados del HRR, con un período de observación pre y post fortificación de 36 meses, confirman la evaluación preliminar de Castilla y col<sup>23</sup>, que la fortificación con ácido fólico no disminuye las tasas de prevalencia de síndrome de Down en Chile, y además, sustentan a otros investigadores, que señalan que el metabolismo del ácido fólico no tiene relación con la no-disyunción cromosómica<sup>24</sup>.

Se podría plantear que la fortificación con ácido fólico fue insuficiente, para modificar la frecuencia de síndrome de Down. Sin embargo, tanto en el HRR<sup>18</sup>, como los otros hospitales de Chile estudiados por Castilla y col<sup>23</sup>, se demostró el efecto protector de la fortificación con ácido fólico con la disminución en los defectos del tubo neural (DTN). Aunque, al comparar las tasas de DTN y síndrome de Down, entre 1999 y 2001, ésta corresponde a una reducción en los DTN mayor en el HRR, con 73,59%, que la disminución de 42,33% observada en el trabajo de Castilla y col<sup>23</sup>; en cambio, el síndrome de Down, aumentó en ambos estudios, en 73,25% y en 4,94%, respectivamente, reforzando la idea que el ácido fólico no protege del síndrome de Down.

Cabe señalar, que hay que guardar siempre reserva al plantear una asociación causal con estudios epidemiológicos de corta duración. Esto se entiende mejor al observar la Tabla 1, en la cual se observa una disminución mantenida durante los años 1998 y 1999 en las tasas de síndrome de Down en el HRR, de modo que, si la fortificación

se hubiese hecho el año 1997, se podría haber concluido erróneamente, que fue producto de un efecto protector de la fortificación.

Las frecuencias de malformaciones en recién nacidos vivos del HRR están dentro de valores esperados<sup>12,25</sup>, y no tienen relación con la alta prevalencia del síndrome de Down en este hospital, como evidencia la Tabla 1.

La evidencia de un posible riesgo mayor en madres menores de 20 años, en el HRR, con tasa de 21,77 por 10.000 RNV, que muestra la Tabla 2, es un fenómeno descrito previamente en población chilena por Laccassie<sup>26</sup>, con tasas de 19,43 para este grupo etario. Esto se reafirma en el hecho que las madres menores de 20 años en el HRR, representan a 21,27% de la totalidad y presentan 15,09% de los casos de Down, aunque no alcanza diferencia significativa en este estudio. Por otro lado, en la Tabla 3, el grupo de edad materna entre 35 y 39 años, constituye un grupo de riesgo nacional, al diferir significativamente tanto en el HRR como en el HCUCh, con respecto al referente internacional<sup>10</sup>.

En la Tabla 3, se evidencia que la distribución de riesgo por edad materna difiere significativamente entre el HRR y los otros referentes con los cuales se compara, el nacional de la HCUCh<sup>9</sup> y el internacional<sup>10</sup>.

Se concluye que las evidencias epidemiológicas presentadas en este trabajo, claramente diferencian la prevalencia de síndrome de Down en el HRR, que es 1) significativamente más alta; 2) es mayor en todas las edades maternas bajo los 35 años; 3) la distribución de edad materna corresponde a una población más joven y distinta; 4) no se relaciona a acumulación por derivación de diagnóstico prenatal; 5) no se relaciona a alteraciones cromosómicas distintas de la trisomía 21; 6) no se asocia a una mayor frecuencia de malformaciones en general, y 7) no parece ser prevenible con mayor ingesta de ácido fólico, al menos con los niveles de fortificación utilizados en Chile.

Luego, queda planteado el problema de identificar la o las posibles causas de esta mayor prevalencia del síndrome de Down en el Hospital Regional de Rancagua, la cual, tendría una base genética por tener 17,54% de recurrencia familiar<sup>27</sup>, causa que podría ser común, para otros hospitales del sur de Chile.

REFERENCIAS

1. NAZER J, ANTOLINI M, JUÁREZ ME, CIFUENTES L, HUBNER ME, PARDO A Y COL. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1990-2001. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 651-8.
2. NAZER J, CIFUENTES L, RUIZ G. Incidencia de 50 malformaciones congénitas en 8 maternidades chilenas participantes del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Período 1982-1988. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62: 37-44.
3. MORENO R, ASPILLAGA MH, AVENDAÑO AB. Frecuencia y características de la morbilidad genética en un hospital pediátrico. *Rev Chil Pediatr* 1991; 62: 112-7.
4. MELLA MV. Prevalencia malformaciones fetales congénitas Hospital Regional Rancagua. *SOMA (Rev de Colegio Médico Regional Rancagua)* 1991; 1: 4-7.
5. BARRAZA X, MIGONE S, MONTECINOS F. Anomalías congénitas en recién nacidos vivos, en maternidades del sistema público de atención, VI región, Chile. Abril-Diciembre de 1995. *Rev Soc Méd VI Reg* 1996; 1: 106-8.
6. BARRAZA X, OJEDA ME. Síndrome de Down. Características epidemiológicas Hospital Regional de Rancagua (1996-1997). *Rev Soc Méd VI Reg* 1998; 1: 245-7.
7. BARRAZA X, OJEDA ME. Síndrome de Down. Características epidemiológicas. *Rev Colegio Matronas* 1999; 1: 11-3.
8. ROJAS A, OJEDA ME, BARRAZA X. Malformaciones congénitas y exposición a pesticidas. *Rev Méd Chile* 2000; 128: 399-404.
9. NAZER J, EAGLIN MA, CIFUENTES L. Incidencia del síndrome de Down en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Un registro de 25 años: 1972-1997. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 383-90.
10. GUÍZAR-VASQUÉZ JJ (Editor). *Genética Clínica*. Editorial El Manual Moderno, SA de CV, 3ª Edición, 2001.
11. DÍAZ G, GUNTHER B. *Bioestadística*. Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda, Santiago de Chile 1994.
12. NAZER J, CIFUENTES L, MEZA M. Incidencia de las malformaciones congénitas en 10 maternidades chilenas participantes en el ECLAMC. Comparación de tres períodos (1971-1977, 1982-1988, 1989-1994). *Rev Méd Chile* 1997; 125: 993-1001.
13. NAZER J, HUBNER ME, CIFUENTES L, RAMÍREZ R, CATALÁN J, RUIZ G. Aumento de la incidencia del síndrome de Down y su posible relación con el incremento de la edad materna. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 465-71.
14. HOOK EB, CAROTHERS AD, HECHT CA. Elevated maternal age-specific rates of Down syndrome liveborn offspring of women of Mexican and Central American origin in California. *Prenat Diagn* 1999; 19: 245-51.
15. GÓMEZ D, SOLSONA E, GUITART M, BAENA N, GABAU E, EGOZCUE J ET AL. Origin of trisomy 21 in Down syndrome cases from a Spanish population registry. *Ann Genet* 2000; 43: 23-8.
16. PENROSE LS. Mongolism. *Br Med Bull* 1961; 17: 184-9.
17. MORENO R, OJEDA ME. La vigilancia epidemiológica del síndrome Down y la espina bífida en Rancagua, sugieren una variación cíclica de su frecuencia. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 590.
18. MORENO R, OJEDA ME. Prevención y frecuencia de los defectos del tubo neural. *Rev Soc Méd VI Reg* 2003; 2: 482-6.
19. JAMES SJ, POGRIKINA M, POBRIGNY IP, MELNYK S, HINC RJ, GIBSON JB ET AL. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydro-folate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 495-501.
20. HOBBS CA, SHERMAN SL, YI P, HOPKINS SE, TORFS CP, HINE RJ ET AL. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 623-30.
21. AL-GAZALI LI, PADMANABHAN R, MELNYK S, YI P, POGRIKINA IP, POGIBNA M ET AL. Abnormal folate metabolism and genetic polymorphism of the folate pathway in a child with Down syndrome and neural tube defects. *Am J Med Genet* 2001; 103: 128-32.
22. O'LEARY VB, PARLE-McDERMONTT A, MOHILLO AM, KIRKE PN, JONSON Z, CONLEY M ET AL. MTRR and MTHFR polymorphism: Link to Down syndrome? *Am J Med Genet* 2002; 107: 151-5.
23. CASTILLA E, ORIOLI I, LÓPEZ-CAMELO J, DUTRA M, NAZER-HERRERA J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 123-8.

24. HASSOLD TJ, BURRAGE LC, CHAN ER, JUDIS LM, SCHWARTZ S, JAMES SJ ET AL. Maternal folate polymorphisms and the ethiology of human non disjunction. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 434-9.
25. OJEDA ME, BARRAZA X. Frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. *Rev Colegio de Matronas* 2002; 10: 14-6.
26. LACCASSIE Y. Edad de reproducción y enfermedades genéticas. *Rev Chil Pediatr* 1981; 52: 530-1.
27. MORENO R. Características del síndrome Down con antecedente de recurrencia familiar en la VI región, Chile. Posible explicación para alta prevalencia. *Rev Soc Méd VI Reg* 2005; 2: 602-10.

#### *Agradecimientos*

Agradecemos el apoyo de la Dirección del Hospital Regional de Rancagua y del Servicio de Salud Libertador B. O'Higgins, y el soporte metodológico del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), los cuales han permitido mantener el registro de malformaciones congénitas y presentar estos resultados.