



ABRIR RESULTADOS

DISCUSSION.

Las alteraciones cromosómicas son un problema de enormes dimensiones sanitarias y científicas. Sus consecuencias sobre el desarrollo humano son múltiples y generalmente graves, incluyendo pérdidas embrionarias en cualquier momento de la gestación, infertilidad, defectos congénitos, retraso mental, cáncer, etc; constituyendo todas ellas, una fuente de sufrimiento individual para quienes las padecen y una pesada carga para los servicios médico-sanitarios encargados de su atención y, en general, para la sociedad que ha de costearlas.

En las poblaciones de recién nacidos vivos, las trisomías autosómicas son las alteraciones cromosómicas que ocupan el segundo lugar en orden de frecuencia por detrás de las aneuploidías de los cromosomas sexuales. Sus efectos son muy deletéreos, en particular los de las trisomías 13 y 18 que son responsables de una parte importante de las pérdidas embrionarias tempranas, y de altas tasas de mortalidad y morbilidad, cuando se observan en recién nacidos.

Desde que en 1959 Lejeune y cols., describieron la primera alteración cromosómica en humanos, la trisomía 21, han pasado 34 años a lo largo de los cuales ha mejorado notoriamente nuestro conocimiento sobre las dimensiones, la demografía y los riesgos de las trisomías. Sin embargo, las verdaderas causas y sus mecanismos íntimos de producción, siguen ocultas. Parece desproporcionado con el alto grado de desarrollo que en la actualidad tienen las ciencias biomédicas, que en la etiología de unas patologías tan agresivas como las trisomías, se concentre aún tan notable cantidad de desconocimiento. La explicación a esta circunstancia puede hallarse en la creencia, sin lugar a dudas falsa, de que se trata de un problema inevitable, carente de tratamiento y poco frecuente.

Ya se indicó en la Introducción que desde una perspectiva global del desarrollo humano, considerado en todas sus fases, no estamos ante una patología tan poco frecuente como, a primera vista, podría deducirse de los estudios llevados a cabo sólo en recién nacidos vivos. De hecho se ha estimado que el 6% de todas las concepciones humanas reconocidas podrían tener una constitución cromosómica anormal (Carr, 1967; Boué y Boué, 1970). Las trisomías son las anomalías más frecuentes en las concepciones humanas, representando el 94% de todas las alteraciones cromosómicas detectadas en abortos. Si bien en la inmensa mayoría de las ocasiones, su deletéreo efecto interrumpe precoz y definitivamente el embarazo. Por consiguiente, que el desarrollo, nacimiento y evolución en condiciones de normalidad de cualquier individuo, sea un acontecimiento al albur de la ocurrencia o no de una patología tan frecuente y a la vez tan desconocida, debería ser un punto de máxima atracción científica.

Evidentemente nuestro desconocimiento de las causas que originan las trisomías hace que estas aparezcan como inevitables. Afortunadamente ya hace años que en el terreno de la Medicina no se equiparan los términos de evitabilidad con el de curación o con el de tratamiento etiológico. Desde hace un tiempo razonable, y ante la necesidad de encontrar una alternativa a los numerosos problemas de causa desconocida, y por tanto, carentes de tratamiento etiológico, se manejan soluciones como la prevención o incluso, la predicción. Las trisomías entran de lleno en ese terreno en el que lo patológico aún no puede ser evitado mediante terapias que, una vez producido el problema, garantizan su total curación, pero en el que es posible obtener sustanciales beneficios con medidas concretas de prevención o, en un futuro próximo, de predicción (Dausset, 1993).

El trabajo que presentamos representa el primer estudio clínico-epidemiológico de las trisomías 13 y 18, realizado sobre los datos de una amplia muestra de la población

española. A sabiendas de que detrás de todo trabajo sobre cromosomopatías, subyace el empeño de intentar averiguar cuales fueron las causas o los factores responsables de su aparición, en ningún momento se planteó, como objetivo primordial del presente trabajo, el desvelar las causas últimas de las trisomías 13 y 18. Así se decidió porque el conocimiento de la expansión que en la actualidad han alcanzado ciertas ciencias y técnicas que comparten el estudio de estas patologías, nos llevaron al convencimiento de la enorme desventaja, falta de realismo, y del alto grado de presuntuosidad, que hubiese supuesto el propósito de abordar dicho objetivo en el presente estudio. Pero el hecho de que se abandone la idea de alcanzar tan definitivo resultado, no significa que se renuncie a colaborar en su consecución, ni que los resultados logrados sean inútiles por haber sido conseguidos con una orientación distinta. Muy por el contrario, algunos de los resultados obtenidos, como veremos, pueden tener una utilidad y una aplicación inmediata en el terreno sanitario, y sin duda, contribuyen al entendimiento del comportamiento del material genético extra en las trisomías. Al mismo tiempo, otros resultados plantean ciertas interrogantes sobre las que incidir en investigaciones ulteriores.

Desde la perspectiva comentada, revisaremos seguidamente los resultados más notables del estudio. Para facilitar la comprensión de éstos, en el Cuadro 11 se resume la totalidad de los aspectos que han sido estudiados. De este modo, con una simple mirada podemos percatarnos de las frecuencias halladas en la presente muestra para las trisomías 13 y 18, de todas las variables que hemos analizado y los resultados que han aportado los tests de significación aplicados en la comparación con niños sin defectos congénitos y sin anomalías cromosómicas. Asimismo mostramos alguno de los aspectos más sobresalientes que caracterizan a estos niños.

CUADRO 11

RESUMEN DE LOS RESULTADOS

ASPECTOS ESTUDIADOS	TRISOMIA 13	TRISOMIA 18
1.- LIMITES DE LAS FRECUENCIAS GLOBALES		
	0,40-1 / 10.000	1,04-2,6 / 10.000
2.- ANALISIS DE VARIABLES		
2.1.- CARACTERISTICAS DE LA PAREJA:		
Edad materna avanzada	<i>p</i> << 0,001	<i>p</i> << 0,001
Edad paterna avanzada	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> << 0,001
Nº de gestaciones alto	<i>p</i> < 0,001	<i>p</i> << 0,001
<i>Escolaridad materna</i>	NS	NS
<i>Estudios / ttos. de fertilidad</i>	NS	NS
Utilización de anticonceptivos	<i>p</i> = 0,002	NS
<i>Grupos sanguíneos</i>	NS	NS
Factores Rh	NS	<i>p</i> = 0,04
<i>Menstruaciones / menarquia</i>	NS	NS
2.2.- CARACTERISTICAS DE LA FAMILIA:		
<i>Consanguinidad</i>	NS	NS
Familiares con malformaciones	NS	<i>p</i> = 0,0008
2.3.- CARACTERISTICAS DE LA GESTACION:		
Metrorragia	<i>p</i> = 0,03	<i>p</i> = 0,007
Oligoamnios	<i>p</i> = 0,001	<i>p</i> = 0,0007
Polihidramnios	<i>p</i> = 0,0001	<i>p</i> = 0,000000
<i>Enfermedades crónicas</i>	NS	NS
<i>Tabaquismo materno</i>	NS	NS
<i>Consumo de alcohol</i>	NS	NS
<i>Consumo de cafeína</i>	NS	NS
3.- CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO		
Sexo	NS	<i>p</i> = 0,01
Peso	<i>p</i> << 0,001	<i>p</i> << 0,001
Edad gestacional	<i>p</i> << 0,001	NS
Grupo sanguíneo	NS	NS
Mortalidad	<i>p</i> << 0,001	<i>p</i> << 0,001
Tipo de parto	NS	<i>p</i> = 0,00007
Presentación al parto	<i>p</i> = 0,007	<i>p</i> = 0,000000
Peso de la placenta	<i>p</i> << 0,001	<i>p</i> << 0,001
Longitud del cordón	NS	<i>p</i> = 0,02
Nº de vasos del cordón	<i>p</i> = 0,00009	<i>p</i> = 0,000000

FRECUENCIAS GLOBALES DE LAS TRISOMIAS 13 Y 18.

Como sucede con todos los defectos congénitos, el estudio de las frecuencias de las trisomías 13 y 18 tiene una gran relevancia sanitaria. Saber la prevalencia, esto es, el número de neonatos con la patología que hay en la población en un momento determinado, posibilita la planificación de los recursos necesarios para la atención de los afectados, y además permite predecir el número de nuevos afectados que aparecerá cada año. Al mismo tiempo, el establecimiento de un plan de vigilancia epidemiológica permite detectar variaciones en las frecuencias de aparición de las patologías, y adoptar las medidas oportunas cuando así se estime conveniente. En el caso de las trisomías, las prevalencias que hemos obtenido, **0,40 /10.000 recién nacidos vivos** para la **13** y **1,04 / 10.000** para la **18**, deben ser consideradas como estimaciones mínimas, ya que para llegar a constituir cifras más ajustadas de prevalencia hubiese sido necesario analizar citogenéticamente al total de la población (781.544 recién nacidos vivos) o, al menos a la totalidad de los casos con defectos congénitos (15.891 niños). Asumiendo, por tanto, el inconveniente de no disponer del cariotipo en todos los casos (inconveniente por otra parte inabordable dada la magnitud de la muestra), hemos preferido no realizar los análisis de los comportamientos temporal, espacial, y temporo-espacial de las trisomías. La existencia de posibles diferencias en el sistema o método (como la accesibilidad del estudio citogenético, los distintos criterios para la selección de los casos, las diferencias en las prácticas de diagnóstico prenatal o de interrupciones voluntarias de la gestación, o la hipotética pérdida para el estudio citogenético de casos que fallecen poco después del nacimiento), inducen notables sesgos a la hora de evaluar la distribución de los casos a lo largo de los años del estudio en las distintas provincias o Comunidades Autónomas. Consecuentemente, la información que de éstos análisis pudiera derivarse sería, desde un punto de vista metodológico, cuando menos

discutible. A pesar de ello, nuestra frecuencia se sitúa dentro de los límites de las observadas en otras poblaciones.

En la Tabla 106 se compara nuestra estimación de las frecuencias en recién nacidos vivos de trisomías 13 y 18, con las halladas en algunos estudios de grandes series de nacimientos, y las aportadas por programas de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos.

TABLA 106
PREVALENCIAS (‰) DE TRISOMIAS 13 Y 18 OBSERVADAS EN DISTINTOS ESTUDIOS

Estudio	Población	Trisomía 13 n°(‰)	Trisomía 18 n°(‰)
Conen y Erkman (1966a)	134.325 RNV	5 (0,37)	
Conen y Erkman (1966b)	89.309 RNV		8 (0,9)
Bochkov y cols. (1974)	31.888 Nac.	2 (0,6)	2 (0,6)
Hook (1980)	167.774 RNV	14 (0,8)	
Borovik y cols (1989)	73.192 RNV	3 (0,4)	13 (1,7)
CDC 1 1982-85	2.150.970 RNV	135 (0,6)	193 (0,9)
CDC 2 1968-85	476.510 Nac.	37 (0,8)	52 (1,1)
Australia 1980-88	207.506 Nac.	19 (0,9)	33 (1,5)
Eurocat 1980-88	1.820.027 RNV	96 (0,5)	220 (1,2)
Presente estudio 1981-92	781.544 RNV	31 (0,4)	81 (1,04)

Trisomía 13: $\chi^2_8 = 16,51$ $p = 0,03$ Trisomía 18: $\chi^2_7 = 18,89$ $p = 0,008$

Nac.: Nacimientos; **RNV:** Recién nacidos vivos; **CDC 1 y 2:** Center for Disease Control: Congenital Malformations Surveillance Report, January 1982-December 1988 (1988); **Australia:** Bower y cols: Report of the Congenital Malformations Registry of Western Australia, 1980-1988 (1989); **Eurocat:** Eurocat Working Group: Surveillance of Congenital Anomalies 1980-1988 (1991).

Podemos observar que las diferencias entre los distintos estudios son estadísticamente significativas. Nuestra frecuencia de trisomía 13 es la segunda más baja de las mostradas en la Tabla 106. Sin embargo, hemos de tener presente que las cifras de las poblaciones americana (CDC2) y australiana son referidas a nacimientos, que incluyen recién nacidos muertos, y que ni los estudios americanos (CDC1 y CDC2), ni el australiano, ni tampoco el europeo (Eurocat), hacen constar si se han incluido los casos de trisomía 13 debidos a translocaciones robertsonianas. Si en nuestra muestra incluimos los 6 casos de trisomía 13 por translocación detectados durante el periodo del estudio, las diferencias con los otros estudios (sin considerar los de Conen y Erkman y Borovik y cols., que también presentan cifras muy bajas, similares a las detectadas por nosotros) desaparecen ($X^2_6 = 11,42$; $p = 0,07$). Por tanto, nuestra frecuencia de trisomía 13 probablemente no sea distinta de la encontrada en otras poblaciones.

Respecto a la trisomía 18, nuestra frecuencia ocupa una posición intermedia entre las mostradas en la Tabla 106. Hay dos factores que pueden estar contribuyendo a estas diferencias entre las poblaciones incluidas en la tabla. En primer lugar, estas divergencias podrían explicarse, al menos en parte, por diferentes momentos de acceso al diagnóstico prenatal y la interrupción voluntaria de la gestación, y las diferencias en el uso o en la aceptación de estas técnicas, en las poblaciones comparadas. En segundo lugar, existe una fuerte asociación, que comentaremos posteriormente, entre la aparición de la trisomía 18 y la edad materna avanzada. Lógicamente aquellas poblaciones que incluyan una mayor proporción de madres añosas, tenderán a tener las frecuencias más elevadas. Diferentes proporciones en los estratos de edad materna en las distintas poblaciones, pueden inducir ciertas modificaciones en la frecuencia global de una patología rara, como es la trisomía 18. Sin embargo, como sugiere Hook (1980), estas variaciones probablemente tienen una

menor importancia que la variación atribuible exclusivamente a la fluctuación estadística de una patología poco frecuente.

No disponemos de la información necesaria para intentar comprobar si alguno de estos dos factores puede justificar las diferencias detectadas. Por otro lado, siguiendo la sugerencia de Hook (1980) sobre la importancia que pueden tener las oscilaciones estadísticas, consideremos que en nuestra muestra todos los casos de trisomías aparecieron en la población de recién nacidos polimalformados, en concreto entre los 3.853 controlados desde Enero de 1981 hasta Junio de 1992. Podemos pues pensar que los posibles casos que hubieran podido quedar sin diagnosticar por falta de estudio cromosómico, en buena lógica deberían de encontrarse en este grupo de polimalformados. Si es poco probable, como se verá al comentar el estudio clínico, que la trisomía 18 se presente en el grupo de niños con defectos aislados, debemos estimar enormemente improbable, que entre el resto de los recién nacidos vivos controlados, es decir entre los recién nacidos que no presentaron defectos congénitos detectables durante los tres primeros días de vida, pudiera haber algún caso de trisomía 18. Por tanto, todos los casos de trisomías (los diagnosticados y los supuestamente no diagnosticados), deberían hallarse entre los 3.853 niños que presentan múltiples defectos congénitos, (es decir 2,5 veces el número de niños cariotipados). Si asumimos para los polimalformados no cariotipados, la misma frecuencia de trisomías que la detectada en el grupo de niños con cariotipo, concluiríamos que la cifra de prevalencia de la trisomía 18 podría llegar a ser 2,5 veces superior a la expresada, esto es, de *2,6 por 10.000* recién nacidos vivos.

Sin embargo, si la cifra de 1,04 la consideramos una estimación mínima, la de 2,6 por 10.000 recién nacidos vivos representa, muy probablemente, una sobrevaloración de la prevalencia. Por un lado, debemos de tener presente la tendencia mantenida durante bastantes años en la práctica clínica, a solicitar el estudio citogenético en

aquellos cuadros en los que el conjunto de defectos sugería fuertemente una etiología cromosómica. Por tanto estos niños con fenotipos sugerentes de trisomías, han sido seleccionados para el estudio cromosómico y por tanto excluidos del grupo de los polimalformados sin cariotipo. Paralelamente, en este grupo no cariotipado, existe una mayor proporción que en el grupo de los cariotipados, de síndromes y cuadros clínicos que recuerdan bien poco a los producidos por la trisomía 18. Los niños con sospecha o con diagnóstico de síndrome no cromosómico, no han sido excluidos de estos cálculos pues alguno de ellos podría representar una genocopia, en el sentido que se definió en la Introducción (Wilson y cols., 1985; Clark y Fenner-Gonzales, 1989; De Jong y cols., 1989; Krassikoff y Sekhon, 1990). Por estas razones, estimamos poco probable que la trisomía 18 presentase la misma frecuencia en el grupo de polimalformados sin cariotipo, que en el grupo de polimalformados con cariotipo, y por tanto, la cifra de 2,6 por 10.000 recién nacidos vivos, hay que considerarla como una sobrevaloración de la estimación máxima. Sin embargo, existen circunstancias que, como la interrupción voluntaria del embarazo (legalmente factible desde diciembre de 1985), pueden haber inducido una disminución de los casos de trisomías 13 y 18 y, por tanto, de su frecuencia en el momento del nacimiento. Por todo ello, la cifra de frecuencia de la trisomía 18 en nacidos vivos probablemente se situaría en algún punto entre 1,04 y 2,6 por 10.000, que no podemos precisar por las limitaciones que suponen la carencia del estudio citogenético en muchos casos, junto con el desconocimiento de los datos relativos a las interrupciones de la gestación. Evidentemente en la mayoría de los estudios con los que se compara la frecuencia de la trisomía 18 en la Tabla 106, tampoco está cariotipado el total de la población, por lo que sus frecuencias hay que valorarlas también en un sentido orientativo o como estimaciones mínimas. Si realizamos con la trisomía 13 el mismo cálculo aplicado a la trisomía 18, obtenemos un valor máximo de 1 por 10.000 recién nacidos vivos.

Teniendo presentes todas las limitaciones antes mencionadas, podemos asumir los valores de **0,40 y 1**, y **1,04 y 2,6** por 10.000, como los límites dentro de los cuales es posible que se sitúen las cifras globales de frecuencia de las trisomías 13 y 18, respectivamente, en los recién nacidos vivos de nuestro medio.

Las horquillas de valores obtenidas para las trisomías 13 y 18 se solapan con las que se ofrecen en la literatura. Además de los trabajos que se han comentado en la Tabla 106, se han revisado otros trabajos en los que se ofrecían cifras de frecuencia, habitualmente con dos valores límites. En resumen, los valores máximo y mínimo que hemos encontrado para la frecuencia de trisomía 18, son *0,6 y 2 por 10.000 recién nacidos vivos* (Conen y Erkman, 1966b; Taylor, 1968; Bochkov y cols., 1974; Hamerton y cols., 1975; Nielsen y cols., 1975; Hook y Hamerton, 1977; Hook, 1980; Nielsen y cols., 1982; Goldstein y Nielsen, 1988; Harper, 1988; Centers for Disease Control, 1988; Bower y cols., 1989; Borovik y cols., 1989; Gorlin y cols., 1990; Hecht y Hecht, 1990; Eurocat Working Group, 1991). Se han excluido de esta comparación los trabajos de los primeros años 60, pertenecientes a la era citogenética anterior al bandeo cromosómico, en los que las cifras de frecuencia se refieren a muestras de individuos muy pequeñas (Hecht y cols., 1963; Smith, 1964). También se excluyó el trabajo de Marden y cols. (1964) en el que se calculó una frecuencia de 4,5 por 10.000, pero basada en tan sólo 2 casos observados entre 4.412 estudios citogenéticos, lo que da unos límites de confianza enormemente amplios (0,5-16,3).

Por lo que respecta a la trisomía 13, los trabajos consultados estiman su frecuencia *entre 0,37 y 1,4 por 10.000 recién nacidos vivos* (Conen y Erkman, 1966a; Taylor, 1968; Bochkov y cols., 1974; Hamerton y cols., 1975; Hook, 1980; Nielsen y cols., 1982; Schinzel, 1984; Center for Disease Control, 1988; Harper, 1988; Borovik y cols., 1989; Bower y cols., 1989; Gorlin y cols., 1990; Magenis y Hecht, 1990; Eurocat Working Group, 1991).

La frecuencia que hemos estimado para la trisomía 18 en nuestros datos, la sitúa como la segunda trisomía autosómica más frecuente en recién nacidos vivos en nuestro medio. El primer lugar lo ocupa la trisomía 21 con una prevalencia de 1,5 por 1.000 recién nacidos vivos (Salvador y Martínez-Frías, 1989). El tercer lugar es para la trisomía 13. Estos resultados son concordantes con la mayoría de los estudios sobre cromosomopatías en recién nacidos vivos, en los que las trisomías 18 y 13 ocupan también el segundo y tercer lugar de las trisomías autosómicas, por detrás del síndrome de Down (Connen y Erkman, 1966a,b; Bochkov y cols., 1974; Hook y Hamerton, 1977; Hook, 1980; Schinzel, 1984; Centers for Disease Control, 1988; Borovik y cols., 1989; Bower y cols., 1989; Gorlin y cols., 1990; Eurocat Working Group, 1991).

Las trisomías 13 y 18 se presentan en todas las razas y poblaciones (Hodes y cols., 1978), con unas frecuencias que van a variar enormemente en el tiempo y en el espacio. Además de atribuir estas variaciones a las oscilaciones muestrales (Hook, 1980), otros factores, como la disponibilidad de técnicas para el diagnóstico prenatal, la interrupción voluntaria de la gestación, y la constitución etaria de la población, probablemente tengan una importante contribución. Estos factores influirían en las cifras de frecuencia en los distintos países y poblaciones, así como en las de diferentes regiones dentro de un mismo país en función de los niveles cultural, social y económico alcanzados.

Con la excepción de los aspectos señalados, pocos otros factores tienen la capacidad de modificar las frecuencias de las trisomías 13 y 18. El hecho de que sean patologías comunes a todas las razas y poblaciones, pone de manifiesto la escasa importancia que deben de tener en su etiología las diferentes constituciones genéticas y las diferencias ambientales que pudieran existir entre las poblaciones. Sin duda, tanto la universalidad de las trisomías, como el aparente escaso relieve etiológico de los

factores genéticos y ambientales, están condicionados por el factor que unánimemente se ha relacionado con la aparición de las trisomías, ésto es, la **edad materna**.

EDAD MATERNA.

Desde que en el año 1933, Jenkins y Penrose, demostraron, de forma independiente, la estrecha relación existente entre el síndrome de Down y la edad materna avanzada, todos los trabajos sobre trisomías autosómicas han incluido el estudio de esta variable, cuyo mecanismo de interdependencia constituye uno de los más atrayentes enigmas biológicos.

La información sobre la relación entre la edad materna avanzada y una trisomía autosómica como la del cromosoma 21, es concluyente. Ha sido demostrada en todos los grupos étnicos, raciales y socioeconómicos en los que se ha investigado (Hook, 1985). A partir de los 34-35 años de edad materna, la incidencia de la trisomía 21 experimenta un incremento exponencial (Oster, 1956; Collmann y Stoller, 1962; Ferguson-Smith y Yates, 1984; Salvador y Martínez-Frías, 1989), habiéndose llegado a precisar en diversos estudios llevados a cabo en poblaciones suficientemente extensas, las cifras de riesgo para cada año de edad materna (Hook y Chambers, 1977; Ferguson-Smith, 1983; Cuckle y cols., 1987; Salvador y Martínez-Frías, 1989).

Por el contrario, los datos sobre la asociación con otras trisomías autosómicas, no son tan precisos como para el síndrome de Down, ya que al ser patologías más raras, entraña mayor dificultad poder disponer de muestras con tamaño adecuado para la obtención de la información deseada.

En nuestro trabajo hemos valorado y cuantificado la relación entre la edad materna y la aparición de las trisomías 13 y 18. En las Tablas 15 y 16 de la sección de Resultados se observa que la edad media de las madres de los casos con trisomía 13 es 5,1 años superior a la de sus controles, y en los casos con trisomía 18, la media es 5,2 años superior a la de sus controles. En las Tablas 17 y 18 mostrábamos como la frecuencia aumenta en cada quinquenio de edad materna en la trisomía 13, y en cada quinquenio a partir de los 25-29 años en la trisomía 18. Estos resultados demuestran una fuerte asociación entre las edades maternas más avanzadas y las trisomías. Para intentar precisar y cuantificar esta relación, efectuamos la distribución por cada año de edad materna (Tablas 21 y 22), y a pesar de la dispersión de la muestra, se aprecia que los valores más elevados de las frecuencias se acumulan en las edades más avanzadas. Esas oscilaciones, que consideramos muestrales, son absorbidas en el análisis de regresión logística realizado sobre los datos empíricos y que se mostraron en las Gráficas 4 y 5. Los modelos obtenidos coinciden con los datos derivados de la literatura: el efecto de la edad materna en las trisomías 13 y 18 parece ser similar al que se observa en la trisomía 21 (Hook, 1985).

Al menos en tres estudios realizados prenatalmente (Hook y cols., 1979; Hook y Cross, 1982; Ferguson-Smith y Yates, 1984), se había observado que la curva de incidencia de trisomía 18 por año de edad materna discurría paralela a la de la trisomía 21, hasta la edad de 45 años en la que se producía una estabilización de la frecuencia. La incidencia de la trisomía 13 también se incrementaba con la edad, pero no tan marcadamente como las trisomías 18 y 21, y mostrando una tendencia a la estabilización alrededor de los 42 o 43 años de edad materna (Hook y Cross, 1982; Ferguson-Smith y Yates, 1984).

El modelo de curva obtenido en nuestros datos para la trisomía 13 (Gráfica 4) evidencia un incremento progresivo de su incidencia, claramente menos pronunciado

que el que se produce en la trisomía 21 (Salvador y Martínez-Frías, 1989). El tramo final de la curva, aunque dado el tamaño muestral presenta oscilaciones de una gran intensidad, no apunta tendencia alguna a nivelarse, si bien la muestra termina a la edad de 45 años. En cambio, el modelo para la trisomía 18 (Gráfica 5) es muy similar al obtenido para la trisomía 21 (Salvador y Martínez-Frías, 1989), aunque también con un incremento de menor magnitud, observándose una tendencia decreciente a partir de la edad de 45 años. Aunque por la regresión de tercer grado que Salvador y Martínez-Frías (1989) realizaron para la predicción de la frecuencia de síndrome de Down por cada año de edad materna, no se predice una disminución de la frecuencia, si observamos los datos empíricos obtenidos por dichos autores, el máximo de frecuencia se produce a los 46 años, con una caída a partir de esa edad. Estos datos son concordantes con los publicados por Ferguson-Smith y Yates en 1984. Tal vez un análisis de regresión de cuarto grado supusiera un mejor ajuste a los datos empíricos obtenidos por Salvador y Martínez-Frías (1989).

La tendencia a disminuir, a partir de cierta edad, la frecuencia de una patología tan estrechamente vinculada con la edad materna como la trisomía 18, constituye uno de los puntos más atractivos de nuestros resultados. Encontramos un antecedente de este hallazgo en el trabajo de Ferguson-Smith y Yates (1984), un estudio colaborativo europeo sobre diagnósticos citogenéticos prenatales, en el que hallaron que las proporciones de trisomías 21, 18 y 13, alcanzaban un punto máximo a una determinada edad materna, a partir del cual comenzaban a decrecer. En concreto este pico o punto máximo de incidencia, lo situaron en 46 años para la trisomía 21, en 43 para la 18, y en 42 años para la trisomía 13. Lo inesperado de estos hallazgos condujeron a Hook y cols. (1984) a revisar la información que ya habían publicado y completarla con un mayor número de datos obtenidos de nuevas series de mujeres embarazadas. De este modo, llegaron a reunir información procedente de 56.094 estudios prenatales realizados por edad materna avanzada. Los datos no parecían

confirmar la estabilización de la proporción de trisomías 21, en ningún punto de la escala de edad materna. En cambio sí parecía confirmarse la caída en la proporción de casos de trisomía 18 a partir de los 43 años. Igualmente en la trisomía 13 se producía un descenso a partir de los 42 años (no observaron ningún caso de trisomía 13 a partir de esta edad materna). Estos resultados reflejaban un verdadero cambio en la tendencia de las trisomías 13 y 18 a partir de una determinada edad de la madre (Hook y cols., 1984). Es conveniente señalar que los dos estudios mencionados ofrecen información prenatal de las trisomías. Estos datos no son absolutamente superponibles a los derivados de estudios en nacidos vivos, ya que una distinta capacidad de supervivencia intrauterina de los fetos trisómicos, que podría ser también dependiente de la edad de la madre (teoría de la selección relajada defendida por Matsunaga, 1967, y por Warburton y cols., 1983, entre otros autores), puede ensombrecer determinados resultados.

Con nuestros datos no podemos confirmar que se produzca una estabilización, o una caída, de las proporciones de la trisomía 13 en recién nacidos vivos, a partir de una determinada edad materna. Evidentemente, lo reducido de la muestra produce una gran dispersión de los datos, más acentuada en los estratos de edad materna más avanzada (Gráfica 4), lo que muy posiblemente confiere cierto grado de imprecisión a la curva de regresión. Por el contrario, los datos sobre trisomía 18 predicen una caída de la proporción de casos a partir de los 45 años de edad materna, resultado que es concordante con las observaciones realizadas prenatalmente por Ferguson-Smith y Yates, (1984) y por Hook y cols. (1984). A pesar la concordancia de nuestros resultados con los obtenidos en los estudios mencionados, no podemos descartar que nuestro estudio estén influyendo factores como las interrupciones voluntarias de la gestación (posiblemente más frecuentes en las edades maternas más avanzadas) que podrían explicar el descenso a partir de cierta edad materna, de la frecuencia de la trisomía 18 en recién nacidos vivos.

De no ser así, resulta de una gran dificultad encontrar una explicación a estos hallazgos. Cuesta concebir un mecanismo biológico que comienza a una determinada edad (34-35 años) y desaparece bruscamente 8 o 10 años más tarde. Si el mecanismo subyacente a la relación entre la edad materna y las trisomías, fuera el de un incremento de la producción de embriones trisómicos a medida que avanzara la edad materna, a través del aumento de la producción de no disyunciones, es difícil imaginar que el factor promotor de ese mayor número de no disyunciones (sea cual fuere, Tabla 10), supuestamente desaparezca, o mejore, o ejerza un efecto más débil a partir de una edad materna determinada. Si por el contrario, la relación entre edad materna y trisomías está en función de un deterioro progresivo de la capacidad de selección materna de los embriones anómalos (Mattei y cols., 1980; Carothers, 1983; Warburton y cols., 1983), deberíamos preguntarnos cual es el motivo por el que la capacidad para reconocer, y abortar espontánea y precozmente, los embriones trisómicos (deterioro progresivo a partir de los 34-35 años), repentinamente mejora y vuelve a ser eficaz a partir de los 43-45 años.

Alternativamente, algunos autores han sugerido que la relación entre alteraciones cromosómicas y edad materna avanzada se establece a través de ciertas disfunciones en la regulación hormonal de los ciclos ovulatorios de la mujer, y que estos desarreglos pueden tener cierto carácter temporal, manifestándose en unos ciclos y no en otros (Jongbloet y cols., 1982; Jongbloet, 1983a,b; Jongbloet y Vrieze, 1985). También Chandley (1991) sugirió que la no disyunción podría ser la consecuencia de una alteración temporal de la progresión de la meiosis, si bien esta alteración sería más acentuada a medida que la mujer se aproxima a la menopausia. A juzgar por nuestros resultados, los de Ferguson-Smith y Yates (1984) y los de Hook y cols. (1984), el incremento del riesgo para la trisomía 18 podría ser pasajero, y no indefinido a medida que la mujer vaya cumpliendo años y mantenga su capacidad para reproducirse. Esta temporalidad podría explicarse por la teoría defendida por

Jongbloet y cols., aunque (como luego veremos al hablar de la fertilidad), no hemos encontrado otros datos que apoyen la existencia de desarreglos hormonales transitorios, capaces de explicar el descenso de la proporción de casos de trisomía 18 a partir de cierta edad materna.

Además de los hallazgos comentados, el análisis de regresión logística nos ha permitido obtener lo que constituyen las **cifras de riesgo para trisomías 13 y 18 en cada año de edad materna de nuestra población**, que quedan reflejadas en las Tablas 23 y 24. Estas cifras de riesgo tienen una aplicación práctica inmediata, ya que pueden ser utilizadas en el asesoramiento genético de nuestra población y utilizadas para la elaboración de planes de prevención.

Independientemente de cuales sean los elementos causales de las trisomías 13 y 18, la sólida relación entre la edad materna avanzada y la aparición de las mismas, constituye el punto más evidente sobre el que incidir y articular medidas de prevención primaria. Utilizando los resultados de las Tablas 23 y 24 (que se derivan de las ecuaciones de regresión representadas en las Gráficas 4 y 5) podemos informar a una mujer del riesgo que tiene para engendrar un hijo con trisomía 13 y/o con trisomía 18, dependiendo de su edad concreta. También podemos utilizar esta información a nivel poblacional para el desarrollo de campañas de información. Estas campañas, encaminadas prioritariamente a la prevención del síndrome de Down, fueron implantadas hace bastantes años en la mayoría de los países desarrollados, permitiendo que una buena proporción de casos fueran evitados (Adams y cols., 1981a,b). En esos países con un nivel de asistencia sanitaria elevado, y en el que en un determinado momento histórico se consiguió disminuir el porcentaje de madres añosas a través de campañas de información a la población, se está produciendo en la actualidad el fenómeno inverso: cada vez más mujeres tienen sus hijos en edades avanzadas (International Clearinghouse, 1988), sin que ello suscite un incremento de

la proporción de trisomías autosómicas. Sin duda este fenómeno se debe a que las mujeres de estos países desarrollados prolongan su periodo reproductivo con unos buenos controles de los riesgos y de los embarazos, consecuencia del fácil acceso a la información y a las técnicas de detección prenatal que les permitir decidir la interrupción de gestaciones en las que se detectaron anomalías cromosómicas.

Una vez demostrada la fuerte unión entre la edad materna avanzada y las trisomías 13 y 18, y asumiendo el hecho de que entre el 77 y el 95% de las trisomías 18 (Yang y cols., 1993; Kupke y Müller, 1989) y el 84% de las trisomías 13 (Hassold y cols., 1987) se producen por un error en la ovogénesis, cabe preguntarse por el mecanismo a través del cual se establece la relación entre la edad materna y la aparición de las trisomías.

Se ha postulado que la edad materna avanzada se vincula con la ocurrencia de las trisomías a través de tres posibles mecanismos:

1.- Favoreciendo un incremento de la producción de fenómenos de no disyunción como consecuencia de **a)** una sobremaduración ovular por la que el óvulo no es capaz de efectuar la correcta separación de los pares cromosómicos (Witschi y Laguens, 1963; Butcher y Fugo, 1967; Mikamo, 1968); **b)** la sobremaduración preovulatoria estacional de algunos ciclos ovulatorios en los que se produce un descontrol o un desequilibrio hormonal (Jongbloet, 1983a,b); y **c)** un retraso de la fertilización debido a una baja frecuencia coital que propicia la sobremaduración y la pérdida de las funciones propias de la célula (German, 1968).

2.- Influyendo sobre la capacidad de que los gametos cromosómicamente anómalos lleguen a fertilizar mediante un proceso de selección materna que

elimina o impide la fertilización a los espermatozoides anómalos (Martin-DeLeon y Boice, 1982).

3.- Modificando la viabilidad de los cigotos o embriones aneuploides por medio de una selección relajada, es decir, la pérdida de la hipotética facultad de reconocer precozmente y abortar los embriones trisómicos, que experimenta la madre a medida que va avanzando su edad (Matsunaga, 1967; Mattei y cols., 1980; Carothers, 1983; Warburton y cols., 1983).

Algunos de los análisis que hemos realizado pretendían detectar posibles diferencias en las características del periodo reproductivo de las madres de niños trisómicos, que sirvieran de orientación en la búsqueda de las bases biológicas subyacentes a la conexión entre edad materna y trisomías. En este sentido, el análisis de variables como el número de gestaciones, la facilidad para concebir, el uso de métodos anticonceptivos, la historia menstrual de la mujer, la edad de la menarquia y la presencia de metrorragias, tratan de medir la relación sugerida por varios autores (Jenkins, 1933; Read, 1982; Jongbloet, 1983a,b; Harlap y Baras, 1984) entre las alteraciones de la regulación hormonal o de la fertilidad de la madre, y la aparición de trisomías.

Hemos observado una asociación estadísticamente significativa entre los órdenes gestacionales altos y la aparición de trisomías, pero esta relación es dependiente de la edad materna avanzada. Es natural que los órdenes gestacionales altos se observen en las mujeres de mayor edad y, por tanto, si hay un aumento de la proporción de casos con trisomías en las edades maternas elevadas, lógicamente este incremento se asocia con los números de gestaciones más elevados. Sin embargo, los distintos modelos de regresión logística incluyendo las variables edad materna, edad paterna, y orden gestacional, evidenciaron que la única relación se

establece con la edad materna, siendo las asociaciones con las otras variables un reflejo de su relación con ésta.

El análisis de la fertilidad materna mediante la valoración del hecho de que la madre haya sido estudiada o tratada por problemas de fertilidad en un momento anterior a la gestación del propósito con trisomía, tampoco proporcionó unos resultados sugerentes de cierto papel de importancia de esas alteraciones en el origen de las trisomías.

Algunos autores que encontraron un incremento de la ocurrencia del síndrome de Down en las edades maternas jóvenes, además del aumento en las añosas, argumentaron que la fertilidad de la mujer parece ser óptima durante el periodo que se ha llamado de madurez sexual, antes y después del cual se producirían alteraciones de la fertilidad que podrían ser las causantes de la aparición de trisomías autosómicas (Trimble y Baird, 1978; Erickson, 1978, Salvador y Martínez-Frías, 1989). Nuestros resultados no parecen apoyar esta hipótesis para las trisomías 13 y 18. En primer lugar, porque no detectamos un ascenso de la ocurrencia de las trisomías en las edades maternas jóvenes (por debajo de la edad de madurez sexual); y en segundo lugar, por el declive de la frecuencia que se predice, en la trisomía 18, a partir de los 45 años de edad materna (si bien esta última podría estar en relación con las interrupciones voluntarias de la gestación, como ya hemos comentado). La disminución de la proporción de casos a partir de cierta edad, es difícil de entender por un supuesto deterioro de la fertilidad como agente causal, directo o indirecto, de las trisomías. Si la fertilidad de la mujer comienza a deteriorarse o, en definitiva, a decrecer a partir de cierta edad, lógicamente debemos esperar que este deterioro sea progresivo a medida que la mujer va cumpliendo años por encima de esa edad en la que hemos estimado que comienza el proceso de disminución de la fertilidad. No resulta biológicamente plausible que en un momento dado, que podemos concretar en

los 45 años, este proceso bruscamente cese o cambie de signo, produciéndose una supuesta mejoría de la fertilidad que condiciona una menor proporción de casos. Pero también cabe pensar, como comentamos al hablar de la edad materna, que los problemas de fertilidad sean pasajeros, que comiencen en un determinado momento de la vida de la madre sin que haya que asumir que necesariamente tengan que estar presentes durante toda su vida reproductiva. Esta temporalidad podría estar relacionada con determinados cambios hormonales no estables que interferirían con unos ciclos ovulares y no con otros. El desarreglo en el control hormonal de las funciones reproductivas de la mujer, ha sido un mecanismo invocado por numerosos autores (Ek y Jensen, 1959; Rundle y cols., 1961; Ford, 1973; Butcher y Page, 1981; Read, 1982; Jongbloet, 1983a,b; Harlap y Baras, 1984; Wramsby y cols., 1987) en relación con la producción de diversas alteraciones cromosómicas. Ek y Jensen (1959) describieron niveles elevados de andrógenos en madres jóvenes de niños con síndrome de Down. Rundle y cols. (1961) comunicaron que la reducción de los niveles de estrógenos y el natural aumento del efecto relativo de los andrógenos, favorecería la producción de alteraciones cromosómicas en mujeres arias. Ford (1973) sugirió que el descenso de las concentraciones estrogénicas en mujeres arias puede provocar un incremento del pH en el tracto genital femenino que favorezca la producción de aneuploidías. Butcher y Page (1981) propusieron una relación entre el uso de contraceptivos orales y triploidías, a través de modificaciones en el cociente andrógenos/estrogénos promovidas por el uso de anovulatorios. Read (1982) propuso que el factor crítico que predispone a sufrir una trisomía es el aumento del cociente andrógenos/estrogénos. Jongbloet (1983a,b) en su teoría sobre la ovopatía por *sobremaduración preovulatoria estacional*, propuso que la *no disyunción* en la primera división meiótica materna estaba incrementada en períodos de la vida de la mujer proclives a desarreglos en el control hormonal, como eran la adolescencia, la premenopausia, el período inmediatamente después de utilizar anovulatorios, o de tener un aborto espontáneo, o en períodos de subfertilidad transitorios. Por su parte

Harlap y Baras (1984) también apoyaron que los cambios hormonales dependientes del uso de anticonceptivos orales, eran los causantes de una mayor susceptibilidad a la aparición de fenómenos de no disyunción responsable de la trisomía 21. Por último Wramsby y cols. (1987) encontraron un exceso de oocitos aneuploides en mujeres que habían sido estimuladas con clomifeno, circunstancia que atribuyeron a la actividad antiestrogénica propia del clomifeno.

Tratamos de evaluar el papel de estos supuestos desarreglos del balance hormonal en las madres de hijos trisómicos, mediante el análisis de variables como la utilización de anticonceptivos, las características de las menstruaciones, el comienzo de la menarquia, y la existencia de metrorragia. Con respecto a la utilización de los anticonceptivos, obtuvimos un aumento del riesgo para la trisomía 13 con el uso de los métodos anticonceptivos, considerados globalmente. Al separar por tipos los anticonceptivos, observamos que el incremento del riesgo se mantenía en el uso de los otros tipos de anticonceptivos dónde se incluían los métodos de barrera, el dispositivo intrauterino, los espermicidas y el método Ogino. No encontramos una explicación satisfactoria a este hallazgo. De los anticonceptivos que abarca el grupo de "otros métodos", los espermicidas son los únicos de los que se ha comunicado una asociación con alteraciones cromosómicas (Jick y cols., 1981), si bien estudios posteriores no ratificaron tal asociación (Shapiro y cols., 1982; Cordero y Layde, 1983). Hemos revisado nuestros casos y no hemos encontrado ninguno en el que se hubieran utilizado espermicidas como método anticonceptivo. Por tanto, la asociación entre trisomía 13 y el uso de otros métodos anticonceptivos, excluyendo los anovulatorios, podría ser casual, ya que el número de comparaciones que se han realizado en el presente trabajo ha sido muy elevado, y siempre es esperable en este tipo de estudios, encontrar cierto porcentaje de asociaciones que se establecen exclusivamente por el azar.

Los resultados del análisis de la historia menstrual de la mujer y la edad de la menarquia, no aportaron ningún dato de interés. Con respecto a la metrorragia, las gestaciones de niños con trisomías 13 y 18 presentan metrorragia o amenaza de aborto, con mayor frecuencia que las de los niños utilizados como controles. La mayoría de los defectos congénitos mayores y cuadros polimalformativos, así como casi todas las alteraciones cromosómicas, presentan esta asociación con la metrorragia. El fundamento de esta asociación debe ser una tendencia biológica de los fetos anómalos a ser abortados, si bien la teoría de Jongbloet y cols. (1978) permite especular con la posibilidad de que las madres que están gestando un niño con trisomía 13 ó 18, tiendan a tener más metrorragias que las que están gestando un niño sano, debido a que son más susceptibles a presentar alteraciones hormonales, antes y durante la gestación.

En resumen, con nuestros resultados no encontramos suficientes evidencias que respalden un papel causal de relevancia de las disfunciones en el control hormonal, en la ocurrencia de las trisomías 13 y 18. No obstante, hemos de asumir que las variables que hemos elegido para intentar medir los problemas de fertilidad, o un posible desequilibrio hormonal de la mujer, podrían no ser las más adecuadas. Para la trisomía 18 se predice un descenso de la proporción de casos a partir de los 45 años de edad materna. Este descenso podría ser la consecuencia de una mayor realización de interrupciones de la gestación en madres de edad avanzada. O bien ser indicador de cierta temporalidad de los mecanismos favorecedores de la aparición de las trisomías, es decir, el incremento del riesgo podría no ser progresivo e indefinido a medida que la mujer cumple años, pero carecemos de argumentos que puedan apoyar que tal circunstancia sea dependiente de la presencia transitoria de desarreglos en la función hormonal.

EDAD PATERNA.

La controversia sobre el papel que desempeña la edad paterna avanzada en el origen de las trisomías, ha pasado por diversas fases en los últimos años. Los primeros trabajos al respecto fueron realizados sobre muestras de pacientes con síndrome de Down (Jenkins, 1933; Penrose, 1933), y concluyeron que el efecto de la edad materna era un factor tan poderoso que oscurecía el potencial efecto de la edad paterna. La responsabilidad de la edad paterna avanzada en la aparición de las trisomías fue negada, o al menos relegada como objeto de estudio, durante un largo periodo de tiempo. La discusión se abrió de nuevo con la aparición de trabajos que imputaban un origen paterno a un 20% de los casos de trisomía 21 (Hansson y Mikkelsen, 1978; Juberg y Mowrey, 1983). No obstante y a pesar de los estudios realizados por Stene y Stene, en los que repetidamente hallaron un papel significativo de la edad paterna en el síndrome de Down (Stene y cols., 1977; Stene y Stene, 1977), el resto de la investigaciones no revelaron un efecto positivo, independiente de la edad materna (Erickson, 1978; Hook y cols., 1981; Roecker y Huether, 1983). Incluso no se pudo llegar a evidenciar de manera consistente un efecto positivo de la edad paterna sobre la frecuencia de trisomías 21, ni tan siquiera en los casos en los que el cromosoma extra era de origen paterno (Hook y Regal, 1984).

En nuestro estudio demostramos que la edad paterna avanzada, es un factor que se asocia con el incremento de la aparición de las trisomías 13 y 18 en recién nacidos vivos, pero que no es independiente de la edad materna. La edad materna avanzada es el único factor verdaderamente relacionado con el incremento de las frecuencias de las trisomías 13 y 18, de tal modo que la asociación de la edad paterna con las trisomías es un mero reflejo de la fuerte relación entre la edad materna y la paterna.

Estos resultados aumentan la escasa información disponible sobre el papel de la edad paterna en el origen de las trisomías 13 y 18. Los pocos estudios realizados al respecto, apuntan hacia una ausencia de efecto de esta variable (Magenis y cols., 1968; Hook, 1984). La falta de efecto detectada mediante estudios epidemiológicos, complementa la información derivada de los estudios realizados con tecnología molecular. Recientes investigaciones aplicando esta tecnología, han evidenciado una contribución materna al origen de las trisomías mayor de la que se pensó en los estudios llevados a cabo mediante el análisis de polimorfismos cromosómicos (Juberg y Mowrey, 1983). Aunque este tipo de estudios hay que encuadrarlos aún en una fase preliminar, los resultados apuntan a que el cromosoma extra es de origen materno en el 77-95% de las ocasiones en la trisomía 18 (Ya-gang y cols., 1993; Kupke y Müller, 1989), en el 84% en la trisomía 13 (Hassold y cols., 1987), y en el 83% o el 96%, según los estudios, en la trisomía 21 (Galt y cols., 1989; Hassold y cols., 1989). La preponderancia de las contribuciones maternas, hace ciertamente difícil postular un mecanismo biológico plausible por el que la edad paterna avanzada pudiera influir sobre la frecuencia de casos con trisomías en los que el cromosoma extra es mayoritariamente de origen materno. Esto no quiere decir que dicho mecanismo no pueda existir en algunos casos, pero hasta el momento actual su búsqueda ha sido infructuosa.

No cabe duda, por tanto, del importante papel que desempeña la edad materna en el origen de las trisomías autosómicas en recién nacidos vivos. Sin embargo, es posible que éste no sea el único factor involucrado en la producción de las trisomías. Desde que 1959 Lejeune y cols., describieron el cromosoma 21 extra como el causante del conocido síndrome de Down, se ha intentado con ahínco buscar las causas o los agentes favorecedores de la aparición del material cromosómico extra. Diversos factores, independientes de la edad materna, han sido propuestos en relación con el origen de las trisomías. Pero, a pesar de que han sido muchas las propuestas

realizadas, pocos factores han sido estudiados con objetivos claramente planteados y metodología adecuada, debido en gran medida a que la mayoría de los trabajos se elaboraban desde perspectivas muy parciales, y una patología tan compleja como las trisomías requiere planteamientos muy abiertos en los que hay que manejar una buena cantidad de información procedente de cada sujeto trisómico.

En el presente trabajo además de las edades parentales hemos analizado una serie de variables intentando detectar una posible asociación con alguno de esos factores o agentes que hemos definido como "independientes de la edad materna". Para facilitar la discusión, incluiremos esos factores dentro de dos grandes grupos: *los factores genéticos y los factores ambientales*.

IMPORTANCIA DE LOS FACTORES GENETICOS EN LA CAUSALIDAD DE LAS TRISOMIAS.

Los factores genéticos capaces de incrementar el riesgo para la aparición de trisomías podrían interpretarse como factores heredados o heredables que constituyen una característica permanente del genotipo parental (Warburton, 1985). La existencia de tales factores y su responsabilidad en el origen de las trisomías autosómicas, han sido defendidas por diversos autores (Hecht y cols., 1964; Alfi y cols., 1980; Hook, 1981; Stene y cols., 1984; Warburton, 1985). De forma esquemática, ya que fueron comentadas extensamente en la Introducción, esta defensa se apoyaba en las siguientes observaciones o asunciones:

- 1) Ciertas **variantes cromosómicas** son más frecuentes en los padres con hijos trisómicos (Miller, 1981; Jackson-Cook y cols., 1985).

- 2) Los portadores de **reordenamientos en balance** tienen un riesgo mayor para tener descendencia trisómica (Grell, 1985).
- 3) Existe un incremento de **aneuploidías en los cultivos de linfocitos** de sangre periférica de los padres de hijos trisómicos (Staessen y cols., 1983).
- 4) La probabilidad de **recurrencia de trisomías** es diez veces mayor **en las madres jóvenes** (por debajo de 30 años) que previamente han tenido un hijo o un aborto trisómico (Alberman y cols., 1976; Hook, 1981; Stene y cols., 1984).
- 5) Los estudios de dermatoglifos sugieren que algunos padres de hijos trisómicos pueden ser **mosaicismos crípticos** con el mismo cromosoma extra (Aymé y cols., 1979a).
- 6) Podrían existir **genes implicados en la no disyunción**, ya que hay una mayor frecuencia de consanguinidad entre las parejas con hijos trisómicos que entre las parejas con hijos normales (Alfi y cols., 1980).
- 7) El hecho de **compartir determinados antígenos HLA** se asocia con un mayor riesgo de descendencia trisómica (Mottironi y cols., 1983).
- 8) En las madres de niños con síndrome de Down se detecta una mayor incidencia de **anticuerpos antitiroideos**, que en las madres de controles (Fialkow, 1969).
- 9) Una mayor frecuencia de **genotipos heterocigóticos para la α_1 - antitripsina** en individuos con anomalías cromosómicas (Fineman y cols., 1976).
- 10) Determinados **haplotipos en el cromosoma 21** son más frecuentes en pacientes con síndrome de Down (Antonarakis y cols., 1985).
- 11) Se han observado **fratrías con individuos afectados por trisomías de distintos cromosomas**, las llamadas **heteroaneuploidías** por Hecht (1987).

La valoración de algunas de estas hipótesis no se ha incluido entre los objetivos del presente trabajo, ya que evidentemente los análisis de las variantes cromosómicas, las aneuploidías en cultivos de linfocitos de los padres, los genotipos de la α_1 -antitripsina, o los haplotipos del cromosoma 21, son estudios que requerirían un

tratamiento específico. Sin embargo otras hipótesis sobre factores genéticos, son fácilmente valorables con nuestros datos. De este modo hemos procedido a estudiar los antecedentes malformativos, la consanguinidad, los tipos de grupos sanguíneos y los factores Rh parentales.

La preocurrencia y los antecedentes de malformaciones son las variables que aportan una información más directa sobre la importancia de los factores genéticos en la producción de trisomías. Entre los 81 casos de trisomía 18 y los 31 de trisomía 13, no hemos encontrado ningún caso de preocurrencia de estas patologías o de alguna otra trisomía autosómica, ni tan siquiera, de alteraciones cromosómicas de cualquier tipo. Sin embargo, dado lo limitado de la muestra, debemos interpretar con prudencia estos resultados negativos. Los argumentos de Alberman y cols. (1976), Hook (1981) y Stene y cols., (1984) para atribuir un riesgo de recurrencia diez veces mayor a aquella madres menores de 30 años que previamente habían tenido un aborto o un hijo trisómico, están basados en un número de casos mucho mayor al utilizado en este trabajo. Por otro lado, los casos de heteroaneuploidías descritos por Hecht (1987) a parte de ser probablemente excepcionales (a juzgar por la ausencia de comunicaciones similares), son una clara muestra de la existencia de familias dónde se manifiesta una alteración de la división celular más grave o más extensa, que aquella que da origen a un fenómeno de no disyunción aislado. Por consiguiente, nuestros resultados sobre la preocurrencia debemos considerarlos como procedentes de una muestra probablemente escasa y, por tanto, con un valor limitado para la interpretación de esta posible base genética de las trisomías.

Tampoco podemos elaborar un juicio sólido con los resultados derivados del análisis de los antecedentes malformativos considerados en sentido amplio. En los casos de trisomía 13 no hay una mayor frecuencia de parientes (de cualquier grado) que presenten defectos congénitos (de cualquier tipo), que en el grupo de controles. En

los casos con trisomía 18, por el contrario, encontramos una frecuencia significativamente mayor de parientes con defectos congénitos, que se sigue manteniendo cuando limitamos el análisis sólo a los hermanos de los casos con trisomía 18 ($p = 0,01$). Sin embargo, al revisar qué tipos de defectos presentaban los hermanos de estos pacientes con trisomías 18, encontramos defectos y cuadros malformativos muy heterogéneos, desde malformaciones con una clara herencia autosómica dominante, como la sindactilia, pasando por defectos multifactoriales (anencefalia), hasta cuadros de etiología ambiental (sífilis congénita). Muy probablemente las coincidencias dentro de la misma fratría de distintos defectos, podrían ser simplemente un producto del azar o de algún tipo de sesgo de información. No obstante, los tipos de defectos observados no sustentan en absoluto la hipotética existencia de factores genéticos capaces de manifestarse en familias en las que se advirtieran acúmulos de defectos congénitos, incluyendo casos de trisomías 13 ó 18.

La consanguinidad no parece relacionarse con la producción de trisomías, a juzgar por nuestros resultados en los que no se registra un porcentaje de parejas consanguíneas distinto en casos y controles. Este resultado está en consonancia con la mayoría de los estudios realizados al respecto en los que no se apoya la teoría de la existencia de genes recesivos implicados en los fenómenos de no disyunción (Devoto y cols., 1985; Hamamy y cols., 1990; Basaran y cols., 1992; Cereijo y Martínez-Frías, 1993).

El análisis de los grupos sanguíneos y factores Rh parentales tampoco aporta una mejor información sobre la supuesta existencia de constituciones genéticas más susceptibles a los agentes causales, sean cuales sean, de las trisomías. Sólomente hemos detectado una leve relación negativa, o efecto protector, para el Rh positivo paterno ($p = 0,04$), si bien, dado el valor de la significación, no podemos rechazar la

hipótesis nula. El resto de los resultados también indican que, en nuestra muestra, los distintos tipos de grupos sanguíneos y factores Rh maternos y paternos no se relacionan con la aparición de trisomías.

En la muestra de trisomías hemos detectado dos casos en los que además del cromosoma extra correspondiente, el cariotipo también presentaba una translocación aparentemente balanceada. En uno de los casos se trataba de una trisomía 13 con cariotipo $47, XX, +13, t(1;21)$, que no se realizó en nuestro laboratorio y desconocemos si la translocación era heredada o si se había producido *de novo*. El segundo caso presentaba un cariotipo $46, XX, -14, -15, +18, + t(14q;15q)_{mat}$. Este caso apoyaría la hipótesis de Grell (1985) sobre la mayor frecuencia de trisomías en la descendencia de portadores de reordenamientos en balance. En este niño, la madre, portadora de la translocación robertsoniana, era una mujer de 29 años, con dos gestaciones previas que acabaron en recién nacidos normales. Teóricamente, en estas ocasiones las translocaciones interfieren en el proceso de división celular, favoreciendo la aparición de fenómenos de no disyunción (Grell, 1985).

En resumen, con la excepción de la translocación familiar, en nuestra muestra no hemos hallado datos concluyentes que sustenten la presencia significativa de un determinado factor genético en el origen de las trisomías 13 y 18, si bien no podemos negar su participación de manera categórica, ya que la información que hemos manejado es muy limitada y no permite analizar una a una las distintas hipótesis que se han propuesto.

IMPORTANCIA DE LOS FACTORES AMBIENTALES EN LA CAUSALIDAD DE LAS TRISOMIAS.

El papel que juega el ambiente en la ocurrencia de las trisomías es totalmente desconocido. Mientras que hay ciertas evidencias que, al menos en algunos casos, apoyan la hipótesis de la existencia de factores genéticos en la génesis de las trisomías (Alberman y cols., 1976; Hook, 1981; Stene y cols., 1984; Hecht, 1987), no sucede lo mismo con los factores ambientales. El dilema no es si un agente concreto puede o no ser responsable de una u otra alteración cromosómica. La duda es de una mayor dimensión. Esto es, si el o los, agentes externos de cualquier índole (ambiente), tienen algún papel determinante en la aparición de las trisomías. En los últimos 10-15 años la mayoría de los estudios que han pretendido evaluar la participación de estos factores ambientales en la génesis de las aneuploidías, han sido desarrollados sobre poblaciones de abortos espontáneos. La razón de este proceder ha sido el tratar de evitar los dos escollos con los que tropezaban los estudios llevados a cabo sobre casos identificados al nacer y que fundamentalmente eran dos: **a)** al ser los nacidos vivos afectados por una trisomía los supervivientes de una gran cohorte de concepciones afectadas, es posible que asociaciones con factores que influyen en la supervivencia intrauterina, pudieran oscurecer asociaciones con factores que influyen sobre la frecuencia en el momento del nacimiento (Kline y Stein, 1985); y **b)** puede que la relación entre determinados agentes y las trisomías sea muy sutil y en las poblaciones de abortos sea más fácil disponer de un mayor número de casos que en las de nacidos vivos, lo que consecuentemente incrementa la posibilidad de detectar asociaciones débiles.

Como se recordó en la Introducción, se han propuesto muchos agentes externos supuestamente vinculados a la aparición de trisomías, si bien, la mayoría entran dentro del terreno de la paradoja y pocos han alcanzado la coherencia biológica

necesaria para estimar tal relación como convincente. En el presente trabajo se analizaron algunos de los factores que repetidamente han sido objeto de estudios con resultados contradictorios. Este tipo de análisis no es sencillo, ya que nuestro programa recoge la información de los acontecimientos habidos durante la gestación y no sobre hábitos o exposiciones preconceptionales, lo que confiere una gran dificultad al análisis de una patología de claro origen preconceptional. Por ello se han elegido para el análisis aquellas variables que aportaban información sobre posibles factores ambientales presentes antes de la concepción, como el nivel sociocultural (valorado a través del grado de escolaridad materno) o las enfermedades crónicas maternas, o de hábitos, como los de fumar, consumir alcohol o cafeína, que por haberse practicado durante la gestación hacen suponer que también estaban presentes en los momentos preconceptionales.

Ninguna de las variables analizadas presentó una relación estadísticamente significativa con las trisomías 13 y 18. Estos resultados negativos pueden ser interpretados de diversas maneras. Podemos pensar que las variables analizadas no eran las adecuadas para la detección de los posibles factores ambientales vinculados con el origen de las trisomías. Otra posibilidad es que, en realidad, los factores ambientales estudiados no tengan un papel significativo como agentes causales, o relacionados con la aparición de las trisomías. Pero también es posible que el efecto de los condicionantes externos sea definitivo sólo durante un breve y limitado periodo de tiempo alrededor del momento de fertilización, lo cual podría dificultar grandemente su detección. Y esta última posibilidad se complica aún más si pensamos que el efecto de esos agentes ambientales puede venir además mediado por la susceptibilidad a su acción, ésto es, la acción de los agentes externos puede ser efectiva sólo en una pequeña proporción de mujeres que muestren una especial susceptibilidad hacia ellos. Por tanto, el problema puede radicar, más que en la dificultad para identificar dichos agentes, en la incapacidad para precisar cuales son

las características que definen aquella susceptibilidad materna a los factores ambientales.

Independientemente de las interpretaciones propuestas, lo cierto es que hoy por hoy carecemos de evidencias que respalden cualquier implicación de factores ambientales en la génesis de las trisomías. En opinión de Kline y Stein (1985), tras una década de trabajo en diversas aneuploidías sobre abortos espontáneos, ninguna exposición ambiental materna o paterna, ha sido consistentemente implicada como un determinante de las aneuploidías.

CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO CON TRISOMIA 13 ó 18.

Incluimos en este apartado los comentarios de los resultados derivados del análisis clínico, dentro del cual fueron estudiadas las características del niño, del parto y el análisis de los defectos congénitos. También comentaremos los datos referentes a las variaciones de la cantidad de líquido amniótico, una característica de la gestación que tiene un marcado interés clínico ya que puede ser la causa o la consecuencia de algunos de los defectos que componen el cuadro malformativo del recién nacido con trisomías 13 ó 18.

Ambas trisomías se asociaron significativamente con las dos posibles y opuestas variaciones en la cantidad de líquido amniótico. Las gestaciones de los pacientes con trisomía 13 presentan oligohidramnios con mayor frecuencia que las gestaciones de los niños elegidos como controles ($p = 0,001$) y también polihidramnios ($p = 0,0001$). Idéntica información se desprende del análisis de las gestaciones de los niños con

trisomía 18, tanto para el oligohidramnios ($p = 0,0007$), como para el polihidramnios ($p = 0,0000000$).

En principio la explicación de esta relación antagónica con la cantidad de líquido amniótico, no puede ser otra que la presencia de determinados defectos que justifiquen los cambios cuantitativos del líquido amniótico en un sentido y en el contrario. Revisando la lista de defectos que se han detectado en los casos de trisomías (Tabla 95), observamos que efectivamente algunos defectos podrían explicar la asociación con el exceso o el defecto de líquido amniótico. Así, por ejemplo defectos renales y de las vías urinarias (11 casos en la trisomía 13 y 14 en la 18) podrían explicar situaciones de oligohidramnios, y las atresias intestinales (1 atresia de íleo entre los casos con trisomía 13 y 9 atresias de esófago entre las 18), podrían justificar la presencia de polihidramnios. Sin embargo, entre los niños con trisomía 13, 3 casos presentaron oligohidramnios y otros 3 polihidramnios; y entre los casos con trisomía 18, 3 presentaron oligohidramnios y 21 polihidramnios. Es evidente que en alguno de estos casos, los defectos que pueden ser causantes de las modificaciones del líquido amniótico, pudieron quedar sin diagnosticar, por no haberse practicado estudio necrópsico. Aunque el diagnóstico de oligo o polihidramnios en nuestros casos está basado generalmente en una impresión clínica, no es frecuente que se produzcan imprecisiones ya que el juicio clínico suele hacerse ante casos en los que la alteración del líquido amniótico es muy patente. En último extremo, debemos considerar, que en alguno de estos casos la modificación en la cantidad del líquido amniótico, y en concreto el polihidramnios, tenga su origen en un daño neuromuscular intraútero capaz de desencadenar una secuencia de acontecimientos similar a la que se observa en los fetos hipocinéticos (Rodríguez y Palacios, 1991). Como posteriormente se comentará, los niños con trisomías 13 y 18 presentan un severo retraso del crecimiento intrauterino de tipo armónico, más notorio en la trisomía

18, que muy posiblemente condiciona una falta de actividad intrauterina, ésto es, una hipocinesia primaria por deficiente desarrollo neuromuscular.

Hay pocas referencias a este tema en la literatura. Gorlin y cols. (1990) comentan que la trisomía 18 suele relacionarse con polihidramnios. Matsuoka y cols. (1983) detectaron polihidramnios en 8 de las 15 gestaciones de pacientes con trisomía 18 que componían su serie. Kinoshita y cols. (1989) encontraron también polihidramnios en el 55% de las gestaciones con trisomía 18. Taylor (1968) observó 4 polihidramnios entre 27 casos de trisomía 18 y 1 polihidramnios entre otros tantos casos de trisomía 13. Smith y cols. (1962) también opinan que el polihidramnios se asocia frecuentemente con la trisomía 18. En nuestros datos la asociación más sólida es también la de la trisomía 18 con polihidramnios. Una cuarta parte de los casos tuvieron gestaciones con polihidramnios.

A la vista de esta asociación, los datos derivados del análisis de la longitud del cordón umbilical deben ser interpretados con cautela. De nuestro análisis se deduce que la media de la longitud del cordón de los pacientes con trisomía 18, es más corta que la media de los controles sanos. Este resultado parece antagónico con la elevada proporción de trisomías 18 que presentan polihidramnios, situación en la que la longitud del cordón suele estar por encima de los niveles medios. Sin embargo, el grado de significación de esta asociación ($p < 0,05$) no permite descartar totalmente la hipótesis nula dada la gran cantidad de análisis realizados. Además, está basada únicamente en nueve casos de trisomía 18 con este dato especificado. Por tanto, la información sobre la menor longitud del cordón umbilical en los niños con trisomía 18 requiere ser consolidada mediante el análisis de un mayor número de casos, ya que la asociación hallada en nuestros datos podría ser debida al azar.

Los resultados sobre el peso de la placenta en las muestras de trisomías 13 y 18, también se apoyan en un escaso número de observaciones. Los pesos medios placentarios fueron inferiores al del total de controles, en ambas trisomías. Pero estos datos se fundamentan en tan sólo 7 casos de trisomía 13 y 20 casos de trisomía 18. Lo exiguo de la muestra no ha permitido realizar la distribución por edad gestacional. El hecho de encontrar, con una frecuencia no bien definida, pesos placentarios bajos en las trisomías 13 y 18, es un dato recogido en la literatura (Taylor, 1968; Kinoshita y cols., 1989; Gorlin y cols., 1990). A pesar de ello, esta información sobre la placenta adolece de la necesaria precisión, como sucede en otros muchos defectos congénitos y cuadros polimalformativos. No es una práctica habitual facilitar los datos sobre la placenta en las descripciones y comunicaciones de casos, ni aún cuando se trata de series de pacientes. Es más, incluso algunas comunicaciones aparecidas en la literatura reciente sobre datos autópsicos de importantes series de pacientes con trisomías 13 y/o 18 (Hodes y cols., 1978; Moerman y cols., 1988), han excluido esta información de sus resultados. Esta insuficiencia restringe notoriamente una parcela muy sugestiva de la investigación sobre las trisomías a juzgar por los hallazgos de Kalousek y cols., (1989). Estos autores sugirieron que la función placentaria puede ser el factor determinante de la supervivencia intrauterina de las concepciones con trisomía 13 y 18. En su análisis de 14 placentas de recién nacidos, o de gestaciones interrumpidas, con trisomías 13 y 18, demostraron que todas ellas presentaban cierto grado de mosaicismo cromosómico, con una línea diploide normal, confinado en todos los casos al citotrofoblasto (no sucedía lo mismo en las 12 placentas de fetos con trisomía 21, en las que en ningún caso se detectó mosaicismo). Ante este hallazgo los autores especularon que el mosaicismo conferiría una mejor función a la placenta y facilitaría la supervivencia de los fetos con trisomía. Esta hipótesis supone la negación de la teoría de la selección materna (Warburton y cols., 1983), es decir, la negación de un papel activo por parte de la mujer para desprenderse de aquellas gestaciones cromosómicamente anormales.

Los hallazgos de Kalousek y cols., (1989), junto a otros no menos estimulantes, como los de Golbus (1978) en los que parece indicarse que el peso placentario en algunas trisomías, como la 13, no es diferente del de los controles a la edad gestacional de 18-21 semanas, y en cambio el de la trisomía 21, a esa edad gestacional, es superior al de los controles, demandan un mayor interés en el estudio de un órgano como la placenta, en el que pueden radicar importantes claves para el entendimiento de algunos aspectos de las trisomías y de otras alteraciones cromosómicas.

Otros datos de interés derivaron de los análisis del número de vasos del cordón y la presentación al parto. La arteria umbilical única y la presentación no cefálica son significativamente más frecuentes en los pacientes con trisomías 13 y 18. La presentación no cefálica es una circunstancia que no debe extrañar en unos pacientes que presentan una actividad intrauterina muy limitada (Gorlin y cols., 1990). La ausencia de los movimientos normales dentro del útero puede ser explicada por el grave retraso del crecimiento intrauterino y el deficiente desarrollo neuromuscular que presentan estos pacientes. Al deterioro del crecimiento intrauterino también contribuye, sin duda, la frecuente asociación de las trisomías 13 y 18 con arterias umbilicales únicas. Esta anomalía del cordón ha sido repetidamente asociada con alteraciones cromosómicas, incluidas las trisomías 13 y 18, y en general con defectos congénitos (Schinzel, 1984; de Grouchy y Turleau, 1984; Jones, 1988; Martínez-Frías y Prieto, 1990), si bien no existe unanimidad a la hora de considerarlo como un defecto más del cuadro clínico, y que, por tanto, tiene la misma causa que el resto de los defectos, o si se trata de una circunstancia al margen del conjunto de malformaciones.

Nuestros resultados sobre la proporción sexual en las trisomías 13 y 18 son prácticamente concordantes con los datos previamente descritos en la literatura. Registramos un leve exceso de hembras, que no llega a ser estadísticamente

significativo, entre los casos con trisomía 13, y una proporción sexual claramente distinta de la poblacional, con un exceso de hembras, en la trisomía 18. Una información idéntica sobre la trisomía 13 se deduce de los trabajos de Magenis y cols. (1968), Taylor (1968), Hodes y cols. (1978), de Grouchy y Turleau (1983), Hassold y cols. (1987), Moerman y cols. (1988), y Gorlin y cols. (1990).

La predominancia de las hembras en la trisomía 18 también es un hallazgo comúnmente descrito. De Grouchy y Turleau (1983) ofrecieron una proporción sexual de 1:4 en los recién nacidos vivos con trisomía 18. Esta misma proporción fue detectada por Matsuoka y cols. (1983) en 15 casos, 3 varones y 12 hembras, con trisomía 18. Sin embargo, la mayoría de los estudios no ofrecen unas proporciones tan demarcadas hacia el sexo femenino. Así, por ejemplo, Goldstein y Nielsen (1988) de un total de 76 casos con trisomía 18 registrados a lo largo de diez años en un programa de vigilancia en la población danesa, encontraron 23 varones y 53 hembras, una proporción muy semejante a la de 9 varones y 20 hembras hallada por Hodes y cols. (1978), o a la de Taylor (1968) que sugirió que el 77% de los casos de trisomía 18 en el momento del nacimiento son hembras. Otros trabajos encuentran una proporción de 1:3 (Weber, 1967; Le Marec y Senecal, 1975).

Un argumento utilizado para explicar esta diferente proporción sexual en los recién nacidos con trisomía 18, es el de una supuesta mortalidad diferencial intraútero, o sea, los embriones o fetos varones con trisomía 18, son abortados o fallecen en distintos estadios de la gestación, más frecuentemente que los embriones o fetos trisómicos de sexo femenino. Esta mortalidad diferencial podría interpretarse como el resultado de la presencia de genes letales ligados al cromosoma X que supuestamente actuarían durante el período embrionario (Hassold y cols., 1983).

Si ciertamente existiesen diferencias entre ambos sexos en la mortalidad intrauterina, éstas tendrían que ser denotadas en los estudios en abortos. Es decir, en estos trabajos se evidenciarían proporciones sexuales de signo contrario a las halladas en el momento del nacimiento, de modo que la proporción sexual debe acercarse a la poblacional si sumamos los resultados de los estudios en abortos y los de trabajos en recién nacidos afectados por una patología que supuestamente provoca una mortalidad intrauterina diferencial. Siguiendo este razonamiento, en un estudio que recopila la información de varios trabajos llevados a cabo en abortos, Hassold y cols., (1983) revisaron un total de 35 abortos con trisomía 18 de los cuales 21 eran varones y 14 eran hembras. Incluso en un trabajo anterior (Hassold y cols., 1980a) sobre 1.000 muestras de abortos espontáneos, la proporción sexual en la trisomía 18 se inclinaba hacia el lado de las hembras (2 varones y 3 hembras). Aunque los datos en abortos aún son escasos, no parece existir un claro predominio de varones con trisomía 18 que tienda a equilibrar la proporción sexual, decididamente inclinada hacia el sexo femenino, observada en los estudios de trisomía 18 en el momento del nacimiento.

Son varias las interpretaciones que pueden hacerse de este fenómeno. En primer lugar cabe pensar que sea cierta la mortalidad o la viabilidad intrauterina diferencial y que, consiguientemente, los fetos o embriones varones con trisomía 18 fueran objeto de una selección muy precoz, siendo abortados en las fases más tempranas de la gestación, cuando aún no es posible su reconocimiento. Pero también es posible, como propuso Taylor (1968), que exista algún mecanismo de selección gamética por el que los óvulos disómicos para el cromosoma 18 sean más fácilmente fecundados por aquellos espermatozoides que portan el cromosoma X. Hecht y cols., (1963) no encontraron argumentos que justificaran el gran predominio de hembras en la trisomía 18, y sugirieron que debía de existir algún tipo de interacción entre esta trisomía autosómica y la determinación sexual. Es posible, por tanto, que en la trisomía 18 ocurra algo similar a lo descrito en la trisomía 21, en la que se ha observado un

exceso de varones tanto en el momento del nacimiento (Bernheim y cols., 1979; Lindsten y cols., 1981; Nielsen y cols., 1981; Salvador y Martínez-Frías, 1989), como en productos de abortos espontáneos (Hassold y cols., 1980a; Kajii y cols., 1980; Hassold y cols., 1983). Este exceso de varones, en opinión de Hassold y cols. (1983), no refleja una selección diferencial basada en el sexo, sino que guarda una relación *per se* con la condición trisómica. Consecuentemente, la trisomía 18 también podría guardar algún tipo de relación peculiar con el sexo femenino. Esta duda se irá resolviendo a medida que tengamos una mejor información procedente de los trabajos en abortos de distintas edades gestacionales.

Nuestros resultados sobre el peso y la edad gestacional de los niños con trisomías 13 y 18, también son concordantes con la información proporcionada por los estudios previos. Como la mayoría de las alteraciones cromosómicas conocidas, los pacientes con trisomía 13 presentan gestaciones cortas, además de un retraso del crecimiento intrauterino, siendo la edad gestacional media de casi 37 semanas y el peso medio de 2.280 gramos. Unos datos similares sobre estos niños son ofrecidos en la mayoría de los textos sobre alteraciones cromosómicas (Borgaonkar, 1984; De Grouchy y Turleau, 1984; Schinzel, 1984; Gorlin y cols., 1990). Igualmente estos mismos textos recogen que los pacientes con trisomía 18, también presentan un retraso del crecimiento intrauterino y gestaciones a término o de duración mayor de la habitual, contrariamente a lo que sucede con la mayoría de las alteraciones cromosómicas. Nuevamente la trisomía 18 presenta una serie de características que la distingue netamente de otras cromosomopatías.

En la trisomía 18, el deterioro del crecimiento intrauterino es particularmente severo. En nuestra muestra, el peso medio fue de 1.863 gramos, ésto es, por término medio, 1.422 gramos menos que los controles, y 417 gramos menos que la media de peso de los pacientes con trisomía 13, alteración con la que guarda gran similitud en otros

aspectos. Todas las hembras con trisomía 18, excepto una, tuvieron pesos por debajo del percentil 3, en cualquier edad gestacional. De manera parecida casi todos los varones, tan sólo cuatro no cumplen la condición, de nuestra muestra, se situaron por debajo del percentil 3 de peso.

Golbus (1978) en un trabajo en el que estudió el grado de desarrollo durante la *primera mitad de la gestación de una serie de fetos con alteraciones genéticas que fueron espontáneamente abortados*, observó que en todos los parámetros evaluados, la trisomía 18 aportaba virtualmente los valores más bajos. Al contrario de lo que sucedía con otras cromosomopatías, incluidas las trisomías 13 y 21, en la trisomía 18 el deterioro del crecimiento intrauterino se producía desde las fases más precoces de la gestación. Estas observaciones evidencian que la grave alteración del crecimiento intrauterino es una de los efectos más característicos de la trisomía 18 y como sugirió Polani en 1964, se trata de la trisomía que ocasiona el retraso de crecimiento más severo en gestaciones a término.

El retraso del crecimiento intrauterino en la trisomía 18, y también en la 13 aunque con una menor severidad, es de tipo armónico, con reducción de todos los parámetros, como era de esperar en una patología que produce una alteración intrínseca del desarrollo, si bien es factible, que la arteria umbilical única y el menor peso placentario, que como hemos visto se asocian frecuentemente con las trisomías, sean factores que contribuyen al deterioro del crecimiento intrauterino de estos niños. Behrman y Vaughan (1985), en su tratado de Pediatría, señalan como factores implicados en la etiología del crecimiento intrauterino retardado, la disminución del peso placentario, la disminución del número de células de la placenta o ambos conjuntamente. Como ya mostramos el peso placentario medio de los casos que tenían este dato especificado en nuestra muestra, fue muy bajo (361 gramos), notoriamente menor incluso, que el peso medio de las placentas de los niños con

trisomía 13 (463 gramos). Muy probablemente, el bajo peso placentario y la alta frecuencia de arteria umbilical única, además de algunas malformaciones, son factores coadyuvantes del deterioro del crecimiento intrauterino en estos pacientes, cuyo desarrollo está intrínsecamente mal programado por la presencia del material cromosómico extra.

Otra peculiaridad de la trisomía 18 que es poco frecuente en el resto de las cromosomopatías, es la duración de las gestaciones, cuya media acostumbra a ser muy cercana al término, o incluso postérmino. Como ya se indicó, la mayoría de los textos sobre cromosomopatías recogen este dato, si bien de nuestros resultados se desprenden ciertas matizaciones al respecto. La edad gestacional media de nuestros pacientes con trisomía 18, fue de 38,7 semanas, cifra que no difiere de la edad gestacional media de los controles. Pero cuando se efectuó la distribución por semanas de gestación observamos que aunque el mayor porcentaje presentó gestaciones por encima de las 40 semanas, una porción no despreciable de casos, el 22,3%, tuvo gestaciones inferiores a las 36 semanas. Por tanto, no es del todo exacto afirmar que la trisomía 18 se asocia con edades gestacionales adecuadas o largas (Hecht y Hecht, 1990), sino que es conveniente matizar que, efectivamente, el mayor porcentaje de casos (en nuestra muestra el 43,4%) se asocia con gestaciones de 41 semanas o más, pero a la vez, un número importante de casos (en nuestra muestra el 22,3%) son nacimientos prematuros.

La observación de nacimientos prematuros en niños afectados por trisomía 18, no es precisamente un acontecimiento que deba calificarse como extraordinario. La alteración cromosómica, las malformaciones congénitas y el polihidramnios, que como vimos, se asocia frecuentemente a la trisomía 18, son factores que predisponen a la prematuridad (Scott y Wilson, 1957; Ozimek y cols., 1982; Behrman y Vaughan, 1985). En cambio sí resulta más sorprendente la asociación con nacimientos

postérmino. Algunos autores han apuntado que esta paradójicamente larga gestación puede estar en relación con una pobre actividad fetal (Gorlin y cols., 1990). Por el momento, desconocemos mediante que procedimiento la trisomía impide la puesta en marcha de aquellos mecanismos que desencadenan el parto.

CUADRO CLINICO DEL RECIEN NACIDO CON TRISOMIA 13 ó 18.

En el estudio de los defectos congénitos que acompañan a las trisomías 13 y 18 tropezamos con ciertos problemas de definición y algunas insuficiencias. Al tratarse de un trabajo clínico basado en datos de pacientes recogidos por distintos examinadores, hemos intentado subsanar en la medida de lo posible, los problemas derivados de la falta de uniformidad a la hora de describir algunos defectos, especialmente aquellos que alteran la forma o el tamaño de órganos o partes corporales. Esta falta de uniformidad en ocasiones es consecuencia de la ausencia de referencias claras, o de un difícil acceso a las mismas. Otras veces, es la discrepancia en los criterios de evaluación o en las referencias, aplicados por los examinadores, la responsable de ciertas divergencias en las descripciones de las anomalías. Estos inconvenientes son particularmente corrientes cuando se manejan defectos que se fundamentan en la comparación con las medidas o tamaños normales, ya que, en algunos casos, no se dispone de valores homogeneizados, o no están disponibles en nuestra población. Descripciones como "cuello corto", "nariz pequeña", "inserción baja del cabello", "occipucio prominente", ilustran esta situación de carestía de valores estándares indudables. En otras ocasiones, nos encontramos ante defectos, como las "orejas bajas" o la "micrognatia", cuya objetivación es realmente compleja (Cohen, 1975).

A pesar de que hemos intentado excluir de nuestros resultados todas aquellas descripciones que suponían una elevada dosis de indefinición, conviene aceptar cierto grado de subjetividad a la hora de valorar algunos tipos de defectos, como los que hemos comentado.

Un problema mayor en nuestra muestra de pacientes ha sido la falta de realización de determinadas pruebas exploratorias, y especialmente, la ausencia de necropsia en una alta proporción de los casos, hecho que muy probablemente confiera cierto nivel de subregistro en algunos tipos de defectos. Es evidente que nuestros resultados aportan una buena aproximación en todo lo referente a defectos detectables mediante la exploración clínica. En cambio, las cifras de ocurrencia de una parte considerable de las anomalías que atañen a estructuras u órganos internos del cuerpo, deben ser juzgadas como estimaciones mínimas, por las insuficiencias mencionadas.

En la Tabla 107 mostramos los diez defectos más frecuentes y los porcentajes en que han sido observados en nuestra serie de trisomías 13, comparados con los resultados hallados en otras series de la literatura. En esta tabla, los datos aportados por Gorlin y cols., (1990) han sido elaborados recopilando los resultados de dos trabajos en los que se estudiaron grandes series de pacientes con trisomía 13: el trabajo de Taylor (1968), sobre 27 casos de trisomía 13; y el de Addor y cols. (1975), sobre 76 casos previamente publicados de trisomía 13, con estudio necrópsico. Además, en los datos sobre holoprosencefalia de Gorlin y cols. (1990) se añade la información procedente del estudio realizado por Cohen (1989) sobre este defecto. Las cifras de Hodes y cols. (1978) se remiten a una serie de 19 pacientes con trisomía 13, y por último, el trabajo de Moerman y cols. (1988) refleja los resultados de la autopsia de 12 casos de trisomía 13.

TABLA 107

**DEFECTOS MAS FRECUENTES EN LA TRISOMIA 13
OBSERVADOS EN DIVERSOS ESTUDIOS**

Defectos	Estudio presente (%)	Gorlin y cols. (1990) (%)	Hodes y cols. (1978) (%)	Moerm. y cols. (1988) (%)
Criptorquidia	80	100	87	100
Polidactilia postaxial	65	76	58	67
Microftalmía	49	76	84	42
Orejas displásicas	49	80	79	42
Hipoplasia de pene	40	?	?	50
Labio leporino	38	58	53	8
Microcefalia	27	86	63	50
Holoprosencefalia	24	70	?	67
Aplasia cutánea	24	75	47	25
Pies en mecedora	22	28	31	8

Como puede notarse, nuestros valores son, en líneas generales, los más bajos de todos los expuestos en la Tabla 107. Esto puede ser debido, en algunos defectos, a la falta de estudios de necropsia que atañe a un porcentaje importante de nuestros casos (el 21,6% de nuestros casos tenían realizada la necropsia). En cambio todos los casos incluidos en los trabajos de Gorlin y cols. (1990), Hodes y cols. (1978) y Moerman y cols. (1988), tenían realizada la correspondiente autopsia. Sin embargo, existe una notable coincidencia cuando miramos los diez defectos más frecuentes en las series de estos autores con los que establecemos la comparación. La criptorquidia, la microcefalia, la polidactilia postaxial, la microftalmía, las orejas displásicas, o la holoprosencefalia, aparecen entre los diez defectos más frecuentes al menos en dos de los tres estudios aludidos.

TABLA 108

**DEFECTOS MAS FRECUENTES EN LA TRISOMIA 18
OBSERVADOS EN DIVERSOS ESTUDIOS**

Defectos	Estudio presente (%)	Taylor (1968) (%)	Hodes y cols. (1978) (%)	Kinosh. y cols. (1989) (%)
Malposición dedos MMSS	53	85	90	>50
Pies en mecedora	47	74	48	<50
Micro-retrognatia	46	92	86	>50
Criptorquidia	41	80	33	69
Orejas displásicas	38	88	100	>50
Contracturas	34	?	?	?
Blefarofimosis	30	?	28	<50
Comunic. interventricular	30	30	31	77
Ag./hipoplasia de uñas	25	44	48	<50
Occipucio prominente	24	92	69	>50

Los diez defectos más frecuentes observados en nuestra serie de trisomías 18, se comparan en la Tabla 108 con las frecuencias de los mismos halladas en los trabajos de Taylor (1968) sobre 27 casos, Hodes y cols., (1978) sobre 29 casos, y el estudio de Kinoshita y cols., (1989) sobre 31 casos autopsiados de trisomía 18.

Nuestra serie, con 87 casos, es la más amplia de las mostradas en la Tabla 108. Al igual que sucedió en la trisomía 13, las proporciones de estos diez defectos más frecuentes de nuestros casos, son, con alguna excepción, las más bajas de los estudios mostrados en la tabla. Esta circunstancia probablemente sea debida al hecho de que en los otros trabajos los casos fueron estudiados con necropsia, lo que conlleva un alto nivel de homogeneidad a la hora de evaluar los defectos. En nuestra serie, en cambio, muchos casos carecen del correspondiente estudio autopsico. Sin

embargo, esta crítica a nuestros propios datos, no invalida en absoluto nuestros resultados clínicos, ya que el hecho de que pueda existir cierto grado de subregistro, puede ser importante cuando se desconoce o se desprecia, pero no cuando se conoce y se asume. A pesar de la limitación que supone el no disponer del estudio de necropsia en una importante proporción de los casos, nuestros datos son en buena parte coincidentes con los aportados en la literatura en lo que respecta a los diez defectos más frecuentes en la trisomía 18. En el estudio de Taylor (1968), estos diez defectos fueron: occipucio prominente, micrognatia, alteraciones de los dermatoglifos, dedos de las manos flexionados, orejas malformadas, hipertelorismo, calcáneo prominente, cardiopatías, criptorquidia, y esternón corto. En la serie de Hodes y cols., (1978) los diez defectos más habituales fueron: orejas malformadas, cardiopatías, micrognatia, malposición de los dedos de las manos, occipucio prominente, microcefalia, luxación de caderas, calcáneo prominente, paladar arqueado, y uñas hipoplásicas. Por último, los cinco defectos externos más frecuentes en la serie de pacientes estudiados por Kinoshita y cols. (1989), fueron: occipucio prominente, micrognatia, orejas malformadas, malposición de los dedos de las manos, y esternón corto; y los cinco defectos internos más habituales en esta misma serie de pacientes fueron: comunicación interventricular, conducto arterioso persistente, riñón en herradura, divertículo de Meckel, y anomalías cerebelares. Se aprecia, por tanto, una concordancia mayoritaria entre nuestra serie y otras series de pacientes publicadas en la literatura, en lo que se refiere a los defectos más frecuentes, independientemente de cuales sean los porcentajes en que aparecen esos defectos.

A la vista de nuestros resultados podemos demarcar un cuadro clínico característico en el paciente con trisomía 13, que estaría constituido por un severo retraso del crecimiento intrauterino y un patrón de defectos en el que se integran primordialmente malformaciones mayores afectando al área craneofacial, a las extremidades, al sistema nervioso central y a los órganos genitales. En nuestra serie, un tercio de los

pacientes (12 de 35) aproximadamente falleció dentro de las primeras 72 horas de vida a consecuencia de las graves malformaciones y la inhibición del desarrollo. Este conjunto de alteraciones responde a los criterios que según Schinzel (1984) son esperables en las cromosomopatías, a saber: retraso del crecimiento pre y postnatal, una serie de signos dismórficos que de forma especial, afectan a la cara, genitales externos y partes distales de las extremidades, malformaciones habitualmente múltiples y deterioro del desarrollo mental. Si bien nuestros resultados clínicos confirman cada uno de los requisitos propuestos por Schinzel (1984) para las alteraciones cromosómicas, observamos que en la mayoría de los casos con trisomía 13 prevalece el componente malformativo sobre el dismórfico. En los órganos, áreas y sistemas que preferentemente se ven afectados en la trisomía 13, son más numerosas las malformaciones mayores que los signos dismórficos o las malformaciones leves o menores. En el área craneofacial los defectos más habituales son la microftalmía, las orejas displásicas, el labio leporino, la microcefalia, las aplasias cutáneas del cuero cabelludo y la agenesia de premaxila. En las extremidades, son anomalías comunes la polidactilia postaxial y el pie en mecedora. En el sistema nervioso central y en los ojos, la microftalmía y la anoftalmía y los defectos constituyentes de la holoprosencefalia. Por su parte, en el área genital lo más frecuente es la criptorquidia bilateral, la hipoplasia de pene y el útero bicorne. Como se aprecia todos los defectos más habituales son malformaciones mayores.

El patrón clínico de la trisomía 18 también es una clara representación del efecto provocado por una alteración cromosómica y, por tanto, también se ciñe estrictamente a los criterios de Schinzel (1984). Podemos extractar este patrón clínico con los siguientes datos: un severísimo retraso del crecimiento intrauterino acompañado de defectos que incumben fundamentalmente a las extremidades, área craneofacial, al sistema cardiovascular, y al aparato genital. Un tercio de los pacientes (28/81) fallecieron en las primeras 72 horas a consecuencia de las malformaciones y del

grave retraso del crecimiento intrauterino. A la vista de nuestros resultados podemos afirmar que, en líneas generales, en el cuadro fenotípico externo de la trisomía 18 predominan los elementos dismórficos y las malformaciones menores o leves, sobre las malformaciones mayores, contrariamente a lo que sucede en la trisomía 13. De este modo, en las extremidades el defecto más habitual es la mala posición y la contractura de los dedos de las manos, seguido de los pies en mecedora, otras contracturas en diversas articulaciones, y la agenesia o hipoplasia de uñas. En el área craneofacial, las anomalías de mayor frecuencia son la micro-retrognatia, las orejas displásicas, la blefarofimosis, la microstomía y el occipucio prominente. En el sistema cardiovascular las comunicaciones interventricular e interauricular y la persistencia del ductus. Y en el área genital la criptorquidia y la hipertrofia de clítoris. Vemos como en esta relación hay una alta proporción de anomalías que podríamos clasificar como menores o leves, y la menor frecuencia de malformaciones mayores afectando al aspecto externo, no así a los órganos internos, del recién nacido.

Los cuadros clínicos de las trisomías 13 y 18 son la manifestación de una alteración intrínseca del desarrollo (Spranger y cols., 1982). Ya que todos los casos que componen nuestra muestra de trisomías 13 y 18 presentaron un cariotipo homogéneo, sin que fueran detectadas otras líneas celulares, cuya evidencia presumiría un origen postcigótico, debemos asumir que el desbalance cromosómico siempre estuvo presente desde el momento de la cariogamia, y va a estarlo durante toda la existencia del individuo. Como se comentó en la Introducción, este hecho presupone la potencial perturbación de todas y cada una de las fases del desarrollo embrionario y de la vida postnatal del sujeto afectado. Mientras que en otras entidades de etiología precigótica, como podrían ser los síndromes autosómicos recesivos o los dominantes heredados de alguno de los progenitores, la alteración, en la mayoría de los casos, no suele dejar su deletérea secuela en cada una de las fases del desarrollo, en las trisomías 13 y 18 el efecto del material genético extra se hace notar en todos los

estadios pre y postnatales. Sin duda la diferencia entre aquellos síndromes y las trisomías radica en la desigual cantidad de material genético anómalo que comportan. Los síndromes recesivos y autosómicos suelen ser consecuencia de la alteración de un único gen o de un pequeño grupo de genes, cuya acción suele controlar procesos limitados del desarrollo, mientras que las trisomías acarrearán una dosis extra de un gran número de genes y, consecuentemente, la alteración de múltiples vías metabólicas y bioquímicas, cuya función probablemente se extiende a lo largo de todo el proceso embrionario y la vida postnatal del individuo.

A pesar de esta amplia alteración del desarrollo, aparentemente el efecto de la trisomía 13 parece ser más manifiesto en las fases de blastogénesis y organogénesis, ya que como hemos comentado, en su espectro fenotípico son más constantes las malformaciones mayores múltiples, producto de la alteración de esas etapas del desarrollo embrionario (Opitz, 1993). En cambio, como también comentamos, en la trisomía 18 es más patente el deterioro del crecimiento intrauterino, y más frecuentes las dismorfias y las malformaciones menores, lo que traduce una mayor importancia del desbalance genético que supone el cromosoma 18 extra, durante el periodo de la fenogénesis.

Para la validación del hipotético efecto predominante del material genético extra en una fase concreta del desarrollo, puede ser útil la interpretación de nuestros resultados en el estudio de los defectos de zonas de desarrollo (DZD). Como se recordará los DZD resultan de la alteración del proceso normal de blastogénesis, es decir, del periodo que abarca las cuatro primeras semanas de la embriogénesis (Smith, 1982; Spranger y cols., 1982; Lubinsky, 1985; Opitz, 1993). Al respecto, los DZD, globalmente considerados, han sido más frecuentes entre los pacientes con trisomía 13. El 79% de éstos presentaron algún DZD, frente al 73% en los pacientes con trisomía 18. Además, en siete de los diez DZD que eran comunes a ambas series,

la frecuencia fue superior en la muestra de trisomías 13 que en la de trisomías 18. Estos DZD fueron el acrorrenal, el de digestivo, la disgenesia caudal, el genital, la holoprosencefalia, la línea media, y el DZD de ojos. Estos resultados también apoyan un efecto más vivo de la trisomía 13 que de la 18, en las etapas precoces de la embriogénesis, al confirmarse una mayor proporción de casos de trisomía 13 con DZD detectables en el momento del nacimiento.

Alternativamente, también es posible argumentar que estos resultados en recién nacidos vivos estén desvirtuados por una posible selección intraútero que impide la comprensión de la verdadera forma de acción de las trisomías. Sin embargo, Droste y cols. (1990) y fundamentalmente, Kalousek y Poland (1984) advirtieron en sus trabajos sobre abortos espontáneos, que los patrones clínicos eran similares en los fetos abortados y en los que llegaban a término. La diferencia en la viabilidad no estaba en la severidad de las anomalías sino en la existencia de mosaicismos placentarios, como comentamos al hablar de los resultados en el estudio de las placentas (Kalousek y Poland, 1984).

El estudio de los DZD en la trisomía 13 también aportó otros resultados de interés. El análisis de regresión logística aplicado en este estudio, indicó la existencia de una posible asociación preferencial entre la disgenesia caudal y el DZD acrorrenal. Aunque ambos DZD se superponen parcialmente ya que defectos, como los renales, pueden ser compartidos por las dos entidades, este hallazgo es una buena sugerencia que requiere un análisis comparativo más amplio con otros síndromes y cuadros malformativos, para confirmar si efectivamente nos encontramos ante una vía patogénica preferencial y específica de la trisomía 13. Hemos realizado un análisis comparativo como el que se insinúa, confrontando las frecuencias globales de los distintos DZD en las trisomía 13 y 18, con las de los síndromes autosómicos dominantes, recesivos, de etiología imprecisa, las embriofetopatías, los

polimalformados de etiología desconocida y el resto de los síndromes cromosómicos. Los resultados de este análisis pueden ser aplicados en el diagnóstico prenatal de las trisomías 13 y 18. Desde hace cierto tiempo, vienen apareciendo en la literatura, trabajos cuyos objetivos son la búsqueda de marcadores precisos de cromosopatías que sean fácilmente detectables mediante ecografía (Benacerraf y cols., 1986; Nicolaidis y cols., 1992). Nuestros resultados aportan datos de interés en este sentido. Así por ejemplo, la detección prenatal de una holoprosencefalia, o de diversos defectos afectando todos ellos a las articulaciones, necesariamente debe conducir a la realización de una amniocentesis, ya que es muy probable que el feto esté afectado por una trisomía 13 en el primer caso, o por una trisomía 18 en el segundo. En nuestros resultados observamos como la holoprosencefalia es más frecuente en la trisomía 13 que en ninguna otra entidad de las incluidas en la comparación. Igualmente el DZD de articulaciones es más frecuente en la trisomía 18 que en los otros síndromes y cuadros polimalformativos. Pero es factible seguir acotando los márgenes de las posibilidades, de modo que, si el hallazgo ecográfico de la holoprosencefalia se acompaña de otros defectos que puedan ser encuadrados dentro del DZD acrorrenal, especialmente si uno de ellos es polidactilia postaxial, la probabilidad de que nos hallemos ante una trisomía 13 es muy grande. Si a la holoprosencefalia y a los defectos acrorrenales, les sumamos otros defectos de la línea media, la posibilidad del diagnóstico de trisomía 13 es aún mayor.

Pero también es factible hacer otra interpretación de esta información: la detección de uno cualquiera de los defectos mencionados, por ejemplo la holoprosencefalia, debe advertir al clínico para intensificar la búsqueda de las otras anomalías que hemos comentado, y de esa manera orientar el diagnóstico con mayor concreción.

De igual modo podemos delimitar enormemente el diagnóstico de trisomía 18 ante la detección prenatal de varios defectos de la línea media y de un conjunto de anomalías

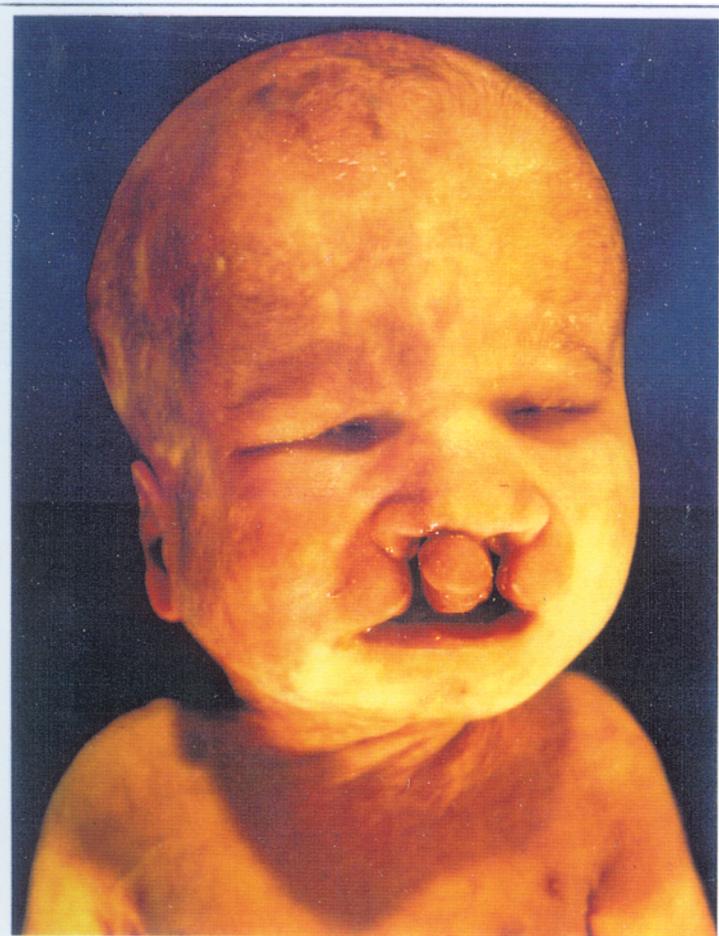
afectando las articulaciones, especialmente si además, se trata de un feto con grave retraso del crecimiento intrauterino, una placenta pequeña y una arteria umbilical única.

El conocimiento de los defectos y DZD más frecuentes, o más específicos, de las trisomías tiene, como hemos visto, una gran utilidad de cara a la orientación en el diagnóstico prenatal precoz, pero también suscita un enorme interés para la investigación de las consecuencias del desbalance cromosómico. No obstante, desde esta última perspectiva resultan tanto o más atractivos aquellos defectos que no suelen ser habituales en el patrón clínico de las trisomías. Que la holoprosencefalia, en todas sus expresiones clínicas, o la polidactilia postaxial, son defectos comunes en la trisomía 13 es un hecho conocido. En la actualidad diversos grupos tienen líneas de investigación sólidamente establecidas cuyo firme objetivo es delimitar la región del cromosoma 13 donde supuestamente se localiza el gen, o el grupo de genes responsables de la aparición de tales defectos en la trisomía 13 (Epstein, 1986; Tharapel y cols., 1986; Siebert y cols., 1990).

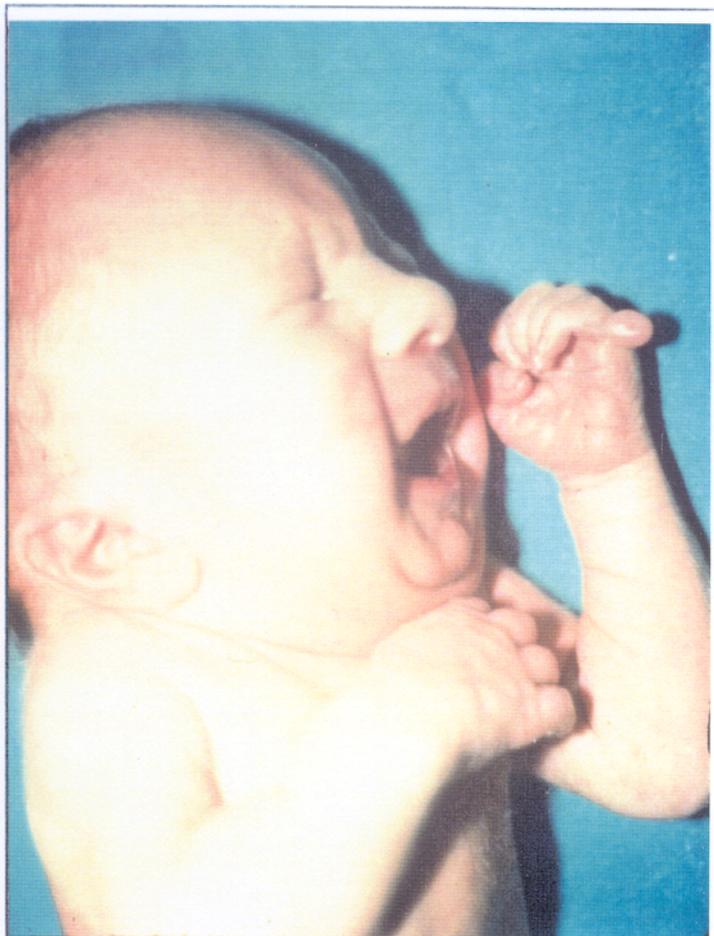
Mucho más controvertida resulta la investigación de aquellos defectos que aparecen esporádicamente formando parte del cuadro clínico de un paciente con trisomía 13 y 18. En nuestras muestras de trisomías hemos hallado varios casos que presentaron alguna de estas anomalías raras o excepcionales. Un caso de trisomía 13 presentó ectrodactilia afectando a manos y pies (Figura 10 a y b). Este es un defecto que consideramos excepcional en la trisomía 13 ya que no hemos encontrado ninguna referencia al respecto. La familia de este paciente ha sido estudiada con el propósito de descartar que la ectrodactilia pudiera ser un defecto aditivo (Cohen, 1982) respecto al resto del cuadro clínico, pero no hubo antecedentes de ectrodactilia, sindactilia o defectos similares en otros miembros de esta familia.



A



B



C

FIGURA 7

Aspectos clínicos de la Trisomía 13:

A. Aplasia cutánea en el vértice craneal; B. Aspecto facial de un paciente con microftalmía y fisura labial bilateral; C. Vista lateral de la cara de un paciente con polidactilia postaxial.

Dos casos de trisomía 13 presentaron polidactilias preaxiales, una polidactilia y una polisindactilia, que también debemos considerar como hallazgos muy raros (Norman y Donnai, 1991) en la trisomía 13. También observamos un caso de trisomía 13 con un encefalocele. Es un hecho anecdótico que a pesar de que los defectos del tubo neural son mucho más raros en la trisomía 13 que en la 18 (Gullotta y cols., 1981; Orstavik y cols., 1984), su presencia en la primera nunca haya sido objeto de atención hasta trabajos muy recientes (Rodríguez y cols., 1990). En cambio, los defectos del cierre del tubo neural clásicamente han sido un tema controvertido en la trisomía 18 (Passarge y cols., 1966; Nisani y cols., 1981; Flannery y Kahler, 1986; Cho y Nelson, 1986; Moore y cols., 1988). Así, se han comunicado espinas bífidas (Gullotta y cols., 1981), anencefalias (Menashi y cols., 1977), cefalocelos occipitales (Bick y cols., 1988), y craneoraquisquisis totales (van Maldergem y cols., 1989), en pacientes con trisomía 18.

En el presente trabajo hemos observado 7 casos (8%) de trisomía 18 con defectos del tubo neural (Figura 9a). En un estudio anterior, sugerimos que la frecuencia de estas anomalías en la trisomía 18 podía oscilar entre el 6 y el 10%, en función del tipo de estudio y de la población seleccionada; y que ante el hallazgo ecográfico de un defecto del tubo neural, siempre era conveniente descartar una posible trisomía 18, mediante la búsqueda de malformaciones asociadas y/o la realización de un estudio citogenético prenatal (Urioste y cols., 1986).

Otras alteraciones del sistema nervioso central que son raras en la trisomía 18, son las formas severas de holoprosencefalia. En la presente muestra hemos observado un caso con una de estas formas severas, asociada a ciclopia (Figura 9 b y c). Aunque se han comunicado casos con ciclopías y cebocefalias, es más habitual encontrar en la trisomía 18 formas más leves de holoprosencefalia asociadas a dismorfias faciales menos severas (Siebert y cols., 1990).



FIGURA 8

Aspectos clínicos de la Trisomía 18:

- A. Paciente con desproporción craneo-facial, microstomía, blefarofimosis, nariz corta; B. Calcáneo prominente y primer dedo dorsiflexionado; C. Mano contracturada e hipoplasia de uñas.**

A pesar de que las reducciones de extremidades son relativamente frecuentes en la trisomía 18 (Urioste, 1991), las formas graves, que suponen la falta de segmentos completos de la extremidad, no son frecuentes en el síndrome. En la presente muestra hemos observado un caso con ausencia total de un antebrazo. Aunque la agenesia total o parcial del eje radial es un defecto muy característico de la trisomía (Ishikawa y cols., 1979; Voorhess y cols., 1964), no lo son tanto los defectos que afectan al eje cubital y aún menos, las focomelias intercalares totales, si bien se han comunicado algunos casos con afectación de las extremidades inferiores (Christianson y Nelson, 1984).

Por último, dentro de estos pacientes que presentaron defectos inusuales asociados a las trisomías, hubo un caso de trisomía 18 con ectopia cordis. Este suele ser habitualmente un defecto esporádico, de presentación aislada que difícilmente se observa como parte integrante de síndromes de etiología conocida. A pesar de ser un clásico defecto de la línea media (Opitz, 1993) que como hemos visto es una zona de desarrollo que se altera preferentemente en las trisomías y, en general, en casi todas las cromosopatías, sólo se ha descrito en cinco ocasiones en cuadros cromosómicos: tres trisomías 18 (King, 1980; Soper y cols., 1986; Bick y cols., 1988), una monosomía X en mosaico (Garson y cols., 1978) y en un exceso de material no identificado sobre el brazo largo de un cromosoma 17 (Say and Wilsey, 1978).

La asociación entre un defecto casi siempre esporádico y aislado, como la ectopia cordis u otros de los comentados, y un síndrome cromosómico, en este caso las trisomías 13 y 18, plantea el dilema entre la causalidad o la casualidad de tales asociaciones. En principio si calculamos la probabilidad de que ambos sucesos ocurran por azar en el mismo niño (ésta sería el resultado del producto de las frecuencias en la población general de ambos defectos), generalmente obtendremos que es altamente improbable que ambos sucesos sean independientes y hayan

acontecido en un mismo niño como mero producto del azar. Este planteamiento, cuya validez resulta difícil de refutar, ha sido utilizado numerosas veces en situaciones similares a las que nos ocupan (Urioste y cols., 1988; Khoury y cols., 1988; Martínez-Frías, 1989), para fundamentar la teoría interactiva, que niega el azar como promotor de asociaciones entre sucesos, por muy raros que estos sean (Shapiro, 1989).

Según los defensores de la teoría interactiva, el desbalance genético es el generador de todos y cada uno de los defectos fenotípicos. Unas veces esta relación será directa, es decir, determinado gen alterado o en dosis anómala, es el responsable de la aparición de un defecto concreto; mientras que en otras ocasiones, se establece una vía indirecta entre el desbalance y los defectos, a través de un estado, suscitado por el desbalance génico, de máxima susceptibilidad embrionaria o fetal, ante la acción de otros agentes genéticos o, principalmente, ambientales (Shapiro, 1983, Khoury y Erickson, 1992).

La teoría interactiva ha sido rechazada por algunos autores que proponen la hipótesis aditiva como una alternativa aclaratoria de la controversia creada en el entendimiento de la relación entre el cariotipo y el fenotipo. Los partidarios de la teoría aditiva extrapolan los principios de la más pura tradición mendeliana a la comprensión del efecto del desbalance cromosómico (Epstein, 1989; Wilson, 1990). De modo que, todos los defectos no pueden ser explicados de otra forma que no sea la suma de los efectos de los genes alterados incluidos en el cromosoma (o segmento cromosómico) aneuploide. Esquemáticamente, este efecto génico acumulativo se comprende si imaginamos que en un determinado cromosoma están localizados los genes *A*, cuya alteración es responsable del defecto *A'*, el gen *B* que causa el defecto *B'*, y el gen *C* que origina el defecto *C'*, cuando un individuo presenta, por ejemplo, una trisomía del supuesto cromosoma, es de esperar que ese individuo manifieste los defectos *A'+ B'+ C'*.

Los defensores de la teoría aditiva niegan categóricamente la credibilidad de la hipótesis interactiva (Epstein, 1989). Se ha criticado la validez del producto de las frecuencias de los defectos como método útil para descartar una relación debida al azar (Epstein, 1988), incluso por quienes antes lo apoyaron y utilizaron para discernir entre la especificidad y la no especificidad de los defectos en las cromosomopatías (Khoury y cols., 1990). Esta polémica tiene su contestación por los partidarios de la teoría interactiva que acusan de reduccionistas a los defensores de la aditiva (Shapiro, 1989).

De nuestros datos se desprende cierta información que puede ser útil en el dilema creado sobre la correlación entre cariotipo y fenotipo. Lo primero que debemos pensar es que estos pacientes que presentan defectos raros en el seno de un cuadro clínico de etiología bien conocida, deben ser comunicados pues es necesario el acúmulo de casos similares, cuando se trabaja con patologías tan raras como las que nos ocupan, para poder llegar a elaborar conclusiones válidas. En segundo lugar, y como consecuencia de lo anterior, es evidente que alguna relación debe de existir entre la ectopia cordis y la trisomía 18, ya que, con el caso actual, son cuatro las ocasiones en que ambas entidades se han asociado. Si la asociación fuese meramente casual difícilmente hubiesen coincidido en cuatro ocasiones, dos patologías tan poco frecuentes. Siguiendo este razonamiento, si el azar fuese siempre el causante de las asociaciones inusuales entre defectos y cromosomopatías, deberíamos encontrar una mayor variedad de estas asociaciones raras, es decir, defectos como la anencefalia, gastrosquisis, extrofias de vejiga y de cloaca, sirenomelia, teratomas, ectopia cordis, acardia o amelias, en síndromes cromosómicos como la trisomía 21 o las alteraciones de los cromosomas sexuales, que son las cromosomopatías más frecuentes. Sin embargo, hasta donde llega nuestro conocimiento, algunos de estos defectos, como la sirenomelia o la acardia, jamás se han descrito en síndromes cromosómicos, ni en recién nacidos vivos, ni en abortos espontáneos.

Por último, hay unos aspectos básicos en las teorías aditiva e interactiva sobre los que aplicar directamente la información derivada de nuestros resultados. La teoría aditiva defiende de manera inflexible la especificidad de los fenotipos aneuploides; entretanto, la teoría interactiva niega esta especificidad y pondera la superposición o solapamiento de estos fenotipos (Wilson, 1990). En este punto nuestros resultados son concluyentes y participan al cincuenta por ciento de ambas teorías: existe especificidad y existe solapamiento de los fenotipos de las trisomías 13 y 18.

Resulta muy complicado definir la especificidad. A lo largo de nuestro trabajo hemos visto que ciertos defectos son más frecuentes en una que en otra trisomía. Que lo mismo se puede afirmar de ciertos DZD, incluso de ciertas asociaciones de DZD. Cuando hemos aplicado el cociente discriminatorio utilizado por Taylor (1968), observamos que los defectos "característicos" de una de las dos trisomías lógicamente coinciden en su mayoría, con aquellos que eran los más frecuentes. Sin embargo, no podemos decir que un sólo defecto sea específico de una de las trisomías, y mucho menos que la presencia de un determinado defecto confiera individualidad al cuadro clínico.

En nuestra opinión la especificidad se establece por la conjunción de un número de defectos o de DZD o de áreas u órganos afectados. Por ejemplo, si en un paciente detectamos una microcefalia con holoprosencefalia y agenesia de premaxila, una anoftalmía unilateral, y microftalmía con coloboma de iris en el ojo contralateral, una aplasia cutánea del vértice craneal, nefromegalia bilateral, una polidactilia postaxial, y una hipoplasia de pene, estamos prácticamente con toda seguridad ante una trisomía 13 y no ante una trisomía 18. La construcción de este conjunto concreto de defectos no resulta artificial, pues no es nada improbable que, en la práctica clínica, podamos observar este patrón de defectos en un paciente con trisomía 13. Sin embargo, son todos los que han resultado como característicos de la trisomía 13 cuando hemos

aplicado el cociente discriminatorio (Taylor, 1968) en la Tabla 105 de nuestros resultados. Cualquiera de esos defectos, incluso más de uno, puede aparecer en un paciente con trisomía 18, pero es altísimamente improbable que aparezcan todos ellos simultáneamente.

Podemos construir un cuadro clínico igualmente específico de la trisomía 18 con los defectos que hemos deducido como característicos del síndrome en la Tabla 105. Por tanto, no es aventurado afirmar que existe cierto grado de especificidad en el efecto fenotípico de las trisomías 13 y 18, y consecuentemente, apoyamos la teoría aditiva como una posible explicación al mecanismo a través del cual el desbalance cromosómico origina los defectos fenotípicos.

Pero por otra parte, de nuestros resultados se deduce la existencia de un número amplio de defectos que se presentan con una frecuencia similar en una y otra trisomía, que no llegan a ser característicos de ninguna de ellas, y que hemos encuadrado dentro del "área de solapamiento". Este área de solapamiento incluye defectos que son muy frecuentes en ambas trisomías, lo que significa que su hallazgo va a ser muy habitual en la práctica clínica. En el hipotético caso de que en un paciente coincidan muchos de estos defectos poco característicos, será una interesante labor para el clínico avezado la búsqueda de aquellos signos más específicos que le ayuden a discernir entre uno u otro síndrome, antes de realizar el debido estudio citogenético. En definitiva, nuestros resultados también demuestran la existencia de una amplia zona de superposición entre el espectro fenotípico de las trisomías 13 y 18, lo que respalda la validez de la teoría interactiva en el esclarecimiento de la intrincada relación entre el desbalance cromosómico y su efecto fenotípico.

Finalmente, como ha ocurrido con otros debates históricos en el terreno de la Biología, sospechamos, al igual que Wilson (1990), que el conocimiento último sobre el mecanismo mediante el cual el desbalance cromosómico causa su nocivo efecto, participará de ambas teorías.

CONCLUSIONES.

1.- Existe una fuerte relación entre la edad materna avanzada y la aparición de las trisomías 13 y 18. Esta relación es similar a la observada en la trisomía 21, si bien, muestra algunas características diferenciadoras.

1.1.- La frecuencia de la trisomía 13 evidencia un incremento a partir de los 35 años de edad materna, muy similar al que se produce en la trisomía 21, pero de menor intensidad. Este incremento es continuo y progresivo, sin que se prevea tendencia alguna a la estabilización o al descenso de la frecuencia.

1.2.- El incremento de la frecuencia de la trisomía 18 comienza igualmente en los 35 años de edad materna. Es continuo y progresivo hasta los 45 años, a partir de esa edad se predice una caída de la proporción de casos con trisomía 18. Esta disminución de la frecuencia de la trisomía 18 a partir de cierta edad materna se había observado previamente en trabajos prenatales, pero no en estudios llevados a cabo en poblaciones de recién nacidos vivos, y podría estar relacionada con una mayor proporción de interrupciones de la gestación en las edades maternas más avanzadas.

1.3.- De no ser éste el motivo, el descenso de la frecuencia de la trisomía 18 a partir de los 45 años de edad materna presupone que, sea cual sea el mecanismo subyacente, la relación entre la edad materna avanzada y la trisomía 18 tendría un carácter temporal o limitado a un periodo concreto de años, cuyo final no coincide con el final de la vida reproductiva de la mujer.

2.- La edad paterna avanzada y los ordenes gestacionales elevados, son factores sin una relevancia significativa en la ocurrencia de las trisomías 13 y 18. La asociación

estadística de ambos factores con el incremento de la frecuencia de las trisomías en recién nacidos vivos, es dependiente de la fuerte relación existente entre la edad materna avanzada y la aparición de las trisomías 13 y 18.

3.- En nuestra muestra no hemos hallado las evidencias suficientes para apoyar un papel significativo de los factores o condicionantes genéticos en la causalidad de las trisomías 13 y 18. Tampoco hemos encontrado datos concluyentes que respalden cualquier implicación de los agentes ambientales en la génesis de las trisomías 13 y 18.

4.- A la vista de los resultados obtenidos en el estudio de los factores genéticos y ambientales, y de la edad paterna y el orden gestacional, podemos deducir que la edad materna avanzada es el único factor, que en nuestra muestra, se asocia con la aparición de las trisomías 13 y 18. Por tanto, se constituye como el único objetivo sobre el que han de incidir todas las posibles medidas encaminadas a la prevención de las trisomías 13 y 18.

5.- Los recién nacidos con trisomías 13 y 18 presentan un importante retraso del crecimiento intrauterino, con reducción de todos los parámetros. Dicho retraso es particularmente severo en los pacientes con trisomía 18.

5.1.- La alteración del crecimiento intrauterino es independiente de la edad gestacional de los pacientes, observándose un deterioro, de magnitud similar, en cada una de las edades gestacionales que presentaron los niños incluidos en la presente muestra.

5.2.- El retraso del crecimiento intrauterino en ambas trisomías es la respuesta a una alteración intrínseca del desarrollo, si bien, el bajo peso de la placenta y la arteria umbilical única (circunstancias que se han asociado con las trisomías), podrían contribuir al deterioro del crecimiento intrauterino en estos pacientes.

5.3.- La alteración intrínseca del desarrollo en estos pacientes, podría estar condicionando un desarrollo neuromuscular anómalo, causante del deterioro del crecimiento intrauterino y, a su vez, de una falta de actividad intrauterina. Esta última justificaría la presencia de polihidramnios y las presentaciones al parto no cefálicas, que son hallazgos habituales en los niños con trisomías 13 ó 18.

6.- En el momento del nacimiento se detecta un número mayor de hembras afectadas por la trisomía 18. Este hecho no puede explicarse en su totalidad por una supervivencia preferencial en función del sexo, siendo necesario descartar la contribución de mecanismos de interacción entre la trisomía autosómica y la condición sexual.

7.- Ambas trisomías presentan un cuadro clínico en el que son constantes la alteración del crecimiento intrauterino, una combinación de malformaciones mayores y defectos menores, además del grave retraso del desarrollo postnatal con fallecimiento precoz de una alta proporción de los sujetos afectados. En este espectro de manifestaciones están representadas de manera alterada todas las etapas del desarrollo embrionario, es decir, la blastogénesis, la organogénesis y la fenogénesis, como corresponde a una patología que supone una alteración intrínseca del desarrollo.

7.1.- En el cuadro clínico de la trisomía 13 son más habituales las malformaciones mayores y los defectos de zona de desarrollo, lo que traduce un efecto más manifiesto del cromosoma 13 extra, durante los periodos de blastogénesis y organogénesis. En cambio, en la trisomía 18 es más patente el deterioro del crecimiento y más frecuentes las dismorfias y malformaciones menores externas, por lo que el desbalance genético que acarrea el cromosoma 18 extra, parece tener una mayor importancia durante el periodo de fenogénesis.

7.2.- Ninguna malformación o defecto, considerado individualmente, es patognomónico o específico, ni tan siquiera característico de alguna de las trisomías. Sin embargo, la combinación de algunos anomalías y defectos de zona de desarrollo, sí guarda un alto grado de especificidad con las trisomías 13 y 18. Esta especificidad del fenotipo de las trisomías apoya la teoría aditiva para interpretar la correlación entre el genotipo y el fenotipo.

7.3.- A pesar de la existencia de ciertas combinaciones de defectos específicas de una u otra trisomía, no se puede negar que un numeroso grupo de defectos es común a ambas trisomías. Existe, por tanto, un importante grado de solapamiento o superposición de los fenotipos de ambas trisomías. Estas evidencias van a favor de la teoría interactiva en la explicación de la relación entre el genotipo y el cariotipo.

8.- A la vista de lo referido en los puntos anteriores concluimos que el fenotipo de los pacientes con trisomías 13 y 18 puede ser la suma del efecto directo del desbalance génico (teoría aditiva), más el resultado de la hipotética acción de otros agentes, probablemente externos, sobre un embrión que presenta un estado de máxima inestabilidad como consecuencia del desbalance genético (teoría interactiva).

— 52 —

BIBLIOGRAFIA.

Aagesen L, Grinsted J, Mikkelsen M (1984): Advanced grandmaternal age on the mother's side-a risk of giving rise to trisomy 21. *Ann Hum Genet* 48:297-301.

Aase JM (1992): Dymorphologic diagnosis: Clinical recognition of birth defect patterns. *En: Mastroiacovo P (ed.): "Proceedings of the III ASM International Symposium on Birth Defects". Icaro-ASM Press House, Roma, Italia, pp 209-224.*

Adams MM, Erickson JD, Layde PM, Oakley GP (1981a): Down's syndrome. Recent trends in the United States. *JAMA* 246:758-760.

Adams MM, Finley S, Hansen H, Jahiel RI, Oakley GP, Sanger W, Wells G, Wertelecki W (1981b): Utilization of prenatal genetic diagnosis in women 35 years of age and older in the United States, 1977 to 1978. *Am J Obstet Gynecol* 139/6:673-677.

Addor C, Cox JN, Cabrol C, Crippa L (1975): Patau's syndrome: a pathological and cytogenetic study of two cases. I. Anatomopathological aspects. *J Génét Hum* 23:83-109.

Alberman E, Creasy M, Elliott M (1976): Maternal factors associated with fetal chromosomal anomalies in spontaneous abortions. *Brit J Obstet Gynecol* 83:621-627.

Alfi OS, Chang R, Azen SP (1980): Evidence for genetic control of nondisjunction in man. *Am J Hum Genet* 32:477-483.

Allison AC, Paton GR (1966): Chromosomal abnormalities in human diploid cells infected with mycoplasma and their possible relevance to the aetiology of Down's syndrome (mongolism). *The Lancet* II:1229-1230.

Angell RR, Sandison A, Bain AD (1984): Chromosome variation in perinatal mortality: A survey of 500 cases. *J Med Genet* 21:39-44

Annerén G, Gronowitz JS, Källander CFR, Sundqvist V-A (1986): Mothers of children with Down syndrome have higher herpes simplex virus type 2 (HSV-2) antibody levels. *Hum Genet* 72:9-14.

Antonarakis SE, Kittur SD, Metaxotou C, Watkins PC, Patel AS (1985): Analysis of DNA haplotypes suggests a genetic predisposition to trisomy 21 associated with DNA sequences on chromosome 21. *Proc Natl Acad Sci USA* 82:3360-3364.

Armitage P (1978): *Statistical Methods for Medical Research*. Blackwell ed., Oxford, UK.

Armitage P, Berry G (1987): *Statistical Methods in Medical Research*. Blackwell ed., Oxford, UK.

Arrighi FE, Hsu TC (1971): Localization of heterochromatin in human chromosomes. *Cytogenetics* 10:81-86.

Aymé S, Mattei MG, Mattei JF, Aurrant Y, Giraud F (1979a): Dermatoglyphics in parents of children with trisomy 21. Evaluation of their interest in genetic counselling. *Clin Genet* 15:112-114.

Aymé S, Mattei M-G, Mattei JF, Giraud F (1979b): Abnormal childhood phenotypes associated with the same balanced chromosome rearrangement as in the parents. *Hum Genet* 48:7-12.

Aymé S, Mercier P, Dallest R, Mattei J-F (1984): HLA and trisomy 21. Confirmation of a trend of restricted HLA heterogeneity in parents of Down syndrome children. *Am J Hum Genet* 36:405-412.

Backer LC, Allen JW (1987): Meiotic origin of aneuploidy: An overview. *En: Vig BK, Sandberg AA (eds.): "Aneuploidy. Part A: Incidence and Etiology". Alan R. Liss, New York, EEUU, pp 219-232.*

Basaran N, Cenani A, Sayli BS, Özkinay C, Artan S, Seven H, Basaran A, Dinçer S (1992): Consanguineous marriages among parents of Down patients. *Clin Genet* 42:13-15.

Baty B, Carey J, Blackburn B (1989): The natural history of trisomy 18 and trisomy 13. *Am J Hum Genet* 45 (suppl):A71.

Bauld R, Sutherland GR, Bain AD (1974): Chromosome studies in investigations of stillbirths and neonatal deaths. *Arch Dis Child* 49:782-788.

Beer AE, Quebbeman JF, Ayers JWT, Haines RF (1981): Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortion in humans. *Am J Obstet Gynecol* 141:987-999.

Behrman RE, Vaughan VC (1985): *Nelson. Tratado de Pediatría. Interamericana, Madrid, España. Novena edición.*

Benacerraf BR, Frigoletto FD, Greene MF (1986): Abnormal facial features and extremities in human trisomy syndromes: Prenatal US appearance. *Radiology* 159:243-246.

Benda CE, Dayton NA, Prouty RA (1943): On the aetiology and prevention of mongolism. *Am J Psych* 99:822-834.

Benítez J, Ramos C, Ayuso C, Rey J, Bello MJ, Sánchez Cascos A (1980): Estudio citogenético en recién nacidos malformados. Evolución a lo largo de las distintas etapas de la vida. *An Esp Pediat* 13:287-294.

Benn PA, Hsu LYF (1984): Incidence and significance of supernumerary marker chromosomes in prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet* 36:1092-1102.

Bernheim A, Chastang C, de Heaulme M, de Grouchy J (1979): Excès de garçons dans la trisomie 21. *Ann Genet* 22:112-114.

Bick D, Markowitz RI, Horwich A (1988): Trisomy 18 associated with ectopia cordis and occipital meningocele. *Am J Med Genet* 30:805-810

Blumberg BD, Shulkin JD, Rotter JI, Mohandas T, Kaback MM (1982): Minor chromosomal variants and major chromosomal anomalies in couples with recurrent abortion. *Am J Hum Genet* 34:948-960.

Bochkov NP, Kuleshov NP, Chebotarev AN, Alekhin VI, Midian SA (1974): Population cytogenetic investigation of newborns in Moscow. *Humangenetik* 22:139-152.

Bond DJ, Chandley AC (1983): Aneuploidy, Oxford Monographs on Medical Genetics, nº11. Oxford University Press, Oxford, UK.

Bongso A, Chye NS, Ratman S, Sathananthan H, Wong PC (1988): Chromosome anomalies in human oocytes failing to fertilize after insemination in vitro. Hum Reprod 3:645-649.

Borgaonkar DS (1984): Chromosomal Variation in Man. A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies. Alan R. Liss, Inc., New York, EEUU. Cuarta edición.

Borovik CL, Brunoni D, Sato AE, Barletta H, Dualibi-Casanova L, Hironaka HC, Brunoni LR, Brock R, Carvalho LA, de Campos Costa E (1989): Chromosome abnormalities in selected newborn infants with malformations in Brazil. Am J Med Genet 34:320-324.

Bott CE, Sekhon GS, Kubs HA (1975): *Citado en*: Salvador J, Martínez-Frías ML (1989): Estudio epidemiológico del síndrome de Down en España. Monografías "Estudios Sanitarios", Dirección General de Planificación Sanitaria, Servicio de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.

Boué A, Gallano P (1984): A collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnoses. Prenat Diagn 4 (Spec Issue):45-67.

Boué J, Boué A (1970): Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains. La Presse Méd 14:635-645.

Boué J, Boué A, Lazar P (1975): Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 12:11-26.

Boveri T (1902): Über mehrpolige mitosen als mittel zur analyse des zellkerns. *Verh phys-med Gesellsc Wurzburg*, 35:67-90.

Bower C, Forbes R, Rudy E, Ryan A, Stanley F (1989): Report of the Congenital Malformations Registry of Western Australia 1980-1988. Health Department of Western Australia, Statistical Series n° 16

Brandriff B, Gordon L, Ashworth L, Watchmaker G, Carrano A, Wyrobek A (1984): Chromosomal abnormalities in human sperm: Comparisons among four healthy men. *Hum Genet* 66:193-201.

Brandriff B, Gordon LA, Crawford BB, Schonberg SA, Golabi M, Charzan S, Golbus MS, Carrano AV (1988): Sperm chromosome analysis to assess potential germ cell mosaicism. *Clin Genet* 34:85-89.

Breg WR, Fineman RM, Johnson AM, Kidd KK (1981): The current status of alpha-1-anti-trypsin and other factors in Down syndrome. *En: De la Cruz F, Gerald PS (eds.): "Trisomy 21: Research Perspectives"*, University Park Press, Baltimore, EEUU, pp 205-216.

Breslow NE, Day NE (1980): *Statistical Methods in Cancer Research*, vol. 1: The Analysis of Case-Control Studies. Lyon IARC, Scientific Publication n° 32.

Bridges CB (1913): Non-disjunction of the sex chromosome of *Drosophila*. *J Exp Zool* 15:587-606.

Butcher RL, Fugo NW (1967): Overripeness and the mammalian ova. *Fertil Steril* 18:297-302.

Butcher RL, Page RD (1981): Role of aging in the cessation of reproduction. *En: Schwartz NB, Hunzicker-Dunn M (eds.): "Dynamics of Ovarian Function". Raven Press, New York, EEUU, pp 253-271.*

Caballín MR, Miró R, Egozcue J (1981): Abnormal phenotype in a child with the same balanced translocation (5;7) (p15;q22) as his father. *Clin Genet* 20:428-431.

Calderone JP, Chess J, Borodic G (1983): Intraocular pathology of trisomy 18 (Edwards's syndrome): Report of a case and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 67:162-169.

Carey JC, Greenbaum B, Hall BD (1978): The OEIS complex (omphalocele, exstrophy, imperforate anus, spinal defects). *Birth Defects Orig Art Ser XIV*, 6B:253-262.

Carothers AD (1983): Letters to the Editor: Evidence that altered embryonic selection contributes to maternal age effect in aneuploidy: A spurious conclusion attributable to pooling of heterogeneous data?. *Am J Hum Genet* 35:1057-1059.

Carr DH (1967): Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 97:283.

Carr DH (1970): Chromosome studies in selected spontaneous abortions. I. Conception after oral contraceptives. *Can Med Assoc J* 103:343-348.

Carr DH (1971): Chromosomes and abortion. *Adv Hum Genet* 2:201-257.

Caspersson T, Farber S, Foley GE, Kudynowski J, Modest EJ, Simonsson E, Wagh U, Zech L (1970): Chemical differentiation along metaphase chromosomes. *Exp Cell Res* 49:219-222.

Centers for Disease Control: Congenital Malformations Surveillance Report, January 1982-December 1985, Issued March 1988.

Cereijo AI, Martínez-Frías ML (1993): Letter to the Editor: Consanguineous marriages among parents of patients with Down's syndrome. *Clin Genet* (en prensa).

Clark RD, Fenner-Gonzales M (1989): Apparent Fryns syndrome in a boy with a tandem duplication of 1q24-31.2. *Am J Med Genet* 34:422-426.

Clasificación Internacional de Enfermedades (1968): Revisión de 1965, publicada por la Organización Mundial de la Salud, Washington, EEUU.

Claussen U, Schäfer H, Trampisch HJ (1984): Exclusion of chromosomal mosaicism in prenatal diagnosis. *Hum Genet* 67:23-28.

Coco R, Penchaszadeh VB (1982): Cytogenetic findings in 200 children with mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown cause. *Am J Med Genet* 12:155-173.

Cogan DG, Kuwababa T (1964): Ocular pathology of the 13-15 trisomy syndrome. *Arch Ophthalmol* 72:246-253.

Cohen MM (1975): The problem of low-set ears in clinical dysmorphology. *Birth Defects II* (2):74-75.

Cohen MM (1982): *The Child with Multiple Birth Defects*. Raven Press, New York, EEUU.

Cohen MM (1989): Perspectives on holoprosencephaly: Part I. Epidemiology, genetics, and syndromology. *Teratology* 40:211-235.

Collmann RD, Stoller A (1962): A survey of mongoloid births in Victoria, Australia, 1942-1957. *Am J Pub Health* 52:813-829.

Collmann RD, Stoller A (1963a): Comparison of age distributions for mothers of mongols born in high and low birth incidence areas and years in Victoria, 1942-57. *J Ment Defic Res* 7:79-83.

Collmann RD, Stoller A (1963b): A life-table for mongols in Victoria, Australia. *J Ment Defic Res* 7:53-59.

Conen PE, Erkman B (1966a): Frequency and occurrence of chromosomal syndromes. I. D-trisomy. *Am J Hum Genet* 18:374-386.

Conen PE, Erkman B (1966b): Frequency and occurrence of chromosomal syndromes. II. E-trisomy. *Am J Hum Genet* 18:387-398.

Cordero JF, Layde PM (1983): Vaginal spermicides, chromosomal abnormalities and limb reduction defects. *Fam Plan Perspect* 15/1:16-18.

Crandall BF, Leberherz TB, Rubinstein L, Robertson RD, Sample WF, Sarti D, Howard J (1980): Chromosome findings in 2,500 second trimester amniocentesis. *Am J Med Genet* 5:345-356.

Creasy MR, Crolla JA, Alberman ED (1976): A cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Hum Genet* 31:177-196.

Cross PK, Hook EB (1984): Down syndrome and maternal smoking: A negative association. *Am J Hum Genet* 36 (A263):905

Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG (1987): Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum α -fetoprotein level. *Br J Obstet Gynecol* 94:387-402.

Curran AS, Curran JP (1972): Associated acral and renal malformations: A new syndrome. *Pediatrics* 49:716-725.

Czeizel A (1981): Schisis-association. *Am J Med Genet* 10:25-35.

Chandley AC (1991): On the parental origin of the novo mutation in man. *J Med Genet* 28:217-223.

Cho S, Nelson RA (1986): Neural tube defect and chromosomal abnormalities. 7th International Congress of Human Genetics. Berlín, Alemania. Libro de abstracts, p 294

Christianson AL, Nelson MM (1984): Four cases of trisomy 18 syndrome with limb reduction malformations. *J Med Genet* 21:293-297.

Daniel A (1979): Structural differences in reciprocal translocations. Potential for a model of risk in rcp. *Hum Genet* 51:171-182.

Daniel A, Lyons N, Casey JH, Gras L (1980): Two dicentric Y isochromosomes, one without the Yqh heterochromatic segment. Review of the Y isochromosomes. *Hum Genet* 54:31-39.

Daniel A, Hook EB, Wulf G (1989): Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet* 31:14-53.

Dasouki M, Barr M (1987): Trisomy 18 and hepatic neoplasia. *Am J Med Genet* 27:203-205.

Dausset J (1993): *Lettre aux generations 2.000*. Médi-assurances, Paris.

De Grouchy J, Lamy M, Thieffry S, Arthuis M, Salmon C (1963): Dymorphie complexe avec oligophrénie: délétion des bras courts d'un chromosome 17-18. *C R Acad Sci (Paris)* 256:1028-1029.

De Grouchy J, Turleau C (1983): Autosomal disorders. *En: Emery AEH, Rimoin DL (eds.): "Principles and practice of Medical Genetics. Vol. 1". Churchill Livingstone. New York, EEUU, pp 170-192.*

De Grouchy J, Turleau C (1984): *Clinical atlas of human chromosomes*. John Wiley and sons, New York, EEUU. Segunda edición.

De Jong G, Rossouw RA, Retief AE (1989): Ring chromosome 15 in a patient with features of Fryns' syndrome. *J Med Genet* 26:469-472.

De Robertis EDP, de Robertis EMF (1981): *Biología celular y molecular*. El Ateneo, Barcelona, España. Décima edición.

Denver Conference (1960): A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes. *Lancet* I:1063-1065.

Devoto M, Prosperi L, Bricarelli FD, Coviello DA, Croci G, Zelante L, Ferranti G, Tenconi R, Stomeo C, Romeo G (1985): Frequency of consanguineous marriages among parents and grandparents of Down patients. *Hum Genet* 70:256-258.

Díaz de Bustamante Zulueta A, Mori Alvarez MA, Pinel de la Cruz I, Urioste Azcorra M, Martínez Frías ML (1988): Translocaciones recíprocas familiares: Estimación del desbalance más probable en la descendencia. *Ann Esp Pediatr* 28/1:55-58.

Driscoll DA, Spinner NB, Budarf ML, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, Goldberg RB, Shprintzen RJ, Saal HM, Zonana J, Jones MC, Mascarello JT, Emanuel BS (1992): Deletions and microdeletions of 22q11.2 in velo-cardio-facial syndrome. *Am J Med Genet* 44:261-268.

Droste S, FitzSimmons J, Pascoe-Mason J, Shepard TH (1990): Growth of linear parameters in trisomy 18 fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 163:158-161.

Dutrillaux B, Lejeune J (1971): Sur une nouvelle technique d'analyse du caryotype humain. *C R Acad Sci (D) (Paris)* 272:2638-2640.

Edwards JH, Harnden DG, Cameron AH, Crosse VM, Wolff OH (1960): A new trisomic syndrome. *The Lancet* I:787-790.

Egozcue J, Antich J, Ballesta F, Goyanes V, Izquierdo L, Tamparillas M, Tavares A (1978): *Genética Médica*. Espaxs, Barcelona, España.

Eiben B, Bartels I, Bähr-Porsch S, Borgmann S, Gatz G, Gellert G, Goebel R, Hammans W, Hentemann M, Osmers R, Rauskolb R, Hansmann I (1990): Cytogenetic analysis of 750 spontaneous abortions with the direct-preparation method of chorionic villi and its implications for studying genetic causes of pregnancy wastage. *Am J Hum Genet* 47:656-663.

Ek JI, Jensen MK (1959): *Citado por*: Salvador J, Martínez-Frías ML (1989): Estudio epidemiológico del síndrome de Down en España. Monografías "Estudios Sanitarios", Dirección General de Planificación Sanitaria, Servicio de Publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.

Ellis PM, Bain AD (1984): Cytogenetics in the evaluation of perinatal death. *The Lancet* I:630-631.

Epstein CJ (1986): The consequences of chromosome imbalance. Principles, mechanisms, and models. Cambridge University Press, Cambridge, EEUU.

Epstein CJ (1988): Specificity versus nonspecificity in the pathogenesis of aneuploid phenotypes. *Am J Med Genet* 29:161-165.

Epstein CJ, Seto S, Golabi M (1988): Chance vs. causality in the association of Down syndrome and holoprosencephaly. *Am J Med Genet* 30:939-942.

Epstein CJ (1989): Letter to the Editor: Response to Dr.Shapiro by Dr. Epstein. Am J Med Genet 33:151.

Erickson JD (1978): Down syndrome, paternal age, maternal age and birth order. Ann Hum Genet 41:289-298.

Erickson JD (1980): Down syndrome, water fluoridation and maternal age. Teratology 21:177-180.

Erickson JD, Bjerkedal T (1981): Down syndrome associated with father's age in Norway. J Med Genet 18:22-28.

Ericson A, Källén B, Lindsten J (1983): Contraceptive pills and Down syndrome. No Correlation. Acta Obst Gyn Scand 62:511-514.

Eurocat Working Group (1991): Eurocat Report 4: Surveillance of Congenital Anomalies 1980-1988. Catholic University of Louvain, Brussels, Belgium.

Evans HJ (1967): The nucleolus, virus infection, and trisomy in man. Nature 214:361-363.

Farhud DD, Walizadeh Gh-R, Kamali MS (1986): Congenital malformations and genetic diseases in Iranian infants. Hum Genet 74:382-385.

Ferguson-Smith MA (1983): Prenatal, chromosome analysis and its impact on the birth incidence of chromosome disorders. Br Med Bull 39:355-364.

Ferguson-Smith MA, Yates JRW (1984): Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: Report of a Collaborative European Study in 52,965 amniocentesis. *Prenat Diagn* 4:5-44.

Fialkow PJ (1969): Genetic aspects of autoimmunity. *Prog Med Genet* 11:117-167.

Fineman RM, Kidd KK, Johnson AM, Breg WR (1976): Increased frequency of heterozygotes for α_1 antitrypsin variants in individuals with either sex chromosome mosaicism or trisomy 21. *Nature* 260:320-321.

Fitzgerald PH, Archer SA, Morris CM (1986): Evidence for the repeated primary non-disjunction of chromosome 21 as a result of premature centromere division (PCD). *Hum Genet* 72:58-62.

Fitzgerald PH (1987): Premature centromere division and aneuploidy. *En: Vig BK, Sandberg AA (eds.): "Aneuploidy. Part A: Incidence and Etiology". Alan R. Liss, New York, EEUU, pp 249-264.*

Flannery DB, Jackson-Cook CK, Bright GM (1984): Thyroid antibodies are associated with non-disjunction of chromosome 21. *Am J Hum Genet* 36:50S.

Flannery DB, Kahler SG (1986): Neural tube defects in trisomy 18. *Prenat Diagn* 6:97-99.

Ford CE, Hamerton JL (1956): The chromosomes of man. *Nature* 178:1020-1023.

Ford CE, Miller OJ, Polani PE, de Almeida JC, Briggs JH (1959): A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *The Lancet* i:711-713.

Ford JH (1973): Induction of chromosomal errors. *The Lancet* 1:54.

Ford JH, Callen DF, Jahnke AB, Roberts CG (1982): Within pair differences of human chromosome 9 C-bands associated with reproductive loss. *Hum Genet* 61:360-363.

Ford JH, Roberts C (1983): Displacement of chromosomes in mitosis: A technique for assessing differential chromosome error. *Cytogenet Cell Genet* 36:537-541.

Ford JH (1984): Spindle microtubular dysfunction in mothers of Down syndrome children. *Hum Genet* 68:295-298.

Freshney RI (1987): *Culture of Animal Cells. A manual of basic technique.* Alan R Liss Inc., New York, EEUU. Segunda edición

Fryns JP, Kleczkowska A, Kubién E, Van den Berghe H (1984): Cytogenetic findings in moderate and severe mental retardation. A study of an institutionalized population of 1,991 patients. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 31:1-23.

Fryns JP, Kleczkowska A, Kubién E, Van den Berghe H (1986): Excess of mental retardation and/or congenital malformation in reciprocal translocations in man. *Hum Genet* 72:1-8.

Funderburk SJ, Spence MA, Sparkes RS (1977): Mental retardation associated with "balanced" chromosome rearrangements. *Am J Hum Genet* 29:136-141.

Galloway SM, Buckton KE (1978): Aneuploidy and ageing: Chromosome studies on a random sample of the population using G-banding. *Cytogenet Cell Genet* 20:78-95.

Galt J, Boyd E, Connor JM, Ferguson-Smith MA (1989): Isolation of chromosome-21-specific DNA probes and their use in the analysis of nondisjunction in Down syndrome. *Hum Genet* 81:113-119.

Gandolfi A, Horoupian DS, De Teresa RM (1981): Pathology of the auditory system in autosomal trisomies with morphometric and quantitative study of the ventral cochlear nucleus. *J Neurol Sci* 51:43-50.

Gardner RJM, Nelson MM (1986): An association of caudal malformations arising from a defect in the "axial mesoderm" developmental field. *Am J Med Genet, Suppl* 2:37-44.

Garson A, Hawkins EP, Mullins CE, Edwards SB, Sabiston DC, Cooley DA (1978): Thoracoabdominal ectopia cordis with mosaic Turner's syndrome: Report of a case. *Pediatrics* 62:218-221.

Geiser CF, Schindler AM (1969): Long survival in a male with trisomy 18 syndrome and Wilms' tumor. *Pediatrics* 44:111-115.

German J (1968): Mongolism, delayed fertilization, and human sexual behaviour. *Nature* 217:516-518.

Golbus MS (1978): Development in the first half of gestation of genetically abnormal human fetuses. *Teratology* 18:333-335.

Goldstein H, Nielsen KG (1988): Rates and survival of individuals with trisomy 13 and 18. Data from a 10-year period in Denmark. *Clin Genet* 34:366-372.

Gorlin RJ (1977): Classical chromosome disorders. *En: Yunis JJ (ed.): "New chromosomal syndromes". Academic Press, New York, EEUU, pp 59-117.*

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (1990): Syndromes of the Head and Neck. Oxford University Press, New York, EEUU. Tercera edición.

Graham JM (1988): Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation. WB Saunders, Philadelphia, EEUU. Segunda edición.

Grell RF (1985): The meiotic process and aneuploidy. *En: Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A (eds.): "Aneuploidy. Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp 317-335.*

Gripenberg U, Hongell K, Knuutila S, Kähkönen M, Leisti J (1980): A chromosome survey of 1062 mentally retarded patients. Evaluation of a long-term study at the Rinnekoti Institution, Finland. *Hereditas 92:223-228.*

Gullotta F, Rehder H, Gropp A (1981): Descriptive neuropathology of chromosomal disorders in man. *Hum Genet 57:337-344.*

Hamamy HA, Al-Hakkak ZS, Al-Taha S (1990): Consanguinity and the genetic control of Down syndrome. *Clin Genet 37:24-29.*

Hamers AJH, Meyer H, Jongbloed RJE, van der Hulst RRWJ, Geraedts JPM (1990): Rate of recombination of chromosomes 21 in parents of children with Down syndrome. *Clin Genet 37:463-469.*

Hamerton JL, Canning N, Ray M, Smith S (1975): A cytogenetic survey of 14,069 newborn infants. I. Incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 8:223-243.

Hansson A, Mikkelsen M (1978): The origin of the extra chromosome 21 in Down syndrome. Studies of fluorescent variants and satellite association in 26 informative families. *Cytogenet Cell Genet* 20:194-203.

Harlap S (1974): A time-series analysis of the incidence of Down's syndrome in west Jerusalem. *Am J Epidemiol.* 99:210-217.

Harlap S, Baras M (1984): Conception-waits in fertile women after stopping oral contraceptives. *Int J Fertil* 29/2:73-80.

Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S, Golbus M, Bachman R, Mann J, Lewis JP (1985): Chromosomal abnormalities in the Kaiser-Permanente Birth Defects Study, with special reference to contraceptive use around the time of conception. *Teratology* 31:381-387.

Harper PS (1988): Practical genetic counselling. Wright, London, UK. Tercera edición.

Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Jooss T, Manuel B, Matsuura J, Matsuyama A, Wilson C, Yamane JA, Jacobs PA (1980a): A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 44:151-178.

Hassold T, Jacobs P, Kline J, Stein Z, Warburton D (1980b): Effect of maternal age on autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 44:29-36.

Hassold T, Quillen SD, Yamane JA (1983): Sex ratio in spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 47:39-47.

Hassold T, Warburton D, Kline J, Stein Z (1984a): The relationship of maternal age and trisomy among trisomic spontaneous abortions. *Am J Hum Genet* 36:1349-1356.

Hassold T, Chiu D, Yamane JA (1984b): Parental origin of autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 48:129-144.

Hassold TJ (1985): The origin of aneuploidy in humans. *En: Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A (eds.): "Aneuploidy: Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp103-115.*

Hassold T, Jacobs PA, Leppert M, Sheldon M (1987): Cytogenetic and molecular studies of trisomy 13. *J Med Genet* 24:725-732.

Hassold T, Benham F, Leppert M (1988): Cytogenetic and molecular analysis of sex-chromosome monosomy. *Am J Hum Genet* 42:534-541.

Hassold T (1989): International Symposium on Trisomy 21. Roma, Italia.

Hecht F, Bryant JS, Motulsky AG, Giblett ER (1963): The No. 17-18 (E) trisomy syndrome. *J Pediat* 63:605-621.

Hecht F, Bryant JS, Gruber D, Townes PL (1964): The nonrandomness of chromosomal abnormalities. Association of trisomy 18 and Down's syndrome. *New Engl J Med* 271:1081-1086.

Hecht F (1979): Chromosome eighteen trisomy syndrome. *En: Bergsma D (ed.): "Birth Defects Compendium". Alan R Liss, New York, EEUU, segunda edición, pp 201-203.*

Hecht F (1987): Human aneuploidy: Trisomic births are nonrandom events. *En: Vig BK, Sandberg AA (eds.): "Aneuploidy. Part A: Incidence and Etiology". Alan R. Liss, New York, EEUU, pp 233-235.*

Hecht F, Hecht BK (1987): Aneuploidy in humans: Dimensions, demography, and dangers of abnormal numbers of chromosomes. *En: Vig BK, Sadberg AA (eds.): "Aneuploidy. Part A: Incidence and Etiology". Alan R Liss, New York, EEUU, pp 9-49.*

Hecht F, Hecht BK (1990): Chromosome 18, trisomy 18. *En: Buyse ML (ed.): "Birth Defects Encyclopedia". Blackwell Scientific Publications, Cambridge, EEUU, pp 385-386.*

Henderson SA, Edwards RG (1968): Chiasma frequency and maternal age in mammals. *Nature 218:22-28.*

Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T (1978): Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J Med Genet 15:48-60.*

Hook EB (1977): Exclusion of chromosomal mosaicism: Tables of 90%, 95%, and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet 29:94-97.*

Hook EB, Chambers GM (1977): Estimated rates of Down's syndrome in livebirths by one year maternal age intervals in a New York State study. Implications of the risk figures for genetic counselling and cost-benefit analysis of prenatal diagnosis programs. *En: Bergsma D, Lowry RB, Trimble BK, Feingold M (eds.): "Numerical*

Taxonomy of Birth Defects and Polygenic Disorders". *Birth Defects, Orig Art Ser*, vol. 13. Alan R Liss, Inc., New York, EEUU, pp 123-141.

Hook EB, Hamerton JL (1977): The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies -differences between studies- results by sex and by severity of phenotypic involvement. *En: Hook EB, Porter IH (eds.) "Population cytogenetics: Studies in Humans"*. Academic Press, New York, EEUU, pp 63-79.

Hook EB, Woodbury DF, Albright SG (1979): Rates of trisomy 18 in livebirths, stillbirths, and at amniocentesis. *Birth Defects Orig Art Ser XV*, 5c:81-93.

Hook EB (1980): Rates of 47,+13 and 46 translocation D/13 Patau syndrome in live births and comparison with rates in fetal deaths and at amniocentesis. *Am J Hum Genet* 32:849-858.

Hook EB (1981): Down syndrome: Frequency in human population and factors relevant to variation in rates. *En: de la Cruz F, Gerald PS (eds.): "Trisomy 21 (Down syndrome)"*. University Press, Baltimore, EEUU, pp 3-68.

Hook EB, Cross PK (1981): Temporal changes in livebirth prevalence of Down's syndrome in New York State. *J Med Genet* 18:29-30.

Hook EB, Cross PK, Lamson SH, Regal RR, Baird PA, Uh SH (1981): Paternal age and Down syndrome in British Columbia. *Am J Hum Genet* 33:123-128.

Hook EB, Cross PK (1982): Paternal age and Down's syndrome genotypes diagnosed prenatally: No association in New York State data. *Hum Genet* 62:167-174.

Hook EB (1983): Chromosome abnormalities and spontaneous fetal death following amniocentesis: Further data and associations with maternal age. *Am J Hum Genet* 35:110-116.

Hook EB (1984): Paternal age and unbalanced Robertsonian translocations associated with Down syndrome and Patau syndrome: Comparison with maternal and paternal age effects for 47, +21 and 47, +13. *Ann Hum Genet* 48:313-325.

Hook EB, Cross PK, Regal RR (1984): The frequency of 47, +21, 47, +18, and 47, +13 at the uppermost extremes of maternal ages: Results on 56,094 fetuses studied prenatally and comparisons with data on livebirths. *Hum Genet* 68:211-220.

Hook EB, Regal RR (1984): A search for a paternal-age effect upon cases of 47, +21 in which the extra chromosome is of paternal origin. *Am J Hum Genet* 36:413-421.

Hook EB (1985): Maternal age, paternal age, and human chromosome abnormality: Nature, magnitude, etiology, and mechanisms of effects. *En*: Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A (eds.): "Aneuploidy. Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp 117-132.

Hook EB, Cross PK (1985): Cigarette smoking and Down syndrome. *Am J Hum Genet* 37:1216-1224.

Hook EB, Cross PK, Jackson L, Pergament E, Brambati B (1988): Maternal age-specific rates of 47, +21 and other cytogenetic abnormalities diagnosed in the first trimester of pregnancy in chorionic villus biopsy specimens: Comparison with rates expected from observations at amniocentesis. *Am J Hum Genet* 42:797-807.

Hook EB, Cross PK (1989): Letters to the Editor: Maternal age-specific rates of chromosome abnormalities at chorionic villus study: A revision. *Am J Hum Genet* 45:474-477.

Hook EB, Topol BB, Cross PK (1989): The natural history of cytogenetically abnormal fetuses detected at midtrimester amniocentesis which are not terminated electively: New data and estimates of the excess and relative risk of late fetal death associated with 47, +21 and some other abnormal karyotypes. *Am J Hum Genet* 45:855-861.

Hook EB (1990): Chromosome abnormalities in older women by maternal age: Evaluation of regression-derived rates in chorionic villus biopsy specimens. *Am J Med Genet* 35:184-187.

Hsu TC (1979): *Human and Mammalian Cytogenetics. A historical perspective.* Springer-Verlag, New York, EEUU.

Hulten M, Saadallah N, Wallace BMN, Cockburn DJ (1985): Meiotic investigations of aneuploidy in the human. *En: Dellarco VL, Voytek P, Hollaender A (eds.): "Aneuploidy: Etiology and Mechanisms".* Plenum Press, New York, EEUU, pp 75-90.

International Cleringhouse for Birth Defects Monitoring Systems (1988): Annual report 1988.

ISCN (1985): *An International System for Human Cytogenetic Nomenclature.* Report of the standing committee on human cytogenetic nomenclature. Karger, Basel, Suiza.

Ishikawa S, Gilbert EF, Meisner LF, Gutcher G, Herrmann J (1979): Parachute mitral valve, coarctation of aorta, radius aplasia, and omphalocele in an infant with the trisomy 18 syndrome. *Europ J Pediatr* 130:59-64.

Ishikiriya S, Niikawa N (1984): Origin of extra chromosome in Patau syndrome. *Hum Genet* 68:266-268.

Jackson-Cook CK, Flannery DB, Corey LA, Nance WE, Brown JA (1985): Nucleolar organizer region variants as a risk factor for Down syndrome. *Am J Hum Genet* 37:1049-1061.

Jacobs PA, Strong JA (1959): A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature* 183:302-303.

Jacobs PA, Melville M, Ratcliffe S, Keay AJ, Syme J (1974): A cytogenetic survey of 11,680 newborn infants. *Ann Hum Genet* 37:359-376.

Jacobs PA (1980): The origin of chromosome abnormalities in spontaneous abortion. *En: Porter IH, Hook EB (eds.): "Embryonic and fetal death". Academic Press, New York, EEUU, pp 289-298.*

Jacobs PA, Mayer M (1981): The origin of human trisomy: A study of heteromorphisms and satellite associations. *Ann Hum Genet* 45:357-365.

Jacobs PA, Hassold TJ, Whittington E, Butler G, Collyer S, Keston M, Lee M (1988): Klinefelter's syndrome: An analysis of the origin of the additional sex chromosome using molecular probes. *Ann Hum Genet* 52:93-109.

Jagiello G, Lin JS (1974): Oral contraceptive compounds and mammalian oocyte meiosis. *Am J Obstet Gynecol* 120:390-406.

Jalbert P, Sele B, Jalbert H (1980): Reciprocal translocations: A way to predict the mode of imbalanced segregation by pachytene diagram Drawing. *Hum Genet* 55:209-222.

James WH (1988): Letter to the Editor: Parental coital rates and Down syndrome. *Am J Med Genet* 31:177-178.

Janerich DT, Flink EM, Keogh MD (1976): Down's syndrome and oral contraceptive usage. *Br J Obstet Gynecol* 83:617-620.

Jenkins RL (1933): Etiology of mongolism. *Am J Dis Child* 45:506-519.

Jick H, Walker AM, Rothman KJ, Hunter JR, Holmes LB, Watkins RN, D'Ewart DC, Danford A, Madsen S (1981): Vaginal spermicides and congenital disorders. *JAMA* 245/13:1329-1332.

Jones C, Ahmed I, Cummings MR, Rosenthal IM (1988): Association of double NOR variant with Turner syndrome. *Am J Med Genet* 30:725-732.

Jones KL (1988): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. W. B. Saunders, Philadelphia, EEUU. Cuarta edición.

Jongbloet PH, Poestkoke AJM, Hamers AJH, van Erkelens-Zwets JHJ (1978): Down syndrome and religious groups. *Lancet* II:1310

Jongbloet PH, Mulder AM, Hamers AJ (1982): Seasonality of preovulatory nondisjunction and the aetiology of Down's syndrome. A European collaborative study. *Hum Genet* 62:134-138.

Jongbloet PH (1983a): Seasonality of abnormal births and the "SPOO" hypothesis. *The Lancet* II:1084-1085.

Jongbloet PH (1983b): Seasonality, Down's syndrome, anencephaly, and Turner's syndrome. *The Lancet* II:347-348.

Jongbloet PH, Vrieze OJ (1985): Down syndrome: Increased frequency of maternal meiosis I nondisjunction during the transitional stages of the ovulatory seasons. *Hum Genet* 71:241-248.

Juberg RC, Mowrey PN (1983): Origin of nondisjunction in trisomy 21 syndrome: All studies compiled, parental age analysis, and international comparisons. *Am J Med Genet* 16:111-116.

Kaiser P (1988): Pericentric inversions, their problems and clinical significance. *En: Daniel A (ed): "The Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements". Vol. 8 en Sandberg (ed. de series): "Progress and Topics in Cytogenetics". Alan R Liss, New York, EEUU, pp 183-247.*

Kajii T, Ohama K, Niikawa N, Ferrier A, Avirachan S (1973): Banding analysis of abnormal karyotypes in spontaneous abortion. *Am J Hum Genet* 25:539-547.

- Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S (1980): Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 55:87-98.
- Källén B, Levan A (1970): Chromosomes in man, with special reference to neuropathological disorders. *En: Tedeschi CG (ed.): "Neuropathology: Methods and diagnosis". Little, Brown and Company, Boston, EEUU, pp 547-582*
- Kalousek DK, Poland BJ (1984): Embryonic and fetal pathology of abortion. *En: Perrin EVDK (ed.): "Pathology of placenta". Churchill Livingstone, Edinburgh, UK, pp 37-56.*
- Kalousek DK, Barrett IJ, McGillivray BC (1989): Placental mosaicism and intrauterine survival of trisomies 13 and 18. *Am J Hum Genet* 44:338-343.
- Khoury MJ, Cordero JF, Rasmussen S (1988): Ectopia cordis, midline defects and chromosome abnormalities: An epidemiologic perspective. *Am J Med Genet* 30:811-817.
- Khoury MJ, James LM, Erickson JD (1990): On the measurement and interpretation on birth defect associations in epidemiologic studies. *Am J Med Genet* 37:229-236.
- Khoury MJ, Erickson JD (1992): Can maternal risk factors influence the presence of major birth defects in infants with Down syndrome?. *Am J Med Genet* 43:1016-1022.
- King CR (1980): Ectopia cordis and chromosome errors. *Pediatrics* 66:328.
- Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, Morimatsu M, Fukuda S, Nishimi Y, Hashimoto T (1989): Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: Clinical features and pathological findings. *Pediatr Pathol* 9:445-457.

Kleczkowska A, Fryns JP, Standaert L, Van den Berghe H (1989): De novo Robertsonian D/D type translocations: the Leuven experience. *Clin Genet* 36:65-68.

Kleinbaunn DG, Lawrence L (1980): *Epidemiology Research. Principles and Quantitative Methods*. Lifetime Learning Publication, California, EEUU.

Kline J, Stein Z, Susser M, Warburton D (1980): Environmental influences on early reproductive loss in a current New York City study. *En: Porter IH, Hook EB (eds.): "Human Embryonic and Fetal Death"*. Academic Press, New York, EEUU, pp 225-240.

Kline J, Levin B, Shrout P, Stein Z, Susser M, Warburton D (1983): Maternal smoking and trisomy among spontaneously aborted conceptions. *Am J Hum Genet* 35:421-431.

Kline J, Stein Z (1985): Environmental causes of aneuploidy: Why so elusive?. *En: Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A: "Aneuploidy. Etiology and mechanisms"*. Plenum Press, New York, EEUU, pp 149-164.

Klug WS, Cummings MR (1991): *Concepts of Genetics*. Macmillan Publishing Company, New York, EEUU. Tercera edición.

Kohn G, Taysi K, Atkins TE, Mellman WJ (1970): Mosaic mongolism. I. Clinical correlations. *J Pediatr* 76:874-879.

Kohn G, Shohat M (1987): Trisomy 18 mosaicism in an adult with normal intelligence. *Am J Med Genet* 26:929-931.

Krassikoff N, Sekhon GS (1990): Letter to the Editor: Terminal deletion of 6q and Fryns syndrome: A microdeletion / syndrome pair ?. *Am J Med Genet* 36:363-364.

Krassikoff NE, Lubinsky MS (1991): Letter to the Editor: Response to Drs. Zori and Williams: Phenocopy versus genocopy. *Am J Med Genet* 40:249.

Kuleshov NP (1976): Chromosome anomalies of infants dying during the perinatal period and premature newborn. *Hum Genet* 31:151-160.

Kupke KG, Müller U (1989): Parental origin of the extra chromosome in trisomy 18. *Am J Hum Genet* 45:599-605.

Lauritsen JG, Jonasson J, Therkelsen AJ, Lass F, Lindsten J, Petersen GB (1972): Studies on spontaneous abortions. Fluorescence analysis of abnormal karyotypes. *Hereditas* 71:160-163.

Ledbetter DH, Mascarello JT, Riccardi VM, Harper VD, Airhart SD, Strobel RJ (1982): Chromosome 15 abnormalities and the Prader-Willi syndrome: A follow-up report of 40 cases. *Am J Hum Genet* 34:278-285.

Lejeune J, Gautier M, Turpin R (1959): Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *C R Acad Sci (Paris)* 248/II:1721-1722.

Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Roeswillwald M, Seringe P, Turpin R (1963): Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. *C R Acad Sci (Paris)*: 257:3098-3102

Le Marec B, Senecal J (1975): Sex ratio et age maternal dans la trisomie 18. *J Génét Hum* 23 suppl:119-120.

Lindsten J, Marsk L, Berglund K, Iselius L, Ryman N, Annerén G, Kjessler B, Mitelman F, Nordenson I, Wahlström J, Vejlens L (1981): Incidence of Down's syndrome in Sweden during the years 1968-1977. *En: Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf U (eds.): "Trisomy 21". Springer-Verlag, Berlin-Verley, Alemania, pp 195-210.*

Lubinsky M (1985): Associations in Clinical Genetics with a comment on the paper by Evans et al on tracheal agenesis. *Am J Med Genet* 21:35-38.

Lubinsky M (1986): Current concepts: VATER and other associations: Historical perspectives and modern interpretations. *Am J Med Genet, Suppl* 2:9-16.

Machin GA, Crolla JA (1974): Chromosome constitution of 500 infants dying during the perinatal period. With an appendix concerning other genetic disorders among these infants. *Humangenetik* 23:183-198.

Magenis RE, Hecht F, Milham Jr S (1968): Trisomy 13 (D1) syndrome: Studies on parental age, sex ratio, and survival. *J Pediatr* 73:222-228.

Magenis RE, Hecht F (1990): Chromosome 13, trisomy 13. *En: Buyse ML (ed.): "Birth Defects Encyclopedia". Blackwell Scientific Publications, Cambridge, EEUU, pp 368-370.*

Marden PM, Smith DW, McDonald MJ (1964): Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 64:357-371.

Martin RH, Lin CC, Balkan W, Burns K (1982): Direct chromosomal analysis of human spermatozoa: Preliminary results from 18 normal men. *Am J Hum Genet* 34:459-468.

Martin RH (1983): Letters to the Editors: Selection against chromosomally abnormal sperm- Fact or fiction?. *Hum Genet* 63:406.

Martin RH, Burns K, Barnes M, Rademaker A, Douglas G, Arthur K, Ringrose T, Brown IS (1984): An increased frequency of human sperm chromosomal abnormalities after radiotherapy. *Am J Hum Genet*, 36 (4), Supplement 104S

Martin RH (1985): Chromosomal abnormalities in human sperm. *En: Dellarco VL, Voytek P, Hollaender A (eds.): "Aneuploidy: Etiology and Mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp 91-102.*

Martin RH (1989): Segregation analysis of translocations by the study of human sperm chromosome complements. *Am J Hum Genet* 44:461-463.

Martin RH, Templado C, Ko E, Rademaker A (1989): The effect of culture conditions and media on the frequency of chromosomal abnormalities in human sperm chromosome complements. *Mol Reprod Dev* 25:101-104.

Martin RH, Ko E, Rademaker A (1991): Distribution of aneuploidy in human gametes: Comparison between human sperm and oocytes. *Am J Med Genet* 39:321-331.

Martín Andrés A, Luna del Castillo JD, Sánchez-Cantalejo Ramírez E, Bolaños Carmona MJ (1993): *Bioestadística*. Ed. Norma, Madrid, España. Segunda edición.

Martin-DeLeon PA, Boice ML (1982): Sperm aging in the male and cytogenetic anomalies. An animal model. *Hum Genet* 62:70-77.

Martin-DeLeon PA, Williams MB (1987): Sexual behavior and Down syndrome: The biological mechanism. *Am J Med Genet* 27:693-700.

Martínez-Frías ML, (ed.) (1987): Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC): Manual Operacional. Universidad Complutense, Facultad de Medicina, Madrid, España.

Martínez-Frías ML (1989): Letter to the Editor: Association of holoprosencephaly and Down syndrome. *Am J Med Genet* 32:435.

Martínez-Frías ML, Prieto L (1990): Single umbilical artery. Does it have the same significance in children with and without birth defects?. *Proc Greenwood Genet Center* 9:119.

Martínez-Frías ML, Frías JL, Salvador J (1990a): Clinical/epidemiological analysis of malformations. *Am J Med Genet* 35:121-125.

Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez, Gayá Moreno F (1990b): Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles de peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 33/1:12-15.

Martínez-Frías ML, Frías JL, Rodríguez-Pinilla E, Urioste M, Bermejo E, Cereijo A, Gayá F (1991): Value of clinical analysis in epidemiological research: The Spanish Registry experience. *Am J Med Genet* 41:192-195.

Martínez-Frías ML, Urioste M (1993): Segmentation anomalies of the spine and ribs: A developmental field defect. Epidemiologic evidence. *Am J Med Genet*, (en prensa).

Mascarello JT, Hubbard V (1991): Routine use of methods for improved G-band resolution in a population of patients with malformations and developmental delay. *Am J Med Genet* 38:37-42.

Matsui S-I, Sasaki M (1973): Differential staining of nucleolus organisers in mammalian chromosomes. *Nature* 246:148-150.

Matsunaga E (1967): General discussion. *En: "Mongolism", Ciba Foundation Study Group, N° 25. Little, Brown and Company, Boston, EEUU, pp 88-95.*

Matsuoka R, Matsuyama S, Yamamoto Y, Kuroki Y, Matsui I (1981): Trisomy 18q. A case report and review of karyotype-phenotype correlations. *Hum Genet* 57:78-82.

Matsuoka R, Misugi K, Goto A, Gilbert EF, Ando M (1983): Congenital heart anomalies in the trisomy 18 syndrome, with reference to congenital polyvalvular disease. *Am J Med Genet* 14:657-668.

Mattei JF, Aymé S, Mattei MG, Giraud F (1980): Maternal age and origin of nondisjunction in trisomy 21. *J Med Genet* 17:368-372.

Mattei MG, Souiah N, Aymé S, Mattei JF, Giraud F (1981): Variabilité interindividuelle des associations entre chromosomes acrocentriques. *J Génét Hum* 29/2:181-189.

May KM, Hassold T, Jacobs P, Lee M, Robinson A (1988): The triple X syndrome: Parental origin of non-disjunction. *Am J Hum Genet* 43 (Suppl):A114.

McKay RDG (1973): The mechanism of G and C banding in mammalian metaphase chromosomes. *Chromosoma* 44:1-14.

McPherson EW, Ketterer DM, Salsburey DJ (1993): Pallister-Killian and Fryns syndromes: Nosology. *Am J Med Genet* 47:241-245.

Mehta L, Shannon RS, Duckett DP, Young ID (1986): Trisomy 18 in a 13 year old girl. *J Med Genet* 23:256-257.

Méhes K (1978): Non-random centromere division: A mechanism of non-disjunction causing aneuploidy?. *Hum Hered* 28:255-260.

Menashi M, Ornoy A, Cohen MM (1977): Anencephaly in trisomy 18: Related or unrelated?. *Teratology* 15:325-328.

Mendez HMM, Paskulin GA, Mattos AG (1987): Letter to the Editor: Trisomy 18 mosaicism with few stigmata including macrogenitalia. *Am J Med Genet* 26:229-230.

Miettinen OS (1985): *Theoretical Epidemiology. Principles of Occurrence Research in Medicine.* Wiley Medical Publication, New York, EEUU.

Mikamo K (1968): Mechanism of non-disjunction of meiotic chromosomes and of degeneration of maturation spindles in eggs affected by intrafollicular overripeness. *Experientia* 24:75-78.

Mikkelsen M, Aymé S (1987): Chromosomal findings in chorionic villi: A collaborative study. *En: Vogel F, Sperling K (eds.): "Human Genetics (Proceedings of the 7th*

International Congress of Human Genetics, West Berlin, 1986)". Springer-Verlag, Berlin, Alemania, pp 597-606.

Miller OJ (1981): Role of the nucleolus organizer in the etiology of Down syndrome. *En: de la Cruz F, Gerald PS (eds.): "Trisomy 21: Research Perspectives". University Press, Baltimore, EEUU, pp 153-176.*

Misawa S, Horiike S, Taniwaki M, Abe T, Takino T (1986): Prefixation treatment with ethidium bromide for high resolution banding analysis of chromosomes from cultured human bone marrow cells. *Cancer Genet Cytogenet 22:319-329.*

Moerman P, Fryns J-P, van der Steen K, Kleczkowska A, Lauweryns J (1988): The pathology of trisomy 13 syndrome. A study of 12 cases. *Hum Genet 80:349-356.*

Moore CA, Harmon JP, Padilla L-M, Castro VB, Weaver DD (1988): Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. *Clin Genet 34:98-103.*

Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hugerford DA (1960): Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res 20:613-616.*

Moorhead PS, Heyman A (1983): Chromosome studies of patients with Alzheimer disease. *Am J Med Genet 14:545-556.*

Mottironi VD, Hook EB, Willey AM, Porter IH, Swift RV, Hatcher NH (1983): Decreased HLA heterogeneity in parents of children with Down syndrome. *Am J Hum Genet 35:1289-1296.*

Nakazato Y (1985): Fetal cystic hygroma, web neck and trisomy 13 syndrome. *Br J Radiol* 58:1011-1013.

Naritomi K, Izumikawa Y, Ohshiro S, Yoshida K, Shimosawa N, Suzuki Y, Orii T, Hirayama K (1989): Gene assignment of Zellweger syndrome to 7q11.23: Report of the second case associated with a pericentric inversion of chromosome 7. *Hum Genet* 84:79-80.

Nicolaidis KH, Snijders RJM, Gosden CM, Berry C, Campbell (1992): Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *The Lancet* 340: 704-707.

Nichols WW (1966): The role of viruses in the etiology of chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 18:81-92.

Nielsen J, Holm V, Haahr J (1975): Prevalence of Edwards' syndrome. Clustering and seasonal variation?. *Hum Genet* 26:113-116.

Nielsen J, Hansen KB, Sillesen I, Videbech P (1981): Chromosome abnormalities in newborn children. Physical aspects. *Hum Genet* 59:194-200.

Nielsen J, Krag-Olsen B, Dirdal M, Holm V, Haahr J, Rasmussen NH, Videbech P, Yanagisawa S (1982): Chromosome abnormalities in children, in two Danish counties, born during the period 1967-1978. *Hereditas* 96:195-210.

Nisani R, Chemke J, Cohen-Ankori H, Nissim F (1981): Neural tube defects in trisomy 18. *Prenat Diagn* 1:227-231.

Norman AM, Donnai D (1991): Letter to the Editor: Response to Drs. Cohen and Gorlin. *Am J Med Genet* 39:336-337.

Oakley GP, Flynt JW (1972): Increased prevalence of Down's syndrome (Mongolism) among the offspring of women treated with ovulation inducing agents. Presentado en el Annual meeting of the American Society of Human Genetics. Philadelphia (Pennsylvania), EEUU.

Olson SB, Magenis RE (1988): Preferential paternal origin of de novo structural chromosome rearrangement. *En*: Daniel A (ed.): "The Cytogenetics of Mammalian Autosomal Rearrangements". Alan R. Liss, New York, EEUU, pp 583-599.

Opitz JM, Gilbert EF (1982): Editorial comment: CNS anomalies and the midline as a developmental field. *Am J Med Genet* 12:443-455.

Opitz JM, Reynolds JF, Spano LM eds. (1986): *The Developmental Field Concept*. Alan R Liss Inc., New York, EEUU.

Opitz JM (1993): Blastogenesis and the "Primary Field" in human development. *Birth Defects Orig Art Ser*, (en prensa).

Orstavik KH, van der Hagen, Lindeman R, Sandi HA, Strom EH (1984): Meningocele in a boy with trisomy 13. *Clin Genet* 26:278-279.

Oster J (1956): The causes of mongolism. *Dan Med Bull* 3:158-164.

Ozimek CD, Grimson RC, Aylsworth AS (1982): An epidemiological study of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia in North Carolina. *Teratology* 25:53-59.

Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Yong S (1981): Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 99:23-227.

Passarge E, True CW, Sueoka WT, Baumgartner NR, Keer KR (1966): Malformations of central nervous system in trisomy 18 syndrome. *J Pediatr* 69:771-778.

Patau K, Smith DW, Therman E, Inhorn SL, Wagner HP (1960): Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *The Lancet* I:790-793.

Pellestor F, Sele B (1988): Assessment of aneuploidy in the human female by using cytogenetics of IVF failures. *Am J Hum Genet* 42:274-283.

Penrose LS (1933): The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 27:219-224.

Pérez-Castillo A, Martín-Lucas MA, Abrisqueta JA (1986): New insights into the effects of extra nucleolus organizer regions. *Hum Genet* 72:80-82.

Petterson JC, Koltis GG, White MJ (1979): An examination of the spectrum of anatomic defects and variations found in eight cases of trisomy 13. *Am J Med Genet* 3:183-210.

Polani PE (1964): Chromosome abnormalities. *Ann Rev Med* 15:93-114.

Polani PE (1981): Experiments on chiasmata and nondisjunction in mice. *En*: Burgio GR, Fraccaro M, Tiepolo L, Wolf U (eds.): "Trisomy 21". Springer-Verlag, Berlin, Alemania, pp 145-146.

Rapaport I (1956): Contribution a l'étude de mongolisme. Role pathogénique du fluor. *Bull Acad Nat Med* 140:529-531.

Rapaport I (1963): Oligophrénie mongolienne et caries dentaire. *Rev Stom* 46:207-218.

Ratcliffe SG, Melville MM, Stewart AL, Jacobs PA, Keay AJ (1970): Chromosome studies on 3500 newborn male infants. *The Lancet* I:121-122.

Read SG (1982): The distribution of Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 26:215-227.

Redheendran R, Neu RL, Bannerman RM (1981): Long survival in trisomy-13-syndrome: 21 cases including prolonged survival in two patients 11 and 19 years old. *Am J Med Genet* 8:167-172.

Risch N, Stein Z, Kline J, Warburton D (1986): The relationship between maternal age and chromosome size in autosomal trisomy. *Am J Hum Genet* 39:68-78.

Robinson MG, McCorquodale MM (1981): Trisomy 18 and neurogenic neoplasia. *J Pediatr* 99:428-429.

Rodríguez JI, García M, Morales C, Morillo A, Delicado A (1990): Trisomy 13 syndrome and neural tube defects. *Am J Med Genet* 36:513-516.

- Rodríguez JI, Palacios J (1991): Pathogenetic mechanisms of fetal akinesia deformation sequence and oligohydramnios sequence. *Am J Med Genet* 40:284-289.
- Rodríguez JI, Matínez C, Rodríguez S, Palacios J (1992): Skeletal development in trisomy 18 syndrome. *Patología* 25/3 suppl:232
- Roecker GO, Huether CA (1983): An analysis for paternal-age effect in Ohio's Down syndrome births, 1970-1980. *Am J Hum Genet* 35:1297-1306.
- Rothman KJ (1987): *Epidemiología Moderna*. Ed. Díaz de Santos, Madrid, España.
- Rudak E, Jacobs PA, Yanagimachi R (1978): Direct analysis of the chromosome constitution of human spermatozoa. *Nature* 274:911-913.
- Rundle A, Coppen A, Cowie V (1961): Steroid excretion in mothers of mongols. *The Lancet* II:846-848.
- Salvador J, Martínez-Frías ML (1989): Estudio epidemiológico del síndrome de Down en España. Monografías "Estudios Sanitarios", Dirección General de Planificación Sanitaria, Servicio de publicaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.
- Say B, Wilsey CE (1978): Chromosome aberration in ectopia cordis (46, XX, 17q+). *Am Heart J* 95:274-275.
- Scott JS, Wilson JK (1957): Hydramnios as early sign of esophageal atresia. *Lancet* 2:569-572.

Schinzel A (1984): Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man. Walter de Gruyter, Berlin, Alemania.

Schinzel A (1988): Microdeletion syndromes, balanced translocations, and gene mapping. *J Med Genet* 25:454-462.

Schreinemachers DM, Cross PK, Hook EB (1982): Rates of trisomies 21, 18, 13 and other chromosome abnormalities in about 20000 prenatal studies compared with estimated rates in live births. *Hum Genet* 61:318-324.

Seabright M (1971): A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* II:971-972.

Sergovich F, Valentine GH, Chen ATL, Kinch RAH, Smout MS (1969): Chromosome aberrations in 2159 consecutive newborn babies. *New Engl J Med* 280:851-855.

Shapiro BL (1983): Down syndrome-A disruption of homeostasis. *Am J Med Genet* 14:241-269.

Shapiro BL (1989): Letter to the Editor: The pathogenesis of aneuploid phenotypes: The fallacy of explanatory reductionism. *Am J Med Genet* 33:146-150.

Shapiro S, Slone D, Heinonen OP, Kaufman DW, Rosenberg L, Mitchell AA, Helmrich SP (1982): Birth defects and vaginal spermicides. *JAMA* 247/17:2381-2384.

Sheehan PME, Hillary IB (1983): An unusual cluster of babies with Down's syndrome born to former pupils of an Irish boarding school. *Br Med J* 287:1428-1429.

Sherman SL, Iselius L, Gallano P, Buckton K, Collyer S, De Mey R, Kristofferson U, Lindsen J, Mikkelsen M, Morton NE, Newton M, Nordensson I, Petersen MB, Wahlström J (1986): Segregation analysis of balanced pericentric inversions in pedigree data. *Clin Genet* 30:87-94.

Siebert JR, Cohen MM, Sulik KK, Shaw C-M, Lemire RJ (1990): Holoprosencephaly. An overview and atlas of cases. Wiley-Liss, New York, EEUU.

Simoni G, Fraccaro M, Arslanian A, Bacchetta M, Baccichetti C, Bignone FA, Cagiano A, Carbonara AO, Carozzi F, Cuoco C, Dagna Bricarelli F, Dallapiccola B, Dalprà L, Doria Lamba Carbone L, Ferranti G, Filippi G, Frateschi M, Gimelli G, Gualtieri RM, Lenzini E, Micara G, Migone N, Montacuti V, Neri G, Papa R, Pecile V, Rocchi M, Savin E, Serra A, Tenconi R, Terzoli GL, Tibiletti MG (1982): Cytogenetic findings in 4952 prenatal diagnoses. An Italian Collaborative Study. *Hum Genet* 60:63-68.

Singh DN (1977): Cytogenetic study of individuals suspected of chromosome anomalies. *Clin Pediatr* 16:619-622.

Smith DW, Patau K, Therman E, Inhorn SL (1962): The no. 18 trisomy syndrome. *J Pediatr* 60:513-527.

Smith DW (1964): Autosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 90:1055-1077.

Smith DW (1982): Recognizable Patterns of Human Malformations. Genetic, embryologic and clinical aspects. W.B. Saunders, Philadelphia, EEUU. Tercera edición.

Soper SP, Roe LR, Hoyme HE, Clemmons JJW (1986): Trisomy 18 with ectopia cordis, omphalocele, and ventricular septal defect: Case Report. *Pediatr Pathol* 5:481-483.

Sperling K (1984): Frequency and origin of chromosome abnormalities in man. *En: Obe B (ed.): "Mutation in man". Springer-Verlag, Berlin, Alemania, pp 128-146.*

Spinner NB, Eunpu DL, Schmickel RD, Zackai E, Bunin G, Emanuel BS (1986): The role of cytologic and molecular NOR variants in trisomy 21. *Am J Hum Genet* 39:A133.

Spranger JW, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, Pinsky L, Schwarzacher HG, Smith DW (1982): Errors of morphogenesis: Concepts and terms. *J Pediatr* 100:160-166.

Staessen C, Maes AM, Kirsch-Volders M, Susanne C (1983): Is there a predisposition for meiotic non-disjunction that may be detected by mitotic hyperploidy?. *Clin Genet* 24:184-190.

Stark CR, Mantel N (1966): Effects of maternal age and birth order on the risk of mongolism and leukemia. *J Nat Cancer Inst* 37:687-698.

Stein Z, Stein W, Susser M (1986): Attrition of trisomies as a maternal screening device. An explanation of the association of trisomy 21 with maternal age. *The Lancet* I:944-947.

Stene J, Fischer G, Stene E, Mikkelsen M, Petersen E (1977): Paternal age effect in Down's syndrome. *Ann Hum Genet* 40:299-306.

Stene J, Stene E (1977): Statistical methods for detecting a moderate paternal age effect on incidence of disorder when a maternal one is present. *Ann Hum Genet* 40:343-353.

Stene J, Stene E, Mikkelsen M (1984): Risk for chromosome abnormality at amniocentesis following a child with a non-inherited chromosome aberration. *Prenatal Diagn* 4:81-95.

Stoll C, Roth M-P, Dott B, Bigel P (1986): Usefulness of a registry of congenital malformations for genetic counseling and prenatal diagnosis. *Clin Genet* 29:204-210.

Stoller A, Collmann RD (1965): Incidence of infective hepatitis followed by Down's syndrome nine months later. *The Lancet* II:1221-1223.

Surana RB y cols. (1972): *Citado en*: Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (1990): *Syndromes of the Head and Neck*. Oxford University Press, New York, EEUU.

Sutherland GR, Murch AR, Gardiner AJ, Carter RF, Wiseman C (1976): Cytogenetic survey of a hospital for the mentally retarded. *Hum Genet* 34:231-245.

Sutherland GR, Carter RF, Bauld R, Smith II, Bain AD (1978): Chromosome studies at the paediatric necropsy. *Ann Hum Genet* 42:173-181.

Sutton WS (1903): The chromosomes in heredity. *Biol Bull*, 4:213-251.

Szabo P (1989): *En*: Verma RS, Babu A (eds.): "Human Chromosomes. Manual of basic techniques". Pergamon Press, New York, EEUU, pp 152-165.

Taylor AI (1968): Autosomal trisomy syndromes: A detailed study of 27 cases of Edwards' syndrome and 27 cases of Patau's syndrome. *J Med Genet* 5:227-252.

Taysi K, Kohn G, Mellman WJ (1970): Mosaic mongolism. II. Cytogenetic studies. *J Pediatr* 76:880-885

Tharapel AT, Summitt RL (1977): Cytogenetic survey of 200 unclassifiable mentally retarded children with congenital anomalies and 200 normal controls. *Hum Genet* 37:329-338.

Tharapel SA, Lewandowski RC, Tharapel AT, Wilroy RS (1986): Phenotype-karyotype correlation in patients trisomic for various segments of chromosome 13. *J Med Genet* 23:310-315.

Therkelsen AJ, Grunnet N, Hjort T, Jensen OM, Jonasson J, Lauritsen JG, Lindsten J, Petersen GB (1973): Studies on spontaneous abortions. *En: Boué A, Thibault C (eds.): "Chromosomal Errors in Relation to Reproductive Failure". INSERM, París, Francia, pp 81-94.*

Therman E (1986): *Human Chromosomes. Structure, behavior, effects.* Springer-Verlag, New York, EEUU. Segunda edición.

Thompson JS, Thompson MW (1986): *Genetics in Medicine.* WB Saunders co, Philadelphia, EEUU, Cuarta edición.

Tjio JH, Levan A (1956): The chromosome number of man. *Hereditas* 42:1-6.

Tomkins D, Hunter A, Roberts M (1979): Cytogenetic findings in Roberts-SC Phocomelia syndrome(s). *Am J Med Genet* 4:17-26.

Tommerup N, Nielsen F (1983): A familial reciprocal translocation t(3;7)(p21.1;p13) associated with the Greig polysyndactyly-craniofacial anomalies syndrome. *Am J Med Genet* 16:313-321.

Tonomura A, Oishi H, Matsunaga E, Kurita T (1966): Down's syndrome: A cytogenetic and statistical survey of 127 Japanese patients. *Jap J Hum genet* 11:1-16.

Torfs CP, van den Berg BJ, Oechsli FW, Christianson RE (1990): Thyroid antibodies as a risk factor for Down syndrome and other trisomies. *Am J Hum Genet* 47:727-734.

Toriello HV, Higgins JV (1985): X-linked midline defects. *Am J Med Genet* 21:143-146.

Toriello HV, Higgins JV, Abrahamson J, Waterman DF, Moore WD (1985): X-linked syndrome of branchial arch and other defects. *Am J Med Genet* 21:137-142.

Trimble BK, Baird PA (1978): Maternal age and Down syndrome: Age-specific incidence rates by single-year intervals. *Am J Med Genet* 2:1-5.

Urban B, Bersu ET (1987): Chromosome 18 aneuploidy: Anatomical variations observed in cases of full and mosaic trisomy 18 and a case of deletion of the short arm of chromosome 18. *Am J Med Genet* 27:425-434.

Urioste M, Díaz de Bustamante A, Pinel I, Mori MA, Martínez-Frías ML (1986): Defectos del tubo neural en la trisomía 18. XIV Congreso Nacional de Genética Humana, Bilbao (Vizcaya).

Urioste M, Valcarcel E, Gomez MA, Pinel I, Garcia de León R, Diaz de Bustamante A, Tebar R, Martínez-Frías ML (1988): Holoprosencephaly and trisomy 21 in a child born to a nondiabetic mother. *Am J Med Genet* 30:925-928.

Urioste M, Martínez-Frías ML (1991): Distribution of twenty two selected birth defects among autosomal trisomies. *Proc Greenwood Genet Center* 10:115.

Urioste M (1991): Defectos por reducción de extremidades en síndromes cromosómicos. IV Curso de Dismorfología Humana, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España.

Urioste M (1993): Chromosome cultures from human cartilage. *Am J Med Genet* 46:123-125.

Urioste M, Martínez-Frías ML, Bermejo E, Jiménez N, Romero D, Nieto C, Villa A (1993): Short rib-polydactyly syndrome and pericentric inversion of chromosome 4. *Am J Med Genet* (en prensa).

Van Maldergem L, Gillerot Y, Koulischer L (1989): Letters to the Editors: Neural tube defects and omphalocele in trisomy 18. *Clin Genet* 35:77-79.

Van Regemorter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E, Flament-Durand J, Perlmutter-Cremer N, Rodesch F (1984): Congenital malformations in 10,000 consecutive births in a university hospital: Need for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Pediatr* 104:386-390.

Verma RS, Dosik H (1980): Incidence of major chromosomal abnormalities in a referred population for suspected chromosomal aberrations: A report of 357 cases. *Clin Genet* 17:305-308.

Verma RS (1982): The varieties of R-banding - Their methodology and application. *Karyogram* 8:72-73.

Verp MS, Rzeszotarski MS, Martin AO, Simpson JL (1983): Relationship between Y-chromosome length and first-trimester spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* 145:433-438.

Vig BK (1984): Out-of-phase separation of a G-group chromosome in a woman with chronic myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 12:167-169.

Vogel F, Motulsky AG (1986): *Human Genetics. Problems and approaches*. Springer-Verlag, Berlín, Alemania. Segunda edición.

Voorhess ML, Aspillaga MJ, Gardner LI (1964): Trisomy 18 syndrome with absent radius, varus deformity of hand and rudimentary thumb. *J Pediatr* 65:130-133

Wald N, Turner H, Borges W (1970): Down's syndrome and exposure to X-irradiation. *Ann N Y Acad Sci* 171:454-467.

Warburton D, Stein Z, Kline J, Susser M (1980): Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: Data from the New York City study. *En: Porter IH, Hook EB (eds.): "Human Embryonic and Fetal death"*. Academic Press, New York, EEUU, pp 261-288.

Warburton D, Stein Z, Kline J (1983): Letter to the Editor: In utero selection against fetuses with trisomy. *Am J Hum Genet* 35:1059-1064.

Warburton D (1985): Genetic factors influencing aneuploidy frequency. *En: Dellarco VL, Voytek PE, Hollaender A (eds.): "Aneuploidy. Etiology and mechanisms". Plenum Press, New York, EEUU, pp 133-148.*

Warburton D, Byrne J (1986): *Citado en:* Hook EB (1990): Chromosome abnormalities in older women by maternal age: Evaluation of regression-derived rates in chorionic villus biopsy specimens. *Am J Med Genet* 35:184-187.

Warburton D (1987): Reproductive loss: How much is preventable?. *N Engl J Med* 316:158-160.

Watt JL, Templeton AA, Messinis I, Bell L, Cunningham P, Duncan RO (1987): Trisomy 1 in an eight cell human pre-embryo. *J Med Genet* 24:60-64.

Weber W (1967): Survival and sex ratio in trisomy 17-18. *Am J Hum Genet* 19:369-377.

Wenger SL, Steele MW (1981): Meiotic consequences of pericentric inversions of chromosome 13. *Am J Med Genet* 9:275-283.

Wenger SL, Golden WL, Dennis SP, Steele MW (1984): Are the occasional aneuploid cells in peripheral blood cultures significant?. *Am J Med Genet* 19:715-719.

Werner W, Herrmann FH, John B (1982): Cytogenetic studies of a family with trisomy 21 mosaicism in two successive generations as the cause of Down's syndrome. *Hum Genet* 60:202-204.

Wilson GN, Dasouki M, Barr M (1985): Further delineation of the dup(3q) syndrome. *Am J Med Genet* 22:117-123.

Wilson GN, Dasouki M, Barr M (1986): Occurrence of holoprosencephaly in chromosome 13 disorders cannot be explained by duplication/deficiency of a single locus. *Am J Med Genet, Suppl* 2:65-72.

Wilson GN (1990): Karyotype / phenotype controversy: Genetic and molecular implications of alternative hypotheses. *Am J Med Genet* 36:500-505.

Witschi E, Laguens R (1963): Chromosomal aberrations in embryos from overripe eggs. *Develop Biol* 7:605.

Wolf U, Porsch R, Baitsch H, Reinwein M (1965): Deletion on short arms of a B chromosome without "cri du chat" syndrome. *The Lancet* i:769.

Wramsby H, Fredga K, Liedholm P (1987): Chromosome analysis of human oocytes recovered from preovulatory follicles in stimulated cycles. *N Engl J Med* 316:121-124.

Ya-gang X, Robinson WP, Spiegel R, Binkert F, Rufenacht U, Schinzel AA (1993): Parental origin of the supernumerary chromosome in trisomy 18. *Clin Genet* 44:57-61.

Yu FC, Gutman LT, Huang SW, Fresh JW, Emanuel I (1970): Trisomy 13 syndrome in Chinese infants. Clinical findings and incidence. *J Med Genet* 7:132-137.

Yunis JJ (1976): High resolution of human chromosomes. *Science* 191:1268-1270.

Yunis JJ, Lewandowski RC (1983): High resolution cytogenetics. *Birth Defects: Orig Art Ser* 19(5):11-37.

Zori RT, Williams CA (1991): Letter to the Editor: Phenocopy versus genocopy. *Am J Med Genet* 40:248.