



Original breve

Frecuencia del síndrome de Down en Asturias y tendencia temporal, 1990–2004

Carmen Mosquera Tenreiro, Fernando Ariza Hevia, Cristina Rodríguez Dehli, Joaquín Fernández Toral, Enrique García López e Isolina Riaño Galán *

Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, Servicio de Salud del Principado de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de mayo de 2008

Aceptado el 3 de octubre de 2008

Palabras clave:

Epidemiología

Defectos congénitos

Síndrome de Down

Registro

Diagnóstico prenatal

RESUMEN

Fundamento y objetivo: El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía más frecuente y se asocia a importante morbilidad. El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia de SD y otras cromosomopatías en Asturias y su evolución temporal.

Material y método: Se analizaron los datos del Registro de Defectos Congénitos de Asturias (RDCA), de base poblacional, incluidos los casos diagnosticados en nacidos y abortos inducidos (AI) entre 1990 y 2004.

Resultados: En 103.452 nacidos se registraron 356 cromosomopatías (176 nacidos y 180 AI), con una prevalencia total de 22 casos por 10.000 nacidos en 1990 y 48,6 en 2004. El SD fue la más frecuente, con 210 casos y una prevalencia total de 13 casos/10.000 en 1990 y 29,1 en 2004. Un 63% de los nacidos con SD presentaron anomalías asociadas.

Conclusiones: Los cambios en la edad materna y los programas de diagnóstico prenatal han influido en la evolución temporal de prevalencia de SD.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Prevalence and secular trend of Down syndrome in Asturias (Spain), 1990–2004

ABSTRACT

Background and objective: Down syndrome (DS) is the most frequent chromosomal abnormality and bears a severe associated morbidity. Our goal was to describe trends in the prevalence of DS in Asturias (Spain).

Material and methods: Data from the Registry of Congenital Defects were analyzed, including births and induced abortions, between 1990 and 2004.

Results: Out of a total 103 452 births, 356 chromosomal anomalies had been registered (176 births and 180 induced abortions) and there were 210 DS (119 live births, two stillbirths and 89 induced abortions). Total prevalence assessment showed an important upward trend over time in both cases. The prevalence of total chromosomal abnormalities increased from 22 cases per 10 000 births in 1990 to 48,6 in 2004 and the DS prevalence increased from 13 to 29,1. Furthermore, 63% of DS births presented one or more associated defects, cardiac and digestive tract defects being the most frequent.

Conclusions: Changes in maternal age and prenatal screening have influenced DS prevalence and trends.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Epidemiology

Congenital defects

Down syndrome

Registry

Prenatal diagnosis

Introducción

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía más frecuentemente diagnosticada. En los datos del EUROCAT supuso el 58% del total de cromosomopatías (<http://www.bio-medical-co.uk/eurocatlive>). Además de por su frecuencia, el SD tiene gran importancia por la morbilidad asociada, fundamentalmente el

retraso mental, y por la dependencia que genera, tanto de los servicios sanitarios como de los sociales y del cuidado familiar.

Actualmente, es posible el diagnóstico prenatal (DP) del SD, lo que influye en la frecuencia de presentación en neonatos y en su patrón clinicoepidemiológico.

El Registro de Defectos Congénitos de Asturias (RDCA) se puso en marcha en 1990 y desde 1992 es miembro de pleno derecho del European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT); este proyecto europeo está formado por 43 registros de 20 países, es centro colaborador de la Organización Mundial de la Salud y está financiado por la Comunidad Económica Europea.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isogalan@yahoo.es (I. Riaño Galán).

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia del SD en Asturias y su evolución temporal, así como la del conjunto de cromosomopatías.

Material y método

Asturias tiene una población aproximada de un millón de habitantes, con unas tasas de natalidad de las más bajas de España y Europa. El sistema sanitario público dispone de 8 maternidades, en las que tiene lugar el 95% del total de partos. El número de nacimientos fue de 7.205 en 2004.

El RDCA es un registro de base poblacional, es decir, pretende la captación de todos los casos de defecto congénito (DC) ocurridos en embarazos de mujeres residentes en Asturias. Por ello, y en la medida que, prácticamente, todos los partos son hospitalarios en la actualidad, los 8 hospitales públicos de Asturias forman parte del RDCA desde su inicio.

Las características del RDCA están ampliamente descritas en su manual operacional y recogidas en la página web del EUROCAT (www.eurocat.ulster.ac.uk), con el que comparte, en lo fundamental, una metodología común.

La población objeto de estudio fueron todos los nacidos (neonatos y muertes fetales de 20 semanas o más) y los abortos inducidos (AI) por DC de mujeres residentes en Asturias desde el 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2004, período de funcionamiento del RDCA.

Las fuentes de información utilizadas en el RDCA fueron múltiples: los servicios de pediatría/neonatología y obstetricia, el de genética clínica y el de DP, los de anatomía patológica, los de archivos e historias clínicas y los de atención al paciente de los hospitales públicos; los datos del Programa de Detección Neonatal de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria, del Programa de Detección Prenatal de los Defectos del Tubo Neural, el Registro de Interrupciones Voluntarias del Embarazo y el Registro de Mortalidad de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios.

En la captación sistemática de casos las fuentes fueron las de los servicios de pediatría y neonatología, desde donde mensualmente se remiten los casos captados al registro, situado en la Consejería de Salud.

Anualmente, con el fin de completar este proceso de captación, se realiza una búsqueda activa, de forma sistemática, cruzando la base de datos de los casos ya captados por pediatría con el resto de fuentes de información mencionadas. En el caso de las cromosomopatías, las fuentes complementarias principales fueron el servicio de diagnóstico prenatal y de genética clínica, el Registro de Interrupciones del Embarazo y el servicio de atención al paciente, que gestionan aquellas interrupciones de embarazo que se derivan a 2 clínicas privadas concertadas (una en Asturias y otra en Madrid, esta última para los AI de 18 o más semanas). La información de los casos se recogió en una ficha en soporte papel, constituida por 106 variables relacionadas con el recién nacido, el proceso diagnóstico (prenatal o neonatal), las exposiciones en el embarazo y la historia obstétrica, los antecedentes familiares de malformación y la descripción minuciosa de la/s malformación/es presentes. Esta ficha se completa, codifica e informatiza en el registro regional. Aunque la recogida de los casos es nominal con el fin de evitar la duplicidad de los mismos, el registro vela por la confidencialidad de la información.

El RDCA realiza un sistema de vigilancia y captación de casos diagnosticados hasta los 5 años de vida. Esto permite hacer un seguimiento de los nacidos con un probable DC hasta su confirmación o no, como es el caso de algunas cardiopatías, anomalías de caderas o los defectos de vías urinarias.

Los casos registrables incluyen los definidos por el EUROCAT y excluye malformaciones menores y aisladas también recogidas en

el manual operacional del EUROCAT (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/surveillance/index.html>). La codificación se realizó con la CIE-9 hasta el año 2000 y con la CIE-10 a partir de entonces. Se excluyeron las translocaciones balanceadas.

Un grupo de trabajo, constituido por 8 pediatras, un genetista clínico y una epidemióloga de la Consejería de Salud y Servicios Sanitarios, impulsa, mantiene y coordina este proyecto de investigación y vigilancia epidemiológica desde su inicio.

En este estudio, de carácter descriptivo, se utilizan 2 medidas de frecuencia: la tasa de prevalencia total, que se refiere al total de casos (en neonatos, mortinatos y AI) registrados por cada 10.000 nacidos (vivos más muertos) y la prevalencia al nacimiento, que no incluye en el numerador los AI después de diagnóstico prenatal; ambos indicadores son los recomendados en este campo de investigación. Los denominadores referidos al total de nacidos en Asturias fueron obtenidos del Movimiento Natural de la Población del Instituto Nacional de Estadística (INE) (<http://www.ine.es/daco/daco42/mnp/datmnp.htm>).

Los programas de DP en Asturias tuvieron carácter regional; su impacto se analizó con anterioridad¹. Se analizó la evolución temporal de las prevalencias del SD y del total de cromosomopatías, así como el cambio de patrón en la distribución de los casos por edad materna, utilizando los dos grupos habituales en los estudios de anomalías cromosómicas para facilitar la comparación: mujeres menores de 35 años y de 35 años y más. Se describen las malformaciones asociadas al SD en los casos ocurridos en nacidos.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa EPIINFO.10. Se utilizó la prueba de la χ^2 para la homogeneidad de las tasas anuales y para el análisis de la tendencia, en el caso de constatar heterogeneidad; para ello se agruparon los datos en intervalos de 2 años a partir de 1991. Se tomó una significación estadística del 5%.

Resultados

En el período estudiado se produjeron en Asturias un total de 103.452 nacidos, con una media anual en torno a 7.000 nacidos, y se registraron un total de 3.035 casos. Entre ellos se registraron un total de 356 cromosomopatías, de las cuales 176 correspondieron a nacidos y las 180 restantes a AI (tabla 1).

La prevalencia total de cromosomopatías presentó un aumento progresivo a lo largo del período de estudio, pasando de 22 casos/10.000 nacidos en 1990 a 48,6/10.000 nacidos en 2004. No se puede hablar de una prevalencia media para el período, ya que el aumento descrito fue sostenido (χ^2 para tendencia lineal: 13,027; $p = 0,000$). El pico observado en 1993 se correspondió con un pico similar en el síndrome de Edwards.

La prevalencia al nacimiento fue bastante estable (χ^2 para homogeneidad: 3,8 [7 grados de libertad]; $p = 0,8$), excepto las oscilaciones derivadas del tamaño del denominador. El número de AI fue aumentando a lo largo del período.

En 7 casos de neonatos el diagnóstico fue prenatal y antes de la 22 semana de gestación (límite legal para la interrupción del embarazo afectado) y en 12 casos más el DP se produjo posterior a la 27 semana, como resultado de un hallazgo ecográfico, por lo que la proporción de AI después de un DP positivo fue del 96,3% (180 AI de 187 DP anteriores a la semana 22 de gestación).

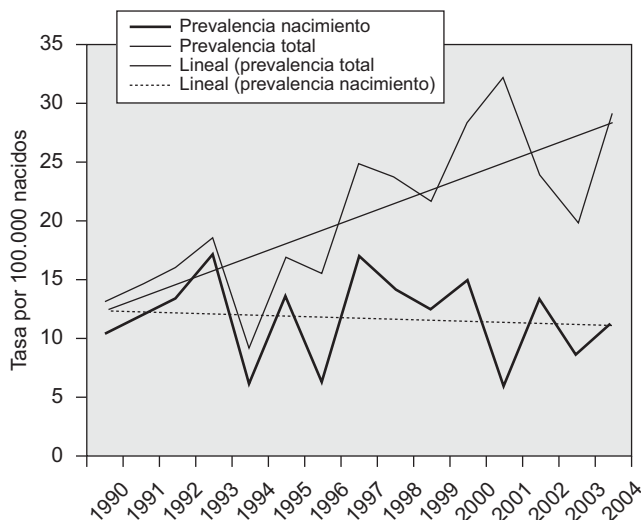
El SD fue la cromosomopatía más frecuente, con un total de 210 casos registrados en el período de estudio. De ellos, 119 fueron neonatos (56,6% del total), 2 mortinatos (1% del total) y 89 (42,4%) fueron AI (tabla 1).

La prevalencia total del SD también presentó un aumento importante en el período, pasando de una tasa de 13 casos/10.000 nacidos en 1990 a 29,2 en 2004. Tampoco en este caso se puede

Tabla 1

Prevalencia (tasa por 10.000) total y al nacimiento de cromosomopatías y de síndrome de Down, Asturias 1990-2004

Año	Total cromosomopatías						Síndrome de Down				
	Total casos	Nacidos	Abortos inducidos	Prevalencia total	Prevalencia nacimiento		Total casos	Nacidos	Abortos inducidos	Prevalencia total	Prevalencia nacimiento
1990	7.722	17	14	3	22,0	18,1	10	8	2	13,0	10,4
1991	7.693	18	13	5	23,4	16,9	11	9	2	14,3	11,7
1992	7.474	17	11	6	22,7	14,7	12	10	2	16,1	13,4
1993	7.012	30	20	10	42,8	28,5	13	12	1	18,5	17,1
1994	6.626	15	7	8	22,6	10,6	6	4	2	9,1	6,0
1995	6.553	19	12	7	29,0	18,3	11	9	2	16,8	13,7
1996	6.507	21	9	12	32,3	13,8	10	4	6	15,4	6,1
1997	6.473	25	15	10	38,6	23,2	16	11	5	24,7	17,0
1998	6.321	28	13	15	44,3	20,6	15	9	6	23,7	14,2
1999	6.519	24	9	15	36,8	13,8	14	8	6	21,5	12,3
2000	6.718	26	13	13	38,7	19,4	19	10	9	28,3	14,9
2001	6.833	32	7	25	46,8	10,2	22	4	18	32,2	5,9
2002	6.711	27	12	15	40,2	17,9	16	9	7	23,8	13,4
2003	7.088	22	9	13	31,0	12,7	14	6	8	19,8	8,5
2004	7.205	35	12	23	48,6	16,7	21	8	13	29,1	11,1
Total	103.452	356	176	180	-	-	210	121	89	-	-

**Figura 1.** Prevalencia total y al nacimiento de síndrome de Down, Asturias 1990-2004.

hablar de una tasa media, ya que el aumento fue igualmente sostenido (χ^2 para tendencia lineal: 12,52; $p = 0,000$).

La prevalencia al nacimiento del SD, con las variaciones propias atribuibles al pequeño denominador de nacidos, resultó bastante estable (χ^2 para homogeneidad: 3,6 [7 grados de libertad]; $p = 0,8$). El número de casos que finalizaron en IVE fue pequeño en los primeros años y aumentó a partir de 1995, haciendo que las líneas que representan la prevalencia total y al nacimiento fueran separándose progresivamente (fig. 1).

En 4 casos de neonatos, aunque el diagnóstico de SD fue prenatal y anterior a la 22 semana, la pareja decidió la continuación del embarazo. En 6 casos más se produjo el DP posterior a la semana 27 como resultado de un hallazgo ecográfico. La proporción de AI después de un DP positivo fue de un 95,7% (89 AI de un total de 93 DP antes de la semana 22).

Distribución de cromosomopatías por edad materna

Se han excluido del análisis 4 casos de cromosomopatías con edad materna desconocida: una de ellas era un SD. La distribución

del total de cromosomopatías según la edad materna fue variando en el período; así, en el primer período (1990-1993) un tercio (35,3%) del total de cromosomopatías procedía de mujeres de 35 años o más, y en el último período este porcentaje alcanzó los dos tercios (64,3%). En el caso del SD, este porcentaje pasó de un 47,8% al inicio del período a un 66,6% al final de éste. Simultáneamente, la proporción de embarazos en mujeres de 55 años y más pasó de un 9,6% del total en 1990 a un 25,6% en 2004.

Defectos asociados al SD en nacidos

Durante el período de estudio se han registrado 121 casos de SD en nacidos, dos de ellos mortinatos y 119 neonatos. De ellos, 76 (63%) presentaron una o más anomalías asociadas (un mortinato). Las más frecuentes fueron las cardiopatías, presentes en 62 (51%) de estos nacidos; las más comunes son el CAVC, la CIV aislada o asociada, y el ductus. Las siguientes en importancia fueron las digestivas, presentes en 12 casos (10% de los nacidos); el páncreas anular (3 casos), la atresia esofágica (1 caso), la atresia duodenal (1 caso) y la enfermedad de Hirschprung (2 casos) fueron las más relevantes. También se registraron 10 defectos del aparato urinario (alteraciones obstructivas), 3 oculares (coloboma de retina, heterocromía del iris y dacriocistitis), dos de las extremidades (un caso de reducción de extremidad superior y un caso de asimetría) y dos de la piel (agenesia de mamila y angioma tuberoso). Se registró un hipotiroidismo congénito y 3 casos de cromosomopatías añadidas al SD (un Klinefelter y 2 casos de polimorfismo).

Discusión

En el proceso de registro de casos en el RDCA, se han utilizado múltiples fuentes de información y se ha combinado la captación pasiva con la activa. El RDCA es un proyecto multidisciplinar e interinstitucional, liderado por un grupo de trabajo estable, sólido y cohesionado, que mantuvo su continuidad y la calidad de la información clínicoepidemiológica recogida. La existencia de este grupo fue fundamental, además, para disminuir la variabilidad interpersonal en la recogida de información. Por todo ello, creemos que los datos presentados son una buena medida de la frecuencia de los DC en Asturias, con exhaustividad y buena calidad clínica en la descripción de los casos.

Sin embargo, nuestros datos presentan algunas limitaciones: que la mayor parte de los AI no cuenten con un estudio post mortem que confirme, o no, los diagnósticos realizados por imagen y que incluya un cariotipo, lo que plantea la posibilidad de una mala clasificación de algunos de estos casos. Esto ocurrió, sobre todo, a partir del año 2000, fecha en que la mayor parte (82%) de los AI después de un diagnóstico prenatal fueron derivados desde los servicios de obstetricia y ginecología de los hospitales públicos a clínicas privadas, debido a la objeción de conciencia de los profesionales que, sin embargo, sí realizaban el diagnóstico prenatal. Este aspecto compromete la calidad de la información de estos casos y, en la práctica clínica, la calidad del consejo genético.

La prevalencia total del SD en Asturias en el período estudiado (20,3/10.000 nacidos) fue similar a la que presentó Barcelona (20,8/10.000 nacidos) e inferior a la de País Vasco (25/10.000 nacidos). La cifra para el conjunto del EUROCAT fue más baja (18,4/10.000 nacidos), resultado de la amplia variabilidad que existe en los registros que lo constituyen (EUROCAT Website Database: <http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive> [consultado el 27 de abril de 2007]).

La comparación entre registros de las cifras de prevalencia del SD es complicada, ya que en el período estudiado hay dos hechos —el cambio en la edad materna y los programas de DP— que influyen en el comportamiento de las prevalencias total y al nacimiento de las cromosomopatías en su conjunto, y del SD en particular, hechos que presentaron una gran variabilidad en Europa, como ponen de manifiesto los datos analizados por el EUROCAT en el período 1980–1999²; a partir de esta fecha ambos fenómenos continúan estando más presentes, si cabe, por lo que si se quisiera realizar una comparación de riesgos de SD entre poblaciones habría que corregir las tasas controlando el efecto de ambos fenómenos.

En el caso de Asturias, el retraso en la edad materna produjo que un porcentaje cada vez mayor de partos ocurran a la edad de 35 años y más. Este importante cambio sociodemográfico (junto con el efecto del DP que se comentará más adelante) contribuyó al aumento de la prevalencia total del SD en Asturias, que aumentó un 124% en estos 15 años. La prevalencia al nacimiento se ha mantenido estable, debido al efecto del DP, es decir, las políticas de DP y posterior interrupción del embarazo están contrarrestando los efectos de la evolución de la edad materna sobre las prevalencias al nacimiento. En registros como el de París, con políticas más intensivas de DP, la prevalencia al nacimiento experimentó un descenso continuado³.

Por otro lado, el desarrollo de políticas de DP supone la incorporación de un número de casos registrados como AI (25% del total de AI según los últimos estudios) que, en caso de no existir estos programas de DP, hubieran sido abortos espontáneos antes de la semana 20 de gestación y, por tanto, no hubieran sido contabilizados^{4,5}. Este sobrerregistro de casos supuso que, en Asturias, la prevalencia total en el año 2004 haya sido de 29,1 casos/10.000, mientras que si no hubiera habido sobrerregistro el DP habría sido de 24,6.

Para la comparación con otros registros, estas cifras corregidas por el efecto del DP todavía deberían estandarizarse por edad para eliminar el efecto que las diferentes distribuciones de edad materna en las poblaciones estudiadas producen en sus respectivas prevalencias.

En Asturias, el impacto del DP fue variando a lo largo del período estudiado en la medida que las políticas fueron cambiando y mostrándose más eficaces: entre 1990–1993 se realizó un cribado con alfafetoproteína sérica y gonadotropina coriónica con pobres resultados para la detección de trisomías (15% de AI respecto al total de casos); entre 1994 y 1997 la estrategia consistió, básicamente, en la oferta de amniocentesis a

las mujeres de 35 años y más (35% de AI/total) y a partir de esa fecha se complementó con la realización sistematizada de la ecografía fetal del primer trimestre a todas las embarazadas, lo que mejoró el rendimiento del DP (55% de AI/total). Al valorar el impacto de los programas de DP en una región específica, también habría que tener en cuenta lo comentado anteriormente respecto al sobrerregistro de AI, es decir, parte de estos AI finalizarían de forma natural en abortos espontáneos, por lo que las cifras de reducción de la prevalencia total atribuibles al DP quedarían reducidas a un 11, 26 y 43%, respectivamente.

La influencia del DP en nuestros resultados puede calificarse de media-baja dentro de la amplia variabilidad de los registros del EUROCAT, donde el registro de París mostró la mayor diferencia entre la tasa de prevalencia total y la de nacimiento (33,9/10.000 y 7,7/10.000, respectivamente). Los registros de Barcelona y País Vasco también presentaron mayores impactos globales. Con el fin de que las evaluaciones y las comparaciones entre las diferentes políticas de DP sean más rigurosas, es necesario valorar no sólo los DP y los AI realizados, sino tener en cuenta, también, otros indicadores de calidad, como son los porcentajes de amniocentesis y las pérdidas fetales asociadas. Desde el EUROCAT se puso de manifiesto la extensa variabilidad de las políticas y técnicas de DP en diferentes regiones de Europa⁶.

En Asturias, la tasa de interrupción del embarazo después de DP positivo, tanto para SD como para el resto de cromosomopatías, fue alta durante todo el período, al igual que en el proyecto europeo DADA (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality)⁷, lo que podría estar en relación con el alto grado de exigencia social hacia los resultados reproductivos y la baja tolerancia hacia lo enfermo o lo imperfecto e incluso hacia lo diferente.

En nuestra serie de nacidos con SD, la proporción de casos que presentaban algún DC asociado fue mayor (el 63 frente a 45%) que la publicada en otros estudios⁸, aunque el tipo de defectos descritos es similar a los de otras series⁹. Dado el pequeño número de casos nacidos en nuestro estudio, las comparaciones han de realizarse con prudencia y hay que tener en cuenta las edades maternas de las series comparadas, en la medida que los defectos asociados pudieran estar relacionados con esta variable. Por otro lado, las malformaciones presentes en nacidos podrían estar sesgadas por el DP en la medida que las malformaciones mayores pueden detectarse con mayor facilidad y finalizar en AI.

Se debería asegurar una atención sociosanitaria adecuada a esta población infantil con necesidades especiales y con mejores expectativas de vida^{8,10}.

El cambio sociodemográfico fue causante del cambio de patrón en la presentación de los casos de SD por edad materna. A este respecto, es importante señalar que en la última década se han desarrollado nuevas técnicas de DP dirigidas a las mujeres más jóvenes, pero mientras tanto el cambio sociodemográfico iba colocando mayor proporción de casos en edades de mayor riesgo, sin que se tomaran acciones sociopolíticas de prevención primaria que permitieran a la mujer planificar su descendencia en edades de menor riesgo; ello indica que el desarrollo tecnológico y la planificación sanitaria no siempre tienen en cuenta los condicionantes sociodemográficos.

En resumen, los cambios sociodemográficos y culturales y los avances tecnológicos de las dos últimas décadas han provocado un cambio en la forma actual de presentación del SD. Las prevalencias total y al nacimiento están influidas por 2 factores: la distribución de la edad materna en la población y las políticas de DP, por lo que en las comparaciones se hace necesario estandarizar por edad y corregir el efecto del DP. La situación actual plantea nuevos desafíos: la calidad en el DP, el respeto a las decisiones de la mujer y la mejor atención a la población infantil afectada.

Financiación

El RDCA está financiado por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería de Sanidad y Servicios Sanitarios de Asturias.

Conflicto de intereses

Los autores del artículo no tienen ningún conflicto de interés en relación con este trabajo.

Bibliografía

1. Ariza Hevia F, Rodríguez Delhi C, Riaño Galán I, Mosquera Tenreiro C, García López E, Rodríguez Fernández A, et al. Evolución del diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas en Asturias (España), período 1990–2004. *Prog Diag Prenat*. 2008. [En prensa].
2. Dolk H, Loane M, Garne E, De Walle H, Queisser-Luft A, De Vigan C, et al. Trends and geographic inequalities in the prevalence of Down syndrome in Europe, 1980–1999. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53:2587–95.
3. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact of antenatal screening for Down's syndrome in France, 1981–2000. *BJOG*. 2004;111:485–90.
4. Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E. Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Prog Diag Prenat*. 2000;43:403–9.
5. Savva GM, Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Maternal age-specific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn*. 2006;26:499–504.
6. Garne E, Loane M, De Vigan C, Scarano G, De Walle H, Gillerot Y, et al. Prenatal diagnostic procedures used in pregnancies with congenital malformations in 14 regions of Europe. *Prenat Diagn*. 2004;24:908–12.
7. Mansfield C, Hopfer S, Marteau TM. Termination rates after prenatal diagnosis of Down syndrome, spina bifida, anencephaly, Turner and Klinefelter syndromes: a systematic literature review. *European Concerted Action (Decision-making After the Diagnosis of a fetal Abnormality)*. *Prenat Diagn*. 1999;19:808–12.
8. Bell R, Rankin J, Donaldson LJ, Northern Congenital Abnormality Survey. Steering Group. Down's syndrome: occurrence and outcome in the north of England, 1985–1999. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003;17:33–9.
9. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet*. 1998;41:44–51.
10. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*. 2007;17:221–5.