

## Revista de Revistas

# La obesidad materna y el riesgo de síndrome de Down en la descendencia (1)

Hildebrand E, Källén B, Josefsson A, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenatal Diagnosis* 2014;34(4):310-5.

Análisis crítico: Rafael Valdés V.<sup>1</sup>, Claudio Vera P-G. MSc<sup>1</sup>, Jorge A. Carvajal C. PhD.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Medicina Materno-Fetal, División de Obstetricia y Ginecología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

### RESUMEN (1)

**Objetivo:** El objetivo de este artículo es determinar si la obesidad materna se asocia con un mayor riesgo de síndrome de Down en la descendencia y si las estimaciones de riesgo de trisomía 21, basado en el cribado combinado, se ven afectadas por el índice de masa corporal materno (IMC). **Métodos:** Grupo de estudio I, consistió en una cohorte de 1.568.604 mujeres; el resultado medido fue recién nacido con síndrome de Down. Se ajustó por edad materna. Grupo de estudio II consistió en 10.224 mujeres que se someten a cribado combinado en primer trimestre. El resultado medido fue la evaluación del riesgo para síndrome de Down. Todas las mujeres se dividieron en seis grupos de IMC, y se evaluaron los resultados sobre los estratos IMC con IMC 18,5 a 24,9 como referencia y corregidos por edad materna. **Resultados:** Las mujeres obesas tienen mayor riesgo de tener un recién nacido con síndrome de Down en comparación con mujeres de peso normal: IMC 30-34,9 OR 1,31; IC95% 1,10 a 1,55, IMC 35-39,9 OR 1,12; IC95% 0,82-1,53, IMC  $\geq$  40 OR 1,56 (IC95% 1,00 a 2,43). Los números observados y esperados de las mujeres con un riesgo de síndrome de Down  $>1/300$ , basado en cribado combinado de primer trimestre y la edad materna, fueron similares en cada grupo de IMC. **Conclusión:** La obesidad materna parece aumentar el riesgo de síndrome de Down. La estimación del riesgo para el síndrome de Down con el cribado combinado de primer trimestre no se ve afectado por el IMC.

### ANÁLISIS DE LA INVESTIGACIÓN

#### A. Relevancia clínica de la investigación

La obesidad materna se asocia con defectos congénitos, incluyendo un mayor riesgo de defectos del tubo neural, defectos congénitos del corazón, y defectos orofaciales en la descendencia (2-4). No se ha descrito asociación entre obesidad materna y la prevalencia de síndrome de Down. En mujeres obesas, el riesgo de aborto sería mayor (5). Análisis del cariotipo en abortos de primer trimestre, demostró que las mujeres obesas eran menos propensas a tener abortos con alguna aneuploidía que las mujeres de peso normal (5).

Los procedimientos de cribado para detectar el síndrome de Down que se ofrece a mujeres embarazadas han cambiado en las últimas décadas. En el pasado, y probablemente todavía en muchos países, la amniocentesis sigue siendo el único método utilizado, ofrecido principalmente a mujeres mayores de 35 años de edad. En la actualidad, en etapas tempranas del embarazo, se ofrece un cribado que incluye ecografía y bioquímica, con la medición de la translucencia nucal (TN), gonadotropina coriónica humana  $\beta$  (B-hCG) en sangre materna y proteína plasmática asociada al embarazo A (PAPP-A), que en conjunto, estiman el riesgo individual para trisomía 21. En el algoritmo descrito por la Fetal Medicine Foundation de Londres, los ajustes en la medida materna de  $\beta$ -hCG y PAPP-A están distribuidos según peso materno.

El alto índice de masa corporal materno (IMC) afecta negativamente la capacidad de visualizar las estructuras fetales por ultrasonido en el segundo trimestre y pareciera que la obesidad materna también tendría implicancias en el embarazo temprano para mediciones a través del ultrasonido. Se encontró que la TN era mayor en los fetos de mujeres obesas ( $IMC \geq 30$ ) que en los fetos en mujeres de peso normal. Sin embargo, esto pareciera tener poca o ninguna relevancia clínica. Se ha descrito además que un IMC en rango de obesidad genera un aumento en el tiempo necesario para obtener mediciones de TN y aumenta la tasa de fracaso en la obtención de la misma (3).

El objetivo de este estudio fue determinar si la obesidad materna se asocia con un riesgo mayor de síndrome de Down y si las estimaciones de riesgo de trisomía 21 en el cribado que se ofrece en el embarazo temprano, varían en los diferentes estratos de IMC.

## B. El Estudio (1)

**Diseño:** Estudio de cohorte en dos poblaciones distintas donde fue evaluado el impacto del IMC en relación a la incidencia de síndrome de Down. Primera población evaluada en Suecia en población general entre los años 1995-2010, y una segunda población entre los años 2009-2011, pacientes consideradas de alto riesgo según cribado ecográfico a las 11-14 semanas de embarazo (Ecografía + Bioquímica + Edad materna). **Pacientes:** Grupo de estudio I: Esta población de estudio incluyó el total de nacimientos en un período de tiempo determinado (1.568.604 nacimientos). Se consignó el peso y altura materna en el primer control de embarazo y se calculó el índice de masa corporal ( $kg/m^2$ ). Las mujeres se agruparon en seis categorías de IMC: bajo peso ( $<18,5$ ), peso normal ( $18,5-24,9$ ), sobrepeso ( $25-29,9$ ), clase obesidad I ( $30-34,9$ ), clase II obesos ( $35$  a  $39,9$ ), y la obesidad clase III ( $\geq 40$ ). El resultado primario a medir en esta primera población evaluada fue el número de recién nacidos con síndrome de Down. **Grupo de estudio II:** Esta población consistió en 10.224 mujeres consideradas de alto riesgo según cribado 11-14 (Edad Materna, NT,  $\beta$ -hCG y PAPP-A), con un riesgo superior a 1 en 300. Se evaluó el impacto del IMC en la capacidad de predecir el riesgo de síndrome de Down en este subgrupo de pacientes. Resultado primario a medir: riesgo de síndrome de Down estratificado según IMC en población general y de alto riesgo. **Resultados:** **Grupo I:** La prevalencia global de síndrome de Down fue de 1,31 por 1000 nacidos vivos. La prevalencia de obesidad ( $IMC \geq 30$ ) fue de 10,6%. Las mujeres obesas ( $IMC \geq 30$ ) tuvieron un mayor riesgo de concebir un hijo con síndrome

de Down comparado con mujeres de peso normal, OR 1,28 (IC95% 1,12-1,48), luego de ser ajustado según edad materna. **Grupo II:** En el subgrupo de pacientes de alto riesgo de trisomía 21 (riesgo mayor de 1 en 300 según cribado 11-14 semanas), el riesgo de gestar un hijo con trisomía 21 fue estadísticamente más alto en pacientes con IMC mayor a 30 comparado con mujeres de IMC normal ( $18,5-24,9$ ) (T medio =  $0,81 \pm 0,28$ ,  $z=2,89$ ,  $p=0,006$ ).

## C. Análisis crítico

**Validez interna:** Diseño de estudio adecuado para establecer asociación estadística entre una exposición y un resultado, pero no permite establecer relación causa-efecto. Las características demográficas de las pacientes incluidas en este trabajo, no se encuentran explicitadas. La prevalencia de obesidad en ambos grupos es similar (10,6% y 12,9% respectivamente). La extracción de datos fue rigurosa utilizando en el grupo I el registro nacional de nacimientos en Suecia y en el grupo II fueron obtenidos de la base de datos de la Unidad de Medicina Materno-Fetal del hospital universitario Linköping. Uno de los aspectos deficientes de este estudio dice relación con los marcadores bioquímicos PAPP-A y BHCg que no fueron ajustados según IMC para calcular riesgo de aneuploidía. Otro aspecto deficiente, es la pérdida de datos de IMC en el 13,3% de la población estudiada en el grupo I. Es llamativo que el riesgo de síndrome de Down sea significativamente mayor en el grupo IMC 30-34,9 comparado con el grupo de peso normal, sin embargo, el riesgo no es significativamente mayor en el grupo de IMC 35-39,9. Si la asociación es causal y no casual, debiera esperarse un efecto tipo "dosis respuesta", donde el riesgo es mayor a mayor obesidad. En todo caso, el riesgo aumenta para las mujeres con  $IMC \geq 40$ . **Validez externa:** Los datos mostrados no se aplican necesariamente a nuestra población; en Chile un tercio de la población de mujeres embarazada es obesa, lo que es tres veces superior a la población de este estudio. Sin embargo, la incidencia de Síndrome de Down descrita en Chile no parece ser superior a la de países como Suecia. **Conclusiones:** Estudio con adecuado diseño para establecer asociación estadística, pero incapaz de demostrar causalidad por ser observacional. Se puede inferir que, en la población estudiada, la obesidad materna durante el embarazo muy temprano, se asocia con un riesgo mayor de síndrome de Down en el recién nacido y que el cribado para aneuploidías en el primer trimestre es igualmente eficaz para todas las categorías de índice de masa corporal. Este estudio nos proporciona información relevante sobre obesidad y el riesgo de aneuploidías en la descendencia,

mostrando la necesidad de hacer un esfuerzo aún mayor en el control del peso materno antes y durante el embarazo. Sin embargo, los datos deben ser mirados con cautela, dadas las diferencias entre la población estudiada y la nuestra.

## REFERENCIAS

1. Hildebrand E, Källén B, Josefsson A, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenatal Diagnosis* 2014;4(34):310-5.
2. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, *et al.* Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003;111(5 Pt 2):1152-8.
3. Blomberg MI, Kallen B. Maternal obesity and morbid obesity: the risk for birth defects in the offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88(1):35-40.
4. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, *et al.* Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;301(6):636-50.
5. Kroon B, Harrison K, Martin N, *et al.* Miscarriage karyotype and its relationship with maternal body mass index, age, and mode of conception. *FertilSteril* 2011;95(5):1827-9.