

# Características epidemiológicas de los neonatos con cromosomopatías nacidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Período 2001-2010

Rosa Pardo V.<sup>(1,2,3)</sup>, Julio Nazer H.<sup>(1)</sup>, Constanza Ramírez R.<sup>(4)</sup>, Víctor Faundes G.<sup>(2)</sup>, Lucía Cifuentes O.<sup>(5)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad de Neonatología, Depto. Obstetricia y Ginecología, HCUCH-

<sup>(2)</sup>Sección de Genética, HCUCH-

<sup>(3)</sup>Unidad de Genética, Hospital Dr. Sótero del Río-

<sup>(4)</sup>Servicio Dermatología, HCUCH.

<sup>(5)</sup>Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

## SUMMARY

**Background:** Chromosomopathies could be detected in neonatal age. Precous chromosomal aberration diagnosis helps to guide the medical care. **Aim:** To describe the epidemiological characteristics in newborns with congenital anomalies and chromosomopathies. **Patients and methods:** All newborns with malformations born, between 1 July 2000 and 31 December 2010, in the Clinic Hospital of the University of Chile are registered, as part of the Collaborative Latin American Study of Congenital Malformations (ECLAMC), a case-control study. The diagnosis of chromosomal aberrations was made by cytogenetic studies. **Results:** In this study period there were 15160 births. 5,5% studied neonates with malformations had chromosomal aberrations (5,5%), Trisomy 21 was the most common anomaly with a rate of 35,6/10,000 births, followed by trisomy 13 with a rate of 5,9/10,000 and trisomy 18 with a rate of 4,6/10,000. **Conclusions:** The most frequent chromosomopathies were the aneuploidies. Among case group there were higher maternal age ( $P<0,0001$ ), less birth weight ( $P<0,0015$ ); and more relatives with malformations( $P=0,0001$ ).

## INTRODUCCIÓN

Se estima que las anomalías cromosómicas ocurren en 6 de cada 100 mortinatos y en 6 de cada 1.000 nacidos vivos. Pero al considerar los recién nacidos con defectos congénitos, el 5,5% de ellos tienen cromosomopatías<sup>(1)</sup>.

Las aberraciones cromosómicas más frecuentes en general (70%) son las trisomías autosómicas y en los recién nacidos la más frecuente es la trisomía 21<sup>(1)</sup>.

Entre los factores de riesgo descritos para cromosomopatía se encuentra la edad materna avanzada, la

cual ha sido relacionada con las siguientes aneuploidías: trisomía 21, síndrome de Klinefelter, trisomía 13, trisomía 18. En nuestra población el 60% de los niños con síndrome de Down tienen madres de 35 años o más<sup>(2)</sup>.

La citogenética es la rama de la genética que se dedica al estudio de las anomalías cromosómicas y emplea para ello dos técnicas básicas como son: el cariotipo y la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

El cariotipo es el estudio del complemento cromosómico del individuo, a través del cual se pueden detectar alteraciones en el número y en la estructura de los cromosomas y/o reordenamientos cromosómicos constitucionales o adquiridos en al menos una banda cromosómica (equivalente a 103 - 104 K bases). El cariotipo puede ser realizado en linfocitos de sangre periférica, en células tumorales, en fibroblasto, gametos, amniocito o trofoblasto, dependiendo del periodo y la patología por la cual se indique su toma.

El FISH es un estudio de citogenética molecular que permite detectar la presencia de síndromes por microdelección en pacientes con fenotipo sugerente de los mismos, contribuye al estudio de anomalías cromosómicas numéricas y al estudio y seguimiento de pacientes con leucemia. Su nivel de resolución si bien es mayor que el del cariograma convencional (pues depende del tamaño de la sonda), requiere de un alto índice de sospecha clínica para su rendimiento diagnóstico. El FISH se puede efectuar en células en cultivo, tejidos fijados, células embebidas en parafina, o bien, en tejidos sin fijar.

Según el Manual Operacional del ECLAMC<sup>(3)</sup> se le debe tomar un cariotipo a todo recién nacido (RN) portador de dos o más malformaciones estructurales mayores. Además se debe realizar este examen a los RN con síndromes dismórficos o malformativos, alteraciones neurológicas (hipotonía, hipertonía, sín-

drome convulsivo, etc.), genitales ambiguos, peso o talla baja severa, sospecha de enfermedad metabólica, diagnóstico prenatal ecográfico de malformaciones múltiples (no evidentes al examen físico). Todas ellas asociadas o no a antecedentes de cromosomopatía en los padres o hermanos del neonato<sup>(4)</sup>.

Los objetivos de este trabajo son: a) describir el tipo y frecuencia de aberraciones cromosómicas pesquisadas en los niños con malformaciones asociadas a cariograma alterado nacidos en la primera década del siglo XXI en el Hospital Clínico Universidad de Chile, b) describir las características epidemiológicas de ellos y c) comparar estos hallazgos con los publicados para la última década del siglo anterior en la misma unidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para este estudio se usó la base de datos que el Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) tiene en el Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH). Se estudiaron todos los nacimientos, vivos y mortinatos, ocurridos entre 1 de julio de 2001 y 31 de diciembre de 2010.

El HCUCH lleva un registro, tipo caso-control de todas las malformaciones congénitas diagnosticadas en los RN, tanto vivos (NV) como mortinatos (MN) y que pesen 500g o más, como parte del ECLAMC. A los portadores de una o más anomalías congénitas se les completa una ficha, según el Manual Operacional del ECLAMC<sup>(3)</sup> y se asigna como control al niño del mismo sexo, nacido vivo, sin malformaciones, que nace a continuación. Los MN o RN con genitales ambiguos no poseen controles.

Todos los cariogramas y FISH analizados en este estudio fueron indicados según criterio del médico tratante del neonato.

Se presentan las frecuencias encontradas en todas

las aberraciones cromosómicas diagnosticadas en la maternidad con estudio citogenético durante la estadía habitual de los RN. Calculamos esta frecuencia en RN vivos, mortinatos y global (NV+NM). Se compararon las características demográficas de estos recién nacidos con sus respectivos controles. Las comparaciones estadísticas entre casos y controles en las variables cuantitativas se hicieron mediante la prueba de t de Student. Las comparaciones de antecedentes familiares con el grupo control se hicieron mediante la prueba de chi cuadrado.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio hubo 15.160 nacimientos en la Maternidad del HCUCH, de los cuales 15.017 fueron NV y 143, MN, lo que representa una mortalidad fetal tardía o mortinatalidad de 0,94%.

Se encontraron 1.448 niños con una o más malformaciones en el total de nacimientos, lo cual corresponde a una prevalencia de anomalías congénitas al nacimiento de 9.6%. De ellos, 1.409 fueron NV (97.3%) y 39 fueron NM (2.7%).

Durante el periodo de estudio fueron tomados en total 180 muestras de sangre periférica en los recién nacidos con anomalías congénitas. En ellas se procesaron 180 cariogramas y 7 FISH. Los motivos de indicación de dichos estudios citogenéticos fueron: 95 (52,8%) casos por síndrome malformativo, 56 (31,1%) por sospecha de síndrome de Down, 12 (6,7%) por genitales ambiguos, 5 (2,8%) por síndrome hipotónico, 5 (2,8%) por PEG severo, 4 (2,2%) por sospecha de enfermedad metabólica y 3 (1,6%) por diagnóstico prenatal de anomalías congénitas. Se destaca aquí que a todos los neonatos con 2 o más malformaciones estructurales mayores nacidos durante el periodo de estudio, les fue tomado el cariotipo.

Se confirmó una anomalía cromosómica en 67 de los RN estudiados (37,2%). Además 12 neonatos

tenían diagnóstico prenatal de cromosomopatía (7 amniocentesis y 5 cordocentesis). Esto corresponde a una prevalencia de aberraciones congénitas al nacimiento de 0,5%. De ellos 73 eran NV (92,4%) y 6, NM (7,6%).

De los recién nacidos vivos con cromosomopatías, 19 (26%) fallecieron antes del alta, lo cual nos da una letalidad (NM+NV fallecidos) de 31,6%.

47 (59,5%) de los RN con anomalías cromosómicas tenían sexo femenino y 32 (40,5%) sexo masculino (Tabla 1).

**Tabla 1. Características de los neonatos con aneuploidías nacidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile y sus controles. Julio 1° de 2000 a 31 de diciembre de 2010.**

Característica	Casos (n=79)	Controles (n=73)	p-value
Sexo:			
Femenino	47	41	NE
Masculino	32	32	NE
Peso (gramos)			
Promedio	2707,6g	3303g	P=<0,0001
Rango	345g - 4475g	815-4950g	
Edad gestacional (semanas)			
Promedio	36,7	38	P=0,001
Rango	24 - 41	25 - 41	
Nacidos vivos	73	73	NE
Mortinatos	6	0	NE
Gemelos (n)	0	1	NS
Mortineonatos (n)	19	0	NE
Edad materna (años)			
Promedio	34,5	28,7	P=<0,0001
Rango	18 - 46	16 - 43	
Edad paterna (años)			
Promedio	31,3	31,3	NS
Rango	17 - 63	17 - 63	
Malformaciones en familiares (n)	26	4	P=<0,0001
Enfermedades maternas			
Crónicas	10	10	NS
Agudas	7	5	NS

NE: No evaluable

NS: No significativa

El promedio de peso de los casos fue 2.707,6g (rango 345g-4475g) y de 3.303g (815g-4.950g) en los controles ( $t=$ ;  $p<0,0001$ ). Se detectó bajo peso al nacer en 27 pacientes (34,2%) en el grupo de los casos y en 9 pacientes (12,3%) en el grupo de controles ( $p=0,0015$ ).

El promedio de edad materna en los casos fue 34,5 años (rango: 18-46 años) y en los controles de 28,7 años (rango 16- 43 años;  $p<0,0001$ ). La edad gestacional promedio fue 36,7 semanas en los casos, con rango de 24-41 semanas y 38 semanas ( $p=0,001$ ), con rango entre 25 y 41 semanas en los controles.

Se encontró además que existían más antecedentes de malformaciones en familiares en el grupo de los casos (33%) que en los controles (5,5%) ( $p<0,0001$ ).

Del total de cromosopatías: 72 fueron aneuploidías; 4, trastornos estructurales; 1, triploidía y 2, microdeleciones. La anomalía más frecuente fue la trisomía 21, con 53 casos y una prevalencia de 35.3:10.000 recién nacidos. Ver Tabla 2.

Se realizaron 7 estudios de FISH por sospecha de síndromes por microdelección, por medio de los cuales se detectaron dos pacientes con síndrome velocardiocéfalo.

Se destaca además que las tres indicaciones más frecuentes de los 112 cariogramas tomados y reportados como normales fueron: 54 pacientes por ser polimalformados (48,2%), 7 por genitales ambiguos (6,3%) y 3 por ser mortinatos sin causa establecida (2,7%).

## DISCUSION

De acuerdo a la literatura, la frecuencia de recién nacidos (con alteraciones fenotípicas o no) portadores de cromosopatías oscila entre 0,6 a 1,8%<sup>(1)</sup>.

**Tabla 2. Anomalías cromosómicas detectadas en neonatos nacidos en el Hospital Clínico Universidad de Chile. Julio 1° de 2000 a 31 de diciembre de 2010.**

Anomalia cromosómica	Pacientes (n)
<b>Trisomía 21:</b>	<b>53</b>
47, XY, +21	29
47, XX, +21	21
46, XX, +21 der (14;21) (q10;p10)	2
46, XX, +21 der (21;21) (q10;p10)	1
<b>Trisomía 13</b>	<b>9</b>
<b>Trisomía 18</b>	<b>5</b>
<b>Trisomía 9</b>	<b>1</b>
<b>Doble trisomía:</b>	<b>1</b>
48, XXX, + 18	1
<b>Síndrome de Turner:</b>	<b>4</b>
45, X	2
45, X/46, X, + mar	1
46, X, i(X) (q10)	1
<b>Triploidía</b>	<b>1</b>
<b>Síndrome velocardiocéfalo</b>	<b>2</b>
<b>Cromosopatías estructurales:</b>	<b>3</b>
Del (13) (q22)	1
Add (12) (p13)	1
46, X, t (X;10) (p22.1;q22)	1
<b>TOTAL</b>	<b>79</b>

Nosotros reportamos aquí una frecuencia de 0,5%, lo cual concuerda con lo publicado a nivel internacional, aunque hubiéramos esperado que la cifra fuese más alta, dado que el HCUCH es un hospital de derivación para pacientes con alto riesgo obstétrico y perinatal, problemas de fertilidad y manejo de anomalías congénitas en el período neonatal. No obstante, resulta relevante destacar que frente a la prevalencia de la década anterior en nuestro servicio (0,3%)<sup>(5)</sup>, el número de cromosopatías pesquisadas casi se ha duplicado, lo cual puede corresponder a múltiples variables, entre ellas derivación más selectiva de casos, mayor índice de sospecha, mejoras en la tecnología coadyuvante en el diagnóstico obstétrico, el aumento de la edad materna en el grupo de consultantes y ser un centro de referencia obstétrico para fetos con malformaciones.

Por otra parte, nosotros encontramos que 5,5% de los niños malformados tenían cromosomopatías, mostrando también un leve ascenso frente a la muestra anterior donde se reportaba 4,3%, pero es esperable que esta cifra aumentase aún más si se realizara a todo RN con dos o más malformaciones y si se incluyeran además aberraciones cromosómicas que usualmente no presentan alteraciones fenotípicas en el periodo de recién nacido como, por ejemplo, las translocaciones balanceadas o bien aneuploidías de cromosomas sexuales. Considerando esto podríamos decir que nuestro trabajo presenta un sesgo de selección, pues dichas indicaciones de cariotipo no fueron consideradas al momento de su indicación en esta muestra, puesto que el ECLAMC registra sólo niños con malformaciones.

La mayoría de los recién nacidos afectados nacieron vivos (92,4%), sólo (7,6%) fueron mortinatos, pero la proporción de mortinatalidad es significativamente mayor en el grupo de los casos frente a los controles ( $p < 0,0001$ ), rasgo concordante con publicaciones internacionales que informan que las cromosomopatías se detectan en alrededor de 9% de los mortinatos sin causa aparente, razón por la cual el cariotipo debe formar parte del estudio de este tipo de pacientes<sup>(6)</sup>.

Un hallazgo que persiste en la década estudiada es la mayor prevalencia de bajo peso al nacimiento ( $p = 0,0015$ ) en niños con anomalías cromosómicas<sup>(5)</sup>, lo cual pudiera relacionarse además de la complejidad de las anomalías asociadas con la elevada tasa de letalidad encontrada en este estudio (31,6%). A este respecto, Boghossian *et al*, 2010<sup>(7)</sup>, reportan que los neonatos con muy bajo peso al nacer y que además son portadores de cromosomopatías, tienen altas tasas de mortalidad: 38% para pacientes con trisomía 21 y 71% para todas las otras cromosomopatías. Datos que concuerdan con nuestros hallazgos, más aún si se considera que nuestra muestra está compuesta en su mayoría (67,1%) por casos de T21.

Otra causa de bajo peso al nacer a considerar es la prematuridad. Si bien en nuestro estudio 27,85% de los pacientes con cromosomopatías eran prematuros, este rasgo no fue estadísticamente significativo frente al grupo control ( $P: 0,056$ ). Este dato es discordante al reportado por Purish *et al*, 2008<sup>(9)</sup>, quienes en su trabajo muestran que el riesgo de prematuridad aumenta significativamente conforme a la gravedad de las anomalías congénitas y la edad gestacional del paciente, siendo así como en menores de 35 semanas el *adjusted odds ratio* [adjOR] es 3.2 [IC 95%: 2.9 to 3.6] y en menores de 28 semanas, el adjOR asciende hasta 4.8 (95% CI, 4.0 to 5.7). Las diferencias en este punto podrían asociarse al hecho de que nuestro Hospital es un centro de referencia para embarazos de alto riesgo y por ende, la tasa de prematuridad (12%) es mayor frente al promedio nacional de 7,2% para el año 2009<sup>(10)</sup>.

Comparando el tipo de cromosomopatía en RN en el HCUCH de la primera década de este siglo con los últimos 10 años del siglo XX<sup>(5)</sup>, encontramos que continúan siendo las trisomías autosómicas las anomalías más prevalentes (86%). La T21 sigue siendo la más frecuente (67,1%), en tanto que se pesquiza un ascenso en la detección de trisomía 13 (11,4% actual vs 4% previo) y un descenso en la trisomía 18 (13,13% previo vs 7,6% actual). Destaca además la presencia de un caso de doble aneuploidía dentro de los cariotipos alterados y el diagnóstico de síndrome por microdelección en el 2,5% de casos. Este último tal vez asociado en esta serie a la introducción del test diagnóstico en nuestro Hospital y un mayor índice de sospecha del cuadro clínico por parte de los médicos. En otros hospitales chilenos participantes en el ECLAMC se presentan frecuencias algo más bajas. Según información entregada por el ECLAMC en comunicación personal, la tasa de prevalencia al nacimiento de cromosomopatías en Chile para el período 2000-2010 donde hubo 342.272 nacimientos registrados, es de

30.1x10.000, IC 95% (28.3-32.0). T21 (N=845, tasa x 10.000= 24.7, IC 95% (23.0-26.4). Trisomía 13 (N=43, tasa x 10.000= 1.3, IC 95% (0.90-1.70). Trisomía 18 (N= 106, tasa x 10.000= 3.1, IC 95% (2.5-3.8).

Respecto a las aneuploidías existen, tanto a nivel nacional como internacional, muchos reportes sobre factores de riesgo para T21. En el HCUCH la tendencia de la frecuencia a aparición de casos de T21 ha sido al aumento desde 10,3 por 10.000 nacimientos en 1972 a 24,7 por 10.000 nacimientos en los años 1998-2005<sup>(2)</sup>. Los datos del presente informe constatan que la prevalencia de T21 en el transcurso de la primera década de este siglo en el HCUCH es de 35,6 por 10.000 nacimientos, manteniendo la misma tendencia para T21 en la Institución. Este aumento en los casos con SD se ha relacionado con edad materna avanzada, rasgo que se mantiene significativo en nuestra población ( $p < 0,0001$ )<sup>(2,11)</sup>.

Destaca en este informe la alta tasa de diagnóstico prenatal encontrada de un 15,2%, lo cual contribuye a mejoras en el cuidado perinatal de los pacientes afectados con anomalías congénitas y sus familias.

En conclusión, la detección de cromosomopatías en la Unidad de Cuidados Especiales Neonatales del Hospital Clínico Universidad de Chile ha aumentado en la última década, siendo las aneuploidías autosómicas las más frecuentes (T21, trisomía 13 y trisomía 18). Este hallazgo puede ser secundario a múltiples factores dentro de los cuales destacan la introducción de nuevas técnicas de citogenética molecular en el laboratorio, aumento de la edad materna, ser un centro de referencia para embarazos de alto riesgo y a un mayor índice de sospecha diagnóstica por el médico tratante. Son hallazgos significativos en esta muestra, la presencia de mayor edad materna, menor peso al nacer y más antecedentes de familiares con malformaciones en los pacientes con cromosomopatías frente a sus controles.

## REFERENCIAS

1. Centeno F, Beltrán A, Ruíz C, Centeno T, Macías J, Martín M. Chromosome aberrations in malformed newborns. *An Esp Pediatr* 2001;54:582-7.
2. Nazer J, Ramírez C, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 2011;82:105-12.
3. ECLAMC: Manual Operacional. ED Fundación Fiocruz. 2001. Rio de Janeiro. Brasil.
4. Romana SP, Gerard B. Indications of chromosome and DNA analysis for the diagnosis of genetic diseases. *Rev Prat* 1997;47:1241-52.
5. Nazer J, Antolini M, Juárez ME, Cifuentes L, Hübner ME, Pardo A *et al.* Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Periodo 1990-2001. *Rev Méd Chile* 2003;131:651-8.
6. Stillbirth collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths. *JAMA* 2011;306:2459-68.
7. Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, Stoll BJ, Murray JC, Laptook AR *et al.* Survival and morbidity outcomes for very low birth weight infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2010;6:1132-40.
8. Goldman SE, Urbano RC, Hodapp RM. Determining the amount, timing and causes of mortality among infants with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2011;1:85-94.
9. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:287.e1-287.e8.
10. Departamento de Estadística e Informática en Salud. [www.deis.cl](http://www.deis.cl). Consultado 30 de julio de 2013.
11. Nazer J, Cifuentes L. Cambios en la distribución etaria de las madres en Chile y en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y su influencia en la morbimortalidad neonatal. *Rev Obstet Ginecol* 2012;77:183-9.

### CORRESPONDENCIA

Dra. Rosa Andrea Pardo Vargas  
Unidad de Neonatología  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Hospital Clínico Universidad de Chile  
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago  
Teléfono: 2978 8514  
E-mail: [rpardo@hcuch.cl](mailto:rpardo@hcuch.cl)

