

## Trabajos Originales

# Resultado de estudio prenatal invasivo para el diagnóstico de aneuploidía en el Hospital Sótero del Río

Paula Vargas I.<sup>1,2</sup>, Sebastián Sepúlveda M.<sup>3</sup>, Juan Pedro Kusanovic<sup>1,2</sup>, Zasha Parra<sup>1,4</sup>, Cecilia Mellado<sup>1,4</sup>, Rosa Pardo<sup>1,4</sup>, Karla Silva<sup>1</sup>, Francisco Díaz<sup>1</sup>, Fernando Ferrer<sup>1,2</sup>, Víctor Córdova<sup>1</sup>, Rafael Valdés<sup>1</sup>, Carolina Martinovic<sup>1</sup>, Carolina Salas<sup>1,5</sup>, Patricio Cortes.<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación e Innovación en Medicina Materno-Fetal (CIMAF). Servicio de Obstetricia y Ginecología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. <sup>2</sup>División de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>3</sup>Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>4</sup>Laboratorio de Citogenética, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río. <sup>5</sup>Unidad de Neonatología, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río.

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las aneuploidías y malformaciones congénitas son causa importante de morbi-mortalidad perinatal e infantil en Chile. **Objetivo:** Evaluar la realidad local del diagnóstico genético antenatal para mejorar el resultado perinatal. **Métodos:** Estudio retrospectivo y descriptivo. Se realizó amniocentesis a embarazadas con indicación de estudio genético prenatal por sospecha ecográfica de alteraciones cromosómicas, entre octubre de 2010 y marzo de 2015, en el Hospital Sótero del Río. **Resultados:** Los hallazgos ecográficos más frecuentes fueron: cardiopatías congénitas, malformaciones del sistema nervioso central y restricción de crecimiento fetal precoz. 164 pacientes aceptaron el estudio invasivo antenatal, obteniéndose resultados de 154. El promedio de edad materna y edad gestacional del examen fueron 30 años y 27+3 semanas, respectivamente. En embarazos con trisomía 21 y 13, el 71% de las pacientes tenía sobre 35 años. Un 31% de las muestras presentaron cariotipo anormal, siendo la más frecuente la trisomía 21 (14%), trisomía 18 (9%), monosomía X (4,5%) y trisomía 13 (2,6%). **Conclusión:** El diagnóstico genético prenatal permite un adecuado manejo perinatal, coordinación apropiada entre las unidades de Obstetricia y Neonatología, y la preparación de las pacientes y sus familias para un pronóstico perinatal adverso.

**PALABRAS CLAVES:** *Diagnóstico genético prenatal, aneuploidía, amniocentesis genética, trisomías*

## SUMMARY

**Background:** Malformations and aneuploidy are a major cause of perinatal morbidity and mortality in Chile. Invasive techniques are offered to determine the fetal karyotype, when there is an abnormal finding in the ultrasound. **Aims:** To assess the local situation of prenatal genetic diagnosis to improve the management of this population. **Methods:** This is a retrospective and descriptive study of patients from October 2010 to March 2015, who had an amniocentesis for genetic testing due suspected fetal malformations or aneuploidy. **Results:** The sonographic findings most frequently found were: congenital heart disease, malformations of the central nervous system and early growth restrictions. 164 patients agree to perform invasive prenatal genetic, obtaining 154 results. The average maternal age was 30 years and the mean gestational age at amniocentesis was 27+3 weeks. In trisomy 21 pregnancies, 71% of patients were higher than 35 years. 31% of the samples had abnormal karyotype: trisomy 21 (14%), trisomy 18 (9%), Turner's syndrome (4.5%) and trisomy 13 (3%). **Conclusions:** Prenatal genetic diagnosis allows appropriate perinatal management and contributes to prepare the patient and their families for an adverse perinatal outcome.

**KEY WORDS:** *Prenatal genetic diagnosis, aneuploidy, genetic amniocentesis, trisomies*

## INTRODUCCIÓN

Las aneuploidías y malformaciones congénitas constituyen una de las causas relevantes de mortalidad y morbilidad perinatal e infantil en Chile. Entre el 2 al 3% de los embarazos presentarán al menos una malformación congénita, y según los datos del MINSAL del año 2010 éstas explican el 40% de la mortalidad perinatal en Chile (1,2).

El screening de anomalías cromosómicas en el embarazo es posible realizarlo en forma secuencial en el primer y segundo trimestre, siendo posible estimar el riesgo ajustado de aneuploidía en forma individual a cada paciente (3,4).

Los embarazos con alta sospecha diagnóstica de una cromosopatía pueden complementar su estudio y diagnóstico prenatal con métodos invasivos, en la actualidad, la técnica más utilizada es la amniocentesis, la cual presenta un rendimiento sobre el 99% (5,6). Esta técnica tienen un riesgo de morbimortalidad bajo; esta descrito hasta un 1-2% de complicaciones como rotura de membranas y hasta un 0,2-0,3% (1 cada 300-500) de aborto secundario al procedimiento (7,8,9).

El Centro de Investigación e Innovación en Medicina Materno-Fetal (CIMAF) del Centro Asistencial Sótero del Río (CASR) se ha desarrollado como un importante punto de referencia para el diagnóstico prenatal de aneuploidías de la zona sur-oriente de Santiago.

El objetivo del presente estudio es evaluar la realidad local del diagnóstico prenatal de aneuploidías durante los últimos 5 años para mejorar nuestro manejo perinatal.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo, realizado en las pacientes que acudieron para estudio genético prenatal al CIMAF del Hospital Sótero del Río, entre octubre de 2010 y marzo de 2015. La población incluyó embarazadas provenientes de las comunas de Puente Alto y La Florida, y aquellas derivadas de algún otro centro del país (Talca, Iquique) (derivación AUGE de cardiopatías congénitas) a las cuales se les indicó el estudio genético prenatal invasivo debido a hallazgos de malformaciones fetales y/o marcadores ecográficos de aneuploidías.

Las muestras fueron tomadas durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Se realizó amniocentesis con técnica estéril, con visión de la aguja de 21 gauge bajo ultrasonido continuo, obteniendo 15-20 ml de líquido amniótico. Previo al procedimiento todas las pacientes leyeron y firmaron un consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del CASR. Las muestras fueron procesadas en nuestro laboratorio de citogenética.

Se revisaron las fichas clínicas de las pacientes para la descripción de hallazgos ecográficos y evaluación de resultado perinatal.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se evaluaron 164 pacientes (162 amniocentesis y 2 cordocentesis), con una tasa de éxito de obtención de la muestra en un 100% de los casos. No se registraron pérdidas de embarazo, rotura prematura de membranas ni complicaciones secundarias al procedimiento. El promedio de edad de las embarazadas fue de 30 años (rango: 16-47 años), y las principales alteraciones ecográficas por las que se indicó el estudio genético prenatal fueron: cardiopatías congénitas, malformaciones del sistema nervioso central y restricciones de crecimiento fetal precoz. La edad gestacional promedio al momento del procedimiento fue de 27+3 semanas (rango: 18-36+4 semanas).

De las 164 muestras fue posible obtener un cariograma en el 94% de ellas, no obteniéndose crecimiento celular en 10 casos (6%). Del total de muestras, un 31% (48/154) presentaban cariotipo anormal. Las alteraciones más frecuentes fueron la trisomía 21 (14%, 21/154), la trisomía 18 (9%, 14/154), la monosomía X (4,5%, 7/154) y la trisomía 13 (3%, 4/154). También se informó un caso de triploidía (69, XXX) que se manifestó con cráneo-sinostosis, y un caso de 46XY der(9)t(7;9)(q32;p24) que presentaba hipoplasia de ventrículo izquierdo. Se realizó el análisis de subgrupo de los cultivos que arrojaron resultado anormal (detalles descritos en Tabla I).

La edad materna promedio de los embarazos con alguna alteración cromosómica fue de 32,3 años. El 71% (15/21) de las embarazadas con diagnóstico de síndrome de Down presentaron edad mayor o igual a 35 años (rango: 20 - 47 años). Del total de aneuploidías diagnosticadas se logró conocer el desenlace perinatal de 30 embarazos, de los cuales se obtuvieron 19 nacidos vivos (63%) y 11 óbitos (36,3%). No se posee la información perinatal de 16 embarazos, debido a que fueron pacientes derivadas desde otros centros y que no tuvieron su parto en nuestro hospital.

Se realizó un sub-análisis del resultado perinatal dado que son consideradas como "letales", de los casos que presentaron trisomía 18 y 13, obteniéndose 14 y 4 casos, respectivamente. La edad materna promedio fue de 32 años (rango: 16-42 años) y la edad gestacional promedio al momento de la amniocentesis fue 28 semanas (rango: 18-33<sup>+6</sup> semanas). Las malformaciones fetales más frecuentemente encontradas en este subgrupo fueron cardiopatías congénitas (hipoplasia de ventrículo izquierdo, trasposición de

**Tabla I**  
**RESULTADO DE ANÁLISIS DE SUBGRUPO DE PACIENTES CON CARIOGRAMA ALTERADO Y DESENLACE PERINATAL**

Aneuploidía	n	Edad materna (años)	EG AMCT (semanas)	EG Parto (semanas)	Desenlace perinatal
Trisomía 21	21	35,6 (20 - 47)	29 + 1 (19+0 - 34+2)	36+3 (32+0 - 38+4)	10 RN vivos*, 1 mortineonato y 1 óbito. 9 sin información.
Trisomía 18	14	30,6 (18 - 42)	28+0 (21+0 - 33+6)	34+6 (29+5 - 41+1)	4 nacidos vivos, 3 óbitos. Sobrevida: 24 h, 30 d, 34 d y 6 meses. 7 sin información.
Trisomía 13	4	36,3 (30 - 42)	25+6 (18+0 - 32+5)	37+6 (36+6 - 40+5)	2 nacidos vivos, 2 óbitos. Sobrevida: 2 y 48 h
S. de Turner	7	23,4 (18 - 38)	24+6 (21+0 - 36+0)	27+0 (20+7 - 36+0)	2 RN vivos*, 5 óbitos.
Total	46	32,3 (18 - 47)	27+1 (18+0 - 36+0)	33 + 3 (20+7 - 41+1)	19 nacidos vivos, 11 óbitos. 16 sin información.

La edad materna, edad gestacional de amniocentesis y parto se expresan como promedio y rango. EG: edad gestacional; RN: recién nacido; AMCT: amniocentesis. \*Recién nacidos vivos al alta materna (2-3 días).

grandes vasos, comunicación interventricular), del sistema nervioso central (holoprosencefalia alobar, Dandy-Walker) y defectos de pared abdominal (onfalocele). El resultado perinatal estuvo disponible en 12 pacientes. De ellos, el 50% (6/12) nació vivo, con un rango de supervivencia entre 2 horas y 6 meses. Tres recién nacidos fallecieron en las primeras 48 horas, dos a los 30 y 34 días y un caso sobrevivió hasta los 6 meses.

## DISCUSIÓN

A través de lo observado en nuestro estudio, podemos concluir que es posible realizar un diagnóstico genético prenatal de aneuploidías en un hospital del servicio público de nuestro país, de manera segura y confiable.

La ecografía es el método más utilizado para el screening y estudio de malformaciones y/o aneuploidías, dada su amplia distribución y fácil acceso. En nuestro estudio los hallazgos ecográficos más frecuentes por los que se solicitó estudio genético invasivo fueron las cardiopatías congénitas y las malformaciones del sistema nervioso central.

El estudio genético de las muestras arrojó un 31% de cariógramas alterados, resultado que es mayor del 4,7% al 15% descrito en otros trabajos de diagnóstico genético prenatal invasivo (9,10,11). Sin embargo, al compararlo con el estudio de Parra y cols (8), en el cual las indicaciones de estudio genético fueron similares a las de nuestro trabajo, malformaciones congénitas y/o mayor riesgo de aneuploidía, se describe un porcentaje del 43,2%. Esta situación se explica por la población de alto riesgo de aneuploidías que es derivada por cardiopatías congénitas a nuestro centro. La proporción de las anomalías cromosómicas fue la esperada, siendo la trisomía 21 y 18 las más frecuentes (12).

Logramos observar que si bien el promedio de edad materna de los embarazos con alguna aneuploidía no es categóricamente elevado, en alteraciones tales como síndrome de Down o síndrome de Patau, el 71% de las embarazadas presentaron una edad materna mayor a 35 años, asociación que es ampliamente conocida.

En nuestro país, ha presentado un aumento de la natalidad en los grupos etarios entre 35-44 años

al comparar los años entre 1990 y 2004 (13). En relación a lo anterior, tanto los embarazos sobre 35 como los bajo 15 años, junto a otros factores de riesgo tales como enfermedades maternas crónicas, consumo de drogas, medicamentos y exposición a tóxicos, aumentan el riesgo de presentar anomalías cromosómicas y malformaciones fetales (14,15). Este riesgo se hace evidente al observar que 1 de cada 6 embarazos en una mujer de 49 años presentará alguna anomalía cromosómica (1,16). Nuestro estudio coincide con lo descrito en la literatura que la aneuploidía más prevalente es la trisomía 21 o síndrome de Down, presente en 2,2 de cada 1000 nacidos vivos en nuestro país (2,17).

Al evaluar la sobrevida del subgrupo de pacientes con trisomía 13 y 18, un 50% nació vivo, con 3 casos que sobrevivieron entre 30 días y hasta 6 meses. Actualmente, el manejo de estos niños es paliativo, siendo el objetivo, si los padres así lo desean, permanecer con sus hijos todo el tiempo que tengan de vida, haciendo de esto una experiencia única y constructiva. Si bien la tasa de sobrevida es baja, se sugiere no considerar a estos niños como "incompatibles con la vida", e informar a los padres sobre la potencial sobrevida de sus hijos. El beneficio del diagnóstico prenatal de estas patologías es la información y el acompañamiento de estas familias por un equipo multidisciplinario (obstetras, psicólogos, neonatólogos, genetista).

El diagnóstico genético prenatal permite un manejo perinatal y coordinación adecuada entre las unidades de Obstetricia y Neonatología, para definir las acciones a realizar durante el embarazo y en el momento del parto según el diagnóstico genético antenatal, malformaciones asociadas y edad gestacional al parto (ej: uso de tocolisis y corticoides, elección de la vía del parto, necesidad de monitorización fetal intraparto, reanimación neonatal, etc.), contribuye a la preparación de las pacientes y sus familias para un mejor enfrentamiento al momento del parto.

A partir del diagnóstico es posible planificar la vía de parto, los requerimientos perinatales y, en el caso de los recién nacidos con malformaciones consideradas letales o baja expectativa de vida, permite a los padres mejorar y fortalecer el proceso de duelo.

## CONCLUSIÓN

El diagnóstico genético prenatal permite un adecuado manejo perinatal, coordinación apropiada entre las unidades de Obstetricia y Neonatología, y la preparación de las pacientes y sus familias para un pronóstico perinatal adverso.

**Agradecimientos:** Al Laboratorio de citogenética del Hospital Sótero del Río.

## REFERENCIAS

1. Nazer J, Águila A, Cifuentes L. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. *Rev Méd Chile* 2006;134:1549-57.
2. Nazer J, Cifuentes L. Malformaciones congénitas en Chile y Latino América: Una visión epidemiológica del ECLAMC del periodo 1995-2008. *Rev Med Chile* 2011;139:72-8.
3. Nicolaidis KH. First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Semin Perinatol* 2005;29(4):190-4.
4. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nuberg DA, Comstock CH, Bukowski R, *et al*; For the First-and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N England J Med* 2005;353:2001-11.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2007b). Practice bulletin No. 88: invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007;110:1459-67.
6. Wilson KL, Czerwinski JL, Hoskovec JM. NSGC Practice Guideline: Prenatal Screening and diagnostic Testing Options for Chromosome Aneuploidy. *J Genet Counsel* 2013;22:4-15.
7. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, *et al*. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:594-8.
8. Parra M, Quiroz L, Pérez S, Rau C, Terra R, Pedraza D, Muñoz H, Valdés E. Prevalencia de procedimientos invasivos en una población chilena usuaria de métodos de cribado y diagnóstico prenatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2007;72:390-6.
9. Schnapp C, Dezerega V, Alcalde JL, Sepúlveda W, De la Jara C, Guiloff E, Bravo M. CVS: Cínica Las Condes experience with 1.000 cases. XVII FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics.
10. Méndez Rosado LA, Quiñones Maza O. II. Diagnóstico Prenatal Citogenético mediante cultivo de amniocitos. *Rev Cubana Genet Comunit* 2009;3:7-15.
11. Guía Perinatal 2015. Subsecretaría de Salud Pública. División Prevención y Control de Enfermedades. Programa Nacional Salud de la Mujer. MINSAL.
12. Nagel HT, Knecht AC, Kloosterman MD, Wildschut HI, Leschot NJ, Vandenbussche FP. Invasive prenatal diagnosis in the Netherlands, 1991-2000: number of procedures, indications and abnormal results detected. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1538-43.
13. Donoso E, Carvajal J, Dominguez MA. Fecundity reduction and aging in fertile women population in the period 1990-2004 in Chile. *Rev Méd Chile* 2009;137:766-73.

14. Donoso E, Becker J, Villarroel L. Evolución de la natalidad y del riesgo reproductivo en mujeres de 40 o más años en la década de los 90. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002;67:139-42.
  15. Donoso E. ¿Está aumentando la mortalidad perinatal en Chile? *Rev Chil Obstet Ginec* 2011;76:377-9.
  16. Snijders RJ, Sebire NJ, Nikolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 1995;10:356-67.
  17. Nazer J, Cifuentes L, Águila A, Ureta P, Bello MP, Correa F, *et al.* Edad materna y malformaciones congénitas. Un registro de 35 años 1970-2005. *Rev Méd Chile* 2007;135:1463-9.
-