

Artículos de Investigación

Diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas: resultado de la experiencia CIMAF - Hospital Dr. Sótero Del Río.

Prenatal Diagnosis of Congenital Malformations and Chromosomal Abnormalities: Single Center Experience - Hospital Dr. Sótero Del Río, Chile.

Paula Vargas^{1,2}, Tania Mergudich³, Carolina Martinovic¹, Víctor Córdova¹, Rafael Valdés¹, Daniela Luna¹, Juan Francisco Prieto¹, Pablo Silva^{1,2}, Karla Silva¹, Guillermo Lay- Son⁴, Juan Pedro Kusanovic^{1,2}.

¹ CIMAF- Centro de Investigación e Innovación Materno Fetal, Hospital Dr. Sotero del Rio, Santiago, Chile.

² División de Obstetricia y Ginecología, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

³ Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

⁴ Médico Genetista, Laboratorio de Genética. Hospital Dr. Sotero del Rio.

Correspondencia: Dra. Paula Vargas Innocenti, pvargasi@gmail.com.

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico prenatal de anomalías congénitas tiene como objetivo ofrecer consejería apropiada, identificar aquellas patologías que se benefician de terapia fetal y coordinar la derivación de estas pacientes a centros terciarios para un óptimo manejo perinatal. Para el diagnóstico y manejo de las anomalías congénitas en el Hospital Dr. Sótero Del Río contamos con un equipo multidisciplinario. El objetivo de este estudio es describir nuestra experiencia como centro de referencia en Santiago de Chile en relación al diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, estudio genético prenatal y resultados perinatales.

Métodos: Estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyó a las pacientes registradas en las bases de datos ecográficas entre 2010 y 2019 del Hospital Dr. Sotero del Rio. Se revisaron fichas clínicas para evaluación y seguimiento postnatal.

Resultados: Se evaluaron 404 pacientes con sospecha de malformaciones congénitas o marcadores de aneuploidías. La edad gestacional media de la evaluación fue 29 semanas (14-38 semanas). La mediana de la edad gestacional al parto fue 37.6 semanas (20-41 semanas). Se obtuvo un 78% de recién nacidos vivos, 12% óbitos fetales y 10% mortineonatos. Las malformaciones más frecuentes fueron cardiovasculares, sistema nervioso central, hidrops, extremidades, abdomen y genitourinario. Se realizó el estudio genético en 232 pacientes; 61% resultado normal, 12.5% trisomía 21, 8% trisomía 18, 4% trisomía 13, 4% XO, 4% otras. Se analizaron las pacientes que se acogieron a la ley de interrupción voluntaria del embarazo.

Conclusión: Destacamos la importancia de derivación a centros de referencia de pacientes con sospecha de malformaciones congénitas para un adecuado diagnóstico prenatal, ofrecer un manejo con equipo multidisciplinario y así mejorar los resultados neonatales.

Palabras claves: malformaciones congénitas, diagnóstico prenatal, equipo multidisciplinario.

ABSTRACT

Introduction: The objectives of prenatal diagnosis of fetal malformations are to offer the patient and her family the proper counseling, identify those conditions that benefits of prenatal therapy and to coordinate the referral to tertiary centers to improve neonatal survival. Our hospital counts with a multidisciplinary team who evaluate the patients together. The objective of this study is to describe our experience as a referral center in prenatal diagnosis, management and neonatal outcomes in Santiago de Chile.

Methods: Retrospective and descriptive study. Patients registered in our prenatal diagnosis database between September 2010 and July 2019 were included. Clinical files were reviewed for neonatal outcomes.

Outcomes: 404 patients with congenital malformations or aneuploidy markers were evaluated. The average gestational age of the evaluation was 29 weeks. Median gestational age to delivery was 37 weeks plus 6 days. 78% of livebirth, 12% fetal demise and 10% of neonatal death were obtained. The most frequent fetal malformations were cardiovascular, central nervous system, fetal hydrops, extremities, abdominal wall defects and urinary system. Fetal karyotype was performed in 232 patients; 61% normal karyotype, 12.5% trisomy 21, 8% trisomy 18, 4% trisomy 13, 4% monosomy X, 4% others. We also analyze the patients who agreed to termination of pregnancy according to Chilean legislation.

Conclusion: We highlight the importance of referral of patients with suspected fetal malformations to tertiary centers for an adequate evaluation by a multidisciplinary team of specialists, to improve the survival and neonatal outcome.

Keywords: congenital malformations, prenatal diagnosis, multidisciplinary team.

Cuadro de abreviaturas

Abreviatura	
CIMAF	Centro de Investigación e Innovación en Medicina Materno-Fetal
ECLAMC	Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas
FISH	Fluorescence in situ hybridization
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
SNC	Sistema nervioso central

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas corresponden a alteraciones de la forma o estructura de un órgano o parte de la anatomía, como resultado de un desarrollo intrínsecamente anormal, ya sea desde la concepción o desde muy temprano en la embriogénesis.¹ Éstas se clasifican como mayores o menores, siendo malformaciones mayores aquellas que tienen implicancias médicas y/o sociales, que frecuentemente requieren reparación quirúrgica o representan un riesgo vital. Las malformaciones menores aisladas son mucho más frecuentes, no presentan secuelas estéticas importantes y pueden representar parte de la variación normal de la población general.²

La prevalencia de malformaciones mayores descrita en la literatura internacional corresponde a un 2 a 4%, esto varía según la edad de la población evaluada y si el diagnóstico fue realizado pre o postnatal.^{3,4} Las malformaciones menores aisladas

son mucho más frecuentes y su prevalencia es aún más variable según distintos estudios, reportándose cifras entre 14 y 35,8%.^{2,4} Se ha observado que los fetos con tres o más malformaciones menores tienen un mayor riesgo de tener un síndrome genético o una malformación mayor.^{5,6}

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las anomalías congénitas son la cuarta causa de muerte neonatal y la séptima causa de mortalidad en menores de 5 años en el mundo.⁷

En la medida que la mortalidad infantil en Chile ha ido disminuyendo, las muertes infantiles atribuibles a malformaciones congénitas han ido aumentando. Según datos del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), la mortalidad infantil atribuible a malformaciones congénitas era de un 4,5% en 1973 y aumentó a un 23% en 1990, a un 34% el 2000 y a un 45,5% en el año 2011.¹⁰ En el 2016, la mortalidad infantil en Chile fue de 7,2 por mil nacidos vivos. Un tercio de estas muertes fueron por causa de

malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas (alrededor de 600 casos por año), constituyendo la segunda causa de mortalidad después de afecciones originadas en el periodo perinatal.¹¹

El diagnóstico prenatal de las anomalías congénitas tiene como objetivo ofrecer consejería apropiada, identificar aquellas patologías que se benefician de terapia fetal y coordinar la derivación de estas pacientes a centros terciarios para un óptimo manejo perinatal. Un segundo objetivo es dar consejería sobre interrupción voluntaria del embarazo acorde con la actual ley vigente en Chile desde fines de 2017. Para un mejor diagnóstico y manejo de las anomalías congénitas, se requiere de un equipo multidisciplinario que incluya gineco-obstetras especialistas en medicina materno fetal, neonatólogos, genetistas, psicólogos y según la patología cardiología infantil, cirugía y urología infantil.

El Hospital Dr. Sótero del Río es un hospital de alta complejidad dependiente del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente de Santiago. El Centro de Investigación e Innovación en Medicina Materno-Fetal (CIMAF) del Hospital Dr. Sótero Del Río es el principal centro de referencia para el diagnóstico prenatal de anomalías congénitas de esta población. Además, es centro de referencia de cardiopatías congénitas de las regiones primera, séptima y decima de nuestro país.

El objetivo de este estudio es describir la experiencia de nuestro centro en relación al diagnóstico prenatal de malformaciones congénitas, estudio genético prenatal y resultados perinatales.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio corresponde a un estudio retrospectivo y descriptivo. Se incluyó a las pacientes embarazadas evaluadas en el CIMAF del Hospital Sotero del Río con hallazgos ecográficos sugerentes de malformaciones congénitas o aneuploidías, entre diciembre del 2010 y marzo del 2019.

Criterios de inclusión: pacientes evaluadas en "Distocia Ecográfica" (reunión multidisciplinaria junto a distintos especialistas: materno fetales, neonatología, genética y psicología, además según la patología, cirugía, urología infantil, cardiología infantil y neurocirugía).

Para la obtención de los datos se revisó el registro computacional de ecografías (Software Viewpoint) y base de datos de genética (Laboratorio de CitoGenética) del hospital entre los años 2010 y 2019.

Se revisaron las fichas clínicas de las pacientes para la obtención de datos de parto, estudios invasivos o procedimientos realizados durante el embarazo y datos sobre los diagnósticos postnatales.

Las variables evaluadas entre otras fueron: edad materna, edad gestacional en la cual fue evaluada por nuestro equipo, necesidad de estudio invasivo, resultados de cariotipos y resultados perinatales. Analizamos la data de las pacientes que se acogieron a la ley de interrupción voluntaria del embarazo, desde enero 2018 hasta mayo 2020. Para el análisis estadístico, se usaron promedios y medianas, cálculos realizados en planilla Excel.

RESULTADOS

Durante el periodo descrito se evaluaron 404 pacientes con diagnóstico de malformaciones congénitas y/o marcadores ecográficos sugerentes de aneuploidía. La edad promedio de las embarazadas evaluadas fue de 30 años (14 - 48 años). La edad gestacional media en que fue realizada la evaluación en reunión multidisciplinaria fue a las 29 semanas (14 -38 semanas).

Las malformaciones se clasificaron según sistema comprometido y se calculó el porcentaje de pacientes con cada tipo de malformación del total de pacientes (figura 1). En orden de frecuencia, las malformaciones más comunes de las pacientes evaluadas fueron: cardiovasculares (Comunicación interventricular, canal auriculo ventricular, hipoplasia ventrículo izquierdo), en un 36,4%, extremidades (huesos largos cortos, pie bot) en un 24,7%, sistema nervioso central (SNC) (Ventriculomegalia, agenesia de cuerpo caloso, Dandy Walker) en un 23,5%, malformaciones de cabeza y cuello (Higroma quístico) en un 22,7%, gastrointestinales (atresia duodenal, atresia esofágica) y pared abdominal (gastrosquisis, onfalocele) en un 15,2% y sistema genitourinario (hidronefrosis, riñón multiquístico) en un 13,9%.

Se aceptó el estudio genético prenatal (cariotipo y en algunos casos hibridación fluorescente *in situ* (FISH) dependiendo de los hallazgos ecográficos y alteración genética a identificar) en 232 pacientes (amniocentesis, cordocentesis). La edad gestacional promedio al momento del estudio genético fue a las 28 semanas (rango 17-36 semanas). Un 61,2% de los cariotipos fueron normales. De los cariotipos alterados, los hallazgos más frecuentes fueron trisomía 21 en un 12,5%, Trisomía 18 en un 8,6%, Síndrome de Turner en un 4,3%, Trisomía 13 en un

3,9% y otros 4,3% (Síndrome Di George, triploidia o traslocaciones). No hubo crecimiento en un 5,2% de las muestras (12 pacientes) (tabla 1).

En relación a los resultados perinatales, se logró en 329 pacientes, la mediana de la edad gestacional al momento del parto fue 37.6 semanas (rango 20 - 41 semanas). La vía de parto fue vaginal en un 49% de los casos y cesárea en un 50%. La mediana del peso al nacer fue de 2885 g (rango 318 - 5430 gr). De los resultados de sobrevivencia: 78% de recién nacidos vivos, 12% de óbitos fetales y 10% mortineonatos (tabla 2).

Desde enero 2018 hasta marzo 2020, 13 pacientes presentaron malformaciones que podían acogerse a la segunda causal de la ley de interrupción voluntaria del embarazo, ley 21030 (detalle se presenta en la Tabla 3) De estas, 3 presentaban trisomía 13, 2 trisomía 18, 3 craneo/anencefalia, 2 displasia renal bilateral con oligoamnios precoz, 1 paciente anomalía de tallo corporal (body stalk). De estas pacientes 3 aceptaron acompañamiento y 9 optaron por interrupción del embarazo. La edad gestacional promedio de interrupción fue 20 semanas (13-33 semanas).

DISCUSIÓN

En Chile, según datos del Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), durante el período 2001-2010, hubo 10.925 recién nacidos portadores de una o más malformaciones congénitas (3,9%). De ellos, 10.602 fueron nacidos vivos (97%) y 323 mortinatos (2,9%). En comparación con los datos del ECLAMC, en la muestra de este estudio se observó una mayor tasa de óbito fetal y mortineonatos. Esto se podría explicar porque el ECLAMC consideró solo los recién nacidos vivos y mortineonatos, pero no incluyó el diagnóstico prenatal y óbitos fetales. Además, se puede explicar por la mayor cantidad de malformaciones de muy mal pronóstico, principalmente cardiopatías, que se reciben en el CIMAF al ser un centro de referencia nacional de cardiopatías congénitas.

Si bien en la literatura se reporta que las malformaciones más frecuentes según sistema corresponden a las malformaciones del sistema musculoesquelético y de los órganos urogenitales⁴, en la población estudiada fueron más frecuentes las malformaciones cardiovasculares y del SNC. Esto es dado por ser un centro de derivación de cardiopatías congénitas de una porción de la población chilena.

La ecografía obstétrica constituyó la base de la sospecha y diagnóstico de las anomalías congénitas. La evaluación por el equipo de distocia fue a las 29 semanas en promedio, cuando la mayoría de las malformaciones son diagnosticadas entre las 22 y 24 semanas, esto podría explicarse por la tardía derivación de la atención primaria a nuestra unidad. En nuestro centro, ante una alta sospecha de cromosomopatías, se ofrece la posibilidad de realizar estudio genético prenatal mediante amniocentesis o cordocentesis. Llama la atención que solo la mitad de nuestras pacientes aceptaron este estudio invasivo, esto nos ha dado motivo ahondar más en el tema y tener un proyecto de estudio cualitativo con nuestro equipo de psicología al respecto.

En este estudio se puede apreciar la importancia de la derivación de las pacientes con hallazgos ecográficos sugerentes de malformaciones congénitas o aneuploidías a un centro de referencia en medicina materno fetal tal como el CIMAF. Esto permite la evaluación de cada paciente por un equipo multidisciplinario que incluya especialistas materno fetales, neonatólogos, genetistas, psicólogos y según la patología, cardiología infantil, cirujanos infantiles, urólogos infantiles o neurocirujanos. Esto permite discutir la necesidad de mayor estudio, disminuir el rango de error de diagnóstico, opciones de manejo y necesidad de seguimiento de la paciente así coordinar el momento, lugar y vía de parto para un óptimo manejo postnatal. Además, se explica a las pacientes sobre las posibilidades de evolución neonatal, consejo genético e implicancias genética para futuros embarazos. Las pacientes pueden visitar el servicio de neonatología previo al parto y reciben acompañamiento psicológico durante todo el proceso.

Este enfrentamiento permite además ofrecer acompañamiento a nuestras pacientes que deciden por interrupción voluntaria del embarazo. Es por esto que se debe hacer el esfuerzo del diagnóstico precoz de este tipo de malformaciones de muy mal pronóstico perinatal para disminuir las complicaciones de una interrupción en etapas más avanzadas del embarazo con la implementación de screening de primer trimestre con profesionales capacitados.

Una de las debilidades de este estudio, es el no tener la posibilidad de seguimiento de nuestros pacientes una vez dados de alta de neonatología. Es por esto que estamos trabajando en bases de datos conjuntas para un seguimiento prospectivo de las pacientes con diagnóstico prenatal y seguimiento con

los especialistas involucrados, cardiología infantil, cirugía infantil, neurocirugía, urología.

CONCLUSIONES

Las malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas corresponden a la segunda causa de mortalidad infantil en Chile. Es fundamental, ante la sospecha, que las pacientes sean derivadas de manera oportuna a un centro de referencia en medicina materno fetal para el diagnóstico prenatal y manejo por un equipo multidisciplinario que sea capaz de ofrecer consejería apropiada, evaluar la necesidad de mayor estudio, opciones de manejo y necesidad de seguimiento de la paciente para así coordinar el momento, lugar y vía de parto para un óptimo manejo postnatal.

Agradecimientos: Laboratorio de Citogenética, Hospital Dr. Sotero del Río.

REFERENCIAS

1. Donoso, B., Oyarzún, E. Anomalías congénitas. Medwave [publicación periódica en línea] 2012. Oct [citada 2020 Jan 27] 12(9): e5537. Hallado en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Practica/5537>
2. Marden, P.M., Smith, D.W., McDonald, M.J. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4,412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J. Pediatr* 1964; 64: 357-371.
3. Egbe, A.C. Birth defects in the newborn population: race and ethnicity. *Pediatr Neonatol* 2015; 56 (3):183-188.
4. Queisser-Luft, A., Stolz, G., Wiesel, A., Schaefer, K., Spranger, J. Malformations in newborn: results based on 30,940 infants and fetuses from the Mainz congenital birth defect monitoring system (1990-1998). *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(3):163-167.
5. Rojas, M., Walker, L. Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. *Int J Morphol* 2012; 30(4): 1256-1265.
6. Leppig, K.A., Werler, M.M., Cann, C.I., Cook, C.A., Holmes, L.B. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J. Pediatr* 1987; 110(4):531-537.
7. WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2017, 2017. World Health Organization. Hallado en: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/childcod_methods_2000_2017.pdf?ua=1. Acceso el 27 de enero 2020.
8. Lee, K. Infant mortality from congenital malformations in the United States, 1970-1997. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98(4): 620-627.
9. Cunningham, R.M., Walton, M.A., Carter, P.M. The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States. *N Engl J Med* 2018; 379(25): 2468-2475.
10. Nazer, H.J., Cifuentes, O.L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010. *Rev Med Chile* 2014; 142(9): 1150-1156.
11. Registro nacional de anomalías congénitas en Chile, 2018. Departamento de estadísticas e información en salud (DEIS). Ministerio de salud de Chile (MINSAL). Hallado en http://estadisticas.sosorno.cl/mortalidad_natalidad/documentos_natalidad/Presentación%20RENACH%2018.12.15.pdf. Acceso el 27 de enero 2020.
12. Guía Perinatal 2015. Ministerio de salud de Chile (MINSAL). Hallado en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/GUIA%20PERINATAL_2015_%20PARA%20PUBLICAR.pdf. Acceso el 27 de enero 2020.
13. Mayorga C., Rodríguez JG, Enriquez G. Cardiopatías congénitas: diagnóstico prenatal y seguimiento *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78(5).
14. Valderrama P, Hernandez I. Concordancia entre ecocardiografía prenatal y posnatal en pacientes con cardiopatías congénitas: hospital de niños Dr. Roberto del Río. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2010; 75(4): 234 – 239.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Resultado de estudio genético invasivo.

Cariograma/FISH	N pacientes (%)
Normal	142 (61.2)
Trisomía 21	29(12.5)
Trisomía 18	20 (8.6)
45 X0	10 (4.3)
Trisomía 13	9 (3.9)
Delección 22q.11.2	4 (1.7)
Otros (otros cromosomas, triploidias, traslocaciones)	6 (2.6)
No hubo crecimiento/contaminación	12 (5.2)

Otros: triploidia, trisomía 22, doble trisomía 18 y XXY, cromosomas sexuales.

Tabla 2. Resultados perinatales.

Edad Gestacional al parto (semanas)	37+6 semanas (20-41)
Peso nacimiento (gramos)	2885gr (318-5430)
Vía de parto vaginal	162 (49%)
Vía de parto cesárea	167 (50%)
Sobrevida	
Recién nacido vivo	257 (78%)
Óbito fetal	40(12%)
Mortineonato	32 (10%)

n total=329 pacientes, valores representan mediana (rango) y frecuencia (proporción).

Tabla 3. Resultado de las pacientes acogidas a Ley de interrupción voluntaria del embarazo.

Paciente	Edad Materna	Hallazgos ecográficos	Estudio genético	Edad Gestacional Interrupción (semanas) /Resultado Perinatal
1	31	Anencefalia	no	13+4
2	32	Dandy Walker, hipotelorismo, fisura labio palatina bilateral, CIV, polidactilia.	Trisomía 13	28+6
3	42	HVI, Doble salida VD, fisura labio palatina bilateral.	Trisomía 13	24+3
4	39	Anencefalia	no	13
5	30	Dandy Walker, Canal AV, TGA, fisura labio palatina bilateral.	Trisomía 13	23+2
6	33	Anencefalia	no	14+3
7	24	Displasia renal bilateral, oligoamnios, hipoplasia pulmonar	no	29+6
8	25	Hipoplasia VI, hernia diafragmática, hidrocefalia.	Normal	26+6
9	35	CIV, huesos cortos, micrognatia.	Trisomia 18	33
10	42	Sd Body Stalk	no	14
11	24	CIV, quiste cordón umbilical, manos en garra.	Trisomia 18	Óbito 36 sem
12	40	HVI, oligoamnios, hidrops fetal.	45 X0	Óbito 34+4 sem
13	30	Displasia renal bilateral, oligoamnios precoz, hidrocefalia, RCIU severo precoz.	Normal	Mortinato 35+5 sem.

CIV: Comunicación interventricular. HVI: hipoplasia ventrículo izquierdo. TGA: Trasposición de grandes arterias.

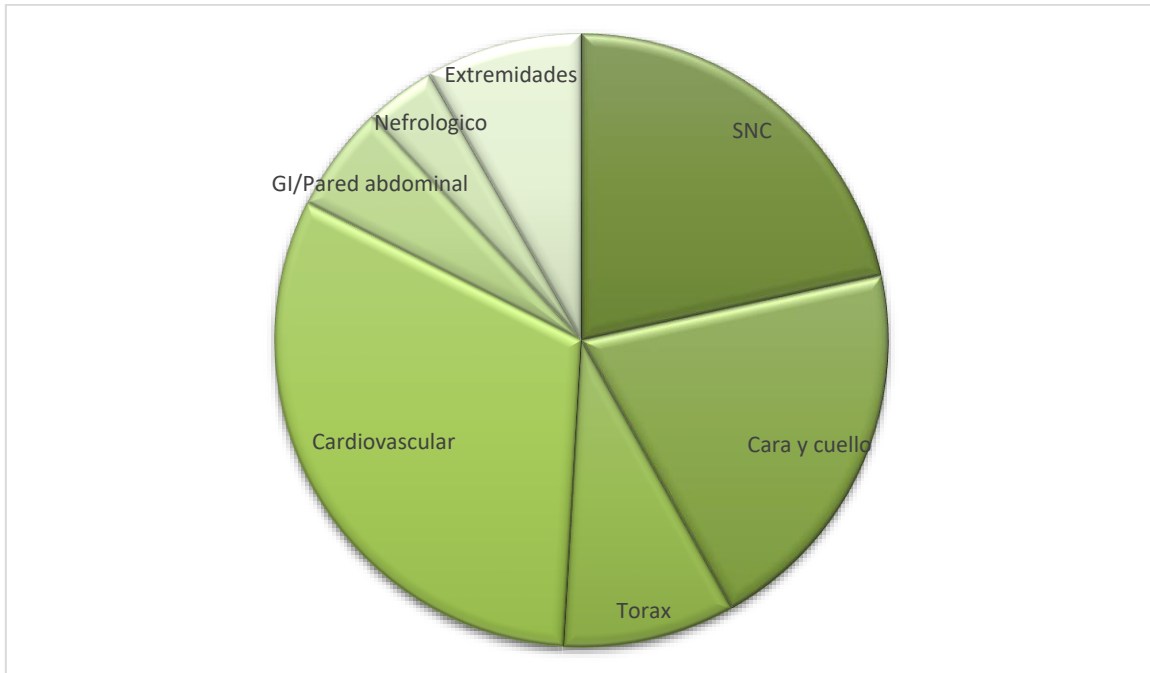


Figura 1. Distribución de malformaciones por sistema.