

Bajo peso al nacimiento como una indicación más para el estudio cromosómico

M.L. Martínez-Frías, E. Bermejo Sánchez, E. Rodríguez Pinilla, A. Villa

Resumen. *Introducción.* Aunque apenas existen estudios epidemiológicos que evalúen el peso al nacimiento de diferentes grupos de niños malformados con alteraciones cromosómicas, es ampliamente conocida la existencia de bajo peso al nacimiento en los niños que tienen trisomía 18 y, aunque con menor intensidad, en los que tienen trisomía 13 y otras alteraciones cromosómicas.

Material y métodos. En este trabajo presentamos el análisis del peso y la edad gestacional en una amplia muestra de 23.155 niños malformados y de otros tantos niños no malformados, separando los diferentes grupos de anomalías cromosómicas y comparando el peso en los diversos grupos clínicos de niños malformados.

Resultados. De todos los grupos estudiados, la mayoría de los que tienen anomalías cromosómicas presentan el menor peso medio al nacimiento en comparación con los otros grupos.

Conclusiones. Los resultados de nuestro estudio apoyan la conclusión de que la relación entre las alteraciones cromosómicas y el bajo peso al nacer es tan importante que creemos que la existencia de bajo peso al nacimiento en niños con rasgos dismórficos o malformativos, debería ser considerado como una indicación más para la realización de un estudio cromosómico.

An Esp Pediatr 1997;46:593-596.

Palabras clave: Bajo peso; Estudio cromosómico; Cariotipo.

is sufficiently important that such a low birth weight in children with minor or major anomalies should be considered as one more indication to perform chromosomal analysis.

Key words: Low birth weight. Chromosomal analysis. Karyotype.

Introducción

Es ampliamente conocida la estrecha relación entre el bajo peso al nacimiento en los niños que tienen trisomía 18 y, aunque con menor intensidad, en los que tienen trisomía 13, trisomía 21 y otras alteraciones cromosómicas⁽¹⁻⁵⁾. Sin embargo, apenas existen estudios epidemiológicos en los que se evalúe la relación del peso al nacimiento en diferentes grupos de niños malformados y con distintas anomalías cromosómicas.

Presentamos el análisis del peso y la edad gestacional en una amplia muestra de niños malformados y de niños no malformados, separando los niños con diferentes grupos de anomalías cromosómicas y comparando el peso en los diversos grupos clínicos de niños malformados y el de los controles sanos.

Material y métodos

Hemos utilizado los datos del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), que es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos^(6,7). El ECEMC está basado en un sistema de registro de niños recién nacidos, de base hospitalaria y recogida de la información en tipo caso-control. Esto significa que por cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores, se selecciona un control sano que es el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado que ocurre en el mismo hospital, siempre que no presente malformaciones. Todos los niños nacidos en 64 hospitales distribuidos por todas las Comunidades Autónomas, son examinados por pediatras que, interesados por el problema de los defectos congénitos, colaboran con el ECEMC recogiendo la información especificada en unos protocolos especiales y siguiendo una estricta metodología. Examinan los recién nacidos durante los tres primeros días de vida y seleccionan como casos aquéllos que presenten algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración de los recién nacidos. Para cada caso seleccionan su con-

LOW BIRTH WEIGHT AS AN INDICATION FOR CHROMOSOMAL ANALYSIS

Abstract. *Introduction:* Even though there are few epidemiological studies evaluating the birth weights of different groups of malformed babies with chromosomal abnormalities, it is widely known that infants with trisomy 18, and to a lesser degree those with trisomy 13 and other chromosomal alterations, have low birth weights.

Patients and methods: In this study we present the analysis of the birth weights and gestational ages of a large sample of babies (23,155 malformed and a similar number of nonmalformed babies), separating the different groups of chromosomal anomalies and comparing the weight in the clinical groups of malformed infants.

Results: Most of the groups with chromosomal abnormalities present lower birth weights in comparison to the other groups.

Conclusions: The results of our study support the conclusion that the relationship between chromosomal alterations and low birth weight

ECEMC y Dpto. de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid.

Correspondencia: M.L. Martínez-Frías. ECEMC. Facultad de Medicina, Universidad Complutense. 28040 Madrid.

Recibido: Febrero 1996

Aceptado: Enero 1997

Tabla I Número, media y desviación estándar del peso

| | Número | Media del peso | Desviación estándar |
|---------------------------------------|--------|----------------|---------------------|
| Trisomía 13 | 45 | 2.049,4 | 557,2 |
| Trisomía 18 | 98 | 1.794,1 | 482,1 |
| Trisomía 21 | 1.701 | 2.896,9 | 536,0 |
| Otras alter. numéricas ⁽¹⁾ | 43 | 2.307,7 | 744,2 |
| Alter. estructurales | 96 | 2.394,7 | 681,5 |
| Otros síndromes | 700 | 2.744,8 | 733,1 |
| Niños polimalformados | 2.978 | 2.892,6 | 731,1 |
| Niños con un defecto | 17.247 | 3.241,1 | 551,7 |
| Controles | 23.042 | 3.291,4 | 492,7 |

ANOVA sin incluir controles: $F = 313,77$; $p < 0,01$
ANOVA incluyendo controles: $F = 419,31$; $p < 0,01$
⁽¹⁾Corresponde al grupo «Otras alteraciones numéricas autosómicas (excluyendo las trisomías 13, 18 y 21) y gonosómicas».

trol, para el que se recogen los mismos datos que para los casos. Los mismos pediatras o bien los ginecólogos que también participan en el estudio, entrevistan a las madres de los casos y controles para obtener información sobre la historia obstétrica y familiar, exposiciones durante el embarazo, etc. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en el hospital y distribuidos por sexo^(7,8).

El estudio, que abarca el período comprendido entre abril de 1976 y marzo de 1995, corresponde a un total de 1.222.698 recién nacidos vivos consecutivos. Desde el año 1980 se incluyen también los recién nacidos muertos, habiendo controlado, hasta marzo de 1995, un total de 8.066 niños que nacieron muertos. Del total de nacimientos, 23.155 niños nacidos vivos y 459 nacidos muertos presentaron defectos congénitos identificables durante los tres primeros días de vida.

Para el presente estudio, utilizamos sólo los nacidos vivos con defectos congénitos y sus controles sanos. Los niños malformados se han separado en ocho grupos, cinco de los cuales corresponden a los que tenían alguna alteración cromosómica: niños con trisomía 13, con trisomía 18, con trisomía 21, con otras alteraciones numéricas autosómicas (excluyendo las trisomías 13, 18 y 21) y gonosómicas, y con alteraciones estructurales de los cromosomas. El resto de niños malformados se separaron en: aquéllos que tenían algún síndrome no cromosómico, el resto de niños polimalformados y, por último, el grupo de niños con un solo defecto congénito. En cada grupo utilizamos el total de niños con los datos referentes al peso y la edad gestacional especificados. Por ello pueden no coincidir los totales de las diferentes tablas.

Las comparaciones entre los grupos se efectuaron utilizando el test de la Chi-cuadrado 2x2 de homogeneidad, y el análisis de varianza (ANOVA) para la comparación de medias, considerando como estadísticamente significativos los valores de p inferiores al 5%.

Tabla II Número, media y desviación estándar de la edad gestacional (EG) en semanas

| | Número | EG semanas | Desviación estándar |
|------------------------|--------|------------|---------------------|
| Trisomía 13 | 45 | 36,64 | 3,11 |
| Trisomía 18 | 94 | 38,52 | 3,57 |
| Trisomía 21 | 1.588 | 38,13 | 2,27 |
| Otras alter. numéricas | 41 | 38,54 | 2,71 |
| Alter. estructurales | 91 | 38,70 | 2,58 |
| Otros síndromes | 653 | 38,21 | 3,01 |
| Niños polimalformados | 2.793 | 38,61 | 2,80 |
| Niños con un defecto | 16.279 | 39,31 | 2,11 |
| Controles | 21.850 | 39,39 | 1,87 |

ANOVA sin incluir controles: $F = 103,55$; $p < 0,01$
ANOVA incluyendo controles: $F = 137,01$; $p < 0,01$

Resultados

En la **tabla I** mostramos la media del peso en cada uno de los grupos establecidos, incluyendo los niños controles. Por el análisis de varianza (ANOVA) podemos apreciar que las diferencias de peso observadas entre los distintos grupos de niños malformados son estadísticamente significativas. Estas diferencias se mantienen significativas cuando comparamos también la media del peso de los controles. Como podemos observar, se produce una progresiva disminución del peso en los grupos de niños malformados, desde el mayor peso medio de los niños con un solo defecto, seguido de los casos con trisomía 21, niños polimalformados, otros síndromes no cromosómicos, alteraciones cromosómicas estructurales, otras alteraciones numéricas autosómicas (diferentes de las trisomías 13, 18 y 21) y gonosómicas, trisomía 13, y con el menor peso de todos, los niños con trisomía 18.

En la **tabla II** se analiza la media de edad gestacional. Aunque las variaciones son menores que las observadas para el peso, las diferencias son estadísticamente significativas, como se desprende de los valores del ANOVA. No obstante, el único grupo que presenta una media de edad gestacional prematura es el constituido por niños con trisomía 13, mientras que los casos con trisomía 18 que presentan el peso menor de todos los grupos (Tabla I) tienen una media de edad gestacional de 38,52 semanas. Es decir, que como promedio son niños de bajo peso para la edad gestacional.

En la **tabla III** mostramos los porcentajes de niños con bajo peso (menos de 2.500 g) independientemente de cual sea su edad gestacional. Las diferencias son estadísticamente muy significativas ($p = 0,000001$), tanto entre los grupos de niños malformados como cuando incluimos a los controles entre los grupos de comparación. Así, mientras que sólo un 4,7% de los niños sanos (controles) presentaron al nacer un peso inferior a 2.500 g, el porcentaje varía en los grupos de niños malformados desde un 7,5% para los niños con un solo defecto congénito, hasta el 90,8% de los niños con trisomía 18. En general, los porcentajes

Tabla III Porcentaje (%) de niños con peso menor de 2.500 g

| | (%) <i>Peso</i> < 2.500 g | <i>Peso</i> ≥ 2.500 g |
|------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Trisomía 13 | 31 (68,9) | 14 |
| Trisomía 18 | 89 (90,8) | 9 |
| Trisomía 21 | 306 (18,0) | 1.395 |
| Otras alter. numéricas | 17 (39,5) | 26 |
| Alter. estructurales | 46 (47,9) | 50 |
| Otros síndromes | 211 (30,1) | 489 |
| Niños polimalformados | 738 (24,8) | 2.240 |
| Niños con un defecto | 1.303 (7,5) | 15.944 |
| Controles | 1.064 (4,7) | 21.978 |

Sin incluir controles $X^2_7 = 1.926,75$; $p = 0,000001$
Incluyendo controles $X^2_8 = 3.488,77$; $p = 0,000001$

Tabla IV Porcentaje (%) de niños con menos de 38 semanas de gestación

| | (%) <i>EG</i> < 38 semanas | <i>EG</i> ≥ 38 semanas |
|------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Trisomía 13 | 27 (60) | 18 |
| Trisomía 18 | 34 (36,17) | 60 |
| Trisomía 21 | 508 (31,99) | 1.080 |
| Otras alter. numéricas | 5 (12,5) | 35 |
| Alter. estructurales | 26 (28,57) | 65 |
| Otros síndromes | 219 (33,54) | 434 |
| Niños polimalformados | 679 (24,31) | 2.114 |
| Niños con un defecto | 2.201 (13,5) | 14.078 |
| Controles | 2.499 (11,4) | 19.351 |

Sin incluir controles $X^2_7 = 712,69$; $p = 0,000001$
Incluyendo controles $X^2_8 = 1.115,80$; $p = 0,000001$

Tabla V Niños nacidos a término (con 38 semanas o más de gestación). Distribución de los niños con peso menor de 2.500 g y con 2.500 o más

| | (%) <i>Peso</i> < 2.500 g | (%) <i>Peso</i> 2.500 o más |
|------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Trisomía 13 | 11 (61,1%) | 7 (38,9%) |
| Trisomía 18 | 51 (86,4%) | 8 (13,6%) |
| Trisomía 21 | 99 (9,20%) | 977 (90,8%) |
| Otras alter. numéricas | 11 (32,4%) | 23 (67,7%) |
| Alter. estructurales | 24 (37,5%) | 40 (62,5%) |
| Otros síndromes | 73 (17,0%) | 356 (83,0%) |
| Niños polimalformados | 275 (13,2%) | 1.812 (86,8%) |
| Niños con un defecto | 441 (3,1%) | 13.571 (96,9%) |
| Controles | 394 (1,9%) | 19.879 (98,1%) |

Sin incluir controles $X^2_7 = 1.537,10$; $p = 0,000001$
Incluyendo controles $X^2_8 = 2.653,99$; $p = 0,000001$

Tabla VI Niños con 38 semanas de gestación. Distribución de los niños con peso menor de 2.500 g y con 2.500 g o más

| | (%) <i>Peso</i> < 2.500 g | (%) <i>Peso</i> 2.500 o más |
|------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Trisomía 13 | 20 (74,1%) | 7 (25,9%) |
| Trisomía 18 | 33 (100%) | 0 (-) |
| Trisomía 21 | 180 (35,4%) | 328 (64,6%) |
| Otras alter. numéricas | 4 (57,1%) | 3 (42,9%) |
| Alter. estructurales | 20 (83,3%) | 4 (16,7%) |
| Otros síndromes | 111 (53,6%) | 96 (46,4%) |
| Niños polimalformados | 384 (58,7%) | 270 (41,3%) |
| Niños con un defecto | 754 (34,8%) | 1.410 (65,2%) |
| Controles | 648 (25,1%) | 1.935 (74,9%) |

Sin incluir controles $X^2_7 = 215,81$; $p = 0,000001$
Incluyendo controles $X^2_8 = 411,82$; $p = 0,000001$

son mayores para los grupos con anomalías cromosómicas, aunque la trisomía 21 es el que tiene menos frecuencia de bajo peso de todos los grupos de niños malformados, excluyendo los que tienen un solo defecto congénito (aislados). La **tabla IV** que tiene la misma estructura, muestra la proporción de casos que nacieron pretérmino (con menos de 38 semanas) en cada uno de los grupos de niños. El 11,4% de los controles nacieron antes de la semana 38 de gestación. Entre los diferentes grupos de niños malformados, los que más se asemejan a los controles sanos son los niños con «otras alteraciones numéricas autosómicas (excluyendo las trisomías 13, 18 y 21) y gonosómicas», y el de niños con un solo defecto congénito, de los que un 12,5% y un 13,5%, respectivamente, nacieron antes de la semana 38 de gestación. El resto muestra porcentajes mucho mayores, siendo las diferencias estadísticamente muy significativas ($p = 0,000001$).

Para analizar el peso teniendo en cuenta la edad gestacional, en la **tabla V** mostramos la proporción de niños con peso inferior a 2.500 g entre aquellos que nacieron a término (con más de 37 semanas de gestación). Como podemos observar en la tabla, todos los grupos de niños malformados presentan mayor porcentaje de casos con peso menor de 2.500 g que los controles. Sin embargo, los mayores porcentajes de niños con peso menor de 2.500 g se observan en los grupos de alteraciones cromosómicas, aunque nuevamente el grupo de niños con síndrome de Down (trisomía 21) presenta porcentajes menores que la mayoría de los niños malformados, si exceptuamos los niños con un solo defecto congénito. Resulta llamativo que el 86,4% de los niños con trisomía 18, el 61,1% de los que tenían trisomía 13 y el 37,5% de los que presentaron alteraciones cromosómicas estructurales, sean niños con bajo peso para la edad gestacional. La **tabla VI** muestra lo mismo pero para los niños

que nacieron antes de las 38 semanas. De nuevo, los porcentajes de casos con peso menor de 2.500 g son mayores en los niños malformados que en los controles, y dentro de los malformados en los casos con trisomía 18, seguidos de las alteraciones estructurales y de la trisomía 13. En los tres grupos mencionados, más del 70% de los casos tienen peso inferior a 2.500 g. No obstante, en este caso el bajo peso puede ser reflejo de una menor edad gestacional en los distintos grupos de niños malformados que en los controles, aunque no se puede descartar que algunos casos fueran de bajo peso para la edad gestacional.

Discusión

En el crecimiento fetal interviene una gran cantidad de factores, muchos de los cuales pueden ser considerados «naturales», y son responsables de las variaciones normales del peso de los recién nacidos. Sin embargo, otros agentes diferentes de los que consideramos naturales pueden inducir variaciones anormales del desarrollo ponderal del feto y deben ser considerados factores «patológicos»^(9,10). Entre los agentes que creemos deben ser considerados causales del retraso del crecimiento del feto se encuentran las alteraciones cromosómicas. De hecho, se ha postulado la hipótesis de que las aneuploidías (alteraciones del número de los cromosomas), pueden tener un efecto sobre el ciclo celular en relación con su proliferación celular, y que este defecto puede estar relacionado con las alteraciones del desarrollo y crecimiento⁽¹¹⁾.

Los resultados de este trabajo muestran que, efectivamente, los niños que tienen anomalías cromosómicas muestran bajo peso para su edad gestacional, si bien es menos patente en los casos con trisomía 21 (síndrome de Down). En realidad, la proporción de casos con bajo peso entre los niños con diversos tipos de anomalías cromosómicas, en comparación con los niños que presentan un solo defecto congénito y con los controles, es mucho mayor tanto en niños nacidos a término como en los nacidos antes de las 38 semanas de gestación. Y aunque es un hecho generalizado para todas las anomalías cromosómicas, el defecto de crecimiento prenatal es mucho más acusado en los casos de trisomía 18, en los que el 86,4% de los nacidos a término tenían un peso menor de 2.500 g. Este resultado está en concordancia con el trabajo de Golbus (1978) en el que muestra que el retraso de crecimiento de los niños con trisomía 18 es evidente desde la primera mitad de la gestación.

En el grupo de alteraciones estructurales de los cromosomas, cuyas manifestaciones clínicas son muy variadas y no permiten el diagnóstico clínico de la anomalía cromosómica, el 37,5% de los niños nacidos a término tuvo un peso menor de 2.500 gramos.

Si tenemos en cuenta el cuadro clínico, podemos observar que, excluyendo el síndrome de Down (trisomía 21), para el resto de las anomalías cromosómicas no existe un patrón claro de defectos que permita su diagnóstico clínico. En general, los niños con trisomías 13, 18 y con alteraciones estructurales de los cromosomas, presentan cuadros clínicos polimalformativos muy variados, pero incluso pueden tener sólo un cuadro clínico dis-

mórfico sin graves defectos morfológicos externos. Sin embargo, según hemos podido mostrar en este trabajo, una característica muy frecuentemente asociada a estas alteraciones cromosómicas es el bajo peso al nacimiento. Por consiguiente, y aunque a todo niño que presente defectos congénitos al nacimiento habría que hacerle un cariotipo, cuando un recién nacido con rasgos dismórficos tenga bajo peso y/o retraso del crecimiento intrauterino, está también indicado un análisis citogenético. La importancia de identificar precozmente si existe o no una alteración cromosómica se debe a que ésta compromete el sentido del pronóstico del niño que, en general, va a ser malo y, subsecuentemente, el manejo clínico y el quirúrgico en ciertos casos. El análisis cromosómico precoz en los niños con rasgos dismórficos que presenten muy bajo peso, va a permitir también un mejor diagnóstico si el niño muere y, por consiguiente, una mejor y pronta información a los padres sobre riesgos para futuros embarazos.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los colaboradores del Grupo Periférico del ECEMC que recogieron los datos. Este trabajo se ha realizado en parte con una ayuda de la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo, y en parte con una ayuda de la Fundación ONCE.

Bibliografía

- 1 Golbus MS. Development in the first half of gestation of genetically abnormal fetuses. *Teratology* 1978; **18**:333-335.
- 2 De Grouchy J, Turleau C. Clinical atlas of human chromosomes. John Wiley and sons. 2ª edición. New York, 1984.
- 3 Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Walter de Gruyter. Berlín, 1984.
- 4 Schinzel A. Human cytogenetics database. Oxford: Oxford University Press, 1994; Versión 1.0.
- 5 Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS. Syndromes of the head and neck. Oxford University Press. 3ª edición. New York, 1990.
- 6 Martínez-Frías ML. Development field defects and associations: Epidemiological evidence of their relationship. *Am J Med Genet* 1994; **49**:45-51.
- 7 Martínez-Frías ML. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; **56**:374-381.
- 8 Martínez-Frías ML. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Manual Operacional. 1995. Eds: Martínez-Frías ML y Bermejo E. Madrid.
- 9 Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gayá Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. I. Curvas de percentiles del peso por edad gestacional. *An Esp Pediatr* 1990; **33**:12-15.
- 10 Martínez-Frías ML, Prieto Valiente L, Bermejo Sánchez E, Gayá Moreno F. Estudio del peso al nacimiento sobre una población de niños sin defectos congénitos. II. Efecto del tabaco y número de gestaciones de la madre sobre el peso del recién nacido. *An Esp Pediatr* 1990; **33**:16-20.
- 11 Epstein CJ. The consequences of chromosome imbalance. Principles, mechanisms, and models. Cambridge University Press, Cambridge 1986.