



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
“Isidro Espinosa de los Reyes”**

**“ASOCIACION ENTRE DEFECTOS
ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS”**

T E S I S

Que para obtener el Título de

ESPECIALISTA EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DRA. MONICA GARCIA GONZALEZ

**DR. MARIO ESTANISLAO GUZMÁN HUERTA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS
DIRECTOR DE TESIS**

MEXICO, DF. 2011



INPer IER



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y
CROMOSOMOPATIAS**

**AUTORIZACION DE TESIS “ASOCIACION ENTRE DEFECTOS
ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS”**

DR. CARLOS RAMIREZ ISARRARAZ

**SUBDIRECTOR ACADAMEDICO Y DE GESTION EDUCATIVA.
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOZA DE LOS
REYES.**

DR. MARIO E. GUZMAN HUERTA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA
MATERNO FETAL.
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOZA DE LOS
REYES.**

DRA. SANDRA ACEVEDO GALLEGOS

**DIRECTOR DE TESIS.
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE MEDICINA MATERNO FETAL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA ISIDRO ESPINOZA DE LOS
REYES.**

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

INDICE

RESUMEN	4
MARCO TEORICO	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
HIPOTESIS	14
OBJETIVOS	14
MATERIAL Y METODOS	15
RESULTADOS	19
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	31

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar la asociación entre alteraciones estructurales mayores detectadas prenatalmente por ultrasonido y cromosomopatías.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio transversal retroelectivo. Se revisaron los expedientes de las pacientes de seguimiento fetal del servicio de Medicina Materno Fetal de enero de 1994 a Mayo del 2010, para identificar aquellas pacientes con diagnóstico de cromosomopatía, holoprosencefalia, hernia diafragmática, onfalocele, higroma, hidrops y defectos cardíacos a fin de obtener el OR de las anomalías mayores aisladas y diferentes combinaciones.

RESULTADOS: Se incluyeron 280 pacientes de las cuales 112 tuvieron alteraciones cromosómicas. El diagnóstico más frecuente fue trisomía 18, (37.5%), seguido por trisomía 21 (25.8%), trisomía 13 (16.9%), 45 X (11.7%) y otras (8.1%). En todos los fetos con trisomía 13 con holoprosencefalia no aislada se encontró defecto cardíaco (7/7), con un OR de 4.9. El 19% de todos los casos de onfalocele tuvo trisomía 18, todos como defecto combinado, el defecto que más se asoció fue cardíaco en un 62%, con un OR de 7.7, otro defecto asociado fue higroma quístico con un OR de 4.7. En el 57.1% de los casos de trisomía 18 el defecto asociado más común fue cardiopatía con un OR de 5.3. Los fetos con trisomía 21 con hidrops en el 75% de los casos este fue aislado, con un OR de 4.05.

CONCLUSIONES: La asociación de 2 o más defectos estructurales incremento el riesgo de que el feto sea portador de alguna cromosomopatía, a excepción de los fetos con trisomía 21 en los cuales es más frecuente encontrar defectos aislados. El defecto que mostro mayor incremento del riesgo para todas las cromosomopatía al encontrarse asociado a otro defecto fueron los defectos cardíacos.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

MARCO TEORICO

Las aberraciones cromosómicas más vistas en la práctica clínica son las aneuploidías. Esta aberración numérica resulta de la falla de separación de los cromosomas durante la meiosis o mitosis, lo cual hace que una de las células reciba ambos cromosomas de ese par.

Las aneuploidías de mayor significado en los recién nacidos son las Trisomías 13, 18, y 21; siendo esta última la de mayor incidencia.

TRISOMIA 21

La trisomía 21 representa la aneuploidía autosómica viable más frecuente en la especie humana y constituye la principal causa de deficiencia mental en la infancia. Se presenta aproximadamente en 1 por cada 660 nacidos vivos, incidencia que aumenta a medida que se incrementa la edad de materna.

Los hallazgos ultrasonográficos reportados incluyen tendencia a la braquicefalia, ventriculomegalia leve, hipoplasia nasal, edema nucal, defectos cardiacos principalmente defectos septales atrioventriculares, atresia duodenal, intestino ecogénico, hidronefrosis leve, acortamiento de fémur y mayor de humero, sandal gap y clinodactilia del quinto dedo. (1)

Tabla 1. Características clínicas de la Trisomía 21

Tabla 1. Características clínicas de la Trisomía 21	
Neurológicas	Ectodérmicas
Retardo mental Hipotonía	Cuello grueso Exceso de piel nucal
Cabeza y Cuello	Cardiovasculares
Braquicefalia Perfil Plano Macroglosia Orejas pequeñas	Defectos cardiacos congénitos Canal atrioventricular
Esqueléticas	Gastrointestinales
Alas iliacas hipoplásticas Acetábulo plano Inestabilidad atlanto-axial Manos cortas y gruesas Hipoplasia de la falange media de la 5ta falange Surco simiano Hiper movilidad de las articulaciones	Obstrucción duodenal Ano imperforado Enfermedad de Hirschsprung

TRISOMIA 18

La trisomía 18 representa la segunda aneuploidía autosómica viable más frecuente en la especie humana, con una incidencia aproximada de 3 por cada 10,000 nacidos vivos, variando de 1 en 4000 a 1 en 16,000 (2). Las

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

manifestaciones fenotípicas de la trisomía 18 constituyen un síndrome caracterizado por anomalías congénitas múltiples, conociéndose hasta el momento más de un centenar de defectos asociadas a esta aberración cromosómica. Las principales anomalías estructurales incluyen labio y/o paladar hendido, atresia esofágica, defectos cardíacos, hernia diafragmática, onfalocele generalmente con solo intestino en el saco, espina bífida, defectos uro-genitales, arteria umbilical única y acortamiento de miembros, aplasia de radio, alteraciones posturales de manos y pies. (3)

Otros hallazgos detectables prenatalmente incluyen restricción del crecimiento intrauterino, cráneo en fresa, megacisterna magna, quiste del plexo coroideo, edema nuczal, intestino ecogénico y pseudoquiste del cordón umbilical. Muchos de los defectos estructurales asociados a trisomía 18 pueden ser identificados prenatalmente mediante ultrasonografía, lo que permite sospechar el diagnóstico prenatal en un alto número de casos. (1)

Tabla 2. Características clínicas de la Trisomía 18

Tabla 2. Características clínicas de la Trisomía 18		
<u>Dismorfismos</u>	<u>Malformaciones</u>	
<u>Faciales</u>	<u>Anomalías del SNC y cráneo</u>	<u>Anomalías gastrointestinales</u>
Microcefalia	Ventriculomegalia	Hernia diafragmática
Occipucio prominente	Megacisterna magna	Onfalocele
Frente estrecha	Quiste de la fosa posterior	Hernia inguinal o umbilical
Fisuras palpebrales cortas	Quiste del Plexo coroideo	Intestino ecogénico
Orejas bajas y malformadas	Microcefalia	<u>Anomalías Genitourinarias</u>
Paladar ojival	Mielomeningocele	Riñón poliquístico
Micrognatia	<u>Anomalías faciales</u>	Hidronefrosis
	Labio leporino	Riñón en herradura
<u>Musculo-esqueléticas</u>	<u>Anomalías del cuello</u>	Riñón ectópico
Cuello alado	Higroma quístico/edema nuczal	Criptorquidia
Esternón corto	Hidrops/linfangiectasia	Micropene
Areolas separadas	<u>Anomalías cardiovasculares</u>	<u>Anomalía de extremidades</u>
Pélvis estrecha	Defectos septales	Polidactilia
Disociación de caderas	Coartación aórtica	Pie bott
Focomelia	Ductus arteriosus persistente	Clinodactilia
Pie en mecedora	Transposición de grandes vasos	<u>Otras anomalías</u>
Dedos superpuestos	Dextrocardia	Arteria umbilical única
Uñas hipoplásicas	Lesiones valvulares	Pseudoquiste del cordón umbilical

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

TRISOMIA 13

La trisomía 13 representa la tercera aneuploidía autosómica viable más frecuente en la especie humana, sólo superada en frecuencia por la trisomía 21 y trisomía 18.

Mediante estudios citogenéticos en individuos afectados se ha determinado que aproximadamente un 75% de los casos corresponden a no-disyunción meiótica, un 20% a translocaciones y un 5% a mosaicismo debido a no disyunción post-cigótica. (4) La prevalencia de trisomía 13 es de aproximadamente 1 en 12,000 nacidos vivos, 1 en 56,000 a 80,000 en las translocaciones robertsonianas y de 1 en 33,000 a 42,000 en casos familiares.

La expresión fenotípica de la trisomía 13 es característica y consiste en anomalías faciales, esqueléticas y del sistema nervioso central, principalmente holoprosencefalia, siendo también frecuentes las malformaciones estructurales del aparato cardiovascular, genitourinario en su mayoría renales, y gastrointestinal, como onfalocele, así como polidactilia post-axial. La mayoría de los defectos estructurales asociados a trisomía 13 pueden ser identificados prenatalmente por ultrasonografía. Esto permite ofrecer estudio citogenético prenatal en casos seleccionados, establecer el diagnóstico definitivo y manejar el embarazo afectado en forma racional, ya que esta anomalía se asocia a una mortalidad perinatal cercana al 100%. (1) (4)

El promedio de supervivencia es de 7 días y menos de 10% viven más de un año, dependiendo del tipo de anomalías asociadas, pues las malformaciones cardíacas y del sistema nervioso central son las causas de la elevada mortalidad.

TABLA 3. DEFECTOS ASOCIADOS A TRISOMÍA 13	
Anomalías del SNC y cráneo	Anomalías genitourinarias
Holoprosencefalia	Riñón ecogénico
Ventriculomegalia	Hipertrofia renal
Cisterna magna dilatada	Riñón multiquístico
Microcefalia	Hidronefrosis
Anomalías faciales	Extrofia vesical
Labio leporino	Criptorquidia
Hipoplasia facial media	Anomalías gastrointestinales
Hipotelorismo/ciclopía	Onfalocele
Anomalías en cuello	Intestino ecogénico
Higroma quístico/edema nual	Anomalías de extremidades
Hidrops/linfangiectasia	Polidactilia
Anomalías cardiovasculares	Pie bott
Coartación aórtica	Clinodactilia
Defectos septales	Pie en mecedora
Dextrocardia	Otras anomalías
Foco cardíaco ecogénico	Arteria umbilical única
	Pseudoquiste del cordón umbilical

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia corresponde a un amplio espectro de anomalías del desarrollo intracraneano y de la región media de la cara que derivan de una falla en la diverticulización del prosencéfalo embrionario. (Tabla 4)

Se estima que su incidencia varía entre 1/5.200 a 1/54.000 nacimientos. Sin embargo, la incidencia en etapas precoces de la gestación es mucho mayor (1/243, 0.4%) lo que sugiere una alta tasa de letalidad intrauterina. El diagnóstico prenatal de holoprosencefalia puede ser realizado mediante ultrasonografía, lo que permite un manejo más racional del embarazo en vista del mal pronóstico asociado a esta anomalía y ofrecer estudio citogenético prenatal, lo que no es sólo relevante en el manejo del embarazo afectado sino que también para determinar el riesgo de recurrencia en futuros embarazos. (5)

En algunos casos la causa es una alteración cromosómica o un desorden genético, sin embargo en la mayoría de los casos la etiología es desconocida. La incidencia general de alteraciones cromosómicas en la holoprosencefalia fetal es de 30% y la cromosomopatía más común son la trisomía 13 (en un 75%) y trisomía 18. (6)

TABLA 4. CLASIFICACION ANATOMICA-NIVELES DE SEVERIDAD (5)	
ALOBAR	No división inter hemisférica Ausencia de bulbo y tracto olfatorio Ausencia de cuerpo caloso
SEMILOBAR	Lóbulos cerebrales rudimentarios División inter hemisférica incompleta Ausencia o hipoplasia de bulbos y tractos olfatorios Ausencia de cuerpo caloso
LOBAR	Desarrollo completo de lóbulos cerebrales División inter hemisférica anormal Ausencia de cuerpo caloso Hipotálamo y núcleo lentiforme separados normalmente Materia gris heterotópica
SINTELENCEFALIA	Falla en la separación de la parte posterior del lóbulo frontal y lóbulo parietal Ausencia de cuerpo caloso Hipotálamo y núcleo lentiforme normalmente separado Materia gris heterotópica.

También se han relacionado causas génicas entre las cuales se han implicado al gene HPE1 localizado en brazo largo del cromosoma 21, al HPE 2/SIX 3 en 2p21, el SHH (sonic hedgehog) en 7q 36, al HPE 4 en 18p11.3 y al ZIC 2 en 13q 32. (5) La holoprosencefalia es comúnmente asociada a una variedad de anomalías medio faciales, pero la incidencia de alteraciones cromosómicas solo se incrementa en aquellos fetos con holoprosencefalia y defectos extra faciales, no

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

en aquellas que se presenta como defecto aislado o solo asociado a defectos faciales. (1)

HENDIDURA FACIAL

Las hendiduras faciales o labiopalatinas son un conjunto de anormalidades en la formación de la cara, que comprenden una gran variedad de lesiones, desde las más sencillas dadas por el labio hendido hasta las más complejas como hendiduras completas. (7)

La incidencia real de esta malformación es difícil de determinar debido a las múltiples formas en que se presenta y al subregistro en caso de recién nacidos con malformaciones mayores o trisomías, en las cuales no queda registrada la hendidura facial como una condición aparte. Sin embargo, algunas aproximaciones determinan que la incidencia varía de 1 de 800 a 1 de 1000 nacidos vivos. Pero esta incidencia se ve aumentada en caso de que en el grupo familiar existan antecedentes previos de esta condición, ya que aumenta el riesgo en un 4%. (8)

Estas anormalidades se pueden diferenciar según el grado de afectación del labio y del paladar, extendiéndose entre los dientes incisivos laterales y caninos. Pueden ser de varios tipos: fisura labial, fisura palatina y fisura labio-palatina; además cualquiera de ellas uni o bilateral. La fisura labiopalatina oblicua es determinada por la falta de fusión de la prominencia maxilar con el segmento intermaxilar. La fisura labial medial o central es causada por la fusión incompleta de las dos prominencias nasales mediales en la línea media, siendo muy rara su frecuencia. Por último y menos frecuentemente puede producirse la falta de fusión entre la prominencia maxilar con la tumefacción nasal lateral, con exposición del conducto lacrimonasal, llamada hendidura facial oblicua. (7)

Para unificar criterios en la descripción de las hendiduras existe la clasificación estadounidense, la cual consta de cinco categorías: tipo 1, fisura puramente labial; tipo 2, fisura de labio y paladar unilateral; tipo 3, fisura de labio y paladar bilateral; tipo 4, hendidura medial del labio y el paladar y tipo 5, defectos faciales asociados a bandas amnióticas o con alteraciones de la pared abdominal. (1)

Esta clasificación permite conocer además de la descripción anatómica el pronóstico y la asociación con problemas cromosómicos. Los tipos 4 y 5 son de muy mal pronóstico, los 2 y 3 de pronóstico intermedio, mientras que el tipo 1 es de muy buen pronóstico.

Factores genéticos y ambientales están implicados en su etiología. Postnatalmente, se encuentran defectos cromosómicos en 1% de los recién nacidos con hendidura facial. Sin embargo en las series prenatales la incidencia es de aproximadamente 40%, más frecuentemente en trisomía 13 y 18. Esta

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

aparente discrepancia es debido a que en los estudios prenatales la población examinada es pre selecta e incluye fetos con múltiples defectos. (1)

La presencia de hendiduras puede estar asociada a otros defectos, ya sean a nivel neurológico, cardiológico o cromosómico. Se ha descrito que alrededor de 5.7% de fetos y de recién nacidos con hendiduras faciales presentan alteraciones cromosómicas del tipo de las aneuploidías.

La asociación con anomalías cromosómicas se correlaciona de la siguiente manera: en la tipo 1, no se encuentran anomalías asociadas; en la tipo 2, 20% de los fetos tienen algún tipo de anomalía; en la tipo 3, 30% presentará alguna cromosopatía; en la tipo 4, más de la mitad, 52% presentará alteraciones cromosómicas y finalmente en la tipo 5, no se presenta ningún tipo de anomalía en los cromosomas. (9)

HERNIA DIAFRAGMATICA

Consiste en el paso de vísceras abdominales hacia el tórax fetal, debido a una falla congénita del diafragma por un defecto en la fusión de la porción muscular de alguna de las siguientes cuatro estructuras: Septum transversum (Futuro tendón central), las membranas pleuroperitoneales, el mesenterio dorsal del esófago (futura crura) y la pared corporal entre la semana 6 y 14 de gestación, aunado al aumento de presión intraabdominal al darse la reducción fisiológica de la hernia umbilical en la semana 12. (10)

La incidencia al nacimiento es de 1 por 3000, usualmente es esporádica pero en el 50% de los casos existe asociación con alteraciones cromosómicas, defectos genéticos y otros defectos. (1)

Se presenta como defecto aislado y con cariotipo normal en un 62%. La incidencia de una anomalía asociada es mayor en las series prenatales que en las series pediátricas y menor con respecto a los reportes de estudios post mortem, esta diferencia puede deberse a que la mayoría de los fetos con anomalías estructurales severas mueren in útero. (11)

En aproximadamente el 25% de los casos se asocia a alguna anomalía cromosómica, principalmente trisomía 18, y de un 25 a 55% se asocia a defectos mayores como defectos cardiovasculares, defectos faciales, gastrointestinales como onfalocele, anomalías renales y defectos de tubo neural. (11)

La asociación con trisomía 18 es aproximadamente en un 10%, trisomía 13 6%, triploidía 2% y también existen reportes en síndrome de Turner. (7) La sobrevivencia es de solo el 20 % en los casos que se encuentren con anomalías asociadas, comparado con el 60% de sobrevivencia en el caso de hernia aislada.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

ANOMALIAS CARDIACAS

Las anomalías cardíacas o de grandes vasos se encuentran en 5-10 por 1000 nacidos vivos y el 30 de 1000 óbitos. El origen de la mayor parte de las malformaciones cardíacas se desconoce, estableciéndose lo que se ha llamado un origen multifactorial, probablemente dependa de la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales incluyendo diabetes materna, enfermedades de la colágena, exposición a drogas como litio e infecciones como rubeola. (8)

Aunque el término multifactorial implica la expresión anómala de genes y la intervención de factores epigenéticos, el desarrollo de las malformaciones cardíacas se asocia en algunos casos a anomalías cromosómicas o a defectos de un único gen. Curiosamente, defectos de un único gen pueden explicar gran parte de las presentaciones polimórficas si este gen controla procesos embrionarios básicos que afectan, en tiempo y espacio diferentes, a distintos órganos. Algunos de estos genes parecen estar implicados en el establecimiento de la lateralidad embrionaria. (1)

Mutaciones génicas específicas y alteraciones cromosómicas se encuentran en menos del 5% de los casos. Sin embargo, en más del 90% de los fetos con trisomía 18 o 13, 50% de aquellos con trisomía 21 y 40% de aquellos con síndrome de Turner se encuentran defectos cardíacos. (1)

ONFALOCELE

La incidencia es de 1 en 3000. Usualmente es una condición esporádica pero en algunos casos se puede asociar a un síndrome genético. Su asociación con las cromosomopatías, principalmente trisomía 18 y 13, depende de la edad gestacional, siendo inversamente proporcional, a las 12 semanas de gestación un 60%, a la mitad de la gestación 35% y un 15% en los neonatos. La incidencia de cromosomopatías es cuatro veces mayor si el saco del onfalocele contiene únicamente asas intestinales respecto a aquellos en los que el hígado está incluido dentro del saco. (1)

HIGROMA QUISTICO

Los higromas quísticos son tumores debidos a anomalías en el sistema linfático, caracterizado por uno o varios quistes, cubiertos por tejido fino alrededor del cuello, con contenido de líquido claro o turbio.

La incidencia no está bien establecida. En pérdidas fetales con LCC mayor a 30mm la incidencia se reporta 1:200 (0.5%). (12) Se considera que los 3 mecanismos principales por los que se forman los higromas quísticos son: falla de conexiones sistema linfático con el venoso, sobrecrecimiento anormal de tejido linfático, restos linfáticos secuestrados que conservan su potencial.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

Su localización es cervical en el 75% de los casos con predilección del lado izquierdo, 20% se localizan en axila y otras localizaciones menos frecuentes son inguinales y retroperitoneales. El higroma quístico se genera por múltiples etiologías entre ellas alteraciones cromosómicas como la monosomía del X y múltiples síndromes genéticos. Los higromas se asocian a Síndrome de Turner hasta en un 70%. Siendo entonces la primera causa asociada a higroma quístico de segundo trimestre. (13)

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia de defectos congénitos mayores es aproximadamente un 3-5% de los recién nacidos vivos. El pronóstico de estas alteraciones depende, entre otras causas, de la presentación como defecto aislado o asociado a más defectos estructurales, además de si se asocia a alteraciones cromosómicas, muchas de ellas incompatibles con la vida o asociadas a altas tasas de discapacidad y mortalidad.

La gran mayoría de los fetos con defectos cromosómicos, tienen anomalías que pueden ser reconocidas durante un examen ecográfico detallado. Es así entonces que la detección de una anomalía fetal durante el estudio ultrasonográfico nos debe estimular a la búsqueda minuciosa de rasgos que nos permitan orientar el diagnóstico hacia una alteración de tipo cromosómico.

La ultrasonografía prenatal puede detectar una o más anomalías en aproximadamente el 90% de los fetos con trisomía 13, 80 % de los fetos con trisomía 18 y en más del 50% de los fetos con trisomía 21.

Existe un gran número de publicaciones acerca de la asociación entre diversos defectos estructurales con aneuploidías, en los cuales se proporcionan datos como medidas de asociación, sin embargo es poca la literatura que proporciona esta información cuando estos defectos se presentan aislados entre sí.

Debido a que el diagnóstico prenatal ofrece la posibilidad de terminar el embarazo cuando estas alteraciones son incompatibles con la vida y de preparar a los padres y al personal médico para el momento del nacimiento cuando estas son compatibles con la vida pero asociadas a una mayor tasa de morbilidad.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Son los OR de holoprosencefalia, hernia diafragmática, onfalocele, hidrops fetal, higroma quístico en combinación significativos para cromosomopatías?

HIPOTESIS:

Las combinaciones entre holoprosencefalia, hernia diafragmática, onfalocele, hidrops fetal e higroma quístico tienen un OR mayor a 3 para cromosomopatías.

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar la asociación entre alteraciones estructurales mayores detectadas prenatalmente por ultrasonido y cromosomopatías.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar la asociación entre alteraciones estructurales mayores combinadas y cromosomopatías específicas.
- Describir las características demográficas y obstétricas asociadas a las cromosomopatías.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Transversal retroelectivo

UNIVERSO DE ESTUDIO

- Mujeres embarazadas con diagnóstico prenatal fetal de holoprosencefalia, defecto cardiaco, higroma quístico, hidrops y/o hernia diafragmática.

POBLACIÓN ACCESIBLE

- Mujeres embarazadas con diagnóstico prenatal fetal de holoprosencefalia, defecto cardiaco, higroma quístico, hidrops y/o hernia diafragmática con control prenatal en el Instituto Nacional de Perinatología

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con expediente de seguimiento fetal que cuente con la información completa
- Pacientes con reporte de cariotipo
- Pacientes con confirmación de la anomalía postnatalmente

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Fetos con hidrops inmune

TIPO DE MUESTREO

- No probabilístico de casos consecutivos

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

- Se revisaran los expedientes de las pacientes de seguimiento fetal del servicio de Medicina Materno Fetal para identificar aquellas pacientes con diagnostico cromosomopatía, holoprosencefalia, hernia diafragmática, onfalocele, higroma, hidrops y defectos cardiacos
- Se seleccionaran aquellas que cumplan los criterios de inclusión
- Se recolectara la información en la hoja de recolección de datos (Anexo)
- Se procederá al análisis estadístico

ANÁLISIS ESTADISTICO

- Se realizar estadística descriptiva para las variables demográficas.
- Se realizaran tablas de 2 x 2 para el análisis de las variables a fin de obtener el OR de las anomalías mayores aisladas y diferentes combinaciones.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

DEFINICION Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

HOLOPROSENCEFALIA

Definición Conceptual: Malformación cerebral resultado de la separación incompleta del prosencéfalo en hemisferios derecho e izquierdo, que ocurre entre los 18 y 20 días de gestación. (5)

Definición Operacional: Malformación cerebral resultado de la separación incompleta del prosencéfalo en hemisferios derecho e izquierdo, diagnosticado de forma prenatal por ultrasonido por medico materno fetal confirmado postnatalmente por estudios de imagen o estudio anatomopatológico.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Ausente/Presente.

CARDIOPATIA CONGENITA

Definición Conceptual: Malformaciones cardiacas presentes al nacer y que se originan en las primeras semanas de gestación secundarias a alteraciones durante la organogénesis del corazón, producidas por factores causales desconocidos en la mayoría de los casos, que actúan alterando o deteniendo el desarrollo embriológico del sistema cardiovascular. (8)

Definición Operacional: Malformaciones cardiacas diagnosticadas de forma prenatal por ultrasonido por medico materno fetal confirmado postnatalmente por estudios de imagen o estudio anatomopatología.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de Medición: Presente/Ausente

HERNIA DIAFRAGMATICA

Definición Conceptual: Falla congénita del diafragma por un defecto en la fusión de la porción muscular de alguna de las siguientes cuatro estructuras: Septum transversum (Futuro tendón central), las membranas pleuroperitoneales, el mesenterio dorsal del esófago (futura crura) y la pared corporal entre la sexta y décimo cuarta semanas de gestación, que permite el paso de vísceras abdominales hacia el tórax fetal, aunado al aumento de presión intraabdominal al darse la reducción fisiológica de la hernia umbilical en la semana 11. (9)

Definición Operacional: Defecto diafragmático que permite el paso de vísceras abdominales al tórax fetal diagnosticado de forma prenatal por ultrasonido por medico materno fetal y/o postnatalmente por estudios de imagen o estudio anatomopatología.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de Medición: Presente/Ausente

ONFALOCELE

Definición Conceptual: defecto central de línea media en pared abdominal en la base del cordón umbilical que involucra la capa muscular, fascia y piel lo cual resulta en una herniación de vísceras abdominales, contenido en una membrana

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

(amnios y peritoneo), que ocurre por una falla primaria en el cierre de los pliegues somatopleurales ectomesodérmicos (que formarían paredes laterales de cuerpo) a la semana 3-4 de gestación. (10)

Definición Operacional: defecto central de línea media en pared abdominal en la base del cordón umbilical que involucra la capa muscular, fascia y piel lo cual resulta en una herniación de vísceras abdominales, contenido en una membrana (amnios y peritoneo), diagnosticado de forma prenatal por ultrasonido por médico materno fetal y/o postnatalmente por el servicio de neonatología o anatomopatología.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de Medición: Presente/Ausente

HIDROPS FETAL

Definición Conceptual: Edema de piel generalizado acompañado de colección de líquido en al menos una cavidad serosa, incluyendo derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis.

Definición Operacional: Edema de piel generalizado acompañado de colección de líquido en al menos una cavidad serosa, incluyendo derrame pleural, derrame pericárdico o ascitis, diagnosticado de forma prenatal por ultrasonido por médico materno fetal. (11)

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Presente/Ausente

HIGROMA QUISTICO

Definición Conceptual: Malformación congénita del sistema linfático que ocurre comúnmente en la región cervical. (12)

Definición Operacional: Malformación congénita del sistema linfático que ocurre comúnmente en la región cervical, independientemente de si esta se encuentra septada o no, diagnosticado de forma prenatal por ultrasonido por médico materno fetal y/o prenatalmente por el servicio de neonatología o anatomopatología.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Presente/Ausente

HENDIDURA FACIAL

Definición Conceptual: Las hendiduras faciales son un conjunto de anomalías en la formación de la cara, que comprenden una gran variedad de lesiones, desde las más sencillas dadas por el labio hendido hasta las más complejas como la hendidura completa de labio y paladar. (13)

Definición Operacional: conjunto de anomalías en la formación de la cara, diagnosticado de forma prenatal por ultrasonido por médico materno fetal y/o prenatalmente por el servicio de neonatología o anatomopatología.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Presente/Ausente

TRISOMIA 13

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

Definición Conceptual: alteración cromosómica severo caracterizada por un cromosoma 13 extra y cuyo resultado es un síndrome caracterizado por facciones dismórficas y alteraciones orgánicas diversas.

Definición Operacional: alteración cromosómica severo caracterizada por un cromosoma 13 extra y cuyo resultado es un síndrome caracterizado por facciones dismórficas y alteraciones orgánicas diversas diagnosticada mediante cariotipo pre o postnatal.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Presente/Ausente

TRISOMIA 18

Definición Conceptual: alteración cromosómica severo caracterizada por un cromosoma 18 extra y cuyo resultado es un síndrome caracterizado por facciones dismórficas y alteraciones orgánicas diversas.

Definición Operacional: alteración cromosómica severo caracterizada por un cromosoma 18 extra y cuyo resultado es un síndrome caracterizado por facciones dismórficas y alteraciones orgánicas diversas diagnosticada mediante cariotipo pre o postnatal.

Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Presente/Ausente

TRISOMIA 21

Definición Conceptual: alteración cromosómica severo caracterizada por un cromosoma 21 extra y cuyo resultado es un síndrome caracterizado por facciones dismórficas y alteraciones orgánicas diversas.

Definición Operacional: alteración cromosómica severo caracterizada por un cromosoma 21 extra y cuyo resultado es un síndrome caracterizado por facciones dismórficas y alteraciones orgánicas diversas diagnosticada mediante cariotipo pre o postnatal.

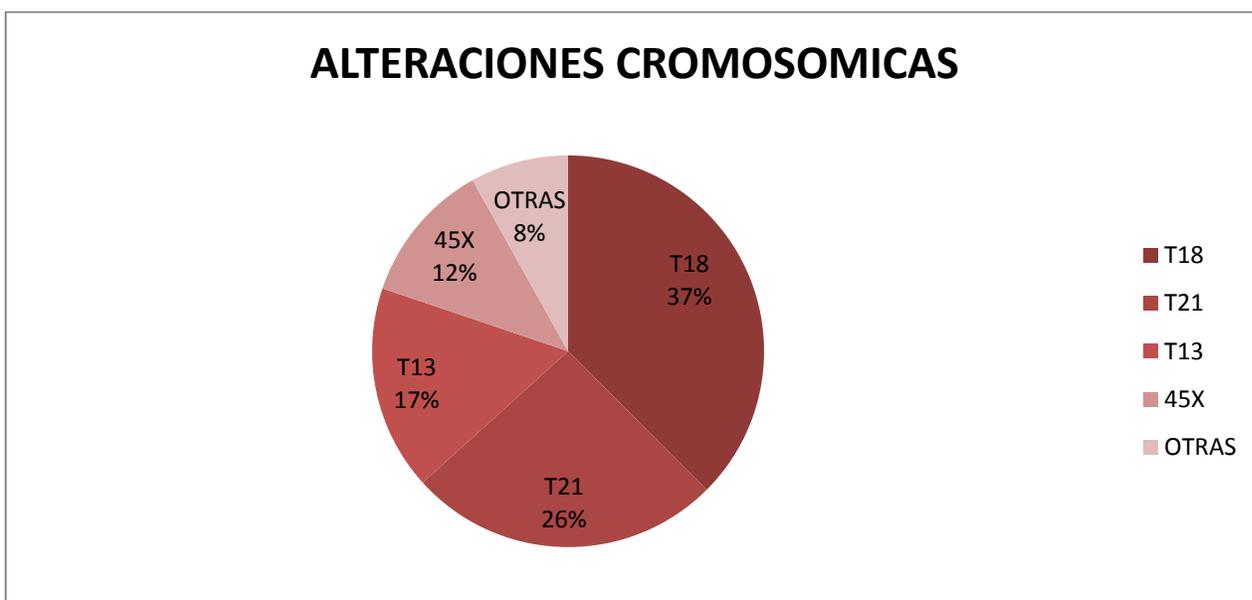
Tipo de variable: Dicotómica

Escala de medición: Presente/Ausente

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

RESULTADOS

De los casos revisados de 1994 a mayo del 2010, doscientas ochenta pacientes cumplieron los criterios de inclusión, de las cuales ciento doce tuvieron alteraciones cromosómicas. La edad promedio de las pacientes con cromosomopatía fue de 31 años (16-44 años). De estas, el diagnóstico más frecuente fue trisomía 18, realizado en 42 pacientes (37.5%), seguido por la trisomía 21 en 29 casos (25.8%), trisomía 13 en 19 casos (16.9%), 45 X en 13 casos (11.7%) y otras 9 (8.1%). (cromosomopatías complejas, rearrreglos y triploidías).



Trisomía 13

Se encontraron 19 casos, con una edad promedio de 26 años (16 a 36 años). El promedio de edad gestacional a la que se realizó el diagnóstico ultrasonográfico de alteración estructural fue a las 28.4 SDG, el cariotipo se realizó prenatal en la mayoría de los casos (15). En 11 casos el sexo fue femenino (57.8%). En 2 casos se interrumpió el embarazo por solicitud de los padres con consentimiento por el comité de bioética, en el resto la edad gestacional promedio al nacimiento fue 35.3 SDG (30.2-41 sdg) con un peso fetal al nacimiento de 2084 gr (1290-3510gr). Presentando mortalidad del 100%, ningún recién nacido sobrevivió más de 6 días. Los defectos encontrados se muestran a continuación:

- **Defecto cardiaco:** 13/19; aislado 1, asociado 12.
- **Hendidura facial:** 12/19; asociada 12
- **Holoprosencefalia:** 12/19; aislada 5, asociada 7
- **Onfalocelo:** 3/19; aislado 0, asociado 3
- **Hernia Diafragmática:** 3/19; aislado 2, asociado 1

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

- **Higroma quístico:** 1/19; asociado
- **Hidrops Fetal:** 0/19

Trisomía 18

Se encontraron 42 casos, con una edad promedio de 33 años (16 a 44 años). El promedio de edad gestacional a la que se realizó el diagnóstico ultrasonográfico de alteración estructural fue a las 27.7 SDG, el cariotipo se realizó prenatal en la mayoría de los casos (34). En 28 casos el sexo fue masculino (66.6%). En 3 casos no se cuenta con los datos de la resolución, en 9 casos se interrumpió el embarazo por solicitud de los padres con consentimiento por el comité de bioética, en el resto la edad gestacional promedio al nacimiento fue 36.1 SDG (24-41.5 sgd) con un peso fetal al nacimiento de 1688 gr (450-3510gr). Presentando mortalidad del 100%, ningún recién nacido sobrevivió más de 1 mes.

- **Defecto cardiaco:** 21/42; aislado 9, asociado 12.
- **Onfalocele:** 8/42; aislado 2, asociado 6
- **Hernia Diafragmática:** 7/42; aislado 3, asociada 4
- **Hendidura facial:** 7/42; aislada 2 asociada 5
- **Higroma:** 3/42; asociado
- **Hidrops Fetal:** 1/42; asociado
- **Holoprosencefalia:** 0/42

Trisomía 21

Se encontraron 29 casos, con una edad promedio de 35 años (18 a 44 años). El promedio de edad gestacional a la que se realizó el diagnóstico ultrasonográfico de alteración estructural fue a las 28 SDG, el cariotipo se realizó prenatal en la mayoría de los casos (19). En 17 casos el sexo fue masculino (58.6%). En 3 casos no se cuenta con los datos de la resolución, en 2 casos se interrumpió el embarazo por solicitud de los padres con consentimiento por el comité de bioética, en el resto la edad gestacional promedio al nacimiento fue 33.7 SDG con un peso fetal al nacimiento de 2312 gr. Presentando mortalidad del 51.7%, 9 de los 15 casos fueron óbito.

- **Defecto Cardiaco:** 8/29: aislado 6, asociado 2.
- **Onfalocele :**1/29; aislado 1, asociado 0
- **Hernia Diafragmática:** 1/29; aislado
- **Hidrops Fetal:** 8/29; aislada
- **Higroma quístico:** 3/29; aislado 1 combinado 2
- **Hendidura facial:** 0/29

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

Monosomía X

Se encontraron 13 casos, con una edad promedio de 27 años (17 a 38 años). El promedio de edad gestacional a la que se realizó el diagnóstico ultrasonográfico de alteración estructural fue a las 21.1 SDG, el cariotipo se realizó prenatal en la mayoría de los casos (11). En 1 caso no se cuenta con los datos de la resolución, en 1 caso se interrumpió el embarazo por solicitud de los padres con consentimiento por el comité de bioética, en el resto la edad gestacional promedio al nacimiento fue 28.7 SDG con un peso fetal al nacimiento de 1516 gr. Presentando mortalidad del 83%, 7 de los 10 casos fueron óbito, de las 3 muertes neonatales 2 fueron por cardiopatía.

En todos los casos se encontró higroma quístico, 7 de ellos asociado a hidrops.

Holoprosencefalia:

Se reunieron 30 casos con cariotipo. Esta se presentó de forma aislada en 19 casos, de los cuales el 26.3% se asoció a trisomía 13. Sin embargo cuando se encontró asociada a otro defecto, en 11 casos, el 63.6% se asoció a trisomía 13.

Cromosomopatía	Holoprosencefalia Aislada (n 19)	Holoprosencefalia asociada a otro defecto (n 11)
Ninguna	14	4
Trisomía 21	0	0
Trisomía 18	0	0
Trisomía 13	5	7
Monosomía del X	0	0
Otra	0	0

La asociación más frecuente fue con defecto cardíaco, en todos los fetos con trisomía 13 con holoprosencefalia no aislada se encontró defecto cardíaco (7/7), con un OR de 4.9 (IC), siendo las cardiopatías complejas; en los casos que se asoció esta combinación y no presentaron trisomía 13 (cariotipo normal todos) el defecto fue CIV.

	Trisomía 13	No Trisomía 13	Total	OR
Holoprosencefalia + defecto cardíaco	7	4	11	
Holoprosencefalia sin defecto cardíaco	5	14	19	
Total	12	18	30	4.9 (0.9-24.2)

Onfalocele:

Se encontraron 42 casos con cariotipo, en 26 casos se presentó como defecto aislado (61.9%) en este grupo solo en 3 fetos se encontró alteración cromosómica.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

Cromosomopatía	Onfalocele Aislado (n 26)	Onfalocele asociado a otro defecto (n 16)
Ninguna	23	7
Trisomía 21	1	0
Trisomía 18	2	6
Trisomía 13	0	3
Monosomía del X	0	0
Otra	0	0

El 19% de todos los casos de onfalocele tuvo trisomía 18, todos como defecto combinado, el defecto que más se asoció fue cardíaco en un 62%, con un OR de 7.7 (IC), otro defecto asociado fue higroma quístico con un OR de 4.7. Cuando se asoció a hernia diafragmática (2 casos) el resultado de cariotipo fue normal.

	Trisomía 18	No trisomía 18	Total	OR
Onfalocele + defecto cardíaco	5	6	11	
Onfalocele sin defecto cardíaco	3	28	31	
Total	8	34	42	7.7 (1.4-41.7)

	Trisomía 18	No Trisomía 18	Total	OR
Onfalocele + higroma quístico	1	1	2	
Onfalocele sin higroma quístico	7	33	40	
Total	8	34	42	4.7 (0.2-84.7)

Hernia Diafragmática

Se encontraron 17 casos, se presentó como defecto aislado en el 68% de los casos.

Cromosomopatía	Hernia Diafragmática Aislada (n 9)	Hernia Diafragmática asociada a otro defecto (n 8)
Ninguna	3	3
Trisomía 21	1	0
Trisomía 18	3	4
Trisomía 13	2	1
Monosomía del X	0	0
Otra	0	0

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

En el 41.1 % del total de casos se asoció a trisomía 18, cuando se asoció a un defecto se encontró un OR de 2 y cuando se asoció a más de un defecto muestra un OR de 3.

	Trisomía 18	No Trisomía 18	Total	OR
Hernia Diafragmática + un defecto mayor	4	4	8	
Hernia Diafragmática aislada	3	6	9	
Total	7	10	17	2 (0.28-14.1)

	Trisomía 18	No Trisomía 18	Total	OR
Hernia Diafragmática + un defecto mayor	2	1	3	
Hernia Diafragmática + de un defecto mayor	2	3	5	
	4	4	8	3 (0.1-59.8)

El defecto asociado más común fue cardiopatía en el 57.1% de los casos de trisomía 18 con un OR de 5.3. En los casos que se asoció hernia con defecto cardiaco en fetos cromosómicamente normales el diagnóstico fue Pentalogía de Cantrel. Cuando la hernia se asoció a onfalocele (2 casos) no se encontró ningún caso de trisomía.

	Trisomía 18	No Trisomía 18	Total	OR
Hernia Diafragmática + Defecto Cardiaco	4	2	6	
Hernia Diafragmática sin Defecto Cardiaco	3	8	11	
Total	7	10	17	5.3 (0.6-45.9)

Hidrops Fetal

Se encontraron 48 casos, 17 (35.4%) se asociaron a cromosomopatías, el 41.2% a monosomía del X 47% a trisomía 21, un caso a trisomía 18. De los fetos con monosomía del X con hidrops todos tuvieron higroma quístico. Los fetos con trisomía 21 con hidrops en el 75% de los casos este fue aislado, con un OR de 4.05.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

	Trisomía 21	No Trisomía 21	Total	OR
Hidrops Aislado	6	17	23	
Hidrops Asociado a otro Defecto	2	23	25	
Total	8	40	48	4.05 (0.7-22.6)

Higroma Quístico

Se encontraron 36 casos con higroma, de estos el 61.1% tenía cromosomopatía; el 36% monosomía del X. Con trisomía 21 4 casos, trisomía 18 3 casos y trisomía 13 un caso. La asociación de higroma con defecto cardíaco se presentó en el 30% de los casos de monosomía del X, con un OR de 1.2.

	45 X	No 45 X	Total	OR
Higroma + Defecto Cardíaco	4	6	10	
Higroma sin Defecto Cardíaco	9	17	26	
Total	13	23	36	1.2 (0.2-5.6)

Defecto Cardíaco

Se encontraron 92 casos, 46 casos con cromosomopatía, la más frecuente fue la trisomía 18 en un 45.7%, seguido de trisomía 13 en un 28.3%, trisomía 21 en un 17.3% y monosomía del X en un 8.7%. Se encontró como defecto aislado en 40 casos, de los cuales 21 fetos el cariotipo fue normal. La distribución por cardiopatía cuando se encontró aislado y combinado se muestra en la siguiente tabla.

Cromosomopatía	Defecto Cardíaco Aislado (n 40)	Defecto Cardíaco asociado a otro defecto (n 52)
Ninguna	21	23
Trisomía 21	6	2
Trisomía 18	9	12
Trisomía 13	1	12
Monosomía del X	0	3
Otra	3	0

De los 8 fetos que presentaron defecto cardíaco asociado a hernia diafragmática, el 50% tuvo trisomía 18, con un OR de 3.9.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

	Trisomía 18	No Trisomía 18	Total	OR
Defecto Cardíaco + Hernia Diafragmática	4	4	8	
Defecto Cardíaco sin Hernia Diafragmática	17	67	84	
Total	21	71	92	3.9 (0.8-17.3)

Cuando el defecto cardíaco se asoció a onfalocele se encontró un OR de 2.8 para trisomía 18.

	Trisomía 18	No Trisomía 18	Total	OR
Defecto Cardíaco + Onfalocele	5	7	12	
Defecto Cardíaco sin Onfalocele	16	64	80	
Total	21	71	92	2.8 (0.8-10.1)

De los fetos con defecto cardíaco que tenían trisomía 13 el 76% tuvo hendidura facial, con un OR de 10.4

	Trisomía 13	No Trisomía 13	Total	OR
Defecto Cardíaco + Hendidura Facial	9	14	23	
Defecto Cardíaco sin Hendidura Facial	4	65	69	
Total	13	79	92	10.4 (3.4-50.7)

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

DISCUSION

La incidencia global de cromosomopatías es alrededor de 0.8%, esta varia en algunos tipos de acuerdo a la edad materna, incrementándose conforme se incrementa la edad materna. Aunque la gran mayoría de los fetos con aneuploidías proviene de mujeres jóvenes, por la mayor tasa de nacimientos en esta edad.

La aneuploidía más frecuente es la trisomía 21, seguida de la trisomía 18 y la trisomía 13 ocupa el tercer lugar. En el presente estudio se encontraron más casos con trisomía 18, seguido de la trisomía 21 y la trisomía 13. Esta discordancia de la mayor proporción de fetos con trisomía 18 puede atribuirse a que se trata de una serie prenatal en la cual se seleccionaron las pacientes a partir de la presencia de defectos estructurales mayores diagnosticados de forma prenatal, siendo la trisomía 18 la aneuploidía “viable” que más se asocia a un espectro variable de defectos estructurales mayores. Al contrario, la trisomía 21, en cerca de la mitad de los casos puede pasar desapercibida debido a su menor asociación con defectos mayores, sobre todo en etapas avanzadas de la gestación como sería el segundo y tercer trimestre.

Algunas series reportan que los fetos con trisomía 18 presentan por lo menos un defecto mayor en el 90% de los casos, la trisomía 13 entre el 75-80% de los casos y la trisomía 21 en cerca del 50% de los casos. (14) Incluso se reportan porcentajes tan bajos como 25%. (14) En un protocolo de tesis realizado en INPerIER se reporta que del 2005 al 2007 se encontraron 38 casos de trisomía 21, de los cuales solo el 10.5% el diagnostico se realizó prenatalmente, para trisomía 18 se encontraron 9 casos de los cuales el 66% se realizó el diagnostico de forma prenatal y 2 casos de trisomía 13, ambos con diagnóstico prenatal.

Las principales anomalías estructurales reportadas en trisomía 13 en las diversas series (1) (15) (4) (14) consisten en holoprosencefalia, anomalías cardiovasculares, defectos faciales, onfalocele y polidactilia. La tríada de holoprosencefalia, hendiduras faciales y polidactilia es característica de esta trisomía. Nosotros encontramos 5 casos en los que se presentó esta asociación, y ningún feto cromosómicamente normal o con otra cromosomopatía mostro esta triada. El defecto que se reporta en mayor proporción es la holoprosencefalia, reportándose en algunas series hasta en el 80%. En nuestro estudio encontramos que la anomalía más frecuente fue el defecto cardiaco, encontrándose en el 68.4% de los casos, siendo en el 92% asociado a otro defecto mayor. Encontrando un OR de 10.4 cuando este se asoció a hendidura facial. Seguido de hendiduras faciales (con y sin holoprosencefalia) y holoprosencefalia, en un 63.1% de los casos para ambas. Con menor frecuencia, en un 15.7% de los casos se encontró onfalocele, siempre asociado a uno o más defectos, encontrándose hendidura facial en todos los casos. Coincidiendo con la literatura que reporta hendiduras faciales hasta en el 70% de los casos y defectos cardiacos en un 50%.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

Analizando todos los casos de holoprosencefalia se encontró que de forma general se asoció a defecto cromosómico en el 40% de los casos, siendo todos trisomía 13, esto resulta consistente con lo encontrado en la literatura que reporta del 40 al 50%. (16) (4) Sin embargo cuando se analiza por separado los casos aislados y asociados a otro defecto, se encuentra que cuando esta se asoció a otro defecto, el 63.6% de los casos correspondió a fetos con trisomía 13, todos los casos en los que se asoció a defecto cardíaco fueron fetos con trisomía 13, mostrando una asociación entre estos 2 defectos mayores, con un OR de 4.9 con un IC 95% de 0.9 a 29.2, la gran amplitud de este puede deberse a la falta de tamaño muestra. Alvin ST Leem y cols. (16) en una serie de casos de 13 fetos con holoprosencefalia reporta una incidencia de alteraciones cromosómicas mucho más elevada, del 92.3%, de los cuales el 66.7% fueron fetos con trisomía 13, sin embargo no hace referencia si este defecto se presentó de forma aislada o en asociación a otro defecto. Existen reportes que han asociado en un pequeño porcentaje la holoprosencefalia con otras trisomías, principalmente trisomía 18, sin embargo nosotros solo encontramos asociación con trisomía 13.

La restricción en el crecimiento intrauterino se ha reportado como una característica frecuente en estos fetos, reportándose en algunos informes alrededor del 40% de los casos; no contamos con el porcentaje de fetos con RCIU en nuestros casos, sin embargo en cuanto al peso al nacimiento el promedio fue peso bajo (2084gr), pero solo el 42% fue de término. Aunque no es consistente, en estos casos si observa una tendencia al peso bajo para la edad gestacional.

En cuanto a la mortalidad se ha reportado que un poco menos del 10% de los casos están vivos al año, en nuestro estudio la mortalidad fue del 100% a la semana. Las series de casos prenatales reportan mayor tasa de mortalidad, probablemente debido a que los casos incluidos presentan alteraciones estructurales más severas. Las series de casos prenatales reportan mayor tasa de mortalidad, probablemente debido a que los casos incluidos presentan alteraciones estructurales más severas.

Los fetos con trisomía 18 presentan malformaciones mayores reconocibles por ultrasonido en aproximadamente 90% de los casos, Papp y cols. (17) reportan una serie de 70 casos en los que el 87.1% presento al menos un defecto mayor, Cho y cols. (2) reportan que el 89.3% de los fetos con trisomía 18 (50 de 56) tuvieron un ultrasonido genético anormal, el 64.3% tuvo uno o más defectos estructural asociado o no a marcadores suaves y el 25% presento como único hallazgo marcadores suaves. El defecto estructural que con mayor frecuencia se reporta en los fetos con trisomía 18 es el defecto cardíaco, en aproximadamente la mitad de los casos (47% aproximadamente). (2) (17) (3) Este hallazgo fue consistente en nuestro estudio, encontrándose en el 50% de los casos, y en un 57.1% de estos el defecto se encontró asociado a otro defecto.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

De igual manera, en la mitad de los casos en que se encontró defecto cardiaco se asoció con trisomía 18, siendo la aneuploidía más frecuente en estos fetos. La asociación más frecuente fue con onfalocele, seguido de hernia diafragmática. Siendo estos últimos los defectos que siguen en frecuencia a los defectos cardiacos junto con la hendidura facial en igual proporción a la hernia diafragmática. En todos los casos los diferentes defectos evaluados estuvieron en mayor proporción en forma asociado que como defectos mayores aislados, principalmente el onfalocele y la hendidura facial, ya que cuando estos se encontraron como único hallazgo se asociaron a trisomía 18 en un 25% y 28.6% respectivamente, a diferencia de la hernia diafragmática que se encontró aislada en poco menos del 50% de los casos. La frecuencia de estos defectos concuerda con lo publicado por otros autores, aunque en algunas series la frecuencia de onfalocele resulta un poco menor (7%).

Cabe mencionar que en la literatura revisada los defectos del sistema nervioso central ocupan entre el segundo y tercer defecto mayormente reportado. Dentro de estos se reportan anomalías de la forma del cráneo, ventriculomegalia y defectos de la fosa posterior. En nuestro estudio en el 40.4% de los fetos con trisomía 18 se encontró cisterna magna amplia, lo cual concuerda con lo reportado.

A diferencia de las trisomías letales, donde la mayoría de los casos pueden diagnosticarse o sospechados prenatalmente debido a la presencia de malformaciones mayores múltiples que son de fácil identificación por ultrasonido, en la trisomía 21, el diagnóstico prenatal en el segundo trimestre es limitado, ya que solo una cuarta parte de los fetos tendrá defectos mayores. Como ya se mencionó previamente en un estudio realizado en el servicio de neonatología se identificó que en 3 años el diagnóstico prenatal de trisomía 21 se realizó solo en el 10% de los casos. (12)

Los hallazgos ultrasonográficos mayormente reportados en el diagnóstico prenatal son marcadores suaves, por lo mencionado anteriormente, y en el primer trimestre destaca el incremento de la translucencia nuchal. Rotmensch (18) reporta que la anomalía mayormente observada en 187 fetos con trisomía 21 fue la presencia de higroma quístico e incremento de la translucencia nuchal, esto es incluyendo fetos a todas las edades gestacionales; cuando se tomaron en cuenta los datos de fetos entre las 14 a 23 semanas los hallazgos más consistentes fueron hidrops y defectos cardiacos. Sepúlveda y cols. (19) reportan como principal hallazgo higroma en el 88% de los casos, seguido de hidrops en un 37.5%. Farina y cols (15) reporta 30 casos con trisomía 21, en los cuales el mayor hallazgo fue higroma quístico en un 30%, seguido de hidrops en un 16.6% y defecto cardiaco en tercer lugar. En nuestro estudio se encuentran hallazgos similares, siendo el hallazgo más frecuente hidrops fetal y defecto cardiaco en igual frecuencia (27.5%), seguido de higroma quístico en un 10%. A diferencia de la trisomía 13 y 18, donde la mayoría de los defectos se presentaron asociados entre sí, en los casos de trisomía 21 predominó la presencia de defectos aislados, en un 75% para los

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

defectos cardiacos. En el caso de hidrops se encontró como anomalía asociado en todos los casos si no se considera la presencia de higroma como una condición asociada sino parte del espectro. El higroma quístico se encontró asociado a hidrops en 2 de 3 casos. Los otros defectos encontrados fueron en 2 casos onfalocele y hernia diafragmática, como defectos aislados.

Del total de los casos con hidrops, poco más de una tercera parte se asoció a cromosomopatía, predominando casi de forma similar para trisomía 21 y monosomía del X (47% y 41.2% respectivamente).

En el síndrome de Turner durante el segundo trimestre se puede mostrar la apariencia típica de Higroma Quístico, usualmente con separación interna (Septos). Otros hallazgos ultrasonográficos que han sido reportados en el Síndrome de Turner son Hidrotórax e Hidrops no Inmune (19%) defectos cardiacos (17-45%) y anomalías renales 20%, principalmente riñón en herradura e hidronefrosis. Farina y cols. reportan 11 casos de monosomía del X en donde el hallazgo más frecuente es el higroma quístico, en un 81.1%, seguido de hidrops en un 36.3%, sin embargo no se reporta si estos fueron aislados o en cuántos casos se asociaron. No se reportan defectos cardiacos ni renales. Nosotros encontramos consistencia con la literatura al encontrar en todos los casos higroma quístico. En el 23% de los casos se encontró defecto cardiaco, siempre asociado a higroma y en ningún caso a hidrops. La asociación de defecto cardiaco con higroma mostro un OR de 1.2 IC 95% 0.2-5.6. Como se reporta en la literatura la asociación con anomalías renales se encontró en 2 casos (15.3%) uno con hidronefrosis u otro con agenesia renal. (13)

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

CONCLUSIONES

- La frecuencia de las diferentes cromosomopatías varía en las series prenatales con respecto a las postnatales. En nuestra población es más frecuente el diagnóstico prenatal de trisomía 18 debido a la mayor asociación con defectos estructurales mayores identificables por ultrasonido.
- La asociación de 2 o más defectos estructurales incrementa el riesgo de que el feto sea portador de alguna cromosomopatía, a excepción de los fetos con trisomía 21 en los cuales es más frecuente encontrar defectos aislados.
- El defecto que mostró mayor incremento del riesgo para todas las cromosomopatías al encontrarse asociado a otro defecto fueron los defectos cardíacos.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

BIBLIOGRAFIA

1. *Sonographic Markers of fetal aneuploidy-A review.* **Cicero S., Sacchini G., Rembouskos K., Nicolaidis K.** 2003, *Placenta*, Vol. 24, págs. S88-S98.
2. *Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of Trisomy 18 based on serum screening.* **Cho R.C., Chu Ph., Smith-Bindman R.** 2009, *Prenatal Diagnosis*, Vol. 29, págs. 129-139.
3. *Trisomia 18: diagnostico citogenetico prenatal y hallazgos ultrasonograficos.* **Sepulveda W., Be C., Youlton R., Gutierrez J., Carstens E.** 2, 1999, *Revista Chilena de Ultrasonografia*, Vol. 2.
4. *Trisomia 13: Diagnostico citogenetico prenatal y hallazgos ultrasonograficos.* **Sepulveda W., Dezerega V., Be C., Sanchez J., Gutierrez J., Catsrens U.** 1, 1999, *Revista Chilena de Ultrasonografia*, Vol. 2, págs. 23-28.
5. *Holoprosencephaly.* **L., Dubourg Ch. Bendavid C. Pasquier.** 2007, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, pág. 2:8.
6. *Holoprosencephaly Due to Numeric Chromosome Abnormalities.* **Solomon Benjamin, Rosenbaum Kenneth, Meck Jeanne.** 2010, *American Journal of Medical Genetics Part C*, Vol. 154 C, págs. 146-148.
7. *Congenital diaphragmatic hernia, etiology and management, a 10-year analysis of a single center.* **Beck C., Alkasi O., Nikischin W.** 2008, *Arch Gynecol Obstet*, Vol. 277, págs. 55-63.
8. *Malformaciones cardíacas, heterotaxia y lateralidad.* **Icardo JM, Garcia R. JM, Ros MA.** 55, 2002, Vol. 9.
9. *Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia.* **Done E., Gucciardo L., Van Mieghem.** 2008, *Prenatal Diagnosis*, Vol. 28, págs. 581-591.
10. *Prenatal US Detection of Concurrent Anomalies and Other Predictors of Outcome.* 2, 1989, Vol. 175, págs. 371-376.
11. *Non immune hydrops.* **K., Krings.** 19, 2006, *Postgraduate Obstetrics and Gynecology*, Vol. 26.
12. *Second-Trimester Cystic Hygroma: Prognosis of Septated and Nonseptated Lesions.* **Brumfield C., Wenstrom K.** 7, 1996, *Obstetric and Gynecology*, Vol. 88.
13. *Diagnostico prenatal de las hendiduras labiopalatinas.* **Rincon-Garcia A., Chacin-Peña B.** 3, 2006, *Acta odontologica*, Vol. 44.
14. *Ultrasonographic Soft Markers of Aneuploidy in Second Trimester: Are We Lost?* **S., Raniga.** 1, 2006, *Med Gen Med*, Vol. 8, pág. 9.
15. *Latent Class Analysis Applied to Patterns of Fetal Sonographic Abnormalities: Definition of Phenotypes Associated of Aneuploidy.* **Farina A., Sekizawa A., ralston S.** 1999, *Prenatal Diagnosis*, Vol. 19, págs. 840-845.
16. *Holoprosencephaly: An Antenally-diagnosed Case Series and Subject Review.* **Alvin ST Limm, Tse Hui Lim.** 2008, *Ann Acad Med Singapore*, Vol. 37, págs. 594-7.

ASOCIACION ENTRE DEFECTOS ESTRUCTURALES Y CROMOSOMOPATIAS

17. *Role of Second Trimester Sonography in Detecting Trisomy 18: A Review of 70 casos.* **Papp C., Ban Z., Szigeti Z., Csaba A., Beke A. Papp Z.** 2, Feb de 2007, Lournal of Clinical Ultrasound, Vol. 35, págs. 68-72.
18. *Prenatal Sonographic Findings in 187 fetuses with Down Syndome.* **Rotmensch S., Liberati M., Bronshtein M., Schoenfeld M.** 11, 1997, Prenatal Diagnosis, Vol. 17, págs. 1001-1009.
19. *Trisomia 21: Diagnostico citogenetico prenatal y hallazgos ultrasonograficos.* **Sepulveda W., Dezerega V.** 1, 2000, Revista Chilena de Ultrasonografia , Vol. 3.