



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE PATAU Y EL SÍNDROME DE
EDWARDS Y SU RELACIÓN CON CARDIOPATÍAS, EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2000-2015”**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA PRIAN GAUDIANO

TUTOR:

DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA



CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

“DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE PATAU Y EL SÍNDROME DE EDWARDS Y SU RELACIÓN CON CARDIOPATÍAS, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2000-2015”

DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA
TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO
ASESOR METODOLÓGICO

FÍSICO MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN
ASESOR METODOLÓGICO

Índice

Resumen del Protocolo	4
ANTECEDENTES	
Definición.....	5
Epidemiología.....	6
Fisiopatología.....	6
Manifestaciones Clínicas.....	7
Diagnóstico.....	11
Diagnóstico Diferencial.....	12
Tratamiento.....	13
Asesoramiento Genético.....	13
Pronóstico.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVO GENERAL	17
Objetivo específico.	
MATERIAL Y MÉTODOS	18
Descripción y definición de variables	
FINANCIAMIENTO	22
ÉTICA.....	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	32
REFERENCIAS	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34

Resumen del Protocolo

Componentes	Descripción
Título de tesis	DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME DE PATAU Y EL SÍNDROME DE EDWARDS Y SU RELACIÓN CON CARDIOPATÍAS, EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 2000-2015.
Autor y Tutor	Tesista: Alejandra Prian Gaudiano, Residente de Tercer año de Pediatría, Tutor: Dr. Jesús De Rubens Figueroa. Tutores metodológicos: Fis Mat. Fernando Galván, Dra. Patricia Cravioto.
Introducción	El Síndrome de Patau consiste en la presencia de tres cromosomas 13. Es una entidad que se presenta de igual manera en hombres que en mujeres. Se presenta con la triada característica de labio y paladar hendido, microftalmia o anoftalmia y polidactilia postaxial. Síndrome de Edwards es una alteración cromosómica que se debe a la presencia anormal del cromosoma 18 en tres ocasiones. Clínicamente, tiene expresividad variable, se sospecha con anomalías cardíacas, esqueléticas y neurológicas, asociado a retraso del crecimiento intrauterino. Ambas se pueden presentar como trisomía completa, parcial o mosaico. Se asocian a defectos cardíacos en más del 60% de los casos reportados en la literatura internacional.
Justificación	Se desconocen estadísticas sobre las cardiopatías que presentan estas entidades en nuestro país. A través de los resultados de esta tesis, podremos buscar intencionadamente las diferentes alteraciones estructurales; según su frecuencia. Al tener en cuenta las cardiopatías y hacer su diagnóstico de manera oportuna, se previenen complicaciones y comorbilidades hemodinámicas. De esta manera se logrará beneficiar al paciente con un diagnóstico oportuno y se ahorran recursos, ya que las complicaciones implican un gasto importante para las instituciones de salud.
Planteamiento del problema	El Síndrome de Patau y el Síndrome de Edwards, son patologías que se presentan en alrededor de 1 en 5,000 y hasta 8,000 recién nacidos vivos. A pesar de que la incidencia es baja, su forma de presentación es severa. La mortalidad de estos pacientes se presenta en 50% en el Síndrome de Patau en el primer mes de vida, y en el Síndrome de Edwards en 50% en la primera semana de vida; de ambos, el resto de los pacientes presentan complicaciones graves, principalmente de origen cardíaco. ¿Qué tan frecuente se diagnostican en México el Síndrome de Patau y el Síndrome de Edwards de manera prenatal? ¿Cuál es la cardiopatía más frecuente en los pacientes con trisomía 13 y 18? ¿Es letal? o con tratamiento oportuno, ¿permitirá mejorar la calidad de vida? ¿Cuál es la tasa de mortalidad en el Instituto Nacional de Pediatría? ¿Cuál es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con trisomía 13 y 18?
Objetivo general y específicos	Objetivo general: Estimar la frecuencia de trisomía 13 y 18 en el Instituto Nacional de Pediatría y la incidencia de cardiopatías congénitas en estos síndromes. Objetivos específicos: Identificar el tipo de cardiopatía congénita y describir la evolución clínica de los pacientes detectados con Trisomía 13 y 18, del 2000 al 2015.
Tipo de estudio	Observacional, Transversal, Descriptivo y Retrospectivo.
Criterios de selección	Inclusión: expedientes de pacientes que se identificaron por medio de estudio citogenético con confirmación de trisomía del cromosoma 13 ó 18 en el lapso del 2000 al 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría. Exclusión: no se lograron encontrar expedientes debido a la fecha diagnosticada, no contamos con estudio citogenético o confirmación molecular del diagnóstico, pacientes de los cuales se desconoce su seguimiento.
Análisis estadístico	Se realizará una base de datos en base a información obtenida de los expedientes de pacientes que cuentan con diagnóstico de trisomía 13 y trisomía 18; a partir del periodo de 1 enero 2000 hasta el 31 de diciembre de 2015.

ANTECEDENTES

1. Definición

El Síndrome de Patau y el Síndrome de Edwards, se consideran cromosomopatías, caracterizadas por presentar tres copias de algún cromosoma en lugar de dos; término conocido como trisomía.

El Síndrome de Patau es una patología de origen genético que consiste en la presencia de tres cromosomas 13. Aparentemente afecta en mayor cantidad a mujeres que a hombres. Según el Centro de Educación Genética, alrededor del 50% de los pacientes mueren en el primer mes y el resto no sobreviven el primer año de vida. Se sospecha clínicamente con la presencia de la triada característica de labio y paladar hendido, microftalmia o anoftalmia y polidactilia postaxial. Cabal et. al., mencionan que la alteración más frecuente citogenética es la trisomía homogénea, en 80% de los casos. También puede ser causada por mosaico o translocación Robertsoniana. Clínicamente, tiene expresividad variable y se asocia a defectos cardíacos en más del 50% de los casos reportados en la literatura internacional. La mayoría de estos casos se presentan como defectos en el septo atrial (Caba, et. al.).

El Síndrome de Edwards es una alteración cromosómica que se debe a la presencia anormal del cromosoma 18 en tres ocasiones. Se puede presentar como trisomía completa, parcial (con presencia de 18q) o mosaico. Es la trisomía más común después de la trisomía 21 (Cereda, et. al.). Afecta tres a cuatro veces más a mujeres que a hombres (CGE). Según el Centro de Educación en Genética, 50% de los pacientes mueren en la primera semana de vida y 90% no sobreviven al año de edad. Sin embargo, se considera que la incidencia en realidad es más alta; alrededor de 1 en 2,500 pero poco documentada debido a la alta prevalencia de muertes fetales (Cereda et. al) y no se cuenta con estadísticas en nuestro país.

Las causas de muerte más comunes son apnea, falla cardíaca secundaria a malformaciones, insuficiencia respiratoria por hipoventilación, aspiración u obstrucción de la vía aérea y sepsis. (Giaccardi et. al.) El manejo de los pacientes es complejo debido a las múltiples comorbilidades y llega a ser controversial la decisión de invasión de los pacientes por lo mismo.

2. Epidemiología

El Síndrome de Patau es el síndrome de menor prevalencia en el mundo. Se estima que el Síndrome de Patau tiene una incidencia que va desde 1 en 5,000 a 1 en 12,000 recién nacidos vivos (Césko, et. al.). Hay una distribución equitativa entre los pacientes afectados femeninos y masculinos.

El Síndrome de Edwards es la segunda trisomía más frecuente en el mundo. se presenta con una incidencia que va desde 1 en 3,000 a 1 en 8,000 recién nacidos vivos (Cereda, et. al.). Se reporta una relación femenino: masculino de 3:1.

Se ha reportado en la literatura que la causa de los abortos espontáneos es de 1% para cada uno de los síndromes previamente mencionados. Sin embargo, no se cuenta con estudios que confirmen estas cifras.

3. Fisiopatología

Cada célula humana contiene 46 cromosomas; excepto las células sexuales (óvulo y espermatozoide). Se agrupan en 23 pares: 22 pares que se numeran del 1 al 22; y 2 cromosomas sexuales: X y Y.

Los cromosomas sexuales son los únicos que contienen 23 cromosomas, en lugar de 46. En el momento de la concepción, al unirse el óvulo y el espermatozoide, se forma una célula completa con 23 pares, es decir, 46 cromosomas en total. De esta manera, todas las células tienen una copia de la madre y una del padre.

En algunas ocasiones, ocurren errores en la formación del cigoto y los cromosomas no se separan de la manera adecuada. Ocurre, por ejemplo, con células que contienen 22 cromosomas y otras con 24 cromosomas. Si una de estas células de 24 cromosomas, se une con una célula con el número normal (23 pares) ocurre una cromosopatía llamada trisomía, que contiene 47 cromosomas en total. Esto se conoce como no disyunción meiótica y se encuentra esquematizado en la [Imagen 1](#).

Existen casos en los que se presenta una alteración después de la fecundación del óvulo en la división de los cromosomas. Cuando esto sucede, se denomina mosaicismo. Esto significa que no todas las células del organismo contienen 47 cromosomas, sino que algunas cuentan con alteraciones y otras contienen un número normal. Los casos con mosaicismo, generalmente presentan síntomas y signos menos severos.

Otras causas por las cuales se puede presentar una trisomía son: (i) a través de una translocación Robertsoniana. Esta alteración es sumamente rara y ocurre en alrededor de 1 en 56,000 a 80,000 casos (Vasilica, et al.). Se presenta cuando el cromosoma extra se encuentra unido a otro cromosoma 13 o de forma acrocéntrica. (ii) Trisomía parcial, cuando existe solamente una parte de las células con trisomía, pero tiene células normales.

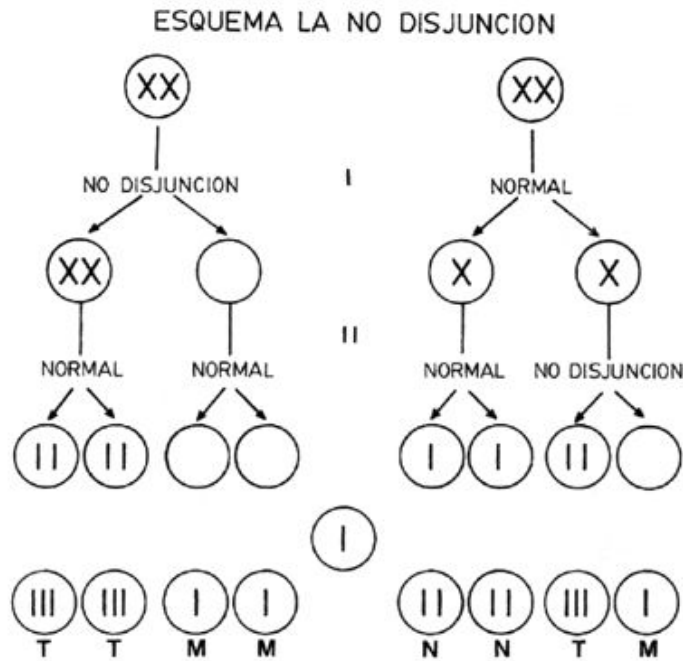


Imagen 1. Esquema de división de cromosomas en donde se observa la no disyunción adecuada comparativamente con la división normal.

4. Manifestaciones Clínicas

Dentro del espectro de manifestaciones que presentan estos síndromes se encuentra un amplia gama de signos y síntomas. Comentaré inicialmente los datos que presentan ambas trisomías de manera compartida y posteriormente las características que distinguen a cada una de estas patologías.

Es importante mencionar que las cromosopatías se consideran enfermedades de expresividad variable, por lo que no todos los pacientes presentan exactamente las mismas características y la severidad de los síntomas es diferente en cada individuo. En pacientes en los que la trisomía es causada por un mosaicismo cromosómico, se han asociado características clínicas menos severas que en el resto de los paciente estudiados.

De manera conjunta en Trisomía 13 y 18 se encuentra:

- Retraso en el crecimiento intrauterino
- Falla de medro o dificultad para aumentar de peso.
 - En ocasiones se asocia a alteraciones en la mecánica de la deglución; secundario a hipotonía y presencia de pausas respiratorias.
- Retraso en el neurodesarrollo de manera global.
- Discapacidad intelectual y cognitiva.

Fenotípicamente, los pacientes con Síndrome de Edwards se presentan con dismorfias faciales caracterizadas por: un occipucio prominente, presencia de epicanto y/o telecanto, ptosis palpebral, micrognatia, labio superior delgado con boca pequeña, baja implantación de pabellón auricular y alteraciones en la forma del pabellón auricular. Usualmente se acompaña de sindactilia, uñas pequeñas, esternón corto, superposición de dedos de las manos, alteraciones del pulgar, limitación para la aducción de cadera y presencia de pies en “mecedora”. Ver [Imagen 2](#).

En hombres, es común la presencia de criptorquidia. Las malformaciones en órganos internos más comunes son defectos renales y cardiacos. (Dunin-Waczowicz). Se han descrito alteraciones cardiacas que varían desde defecto en el tabique interventricular, persistencia del conducto arterioso, alteraciones en la formación del aorta o de la arteria pulmonar.



Imagen 2. Características clínicas del Síndrome de Edwards: microcefalia, baja implantación de pabellón auricular, pies en mecedora, superposición de dedos de la mano.

Las características fenotípicas faciales de los pacientes con Síndrome de Patau son: microcefalia, **microftalmia**, coloboma del iris, displasia retiniana, puente nasal deprimido y ancho, defectos de línea media, especialmente **labio y/o paladar hendido**, baja implantación de pabellones auriculares y aplasia cutis. Así mismo, se presentan con criptorquidia, **polidactilia** post axial en manos y pies. En los órganos internos se han descrito malformaciones cerebrales (especialmente holoprosencefalia y otras alteraciones de cerebro anterior), hidrocefalia, disrafia espinal, renales, anomalías en formación de genitales, hernia inguinal o umbilical y malformaciones cardíacas demostradas en la **Imagen 3**. Las alteraciones cardíacas generalmente dependientes de alteraciones en septum ventricular y auricular, y persistencia de conducto arterioso. En la **Tabla 1** se enlistan los defectos más comunes asociados al Síndrome de Patau.



Imagen 3. Características físicas del Síndrome de Patau.

- A. Defecto de línea media con labio y paladar hendido.
- B. Empuñamiento de mano con superposición de los dedos.
- C. Polidactilia postaxial.
- D. Pie equino varo aducto.
- E. Lesiones de aplasia cutis en piel cabelluda.

Manifestaciones del Síndrome de Patau

Crecimiento

- Retraso de crecimiento pre- y postnatal (87%)

Sistema nervioso central

- Retraso psicomotor/mental profundo (100%)
- Microcefalia (86%)
- Holoprosencefalia (70%)
- Episodios de apnea (58%)
- Hipotonía/hipertonía (48/26%)

Area craneofacial

- Frente aplanada (100%)
- Anomalías oculares (microftalmia, coloboma del iris) (88%)
- Micrognatia (84%)
- Hipotelorismo ocular (83%)
- Pabellones auriculares malformados (80%)
- Defectos en cuero cabelludo (75%)
- Paladar ojival (72%)
- Hemangiomas capilares (72%)
- Labio leporino ± fisura palatina (65%)
- Epicanto (56%)

Cuello

- Cuello corto (79%)
- Exceso de piel en nuca (59%)

Sistema Cardiovascular

- Comunicación Interauricular (91%)
- Persistencia del *ductus arteriosus* (82%)
- Comunicación Interventricular (73%)
- Otras (9-24%)

Aparato genitourinario

- Criptorquidia (varones) (100%)
- Riñón poliquístico (70%)
- Útero bicorne (mujeres) (50%)
- Hidronefrosis (25%)

Extremidades

- Polidactilia (76%)
- Dedos en flexión y superpuestos (68%)
- Uñas hiperconvexas (68%)
- Surco de los 4 dedos en palmas (64%)
- Calcáneo prominente (28%)

Otros

- Mamilas hipoplásicas (100%)
- Fragmentaciones nucleares en polimorfonucleares (50%)
- Hernia Inguinal/umbilical (40%)

(*) Modificado de Gorlin, Cohen y Levin, 1990.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas más frecuentes de trisomía 13, adaptada de la Asociación Española de Pediatría.

5. Diagnóstico

La mayoría de los casos se logran detectar de manera prenatal a través de un tamizaje de acuerdo a la edad materna. Se considera alto riesgo en mujeres con edad materna mayor a 35 años de edad al momento del embarazo, por lo que todas las mujeres de esta edad, deben contar con tamiz prenatal para detección oportuna.

Se sospecha el diagnóstico a partir de marcadores séricos a través de la biopsia de vellosidades coriales y alteraciones ultrasonográficas. Principalmente se manifiesta de manera uterina con retraso en el crecimiento, aumento en la translucencia nucal, presencia de quistes del plexo coroides, polidactilia y defectos cardíacos congénitos. Presentan deterioro importante en función cognitiva y psicomotora y conlleva un pronóstico muy pobre.

El diagnóstico certero se realiza a través de un cariotipo (ejemplificado en la **Imagen 4**), en donde se visualizan los cromosomas y se pueden observar alteraciones en el número y forma de los mismos. Posteriormente se confirma a través de un estudio molecular llamado FISH o hibridación fluorescente in situ. Por medio de esta técnica se realiza un marcaje de los cromosomas que emiten fluorescencia y así se pueden visualizar, estudiar y distinguir de manera más específica.



Imagen 4. Cariotipo que muestra trisomía regular del cromosoma 18 47,XY,+18.
Obtenida de <http://www.citogene.com.br/sindrome-de-edwards.aspx>

6. Diagnóstico Diferencial

- Síndrome de Polidactilia-holoprosencefalia ó Pseudotrisomía 13.
Alteración cromosómica de herencia autosómica recesiva que presenta las mismas características fenotípicas que el Síndrome de Patau, sin embargo presenta un cariotipo normal. Se relaciona en la mayoría de los casos a la presencia de endogamia. Es comúnmente mal diagnosticado como Trisomía 13, cuando no se logra realizar un cariotipo durante el abordaje. (Vasilica, et. al.)
- Síndrome de Pallister Hall.
Caracterizado por presentar hamartoma hipotalámico, disfunción hipofisaria, polidactilia postaxial o mesoaxial y malformaciones viscerales. Se hereda de forma autosómica dominante.
- Síndrome de Smith Lemli Opitz
Síndrome autosómico recesivo causado por la deficiencia de 7-dehidrocolesterol reductasa. Clínicamente se presenta con retraso en el crecimiento intrauterino, falla de medro, polidactilia post axial, sindactilia en “Y” del segundo y tercer dedo de los pies.
- Síndrome de Polidactilia y Costillas cortas.
Comprende un grupo de alteraciones esqueléticas como: tórax hipoplásico, costillas cortas, extremidades acortadas, polidactilia y alteraciones viscerales cardiacas y renales. Se hereda de forma autosómica recesiva y existen 4 subgrupos.
- Síndrome de Mckusick Kaufman y Síndrome de Bardet Biedl
Consiste en malformaciones cardiacas, polidactilia postaxial y amenorrea primaria (causada por falta de fusión de conductos Mülllerianos). Se diferencian estas dos entidades por la presencia de retinitis pigmentosa en el caso de Bardet Biedl.

Todos estos síndromes tienen características en común, sin embargo a través de un abordaje citogenético se puede llegar a un diagnóstico certero.

7. Tratamiento

El tratamiento es dirigido hacia mejorar las condiciones generales de los pacientes. Se considera completamente paliativo, ya que no existe cura de ninguna de las dos patologías.

Es muy importante que al manejar a estos pacientes, se realice de manera multidisciplinaria, ya que tienen múltiples afecciones sistémicas y así podremos ofrecerles una mejor calidad de vida.

De acuerdo a las comorbilidades que presentan los pacientes será el tratamiento que reciben. El tratamiento quirúrgico involucra el punto de vista cardíaco, para corregir los defectos que se presenten; músculo esquelético, en manos, pies, cadera y rodillas, principalmente; en defectos de línea media como labio y paladar hendido. Éticamente, es de suma importancia considerar el pronóstico y la severidad que las secuelas general en estos pacientes. Debido a la frecuencia con la que se presenta labio o paladar hendido en pacientes con Trisomía 13, alrededor del 60-70% son corregidos quirúrgicamente.

Parte del manejo de estos pacientes debe ser de manera PRENATAL. Aumentando el número de consultas y vigilancia a través de ultrasonidos dirigidos a las patologías asociadas más comunes. Así, desde el principio se logra un abordaje multidisciplinario, en donde la familia puede sentirse más cómoda en el tratamiento inicial del recién nacido.

8. Asesoramiento Genético

Dentro del tratamiento médico integral, es absolutamente necesario el consejo genético. Por lo que es importante individualizar cada caso, realizar los estudios pertinentes y siempre intentar dar un porcentaje de riesgo de recurrencia a la familia, o una posible causa de la enfermedad. Para poder brindar el mejor tratamiento, es necesario completar el estudio citogenético. El riesgo de recurrencia depende de la variante genética que se encuentra en el paciente.

La trisomía 18 suele darse de forma aislada en familias por otra parte normales. En estos casos el riesgo de recurrencia estimado es del 0,55%. En los casos de trisomía por translocación, los padres deben ser remitidos a un servicio de genética para estudio citogenético.

Es más frecuente en madres de edad avanzada: A partir de los 35 años la frecuencia aumenta progresivamente desde 1/2.500 nacidos vivos a los 36 años hasta 1/500 a los 43. En mujeres de edad >35 años, o con hijo anterior con trisomía 18 debe ofrecerse amniocentesis genética en los siguientes embarazos. Un reciente estudio sobre trisomía 18 en mosaico (Springett) ha planteado la cuestión de si es recomendable realizar sistemáticamente cariotipo a los padres de todo recién nacido con trisomía 18. Esta cuestión se basa en el hecho de que varios casos de trisomía 18 en mosaico se diagnosticaron en adultos sin rasgos dismórficos llamativos ni retraso mental, siendo el motivo de realizar el estudio la presencia de un hijo con trisomía 18 completa o problemas tales como estudio de infertilidad, abortos de repetición o estudio para donación de médula ósea. Dadas las importantes implicaciones para el asesoramiento genético y para otros riesgos de salud (fallo ovárico prematuro) del diagnóstico de mosaicismo 18, la recomendación actual debería ser hacer cariotipo a los padres de todo recién nacido con trisomía 18.

En cuanto a la trisomía 13, el riesgo de recurrencia es bajo. Se presenta en menos del 1% de los casos. La mayoría de los casos se presentan posteriormente como abortos espontáneos o se sospecha de haberlos padecido, por antecedente de muerte fetal.

9. Pronóstico

La mortalidad es muy alta en estos pacientes, se calcula que aproximadamente 10% viven más de un año. (Cereda, et. al.) Desafortunadamente, no hay cura para estas patologías. La supervivencia de los pacientes se asocia a la severidad de las lesiones cerebrales y cardíacas que presenten.

En el Síndrome de Patau, la principal causa de fallecimiento en estos pacientes son las complicaciones cardiopulmonares. Alrededor del 50% fallecen durante el primer mes de vida y a los 6 meses han fallecido el 70% de los nacidos vivos. La supervivencia en general no supera los 10 años de edad, en lo reportado en la literatura mundial (Pauliks).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Patau y el Síndrome de Edwards, son patologías que se presentan en alrededor de 1 en 5,000 y hasta 8,000 recién nacidos vivos. A pesar de que la incidencia es baja, su forma de presentación es severa, ya que la mortalidad de estos pacientes se presenta en el 50% en el Síndrome de Patau en el primer mes de vida, y en el Síndrome de Edwards en el 50% en la primera semana de vida; de ambos, el resto de los pacientes presentan complicaciones graves, principalmente de origen cardiaco.

Se desconoce la frecuencia con la que se presentan estas trisomías en México. Además, se considera que son subestimadas debido a que representan el 1% de los abortos espontáneos. En el Instituto Nacional de Pediatría no se cuenta con estudios sobre estas patologías y a través de esta tesis podremos conocer el número de pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría, que presentan alteraciones cromosómicas específicas para los números 13 y 18.

Al conocer la prevalencia de cardiopatías congénitas asociadas a los casos de Trisomía 13 y 18 en el Instituto Nacional de Pediatría permitirá abordar a estos pacientes de manera dirigida. Se ha documentado que la mortalidad se debe a falla cardiaca secundaria a malformaciones en hasta 80% de los pacientes que presentan estos síndromes. Sin embargo, no se cuentan con estadísticas definidas en nuestro país sobre el tipo de cardiopatías que se presentan con estos síndromes o el porcentaje de pacientes que presentan como comorbilidad afección cardiaca.

Se han descrito en la literatura varias alteraciones en la morfología cardiaca: alteraciones septales atrioventriculares, dextrocardia, defectos de cojines endocárdicos, persistencia del conducto arterioso, etc. (Hsiang-Yu, L. et al.) Incluso algunos autores proponen una posible relación en los defectos de los cojinetes endocárdicos y alteraciones en los loci de cromosomas 13,18 y 22 (Mattews, AL); lo que explicaría la semejanza en las malformaciones que presentan en común estas tres entidades.

Así como es importante el abordaje de los síndromes genéticos; también se debe evaluar la frecuencia en la que se encuentran alteraciones genéticas en pacientes con cardiopatías congénitas. Sichuan y colaboradores, encontraron en un estudio de 49 pacientes con cardiopatía, que 12 (24%) estaban asociados a Trisomía 13 (6 casos) y Trisomía 18 (6 casos).

Los paros cardíacos ocurren en 80% de los pacientes que presentan en el Síndrome de Patau (Vasilica, et. al.); por lo que la intervención temprana y la detección del tipo de cardiopatía que presentan los pacientes, representa parte del tratamiento estándar que deberían recibir todos los pacientes. Se ha estandarizado a la corrección de la persistencia de conducto arterioso como manera paliativa para todos los pacientes.

Por medio de la identificación de los pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Síndrome de Patau o Edwards se establecerá la frecuencia con la que ocurre en el Instituto. Posteriormente la frecuencia con la que se presentan cardiopatías asociadas en estos síndromes; para así describir el tipo que presentan.

¿Qué tan frecuente se diagnostican en México el Síndrome de Patau y el Síndrome de Edwards de manera prenatal?

¿Cuál es la cardiopatía más frecuente en los pacientes con trisomía 13 y 18?
¿Es letal? o con tratamiento oportuno, ¿permitirá mejorar la calidad de vida?

¿Cuál es la tasa de mortalidad en el Instituto Nacional de Pediatría? ¿Cuál es la causa más frecuente de muerte en los pacientes con trisomía 13 y 18?

JUSTIFICACIÓN

En la literatura médica actual no existen estadísticas sobre la descripción de las cardiopatías que se presentan en los síndromes de Patau y Edwards. Mucho menos, existe información sobre la frecuencia de las mismas en la población mexicana. Como se menciona anteriormente en esta tesis, la mayoría de los pacientes con estas patologías, no sobreviven el año de edad. Razón por la cual es importante incidir de manera oportuna en estos pacientes. Los resultados de esta tesis nos permitirán conocer la frecuencia con la que estas patologías debutan con una enfermedad cardiovascular y la frecuencia con la que se diagnostican de manera prenatal.

Con estos resultados podremos buscar intencionadamente las diferentes alteraciones estructurales en las diferentes cromosomopatías; según su frecuencia. La causa más frecuente de muerte que se ha reportado en los pacientes con Síndrome de Patau o Síndrome de Edwards, se relaciona con problemas cardiovasculares. Al tener en cuenta las cardiopatías y hacer su diagnóstico de manera oportuna, se previenen complicaciones y comorbilidades hemodinámicas, así evitando la muerte de los pacientes.

Lo que se obtiene a través de esta tesis, no solamente permite que se beneficien los pacientes y sus familias, sino que aportan información que es relevante de manera internacional. En la literatura se reportan las diferentes comorbilidades, sin embargo en ninguna fuente encontrada se citan las cardiopatías por frecuencia y relevancia de las mismas. Dado que las complicaciones cardiovasculares implican un gasto importante para las instituciones de salud en cuanto a: días de terapia intensiva cardiovascular, procedimientos invasivos, medicamentos de alto costo, etcétera; al poder determinar la frecuencia de las cardiopatías, también se puede determinar si podrán tener un tratamiento curativo o únicamente paliativo. Realizar estos procedimientos de manera oportuna otorga un beneficio a la institución de salud y a la calidad de vida del paciente.

Esta tesis propone realizar un abordaje integral y de manera preventiva para poder lograr un diagnóstico oportuno prenatal enfocado en la detección de las cardiopatías congénitas y así prevenir comorbilidades y complicaciones. Especialmente si desde el ultrasonido prenatal se detecta que cuenta con patología cardíaca se modificará el curso de estas patologías.

La información que nos proveerá esta tesis, no solamente se enfocará en la frecuencia de las cardiopatías, sino que nos permitirá conocer si la comorbilidad cardíaca se intentó resolver, la causa de mortalidad de los pacientes con Síndrome de Patau y Edwards y la tasa de mortalidad de los pacientes estudiados.

OBJETIVO GENERAL

Estimar la frecuencia de trisomía 13 y 18 en el Instituto Nacional de Pediatría, del 1º de enero del 2000 al 31 de diciembre al 2015 y la incidencia de las cardiopatías congénitas en estos síndromes.

Objetivo específico.

1. Describir la frecuencia con la que sea realiza diagnóstico prenatal en las cromosomopatías del 13 y 18.
2. Identificar el tipo de cardiopatía congénita que se presentan en los pacientes con trisomía del cromosoma 13.

3. Identificar el tipo de cardiopatía congénita que se presentan en los pacientes con trisomía del cromosoma 18.
4. Identificar las comorbilidades más comunes que acompañan a las trisomías 13 y 18.
5. Identificar la edad de diagnóstico más común, tanto de trisomía 13 como de trisomía 18 y la cardiopatía acompañante.
6. Identificar la causa de muerte más común, la edad de fatalidad y con eso calcular la tasa de mortalidad en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificarán los expedientes de los pacientes en los que se documenta a través de un cariotipo que presentan trisomía de 13 ó 21, sin importar la causa de la misma. Posteriormente se realizará un análisis sobre la frecuencia con la que se presentan cardiopatías congénitas. Una vez identificadas las cardiopatías, se clasificaron según el tipo de las mismas. Estos datos se recolectaron del año 2000 al 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría.

a) Clasificación de la investigación (tipo de estudio): Observacional, Descriptivo, Retrospectivo.

b) Universo de estudio (población a estudiar):

- Criterios de inclusión: expedientes de pacientes que se identificaron por medio de cariotipo con confirmación de trisomía del cromosoma 13 ó 18 a través del estudio FISH en el lapso del 2000 al 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Criterios de exclusión: expedientes de los pacientes en los que el estudio citogenético no se encuentra dentro de los estudios de extensión, el expediente del paciente no se encontró en el archivo clínico, expedientes de pacientes en donde no se encuentran entre el periodo del año 2000 al 2015.
- Criterios de eliminación: expedientes de Pacientes con cualquier otro tipo de anomalía genética o aberración cromosómica.

c) Explicación de selección de los sujetos que participarán en la investigación:

Pacientes identificados en el archivo clínico con diagnóstico de Trisomía 13 ó Trisomía 18 a través de un estudio citogenético en el Instituto Nacional de Pediatría.

d) Variables a investigar: en cada sujeto, especificando el tipo variable instrumento y escala de medición para cada una. (Tabla 2)

Tabla 2. Descripción y definición de variables a estudiar.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Oportunidad Diagnóstica	Del griego “diag”, que significa a través de y “gnosis” sinónimo de conocimiento y el sufijo “tico” que es relativo a. Es el procedimiento a través del cual se identifica una enfermedad, recabando datos clínicos, radiológicos y de laboratorio para interpretarlos y llegar a una conclusión.	Nominal	1=Diagnóstico Prenatal 2= Diagnóstico Postnatal
Edad al diagnóstico	Tiempo de vida transcurrido hasta que se realiza el diagnóstico.	Intervalo	Días
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual. La importancia de esta variable es que a menor edad, mayor posibilidad de identificar comorbilidades y evitar complicaciones.	Intervalo	Días
Género	Se determina de acuerdo al sexo de los genitales externos, gónadas y al sexo cromosómico. Importante para identificar la frecuencia del género en las patologías.	Nominal	1= Femenino 2= Masculino

Presencia de cardiopatía estructural	Se determina a través del ecocardiograma. Por medio de la clasificación de las cardiopatías veremos cuál se presenta con más frecuencia.	Nominal	1 = Sí* 2 = No
Edad de diagnóstico de cardiopatía	Tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de alteración cardíaca	Nominal	1= prenatal 2=postnatal
Tipo de trisomía	Se determinará a través del cariotipo. De esta manera observaremos el número de pacientes que se presentan con cada uno de las entidades.	Nominal	1= Patau 2= Edwards
Citogenética	Tipo de alteración o fórmula cromosómica que presenta el paciente en el estudio de cariotipo.	Nominal	1= trisomía regular o balanceada. 2= mosaico 3= isocromosoma 4= trisomía Robertsoniana 5= translocación
Tipo de cardiopatía	Se identificará la cardiopatía estructural que presenta el paciente. Determinada a través de un ecocardiograma.	Nominal	1= CIV 2= CIA 3= PCA 4= Canal AV 5= Doble salida Ventrículo derecho 6= Síndrome de ventrículo hipoplásico 7= Transposición

			de grandes vasos 8= Tronco arterioso 9= Coartación aórtica 10= Estenosis pulmonar 11= aorta bivalva 12= estenosis mitral 13=Tetralogía de Fallot 14= Insuficiencia Tricuspídea
Tratamiento de la cardiopatía	Recalcar si el paciente ha recibido algún tipo de tratamiento para la cardiopatía estructural que presenta.	Nominal	0= sin tratamiento 1= médico 2= quirúrgico**
Secuelas	Se considerará a cada una de las complicaciones que se presentan a consecuencia de la enfermedad. Nos permite establecer la comorbilidad más frecuente y la más severa.	Nominal	1= Cardíacas 2=Respiratorias 3=Neurológicas 4=Músculo esqueléticas 5= Otras
Letalidad +	Aclara el desenlace del paciente. Si sobrevive o es fatal.	Nominal	1= sí 0= no
Edad de fallecimiento	Tiempo transcurrido desde que nace hasta que muere.	Intervalo	Meses
Causa de mortalidad	Causa por la que el paciente es finado.	Nominal	1= Cardíacas 2=Respiratorias 3=Neurológicas 4=Infecciosas

* en los pacientes que contestan afirmativo, se pondrá el tipo de cardiopatía.*

** especificar el tipo de cirugía realizada **

+ si la letalidad es negativa, entonces el resto de variables no aplican.

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrospectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

ÉTICA

La conducción del estudio así como el informe de sus resultados, acatarán en todo momento los principios éticos de la Declaración de Helsinki y el marco jurídico Mexicano, en particular la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud así como la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

No existen consideraciones de bioseguridad al tratarse de una investigación documental.

Dado que se trata de una documentación retrospectiva que no afecta directamente la integridad del paciente ni se tratan aspectos relacionados a la conducta, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud la categoriza en su artículo 17 como una investigación sin riesgos y, en virtud de lo estipulado en el artículo 23 del mismo Reglamento, no se requiere de una carta de consentimiento informado.

RESULTADOS

Se realizó una base de datos con base en la información obtenida de los expedientes identificados de acuerdo a los criterios de inclusión, desde el 1º de enero del 2000 hasta el 31 de diciembre del 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría. La información se organizó en Excel y en el programa SPSS, para la clasificación de variables y su estudio.

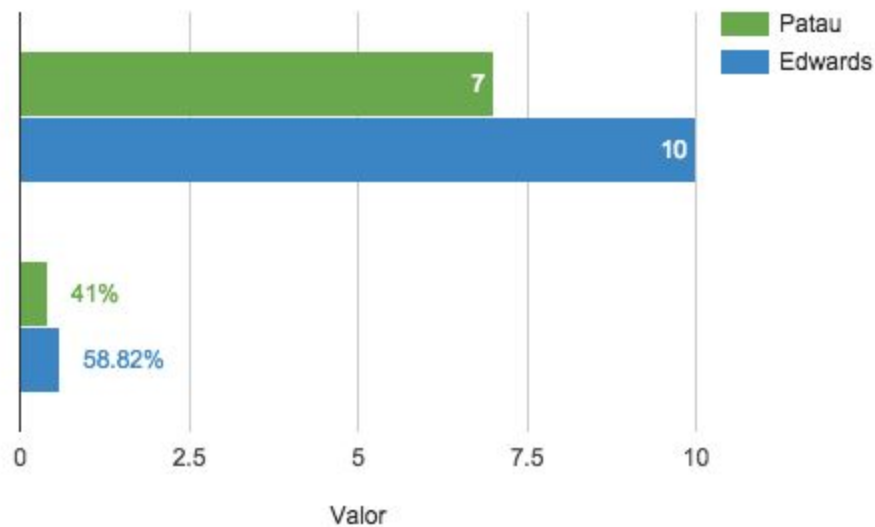
Se realizará un análisis estadístico descriptivo en donde se calculará la frecuencia absoluta (n), así como relativa presentada con porcentajes y se clasificaron las variables de manera dicotómica para su análisis y comparación con otros datos reportados en la literatura.

Se identificaron 17 pacientes con diagnóstico citogenético y molecular confirmado por FISH en los que se engloban ambas trisomías. La trisomía más común fue la del número 18 (Síndrome de Edwards) ocupando el 58.8% de los casos. En la **tabla 3 y gráfica 1** se encuentran las frecuencias absolutas y relativas de cada trisomía.

Tabla 3. Frecuencia absoluta y relativa del Síndrome de Patau y de Edwards.

TRISOMÍA	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
PATAU	7	41.2	41.2
EDWARDS	10	58.8	58.8
Total	17	100.0	100.0

Frecuencia por Trisomía



Gráfica 1. Frecuencia absoluta y relativa del Síndrome de Patau y de Edwards.

La distribución de género según cada trisomía se muestra en la **tabla 4**. El total de pacientes afectados femenino fue de 14, comparado con 3 masculinos afectados; en la distribución global de las trisomías (razón de 5:1). La razón de pacientes afectados femeninos con los masculinos fue de 2-3:1 en el Síndrome de Edwards; y en el Síndrome de Patau no se puede calcular, ya que solamente hubo 7 femeninos afectados y ningún masculino detectado.

Tabla 4. Distribución de Trisomías por género.

GÉNERO			
Femenino		Masculino	
Trisomía		Trisomía	
PATAU	EDWARDS	PATAU	EDWARDS
7	7	0	3

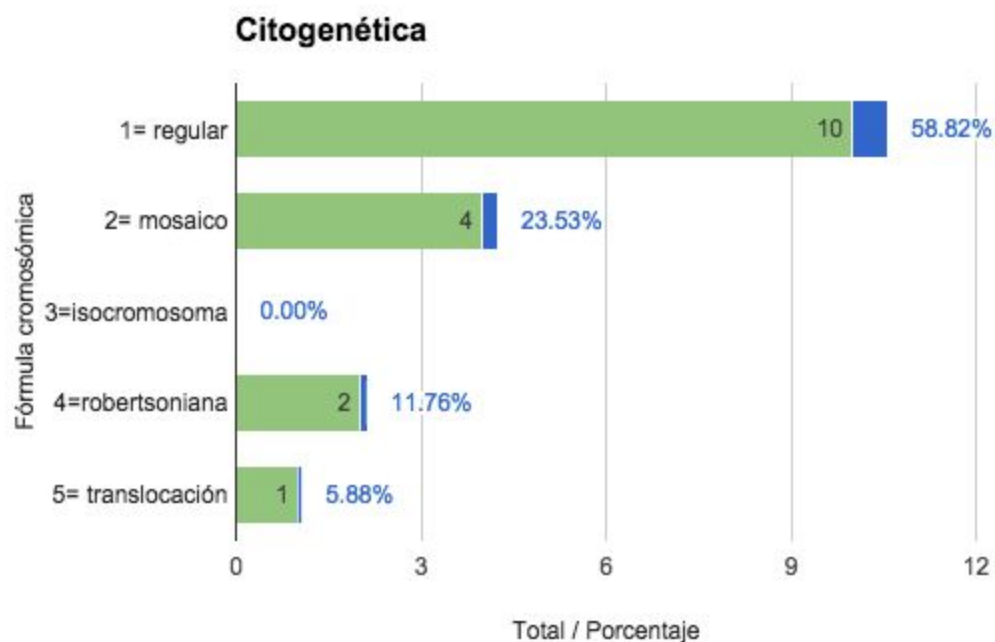
En cuanto a los arreglos cromosómicos o fórmula citogenética, la presentación más común para ambos síndromes se presenta con trisomía regular con un total de 9 casos de los 17 diagnosticados; y en segundo lugar en forma de mosaico. Los datos completos se encuentran en la [tabla 5 y 6](#) y en la [gráfica 2](#), en donde se aprecia la frecuencia absoluta de cada fórmula cromosómica de acuerdo al Síndrome de Edwards y al Síndrome de Patau, respectivamente.

Tabla 5. Frecuencia de fórmula cromosómica de acuerdo a cada trisomía.

		Trisomía	
		PATAU	EDWARDS
Citogenética	Regular	0	1
	Mosaico	2	7
	Isocromosoma	3	1
	Robertsoniana	0	0
	Translocación	1	1

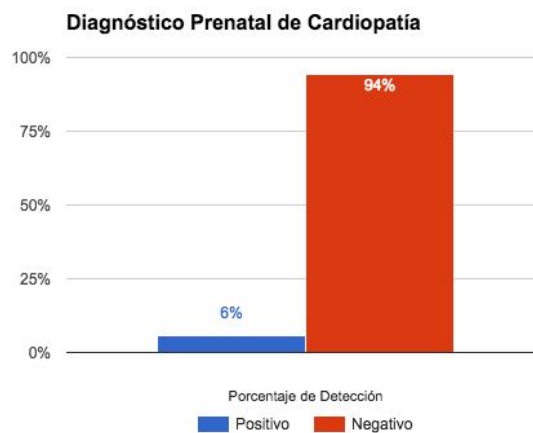
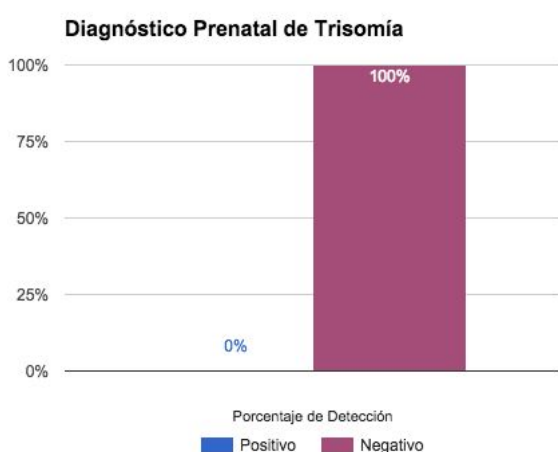
Tabla 6. Contingencia Citogenética vs. Trisomía

			Trisomía		Total
			PATAU	EDWARDS	
Citogenética	Regular	Recuento	2	8	10
		% dentro de Citogenética	20.0%	80.0%	100.0%
		% dentro de Trisomía	28.6%	80.0%	58.8%
Mosaico	Mosaico	Recuento	3	1	4
		% dentro de Citogenética	75.0%	25.0%	100.0%
		% dentro de Trisomía	42.9%	10.0%	23.5%
Robertsoniana	Robertsoniana	Recuento	1	1	2
		% dentro de Citogenética	50.0%	50.0%	100.0%
		% dentro de Trisomía	14.3%	10.0%	11.8%
Translocación	Translocación	Recuento	1	0	1
		% dentro de Citogenética	100.0%	0.0%	100.0%
		% dentro de Trisomía	14.3%	0.0%	5.9%



Gráfica 2. Frecuencia relativa y absoluta de la fórmula cromosómica en ambas trisomías.

En la **gráfica 3** se muestra que ninguno de los pacientes fue diagnosticado de manera prenatal para la trisomía. Sin embargo, para la cardiopatía se detectaron 3 casos de manera prenatal con cardiopatía congénita, lo que equivale a un 6% de los casos estudiados en esta tesis y reflejado en la **gráfica 4**.



Gráficas 3 y 4. Frecuencia relativa de la detección prenatal de trisomía y cardiopatía congénita.

La edad de diagnóstico de la trisomía se expresa en la [gráfica 5](#); en donde la edad se expresa en meses al diagnóstico para englobar el diagnóstico de la trisomía. En cuanto a la edad del diagnóstico de la cardiopatía, se expresa en días, ya que el diagnóstico más temprano fue en el primer día de vida y el más tardío a los 1095 días (3 años) y se encuentra en la [tabla 7](#).

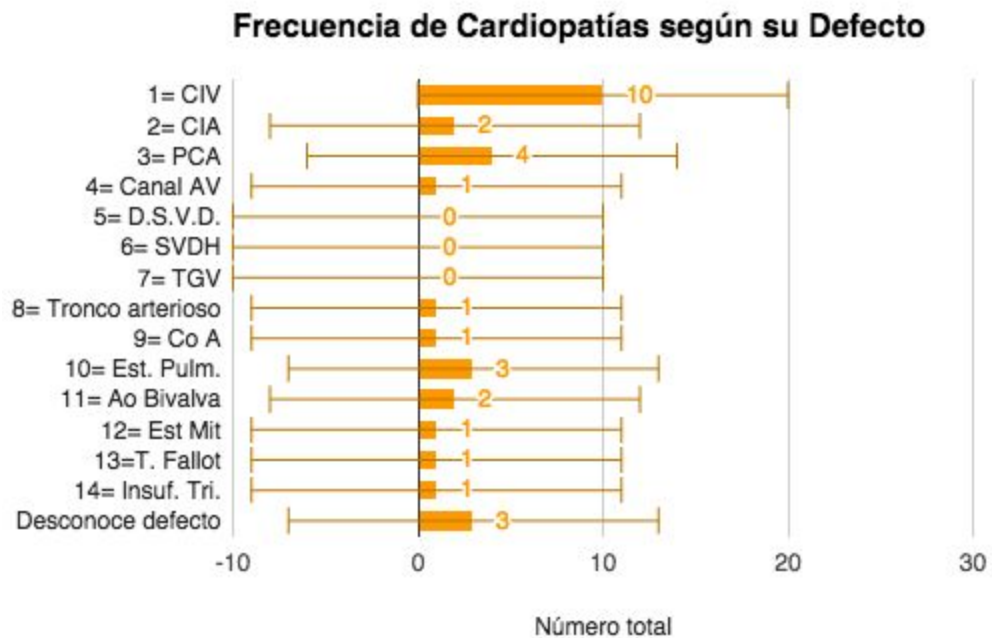
Tabla 7. Tendencia central de Edad de detección de cardiopatía (expresada en días)

Media	Mediana	Moda
194	30	30

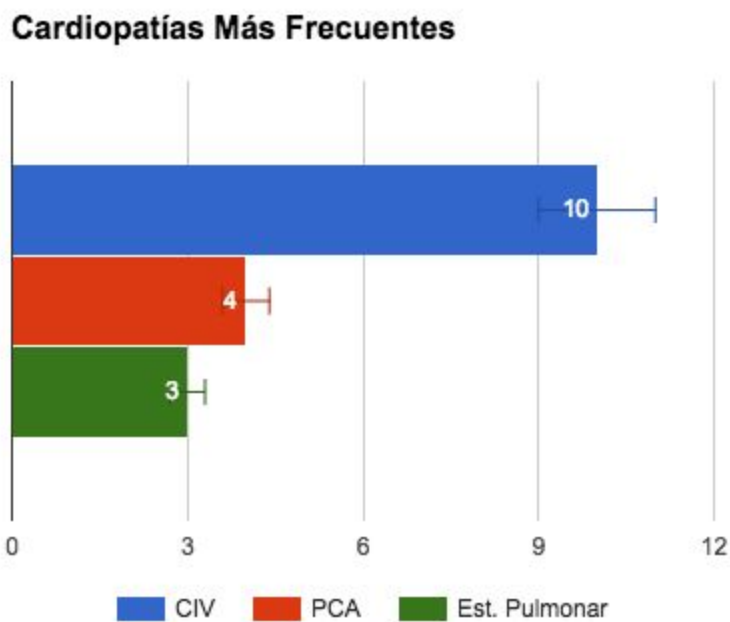


Gráfica 5. Media, moda y mediana de la edad en la que se detectaron las trisomías (expresada en meses).

Todos los pacientes estudiados presentaron cardiopatía, excepto 3 de los cuales se desconoce por falta de seguimiento a sus consultas en el Instituto. Las cardiopatías se presentan en la [gráfica 6](#). Se engloban en los datos cardiopatías no presentadas en el grupo estudiado, pero que se han reportado asociadas a éstos síndromes. Las cardiopatías que se presentaron más frecuentemente son: la comunicación interventricular, la persistencia de conducto arterioso y la estenosis valvular pulmonar en orden descendiente y se observan en la [gráfica 7](#). Como defectos únicos, los más frecuentes son comunicación interventricular en primer lugar; en segundo lugar canal AV y estenosis pulmonar con el mismo número de pacientes afectados. Las cardiopatías más comunes que presentaban más de un defecto se presentan en la [gráfica 8](#).

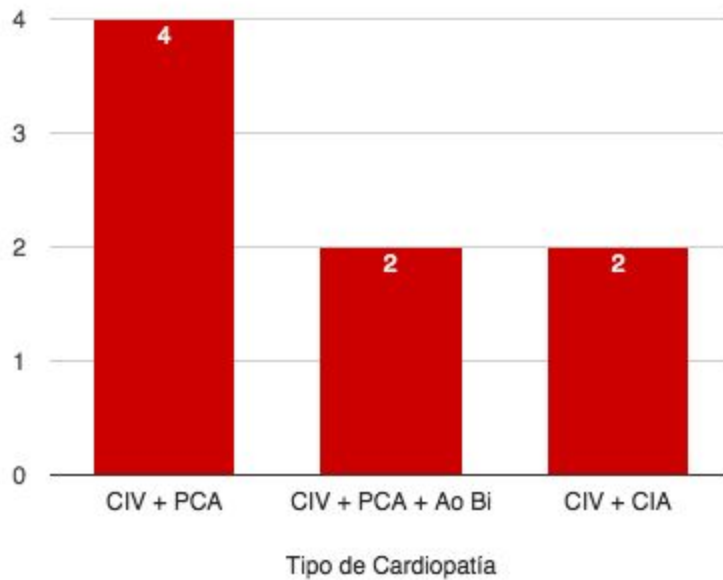


Gráfica 6. Frecuencia absoluta de las cardiopatías en los pacientes estudiados.



Gráfica 7. Frecuencia absoluta de cardiopatías congénitas más frecuentes en los pacientes estudiados.

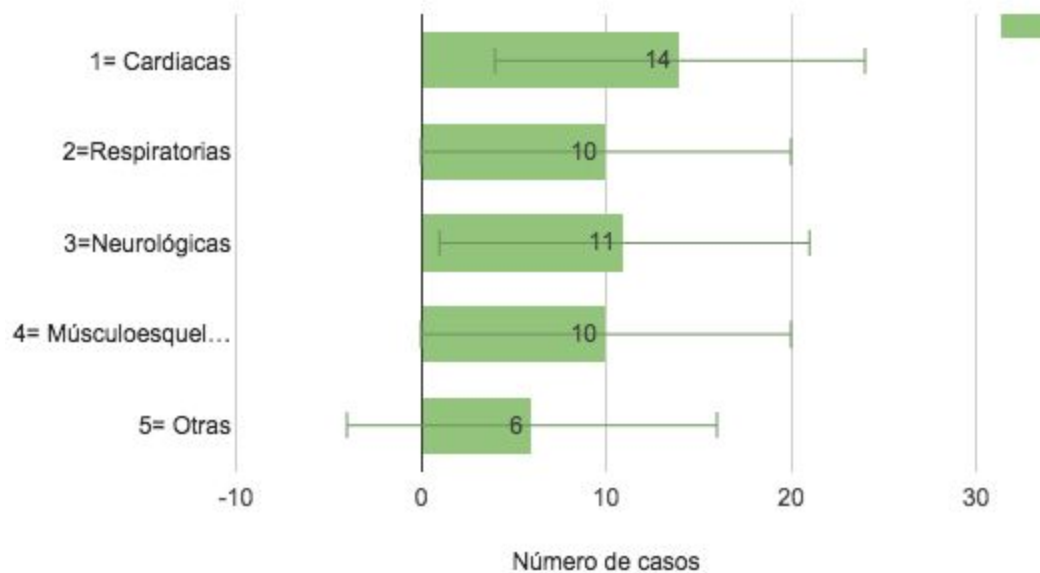
Combinaciones Más Frecuentes de Patología Cardíaca



Gráfica 8. Cardiopatías congénitas más frecuentes en combinación más de un defecto.

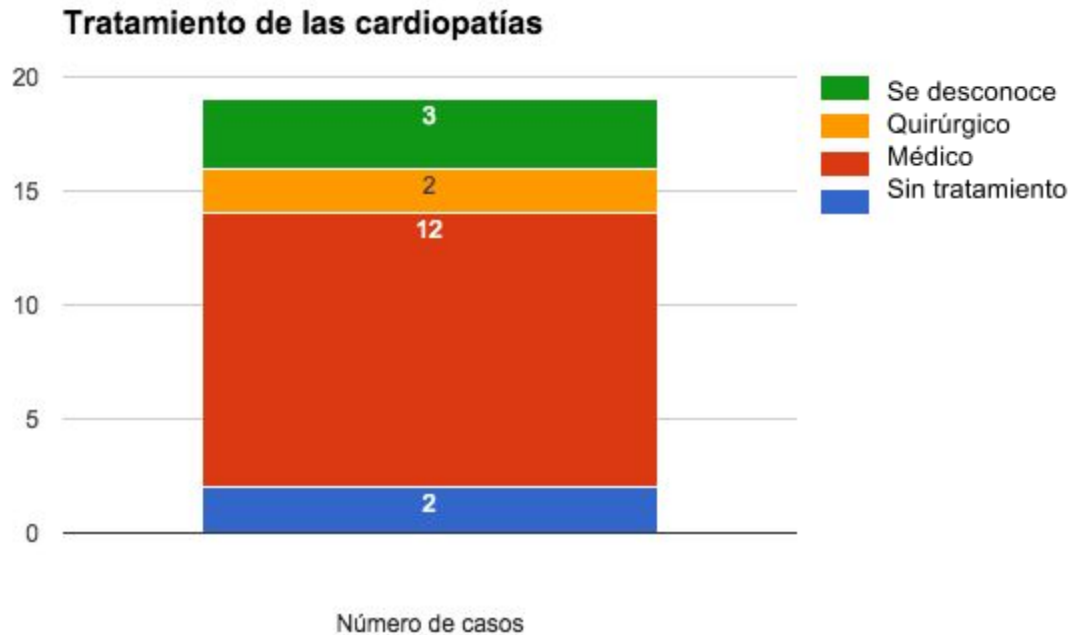
Se analizaron también las comorbilidades o secuelas que presentaba cada caso, de acuerdo al sistema que afectaba. Los resultados se encuentran en la [gráfica 9](#). La afección más común es la cardíaca, seguida de la neurológica. No se definen las secuelas, ya que no es parte del objetivo de esta tesis.

Secuelas Asociadas a Trisomía 13 y 18



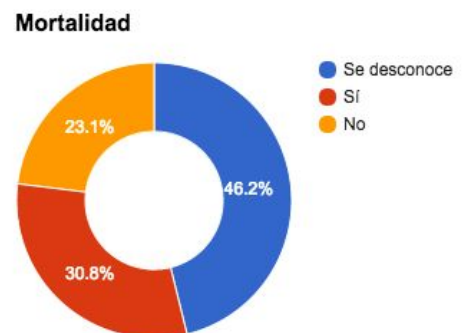
Gráfica 9. Frecuencia absoluta de secuelas por afección sistémica en Trisomía 13 y 18.

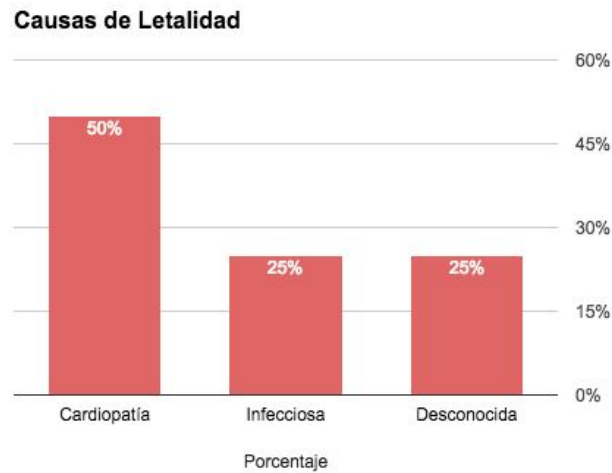
El tratamiento que recibieron los pacientes únicamente considerando la cardiopatía se refleja en la **gráfica 10**. Nuevamente se encuentran los pacientes (3 casos) de los que desconocemos debido a mal seguimiento médico o mal apego al tratamiento.



Gráfica 10. Tipo de tratamiento que recibieron las cardiopatías.

La mortalidad se refleja en la **gráfica 11 y 12**. Se encuentra dividida de acuerdo a la causa de muerte y el porcentaje de los pacientes que presentaron letalidad. La edad de fallecimiento tiene un rango de 47 días hasta los 7 años; sin embargo, debido a que varios de los casos detectados, no cumplieron con el seguimiento adecuado, se desconoce la edad de fallecimiento o la letalidad en nuestro grupo de pacientes.





Gráficas 11 y 12. Representa el porcentaje de pacientes fallecidos y la causa de la misma.

DISCUSIÓN

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro nacional de referencia pediátrica, ya que es un hospital de tercer nivel. En este estudio se reportan 17 casos de trisomía 13 y 18 a lo largo de 15 años de estudio. Mayor frecuencia en el Síndrome de Edwards, con 10 de los casos detectados; reportada mundialmente como la segunda trisomía más común, seguida del Síndrome de Down.

La literatura reporta que el 80% de las causas de las trisomías 13 ó 18 se asocian a fórmula cromosómica con trisomía regular (Cabal, et. al). En este estudio, se refleja 60% de los casos con trisomía regular y 24% de mosaico. Hsiang-Yu Lin, et. al. reportan en un estudio realizado con 39 pacientes con trisomía 18, que únicamente 3 casos fueron mosaico; contrario a los resultados encontrados en esta tesis.

En relación con el diagnóstico prenatal, el 100% de los casos reportados NO se detecta previo al nacimiento. Contrasta con lo reportado en otros países del mundo, Cabal y colaboradores, detectaron en su serie de casos del Síndrome de Patau: 3 de 14 de manera prenatal, 8 casos neonatales y 3 en la infancia. Nuestros casos se detectaron 4

neonatales con una media de 3.6 meses de edad, 2 casos en la infancia (a los 11 y 12 meses de edad). En la literatura mundial, ya se hace referencia a que la mayoría de los casos se detectan in útero (Cereda, A.)

La mortalidad se asocia principalmente a causas neurológica y cardiovasculares en la literatura internacional. Nuestros resultados varían en que la segunda causa de muerte incluye las causas infecciosas. En cuanto a la edad de fallecimiento, también encontramos diferencias, ya que contamos con un caso que sobrevivió hasta los 7 años de edad con trisomía 18. En el reporte de Hsiang-Yu Lin et. al., la edad de fallecimiento del grupo estudiado nunca fue mayor al año de edad con una media de 6 días de vida. Los resultados de esta tesis difieren en la edad de mortalidad, sin embargo debido a que no contamos con los datos de suficientes pacientes, dado al mal seguimiento y apego al tratamiento; desconocemos la edad o causa de muerte en 46.2% de los casos. Sin embargo la menor edad documentada fue mayor al mes de vida. No encontramos significancia en la diferencia de género para el pronóstico; como lo reportado en otras literaturas; que el sexo femenino tiene mejor supervivencia.

Encontramos que los defectos congénitos más comunes en nuestro grupo de pacientes (comunicación interventricular, persistencia de conducto arterioso y estenosis pulmonar); concuerdan con las 2 primeras causas reportadas por Hsiang-Yu y colaboradores. Ellos encontraron como primera causa los defectos en el septo ventricular, después persistencia de conducto arterioso, y en tercer lugar comunicación atrial; defecto que nosotros encontramos en el 5o lugar de frecuencia. Se reporta hasta 26% de defectos complejos cardíacos (10 de 39 casos); no concordante con lo encontrado en esta tesis; en la que reportamos 2 de 17 casos, equivalente al 12% de los casos. En cambio, Caba y cols. encontraron en 14 casos estudiados con trisomía 13, que la mayoría se deben a defectos del septo atrial. Lo encontrado en nuestros casos de una frecuencia de 2 casos de 17 (cada uno de una trisomía diferente), sin predominio de sexo o patología cromosómica.

CONCLUSIONES

Los Síndromes de Patau y Edwards son patologías muy compleja y de expresión clínica variable. Todos los médicos debemos tenerlas en cuenta, ya que aunque no son de las enfermedades más comunes, tienen una presentación multi sistémica y severa si no se sospechan a tiempo. Deben ser consideradas en todo feto que presenta retraso en el crecimiento intrauterino, anomalías cardíacas, malformaciones faciales menores, defectos de línea media, alteraciones esqueléticas en pies y polidactilia.

En el mundo, la mayoría de los casos de estas entidades se detectan de manera prenatal a través de marcadores serológicos y/o ultrasonografía, por lo que es IMPERATIVA la sospecha por parte del médico, para prevenir comorbilidades y secuela asociadas. Ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de mortalidad neonatal e infantil, deterioro cognitivo y retraso en el neurodesarrollo.

El manejo integral y multidisciplinario de estos pacientes conlleva un gran reto para el médico. Un pilar esencial para mejorar la evolución de estos pacientes, es la supervisión constante por parte de especialistas y subespecialistas, especialmente en los primeros 12 meses; ya que varios pacientes no sobreviven este primer año de vida.

REFERENCIAS

1. Caba, L. et al. Phenotypic variability in Patau Syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Lasi*. 2013 Apr-Jun;117(2):321-7.
2. Cereda, A. Carey, JC. The Trisomy 18 Syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Oct 23;(81):1750-1172.
3. Cesko, I. Hajdú, J. Marton, T. Tóth-Pál, E. Papp, C. Papp, Z. Fetal atrioventricular septal defect associated with Patau and Edwards syndromes, as well as trisomy 22. *Orvosi Hetilap* 1998 May 3; 139(18) : 1087-9.
4. Dunin-Wasowicz, D.M. Krajewska-Walasek, K. Rowecka-Trzebicka, M. Gurkau-Malecha, A. Gutkowska, K. Chrzanowska. Diagnosis of Edwards Syndrome in newborns. *Pediatrics Polska* 1995 Oct; 70(10) : 865-74.
5. Giaccardi, A. Sardi R, Priora U, Vivalda M, Domeneghetti G, Girone P. Trisomy 18 or Edwards' Syndrome: a report of 4 clinical cases. *Minerva Pediatr*. 1991 Apr;43(4):343-9.
6. Hsiang-Yu, L. et al. Clinical characteristics and survival of trisomy 18 in a medical center in Taipei, 1988-2004. *Am J Med Genet Part A*, 2001 140 (9): 945-51.
7. Küffer, E. Asseryanis E, Eppel W, Schurz B, Reinold E. A case of Patau syndrome. Fetal heart defect and lip-jaw-palate cleft as indicators. *Ultraschall Med*. 1994 Aug;15(4):217-8.
8. Matthews, AL. Chromosomal abnormalities: trisomy 18, trisomy 13, deletions and microdeletions. *J Perinat Neonatal Nurs*. 1999 Sep;13(2):59-75.
9. Pauliks, LB. Friedman DM, Flynn PA. Fetal diagnosis of atrioventricular septal defect with dextrocardia in trisomy 18. *J Perinat Med*. 2000;28(5):412-3.
10. Polli, JB et al. Trisomy 13 (Patau Syndrome) and Congenital Defects. *Am J Med Genet Part A* 2013. 163A:272-275.
11. Rios, A. Furdon SA, Adams D, Clark DA. Recognizing the clinical features of Trisomy 13 syndrome. *Adv Neonatal Care*. 2004 Dec;4(6):332-43.
12. Shaw, J. Trisomy 18: a case study. *Neonatal Netw*. 2008 Jan-Feb;27(1):33-41.
13. Springett, A, et. al. Congenital anomalies associated with trisomy 18 or trisomy 13: A registry-based study in 16 european countries, 2000–2011. *Am J Med Part A* 2015. 167(12) 3062-3069.
14. Tucker, M.E. Garringer, H.J. Weaver, D. Phenotypic spectrum of moisaic trisomy 18: two patients, a literature review and counseling issues. *American Journal of Medical Genetics. Part A* 2007 Mar 1; 143 (5) : 505-17.
15. Vasilica, P. et al, Clinical relevance of cytogenetics to pediatric practice. Postnatal findings of Patau Syndrome- Review of 5 cases. *A Journal of Clinical Medicine*. 2010 5(3): 178-185.
16. Zhang, L. Zhang XH, Ren MH, Song GN, Chromosome Abnormalities and Congenital Heart Diseases: a retrospective on 49 cases. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010 Mar;41(2):312-5, 323.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Julio	Agosto	Sept	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Búsqueda Bibliográfica	X							
Marco teórico - Antecedentes		X						
Marco teórico - Planteamiento del Problema			X	X				
Marco teórico - Justificación y Objetivos					X			
Material y métodos Análisis estadístico						X		
Entrega de protocolo							X	
Procesamiento de la información							X	
Análisis de la Información								X
Presentación de la tesis								X