



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE

POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

“DR. EDUARDO LICEAGA”

**“Sirenomelia: Descripción de 8 casos de autopsia en
el Hospital General de México”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN ANATOMÍA
PATOLÓGICA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA ROMERO UTRILLA

TUTOR:

DR. MARCO ANTONIO DURAN PADILLA

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO DE 2018.



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.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
MARCO TEÓRICO.....	6
ANTECEDENTES.....	6
HISTORIA.....	6
CLASIFICACIÓN.....	6
EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....	9
Embriología.....	10
Diagnóstico.....	12
PRONÓSTICO.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
HIPÓTESIS.....	15
OBJETIVOS.....	15
GENERALES.....	15
ESPECÍFICOS.....	15
MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
DISEÑO DEL ESTUDIO.....	17
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	17
ANÁLISIS DE DATOS. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	18
CONSIDERACIONES ETICAS.....	18
Clasificación de la investigación.....	18
ARCHIVO CONFIDENCIAL DE LA INVESTIGACIÓN.....	18
ORGANIZACIÓN.....	19
Recursos Humanos.....	19
Recursos Materiales.....	19
FINANCIAMIENTO.....	19
CRONOGRAMA.....	19
RESULTADOS Y DISCUSION.....	20
Bibliografía.....	24

INTRODUCCIÓN

Sirenomelia es un síndrome dismórfico que se presenta en 2.36 de cada 100,000 nacimientos en México(1), se caracteriza por grados variables de fusión de extremidades inferiores y malformaciones asociadas que suelen ser fatales principalmente agenesia renal bilateral, agenesia vesical, atresia anal, arteria umbilical única entre otras. (2)

La palabra “sirenomelia” deriva del griego “seiren” que significa sirena y “melos” que significa extremidad, aunque las sirenas míticas se retratan a menudo como mujeres, la sirenomelia tiene predilección por el sexo masculino con una relación hombre-mujer 2.7:1.2. (2,3)

La primera clasificación se basó en el número de pies, denominandose como sympus dipus o simelia cuando ambos pies están presentes, sympus monopus o uromelia cuando solo un pie es discernible y sympus apus o sirenomelia cuando no hay evidencia de ningún elemento del pie. Por otra parte, Stocker y Heifetz (4) clasificaron la sirenomelia en 7 tipos que van del tipo I al VII, de acuerdo al número de huesos en las extremidades inferiores. La clasificación tipo I, es la forma más benigna, ambas extremidades están fusionadas por tejidos blandos y todos los huesos de las extremidades inferiores están presentes. En la tipo VII, la forma más severa, solo un hueso de las extremidades está presente (5) (Figura 1).

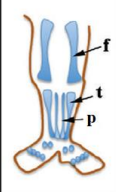
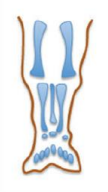

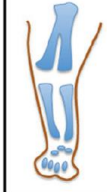
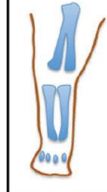
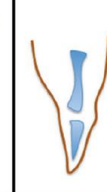
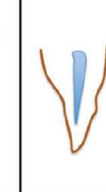
TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV	TIPO V	TIPO VI	TIPO VII
						
SYMPUS DIPUS O SIMELIA			SYMPUS MONOPUS O UROMELIA		SYMPUS APUS O SIRENOMELIA	

Figura 1. Esquema que representa los siete tipos de sirenomelia. La clasificación es según Stocker y Heifetz (parte superior) y la clasificación de Foster. F: fémur, T: tibia, P: peroné (Modificado de Garrido-Allepuz et al (5)).

Esta enfermedad puede manifestarse en forma aislada, o formar parte de la disgenesia caudal. También se ha reportado asociada a alteraciones esqueléticas (agenesia del sacro, hemivértebras y espina bífida); defectos cardiovasculares (dextrocardia, trasposición de los grandes vasos, una aurícula y un ventrículo, y arteria umbilical única); gastrointestinales (ano imperforado, atresia rectal o de colon); respiratorios (hipoplasia pulmonar); neurológicos (defectos del tubo neural), defectos genitourinarios (agenesia de vejiga, genitales internos y de riñones, aunque estos también se reportan como displásicos) (6,7). Como resultado de la agenesia renal, los fetos pueden presentar la secuencia de Potter. Se desconoce la causa, debido a que carece de un patrón hereditario y de base genética demostrada (8). Sin embargo, algunos autores la han asociado con dosis excesivas de vitamina A ingerida antes de la cuarta semana de gestación, exposición materna al cadmio, plomo, sulfamidas, hipertermia, solventes orgánicos de grasa, 6- aminonicotinamida, radiaciones y por la exposición a cocaína durante el primer trimestre del embarazo (1,9). La sirenomelia se asocia a diabetes mellitus materna pregestacional en el 2% de los casos, y la disgenesia caudal o síndrome de regresión caudal en un 22%. Es más común en fetos masculinos que en femeninos, con una relación de 2.7:1 a 3:1. Existe mayor incidencia de embarazos con sirenomelia en mujeres menores de 20 años y mayores de 40 (5,10). La mortalidad neonatal temprana es alta: entre 52 y 48% debido a la insuficiencia respiratoria y agenesia renal. Son excepcionales los casos que sobreviven; lo que sucede cuando no hay daño renal o las alteraciones son menores(11). En la actualidad sólo se han reportado cinco casos de supervivencia y sólo en uno se ha logrado la separación completa de las extremidades inferiores (12).

El propósito de este estudio fue identificar las características clínico-patológicas (antecedentes maternos, del embarazo y los hallazgos anatomopatológicos del estudio de autopsia) de casos de autopsias diagnosticados como sirenomelia en el Hospital General de México de 1997 a 2017.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

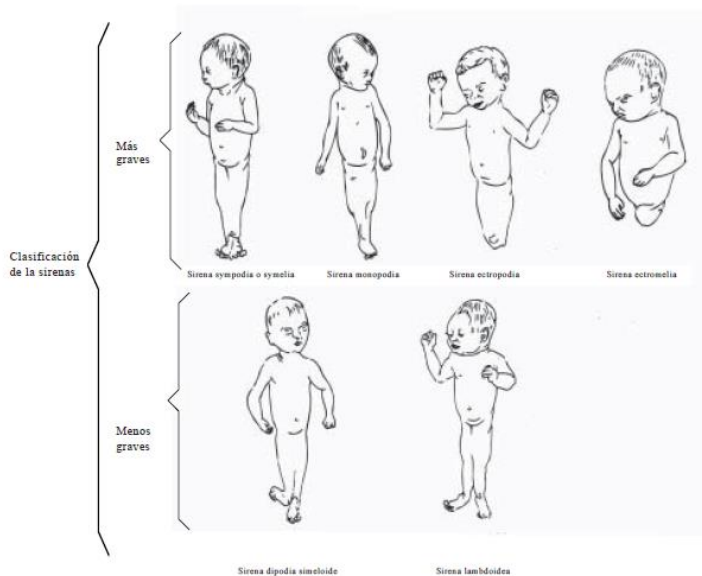
HISTORIA

La sirenomelia es un síndrome dismórfico raro descrito a mediados del siglo XI. Para este defecto congénito existen varios sinónimos: sirenomelus, monopodia, sirena, simelia, uromelia, feto sireniforme, feto cuspídeo, simpodía, sympus, síndrome de Mermaid o de sirena, síndrome de Vater, anomalía de Duhamel.

La palabra “sirenomelia” deriva del griego “seiren” que significa sirena y “melos” que significa extremidad (1,2,4).

CLASIFICACIÓN

La primera descripción de sirenomelia fue descrita por Geoffroy-Saint-Hilaire, posteriormente Foster propuso la primera clasificación, utilizando como criterio básico el número de pies (13). Simelia apus correspondería a aquellos casos que no tienen pies, simelia unipus cuando está presente un pie y simelia dipus si están presentes 2 pies. Stocker y Heifetz, los describió de manera meticolosa y es actualmente la clasificación más utilizada que se basa en la presencia o ausencia de los huesos de la extremidad inferior. Describió 7 tipos, el I corresponde a los casos con huesos de muslo y pierna presentes, hasta el tipo VII con fémur único y tibia ausente (4,14,15).



Clasificación de sirenomelia según la gravedad de las anomalías (modificado de Rodríguez y cols. 2007).

Table 1. The Stocker/Heifetz classification

Stocker/Heifetz type	Description
I	All bones of thigh and lower leg present
II	Fused fibula
III	Fibula absent
IV	Partially fused femur, fused fibula
V	Partially fused femur
VI	Fused femur
VII	Fused femur, tibia absent

The Stocker/Heifetz classification is based on the presence or absence of bones and the extent of fusion of the bones that are present [2].

Clasificación de sirenomelia (Stocker/Heifetz) modificado de Bakhtar et al. (13)

Las anomalías observadas con mayor frecuencia asociadas a sirenomelia son: alteraciones en la extremidad inferior (100%), malformaciones anorrectales (97%), malformaciones renales (93%), malformaciones genitales (85%), tracto urinario inferior (57%), arteria umbilical única (79%), malformaciones cardíacas (26%), atresia esofágica (5%), y gastrointestinales (44%), tracto respiratorio (24%) y anomalías del sistema nervioso central (8%) como holoprosencefalia, espina bífida

lumbar, craneoraquisquis, anencefalia, hidrocefalia, meningocele, mielomeningocele (Tabla 1) (12,16).

Cuadro 1. Características morfológicas de la Sirenomelia reportadas en la bibliografía

	<i>Datos reportados en la bibliografía</i>	<i>Datos encontrados en este caso</i>
Aparato digestivo	Año imperforado, atresia de esófago y colon (Akbar 2008). Colon atrésico y con final ciego en el lugar de la vejiga (Carbillon 2001). Recto atrésico, bazo bilobulado (Juárez 2005).	Año imperforado, colon transversal distendido por meconio, dirigido hacia la fosa iliaca derecha, el ángulo cólico izquierdo y termina en una bolsa ciega.
Aparato urinario	Riñones normales, con agenesia o displasia (Lugones 2006), (Akbar 2008), (Carbillon 2001), (Valenzano 1999), (Juárez 2005). Agenesia renal (Sepúlveda 1998). Displasia renal poliústica (Drossou-Agakidou 2004) Pequeños remanentes embriológicos de riñones (Bruce 2009), (Bracho 2005) Agenesia de vejiga (Akbar 2008), (Carbillon 2001), (Valenzano 1999), (Juárez 2005). Agenesia de uréteres, uretra (Bruce 2009) (Bracho 2005).	Riñones displásicos, retroperitoneales y aplanados. Agenesia de vejiga, uréteres y uretra.
Aparato reproductor	Genitales internos ausentes (Akbar 2008), (Lugones 2006), (Carbillon 2001). Útero o vagina (Bruce 2009), (Bracho 2005). Dos ovarios con numerosas ovogonias (Carbillon 2001). Gónadas masculinas asociadas a un patrón cromatínico sexual femenino (Rodríguez 2007). Un testículo (Juárez 2005).	Dos ovarios con células fusiformes de tipo muscular liso, limitadas por epitelio de morfología transicional y dos estructuras de tipo folicular. En diferente nivel de descenso. Genitales externos ausentes.
Aparato cardiovascular	Cordón umbilical: una arteria umbilical (Akbar 2008), (Bracho 2005) Trasposición de los grandes vasos en síndrome de regresión caudal (Bruce 2009) Trasposición de los grandes vasos y displasia de la vena cava inferior (Drossou-Agakidou 2004) Doble vena cava inferior (Goodlow 1988) Hipertrofia de ventrículo derecho (Valenzano 1999) Dextrocardia, foramen oval permeable, persistencia del conducto arterioso, aorta abdominal sin vasos renales (Juárez 2005)	Hipertrofia cardiaca derecha, conducto arterioso permeable y transposición de los grandes vasos. Cordón umbilical: una arteria umbilical derivada de la aorta abdominal, por debajo de ésta era hipotrófica al igual que sus ramas.
Sistema esquelético	Agenesia del sacro (Juárez 2005), (Akbar 2008), (Drossou-Agakidou 2004). Una parte del sacro y del isquion (Bruce 2009) Hemi pelvis, sacro anormal y cola (Sepúlveda 1998) Ausencia de sacro, un fémur y hueso pélvico hipoplásico (Carbillon 2001) Ausencia de peroné y sacro hipoplásico (Tushar) Iliaco derecho ausente, íleon rudimentario del lado izquierdo, agenesia sacrococcígea parcial (Valenzano 1999) Un solo fémur, un peroné, ausencia de pies (Sepúlveda 1998) Saco hipoplásico, un fémur, una tibia y ausencia de peroné (Goodlow 1988)	Columna lumbosacra abierta en la parte posterior, esbozo del sacro de 6.5 mm, hueso iliaco derecho hipoplásico. La extremidad inferior compuesta por un esbozo de la cabeza del fémur, un hueso rudimentario sin características de tibia o peroné y ausencia de tarso, metatarso y falanges.
Aparato respiratorio	Hipoplasia pulmonar, (Akbar 2008), (Lugones 2006) Pulmón derecho bilobulado (Bruce 2009)	Hipoplasia pulmonar, con vasos supernumerarios. El pulmón derecho tiene dos lóbulos con separación incompleta.
Sistema nervioso	Dilatación de la médula espinal en la región lumbar (Akbar 2008) (Lugones 2006)	Neumoencéfalo detectado por tomografía computada

Tabla 1. Alteraciones asociadas a sirenomelia con mayor frecuencia.
(Modificado de Chávez-Corral et al) (12)

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La prevalencia de sirenomelia es de 1-2 por cada 100,000 nacimientos. Del 10 al 15% de las ocurrencias son en nacimientos gemelares mayormente monocigotos. Existe preferencia por el sexo masculino, no obstante, la información es limitada y se desconoce la causa. (1,10). Se ha observado que en el 47% de los casos nacen vivos, de los cuales el 71% son prematuros y un 88% tiene bajo peso para la edad gestacional. (17)

Se ha descrito una fuerte asociación con diabetes materna, teniendo estos pacientes un riesgo 200 veces más alto de presentar sirenomelia que la población general. (11)

Al igual que la mayoría de las malformaciones congénitas reportadas, excepto focomelia que se conoce que es secundaria a la exposición por talidomida, la causa de sirenomelia se desconoce. (1,10)

La edad materna de presentación se encuentra en dos picos de edad, menores de 20 años y mayores de 40 años. Una quinta parte de las madres presenta diabetes mellitus pregestacional, en la serie de casos de Bruce et al 2009 (6), de 9 casos con síndrome de regresión caudal solo 3 casos presentaron sirenomelia, esto se debe a que el síndrome de regresión caudal abarca un amplio espectro que va desde agenesia de sacro a la forma más grave que es la sirenomelia.(2,12,14)

Sirenomelia se relaciona a otras patologías, como es la asociación VACTERL, pterigia, embarazo gemelar y a la vez se encuentran asociados con historia de diabetes mellitus pregestacional (18). La asociación entre cicloplía y sirenomelia son muy raras, sin embargo están descritas juntos en la literatura, se ha sugerido

que ambos defectos tienen un mecanismo de origen similar, sin embargo aún no se ha demostrado esta relación(13,14).

Entre los factores de riesgo medioambientales se han descrito de manera experimental en mamíferos el ácido retinoico y cadmio. Por otra parte, se ha reportado en humanos la exposición prenatal a cocaína como factor de riesgo. (20).

Embriología

La formación de las extremidades comienza al final de la cuarta semana en el ser humano, con la activación de un grupo de células mesenquimatosas del mesodermo somático de la placa lateral. El estímulo inicial aún no se conoce por completo. Sin embargo, las evidencias experimentales sugieren que señales originadas en el mesodermo paraaxial (probablemente basadas en el código de los genes *Hox* y en última instancia dependientes de la señalización del ácido retinoico) inician una expresión específica de nivel de dos factores de transcripción T-box en el mesodermo de la placa lateral. **Tbx5** en el área del futuro miembro anterior y **Tbx4** (junto con **Pitx-1**) en el del posterior estimulan la expresión y secreción del **factor de crecimiento fibroblástico 10 (FGF-10)** por las células mesodérmicas locales. FGF-10 estimula el ectodermo suprayacente que produce **FGF-8**. Poco después se establece un sistema de retroalimentación que envuelve a FGF-10 y a FGF-8 y comienza el desarrollo del miembro. Por otro lado, los factores de transcripción Tbx parecen ser las primeras fuerzas conductoras de carácter local en el desarrollo del miembro. Debido a que si se bloquea la expresión de Tbx5 en el ratón, no se produce el desarrollo de los miembros superiores. De forma similar, en ratones defectivos en FGF-10 no se forman los miembros (ni los pulmones). Contrariamente, si se implanta un botón mesodérmico embebido en FGF-10 en la futura región lateral de un embrión de pollo, se desarrolla un miembro supernumerario en ese lugar. Una vez que la interacción entre epitelio y mesénquima ha comenzado, el primordio de la

extremidad contiene suficiente información sobre el desarrollo para producir un miembro incluso aunque se encuentre aislado del resto del cuerpo (de ahí su nombre de **sistema de autodiferenciación**).

La primacía del mesodermo inicial del miembro se demostró hace tiempo mediante experimentos con trasplantes en embriones de anfibios. Si se extirpa esta estructura, la extremidad no llega a configurarse. Sin embargo, si el mismo mesodermo se trasplanta al costado de un embrión crecerá un miembro supernumerario en ese lugar. Por el contrario, si se elimina el ectodermo que cubre al mesodermo normal del miembro, un nuevo ectodermo corregirá el defecto y la extremidad se formará. Si el ectodermo original se injerta en el costado no se producirá su aparición. Estos experimentos muestran que, en el desarrollo *inicial* de los miembros, el mesodermo es el principal portador del diseño de las extremidades y el ectodermo solo colabora en el sistema de una manera secundaria. En casos raros, los individuos nacen sin una extremidad o incluso sin ninguna. A veces esta situación puede reflejar un trastorno en la producción de factores de transcripción o de moléculas señalizadoras que inician el desarrollo de los miembros o en los receptores celulares para dichas moléculas. (21)

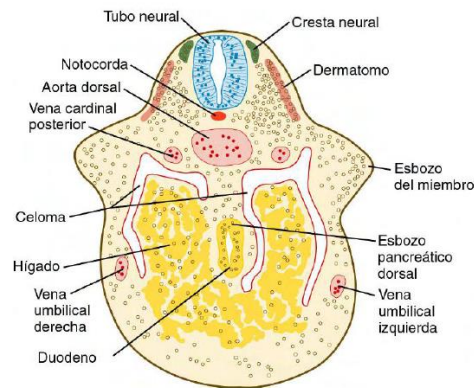


Fig. 10.1 Sección transversal del tronco durante un estadio precoz en el desarrollo de la yema del miembro, que muestra la posición de dicha yema en relación a la del somito (dermatomo) y otras estructuras principales. La yema del miembro es una excrescencia de la pared corporal (mesodermo de la placa lateral).

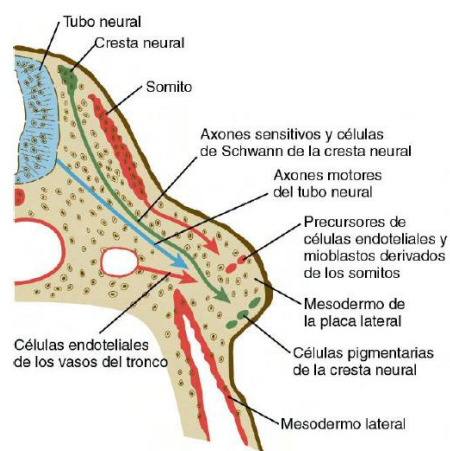


Fig. 10.10 Diferentes tipos de células que entran en la yema del miembro.

Diagnóstico

El diagnóstico prenatal se realiza por ecografía y preferentemente debe realizarse en el primer trimestre del embarazo. Se deben buscar las alteraciones típicas de las extremidades inferiores y pelvis ósea. El ultrasonido doppler puede ayudar para localizar la única arteria umbilical que deriva de una arteria vitelina aberrante persistente, en la mayoría de los casos (22). Normalmente las 2 arterias vitelinas originan 3 troncos principales: tronco celíaco, arteria mesentérica superior e inferior. En la sirenomelia comúnmente solo están presentes los 2 primeros (19). La arteria mesentérica inferior y la aorta distal son hipoplásicas o inexistentes, siendo reemplazadas por una arteria vitelina persistente. Esta cruza ventralmente hacia el cordón umbilical. El doppler también ayuda a identificar la ausencia de las arterias renales en los casos de agenesia renal. En el segundo trimestre de la gestación el diagnóstico puede verse dificultado por el oligohidramnios derivado de la agenesia-disgenesia renal (2). En estos casos, la resonancia magnética nuclear puede ser útil ya que el oligohidramnios no afecta tanto a su calidad de imágenes como en la ecografía. Existen, como es natural, datos de estudios con ecografía de 3 dimensiones. No obstante, en el primer trimestre de la gestación, cuando la producción de líquido amniótico no depende de manera importante de la función renal fetal, es posible realizar un estudio ecográfico exhaustivo (22). El diagnóstico diferencial se debe realizar con los casos de agenesia o disgenesia renal bilateral y con el síndrome de regresión caudal. Sin embargo, las anomalías del único miembro inferior son específicas de la sirenomelia (16). En la agenesia renal bilateral, el oligohidramnios o anhidramnios dificulta en gran manera el diagnóstico ecográfico. El síndrome de regresión caudal asocia extremidades inferiores hipoplásicas, hipoplasia de vértebras caudales, sacro, tubo neural y órganos urogenitales (15,23).

El Doppler a color y en potencia juegan un papel clave demostrando un solo gran vaso intraabdominal, no ramificándose dentro de la pelvis del feto dentro de los vasos ilíacos y penetrando en el cordón umbilical. En conclusión, aunque pueden

sobrevivir casos excepcionales de sirenomelia, normalmente representa una condición letal. Por lo tanto, el diagnóstico prenatal es crítico para permitir asesoramiento adecuado para la posible interrupción del embarazo (2,22).

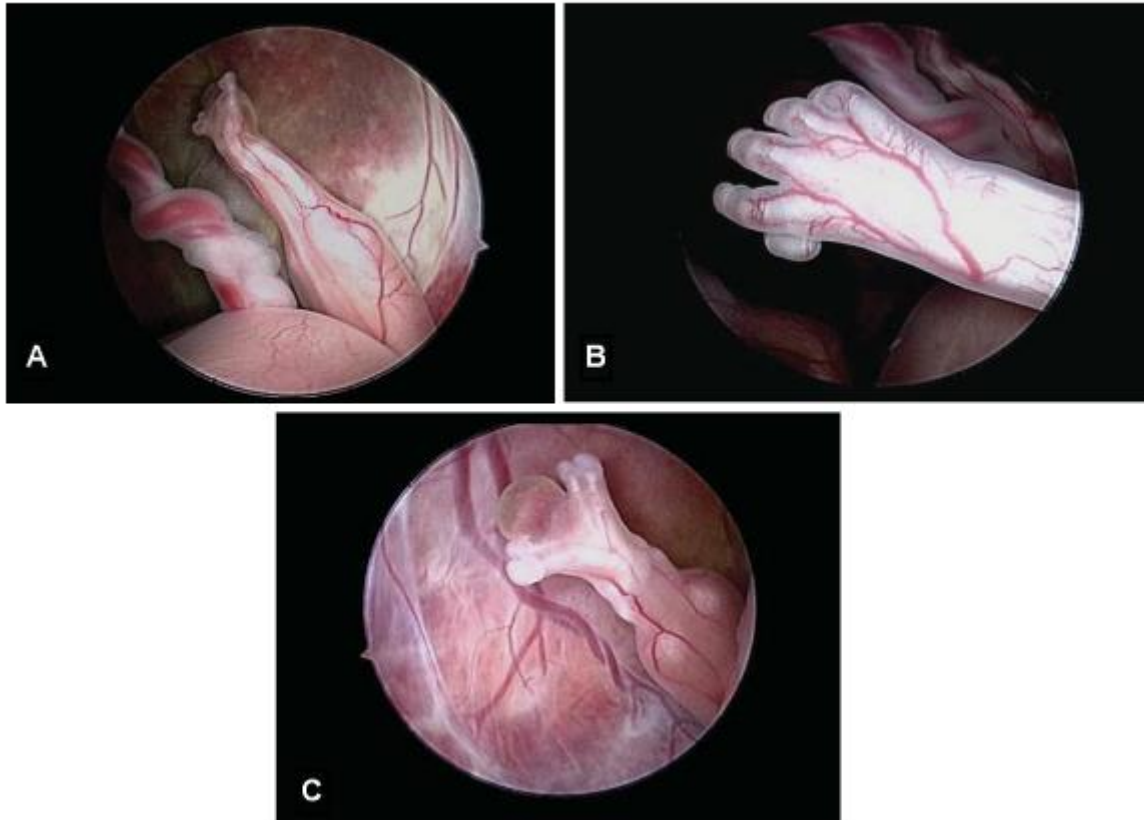


Figura 2. Imágenes de embrioscopia. A) En la imagen se muestran las extremidades inferiores fusionadas de un embrión con sirenomelia a las 12 semanas de gestación. También se puede apreciar en la imagen el cordón umbilical en el que es visible una arteria umbilical única enrollándose alrededor de un vaso venoso de menor tamaño. B) Se observa en la imagen de embrioscopia el pulgar derecho hipoplásico y flotante de un paciente con sirenomelia de 12 semanas de gestación. C) Se observa la fusión parcial de las extremidades inferiores y dos pies. Modificado de Clemente et al (22).

PRONÓSTICO

La sirenomelia es una condición letal en el periodo perinatal, lo que dificulta cualquier intento de tratamiento. El pronóstico de morbilidad, supervivencia y calidad de vida depende casi exclusivamente de la presencia o no de anomalías congénitas que afecten órganos vitales, como la afección renal. Solo del 1% de los casos sobrevive la primera semana de vida (1,23).

JUSTIFICACIÓN.

Sirenomelia es un síndrome dismórfico que se presenta en 2.36 de cada 100,000 nacimientos en México, se caracteriza por grados variables de fusión de extremidades inferiores y malformaciones que suelen ser incompatibles con la vida. Aún se desconocen completamente los factores biológicos asociados a Sirenomelia y las alteraciones maternos-fetales han sido poco estudiadas. Sin embargo, el diagnóstico prenatal oportuno es importante debido a que la mayoría de los casos son incompatibles con la vida, pues solo el 1% de los casos llega a sobrevivir la primera semana de vida, evitando así un diagnóstico tardío y el trauma psicológico de los padres y el costo hospitalario que conlleva. Por lo tanto, en este estudio se realizó un análisis de los últimos 20 años de los casos de autopsia diagnosticados como sirenomelia, con el fin de describir las alteraciones clínico-patológicas y relacionadas al embarazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aún se sabe poco de los factores biológicos asociados a Sirenomelia y tampoco se han determinado completamente las alteraciones clínicas maternas y patológicas fetales. Por lo tanto, el propósito de este estudio fue identificar las características clínico-patológicas (antecedentes maternos, del embarazo y los hallazgos anatomopatológicos del estudio de autopsia) de casos de autopsias

diagnosticados como sirenomelia en el Hospital General de México de 1997 a 2017.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las alteraciones anatomopatológicas y antecedentes materno-fetales reportados en los casos de sirenomelia del Hospital General de México de 1997 a 2017?

HIPÓTESIS

Sirenomelia es la fusión de miembros pélvicos en el recién nacido que se presenta en México con una alta prevalencia. Por esta razón, consideramos que durante el periodo de revisión de casos (20 años), se encontrarán alteraciones anatomopatológicas reportadas previamente en la literatura, así como nuevas no antes reportadas en los casos de autopsia reportados como sirenomelia, así como antecedentes maternos fetales relacionados.

OBJETIVOS.

GENERALES:

Describir los hallazgos clínico-patológicos en casos de autopsias reportados como sirenomelia en el Hospital General de México de 1997 a 2017

ESPECÍFICOS:

1. Identificar los casos de autopsias reportados como sirenomelia en el Hospital General de México durante el periodo comprendido de enero 1997 a enero 2017.
2. Describir los hallazgos anatomo-patológicos por órgano y sistemas de los casos de autopsias reportadas como sirenomelia.
3. Describir e identificar los antecedentes materno-fetales de los casos de sirenomelia.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de casos de autopsia que fueron diagnosticados como sirenomelia en el Hospital General de México de 1997 a 2017.

Las variables que se analizaron fueron las relacionadas con los antecedentes maternos y del embarazo, así como la información clínica y los hallazgos anatomopatológicos por órganos y sistemas de los fetos. Para la clasificación de los casos de sirenomelia se utilizó la clasificación Stocker y Heifetz (Stocker and Heifetz, 1987), que se basa en 7 tipos considerando la presencia o ausencia de los huesos del miembro inferior mediante el uso de estudio de imagen (Cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de Stocker-Heifetz	
Tipo I	Todos los huesos del muslo y de la parte inferior de la pierna están presentes
Tipo II	Peroné fusionado (Único)
Tipo III	Peroné ausente
Tipo IV	Fémures parcialmente fusionados y peronés fusionados
Tipo V	Femurés parcialmente fusionados y peronés ausentes
Tipo VI	Fémur único, tibia única
Tipo VII	Fémur único, tibia ausente

Para el análisis de los resultados obtenidos, se estimaron frecuencias, promedios y porcentajes usando el software estadístico IBM SPSS versión 20.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Con la base de datos del registro de autopsias del Servicio de Patología Postmortem del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” se obtuvieron los registros de un período comprendido entre el 1 de enero de 1997 al 31 de diciembre de 2017, de todos los casos de autopsia diagnosticados como “Sirenomelia”, del que se obtuvo un total de 8 casos.

El tamaño de la muestra se obtendrá por muestreo no probabilístico a conveniencia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Casos de autopsia con diagnóstico de “Sirenomelia” en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” en el periodo comprendido entre 1 de enero de 1997 y 31 de diciembre del 2017.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes de quienes no se encuentre el protocolo de autopsia completo.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Pacientes con diagnóstico de Sirenomelia con protocolo de autopsia incompleto.

ANÁLISIS DE DATOS. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Debido a que no se calculó una muestra de forma estadística es posible que este estudio no tenga el poder suficiente para detectar diferencias entre grupos de estudio.

CONSIDERACIONES ETICAS

Clasificación de la investigación.

Según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, Artículo 17 en:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Riesgos previsibles y probables.

Estudio sin riesgos.

Protección Frente a riesgo físico y/o emocional.

Debido a que es un estudio anónimo en el que no se tiene contacto con pacientes y en donde la identidad del mismo será resguardada, no existen riesgos físicos y/o emocionales

ARCHIVO CONFIDENCIAL DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio anónimo retrospectivo en donde sólo se tomará en cuenta la información clínica obtenida del reporte de patología.

En todos los casos de autopsia realizados se firmó la carta de consentimiento informado para realizar necropsia (NOM-037-SSA3-2016), respetándose la personalidad, dignidad e intimidad de todos los pacientes estudiados, evitando

prácticas discriminatorias, incluyendo, el manejo y los estudios realizados en el cadáver.

ORGANIZACIÓN.

Recursos Humanos.

Dra. Alejandra Romero Utrilla, Resiente de tercer año de Anatomía Patológica.

Cargo: Autora principal del proyecto

Funciones: Recolección datos y muestras, revisión de laminillas, recolección y análisis de resultados, redacción del proyecto.

Tiempo invertido: 6 meses.

Dr. Marco Antonio Durán Padilla

Cargo: Médico adscrito Jefe del Servicio de Patología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Funciones: Asesoría en metodología y aspectos referentes a morfología de las lesiones estudiadas.

Tiempo invertido: 6 meses.

Recursos Materiales

Base de datos del servicio de Patología Postmortem.

Archivo de material de laboratorio de Patología Postmortem

Microscopio de luz

Computadora con office y SPSS

FINANCIAMIENTO.

Se obtendrán recursos de acuerdo a las necesidades que se presenten durante la elaboración del estudio.

CRONOGRAMA.

Fecha de inicio: 1 de enero de 2018.

Fecha de terminación: 30 de julio de 2018.

RESULTADOS Y DISCUSION.

Durante el periodo de revisión que comprende de enero 1997 a enero 2017, se encontraron 8 casos de autopsia reportados como Sirenomelia. El 62% de los casos fueron de sexo masculino (5 casos), 12.5% fue femenino (1 caso) y el 25% de sexo fue indiferenciado (2 casos). El 50% vivió un promedio de 1.4 horas, y el 50% fue mortinato.

La edad promedio entre las madres de los casos fue de 23 años, con un rango de edad de 15 a 34 años. El 100% de las madres de los 8 casos de sirenomelia recibieron control prenatal. La edad gestacional promedio fue de 32.4 semanas, con un rango de edad de 17-37.5 semanas de gestación. Por otro lado, se encontraron alteraciones ultrasonográficas en el 75% de los casos, tales como oligohidramnios (5 casos), anhidramnios (1 caso) y 2 de los casos (25%) permanecieron sin diagnóstico hasta el momento del nacimiento. Además, en 2 de los casos se reportó antecedente de infecciones durante el embarazo y amenaza de aborto. Así como el antecedente de tabaquismo (2 casos) y alcoholismo (1 caso). (Tabla 2.)

Antecedentes maternos y del embarazo	Frecuencia
Control prenatal	8 (100%)
Oligohidramnios	5 (62.5%)
Anhidramnios	2(25%)
Cervicovaginitis no especificada	2(25%)
Amenaza de aborto	2(25%)
Tabaquismo	2 (25%)
Ingesta de multivitamínicos	1 (12.5%)
Aborto previo	1 (12.5%)
Alcoholismo	1 (12.5%)
Diabetes pregestacional	0 (0%)

Tabla 2. Antecedentes maternos y del embarazo.

Para la identificación de los casos de sirenomelia se utilizó la clasificación de Stocker y Heifetz (Stocker and Heifetz, 1987), encontrándose que 5 casos (62.5%) fueron tipo I (Figura 1 A, B y C), 2 casos (25%) tipo VI (Figura 1 D, E y F) y 1 caso (12.5%) tipo VII (Figura 1 G, H e I).

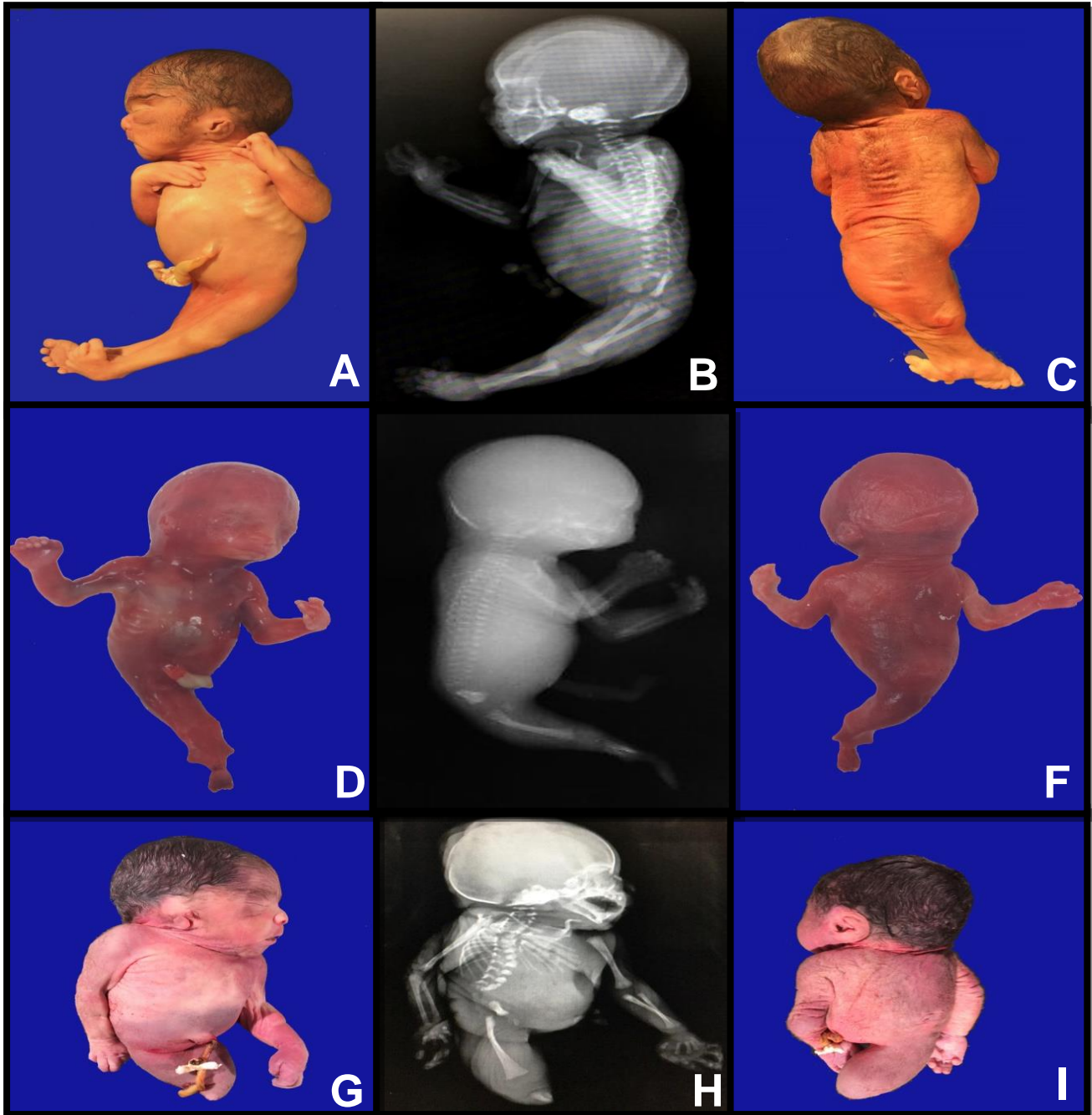


Figura 1. Imágenes representativas de los tipos de sirenomelia. (A-C: Tipo I, D-F: Tipo VI, G-I: Tipo VII)

Los hallazgos que se describieron con mayor frecuencia fueron: hipoplasia pulmonar en el 87% de los casos (7 casos), arteria umbilical única en el 87% (7 casos), agenesia del sacro 75% (6 casos), ano imperforado 62.5% (5 casos), agenesia renal bilateral 50% (4 casos), displasia renal multiquística 37% (3 casos), microtia 25% (2 casos), polidactilia 25% (2 casos), 1 caso con agenesia renal izquierda y otro relacionado a asociación VACTERL (Figura 2 y Tabla 3).

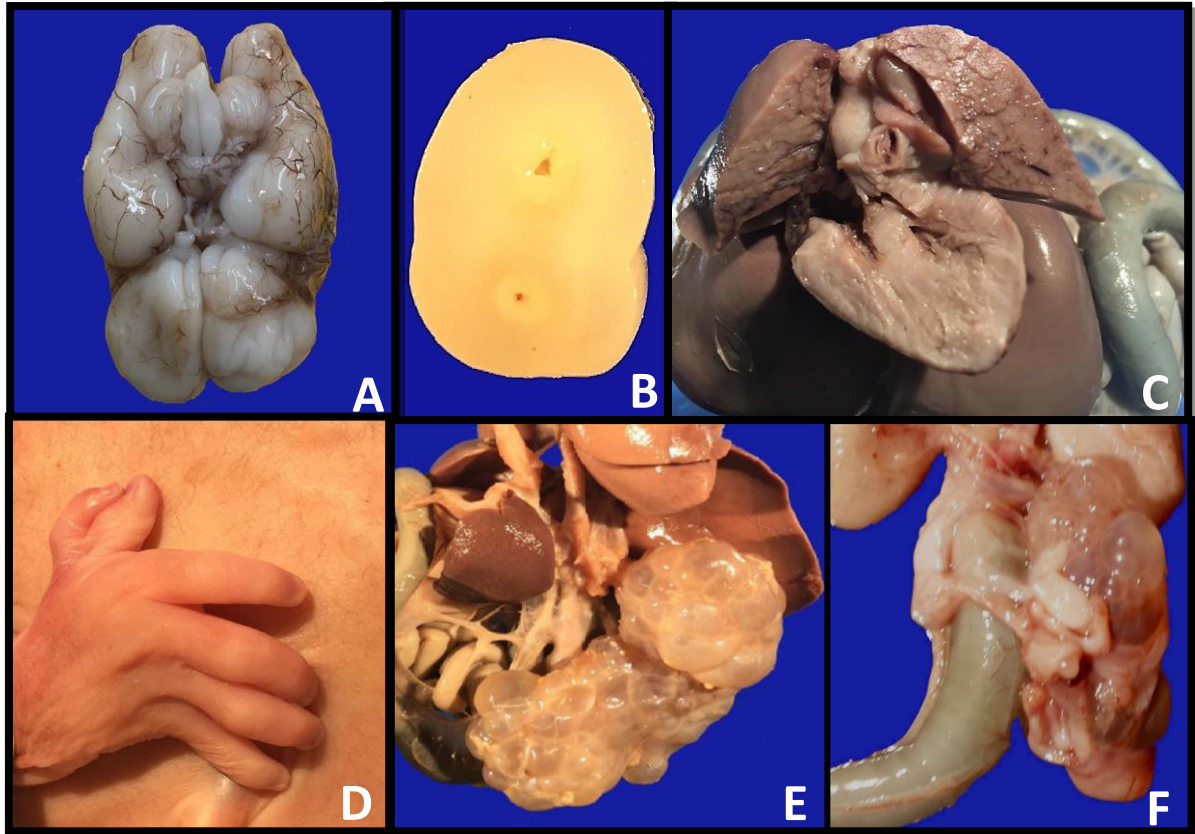


Figura 2. Malformaciones asociadas representativas. A) Hipoplasia cerebelosa, B) Arteria umbilical única, C) Hipoplasia pulmonar, D) Polidactilia preaxial, E-F) Displasia renal multiquística.

Músculo-esqueléticas	Genitourinario	Gastrointestinal	Respiratorio	Cardiovascular	Sistema nervioso	Cráneo-faciales
Agenesia de sacro Hemivértebras torácicas y lumbares Polidactilia preaxial y postaxial	Agenesia renal bilateral y vesical Micropene Displasia renal multiquística Riñón en herradura con displasia renal Ausencia de genitales externos Testículo único	Ano imperforado Fístula traqueoesofágica Estenosis rectal Malrotación intestinal Divertículo de Meckel	Hipoplasia pulmonar Estenosis traqueal Hipoplasia tímica	Arteria umbilical única Dextrocardia Hipoplasia de las arterias ilíacas y aorta abdominal Tetralogía de Fallot Hipoplasia ventricular	Agenesia de cuerpo calloso Esquizencefalia bilateral Hipoplasia cerebelosa Hemorragia de la matriz germinal	Labio y paladar hendido Dolicocefalia Braquicefalia Implantación baja de pabellones auriculares Micro-retrognatia Microtia

Tabla 3. Malformaciones asociadas a sirenomelia por aparatos y sistemas en nuestro estudio.

México es uno de los países con mayor prevalencia de sirenomelia en el mundo. En el presente estudio encontramos 8 casos de sirenomelia sin diagnóstico prenatal, informando alteraciones en el líquido amniótico en el 75% de los casos y en el estudio de autopsia se describen malformaciones congénitas no descritas previamente como hipoplasia cerebelosa y esquizencefalia.

Bibliografía

1. Orioli IM, Amar E, Arteaga-Vazquez J, Bakker MK, Bianca S, Botto LD, et al. Sirenomelia: an epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse of Birth Defects Surveillance and Research, and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 de noviembre de 2011;157C(4):358-73.
2. Akbayir O, Gungorduk K, Sudolmus S, Gulkilik A, Ark C. First trimester diagnosis of sirenomelia: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. diciembre de 2008;278(6):589-92.
3. Dharmraj M, Gaur S. Sirenomelia: a rare case of foetal congenital anomaly. *J Clin Neonatol*. octubre de 2012;1(4):221-3.
4. Stocker JT, Dehner LP, Husain AN. *Stocker and Dehner's Pediatric Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 5710 p.
5. Garrido-Allepuz C, Haro E, González-Lamuño D, Martínez-Frías ML, Bertocchini F, Ros MA. A clinical and experimental overview of sirenomelia: insight into the mechanisms of congenital limb malformations. *Dis Model Mech*. mayo de 2011;4(3):289-99.
6. Bruce JH, Romaguera RL, Rodriguez MM, González-Quintero VH, Azouz EM. Caudal dysplasia syndrome and sirenomelia: are they part of a spectrum? *Fetal Pediatr Pathol*. 2009;28(3):109-31.
7. Orioli IM, Mastroiacovo P, López-Camelo JS, Saldarriaga W, Isaza C, Aiello H, et al. Clusters of sirenomelia in South America. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. febrero de 2009;85(2):112-8.
8. Källén B, Castilla EE, Lancaster PA, Mutchinick O, Knudsen LB, Martínez-Frías ML, et al. The cyclops and the mermaid: an epidemiological study of two types of rare malformation. *J Med Genet*. enero de 1992;29(1):30-5.
9. Suzuki K, Adachi Y, Numata T, Nakada S, Yanagita M, Nakagata N, et al. Reduced BMP signaling results in hindlimb fusion with lethal

- pelvic/urogenital organ aplasia: a new mouse model of sirenomelia. *PloS One*. 2012;7(9):e43453.
10. Saldarriaga W, Isaza C, Castilla EE. Eight year follow-up of an epidemic of sirenomelia in Cali, Colombia. *Am J Med Genet A*. septiembre de 2014;164A(9):2403.
 11. Isik Kaygusuz E, Kurek Eken M, Sivrikoz ON, Cetiner H. Sirenomelia: a review of embryogenic theories and discussion of the differences from caudal regression syndrome. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. marzo de 2016;29(6):949-53.
 12. Chávez-Corral DV, Aguilar Torres CR, Levario-Carrillo M, Alcalá-Sánchez I, Fierro-Murga R, Arámbula-Almanza J, et al. [Sirenomelia apus. Case report]. *Ginecol Obstet Mex*. agosto de 2011;79(8):501-7.
 13. Bakhtar O, Benirschke K, Masliah E. Sirenomelia of an intracytoplasmic sperm injection conceptus: a case report and review of mechanism. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. junio de 2006;9(3):245-53.
 14. Chaudhury N, Basu P, Jana JK, Choudhuri N. Sirenomelia sequence with other rare congenital anomalies. *Indian J Pediatr*. agosto de 2012;79(8):1105-6.
 15. López García A. Diagnóstico prenatal de 2 casos de sirenomelia en el primer trimestre. *Diagnóstico Prenat*. :161-5.
 16. Islam N, Mandal B, Das RN, Bera G, Mukherjee S, Chatterjee U. Sirenomelia associated with discoid adrenal and lumbar meningocele: An autopsy report. *Pathol - Res Pract*. noviembre de 2017;213(11):1450-3.
 17. Groisman B, Liascovich R, Gili JA, Barbero P, Bidondo MP, RENAC Task Force. Sirenomelia in Argentina: Prevalence, geographic clusters and temporal trends analysis. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. julio de 2016;106(7):604-11.

18. Castori M, Silvestri E, Cappellacci S, Binni F, Sforzolini GS, Grammatico P. Sirenomelia and VACTERL association in the offspring of a woman with diabetes. *Am J Med Genet A*. julio de 2010;152A(7):1803-7.
19. Pachajoa H, Isaza C. Sirenomelia and cyclopia in the same patient after a cluster of cyclopia and sirenomelia in Cali (South America). *Am J Med Genet A*. julio de 2012;158A(7):1808-10.
20. Tonni G, Gabriele T, Grisolia G, Gianpaolo G. Sirenomelia: a review on embryogenic environmental theories, novel three-dimensional ultrasound imaging and first trimester diagnosis in a case of mosaic 69,XXX/46,XX fetus. *Arch Gynecol Obstet*. julio de 2013;288(1):3-11.
21. Carlson BM. *Embriología humana y biología del desarrollo + Student Consult*. Elsevier España; 2009. 562 p.
22. Clemente CM, Farina M, Cianci A, Iraci Sareri M. Sirenomelia with oligodactylia: early ultrasonographic and hysteroscopic embryoscopic diagnosis during the first trimester of gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2010;28(1):43-5.
23. Dosedla E, Kalafusová M, Calda P. Sirenomelia apus after trimethoprim exposure: first-trimester ultrasound diagnosis-a case report. *J Clin Ultrasound JCU*. diciembre de 2012;40(9):594-7.