



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

---

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

**PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE HOLOPROSENCEFALIA EN  
EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2010- DICIEMBRE  
DEL 2020.**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE**

**ESPECIALISTA EN**

**NEUROLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**DRA. ALEXANDRA ROCIO ROMERO VALDEZ**

**TUTORES:**

**DRA. BLANCA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ**

**DRA. MATILDE RUIZ GARCIA**

**CIUDAD DE MÉXICO 2021**





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.


PERFIL CLÍNICO Y EPIDEMIOLÓGICO DE HOLOPROSENCEFALIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2010- DICIEMBRE DEL  
2020.



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA  
PEDIATRICA  
CO-TUTORA DE TESIS



DRA. BLANCA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ  
TUTOR DE TESIS

**TITULO**

Perfil clínico y epidemiológico de Holoprosencefalia en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2015- diciembre 2020.

**Autor**

Alexandra Rocío Romero Valdéz.

**Director de tesis**

Blanca Gloria Hernández Antúnez.

Médico adscrito del servicio de Neurología Pediátrica.

**Co Director de tesis**

Matilde Ruiz García.

Jefe de servicio de Neurología Pediátrica.

## Contenido

INTRODUCCION .....	5
MARCO TEORICO.....	7
EPIDEMIOLOGIA .....	7
TIPOS DE HOLOPROSENCEFALIA .....	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	12
PRINCIPALES SÍNDROMES ASOCIADOS .....	13
DIAGNÓSTICO .....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN .....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	19
OBJETIVO GENERAL .....	19
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
HIPÓTESIS .....	19
MATERIAL Y MÉTODOS .....	19
VARIABLES .....	20
RESULTADOS. ....	22
DISCUSIÓN.....	32
LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	34
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA .....	37
ANEXO.. ....	40

## INTRODUCCION

La holoprosencefalia es una malformación cerebral dada por la falla del prosencéfalo para dividirse en dos hemisferios cerebrales. Es la malformación cerebral más común con una incidencia de 1: 250 en el período de la embriogénesis y 1: 10,000 entre recién nacidos vivos. (1)

Existen cuatro subtipos de holoprosencefalia: holoprosencefalia alobar, holoprosencefalia semilobar, holoprosencefalia lobar y una variante de fusión interhemisférica media llamada (sintelencefalia). La holoprosencefalia alobar es la forma más grave y, como su nombre lo muestra, no hay separación de los hemisferios cerebrales. En la holoprosencefalia semilobar, los hemisferios cerebrales se separan en la parte posterior, pero se fusionan anteriormente. La holoprosencefalia lobar se caracteriza por una separación casi completa de los hemisferios cerebrales. La sintelencefalia se da por la falta de separación de los lóbulos frontal posterior y parietal. Debido a que tanto el prosencéfalo como la cara media surgen del mesoderma precordial, la mayor parte de los pacientes con holoprosencefalia manifiestan anomalías craneofaciales como microcefalia, microftalmia, labio leporino, paladar hendido, nariz chata, ausencia de puente nasal y ciclopía. Un sin número de factores genéticos y ambientales están involucrados en la patogénesis de holoprosencefalia. Uno de los factores de riesgo bien conocido es la diabetes mellitus materna. (1) Otros factores de riesgo que se han asociado con holoprosencefalia son la exposición al ácido retinoico, difenilhidantoína, aspirina, misoprostol, metotrexato, agentes reductores del colesterol y alcohol durante el embarazo. Factores ambientales incluyen las infecciones por TORCH durante las primeras semanas del embarazo. Las principales anomalías genéticas asociadas con holoprosencefalia son la trisomía 13, trisomía 18 y triploidía, otras asociaciones sindrómicas de holoprosencefalia incluyen, pero no se limitan son el, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Génova, síndrome de Meckel-Gruber,

síndrome de Lambotte, síndrome de Pallister-Hall, síndrome de Steinfeld, disgenesia caudal y síndrome de Aicardi. (2)

Las malformaciones del sistema nervioso central se identifican en las imágenes prenatales que se realizan de rutina, el diagnóstico etiológico se puede realizar mediante el cariotipo prenatal o posnatal y la prueba de mutaciones genéticas conocidas. La subclasificación esta dada por los resultados de la resonancia magnética o de la autopsia. (3)

Los niños que sobreviven tienen una gran variedad de presentaciones clínicas. Algunos de los hallazgos físicos que presentan incluyen espasticidad, hipotonía, coreoatetosis y distonía. En estos pacientes la discapacidad intelectual y el retraso psicomotor se presentan en todos los pacientes y la epilepsia es frecuente. También con frecuencia presentan dificultades para alimentarse, reflujo gastroesofágico, desnutrición y alteraciones endócrinas como panhipopituitarismo. (2)

El pronóstico depende del subtipo y los síndromes asociados. Aquellos pacientes que tienen el tipo alobar mueren a los pocos días del nacimiento. Alrededor del 50% con la forma semilobar aislada sobrevive más de 1 año. Hasta en el 40% de los casos, el feto es aneuploide, comúnmente trisomía 13. El riesgo de recurrencia de la trisomía 13 es bajo, pero puede ser mayor si se detecta un reordenamiento desequilibrado secundario a una translocación familiar equilibrada. Sin embargo, en los fetos euploides, las mutaciones en los genes de la holoprosencefalia, se ha estimado que el riesgo de recurrencia es del 6% en estudios de familias. (2)

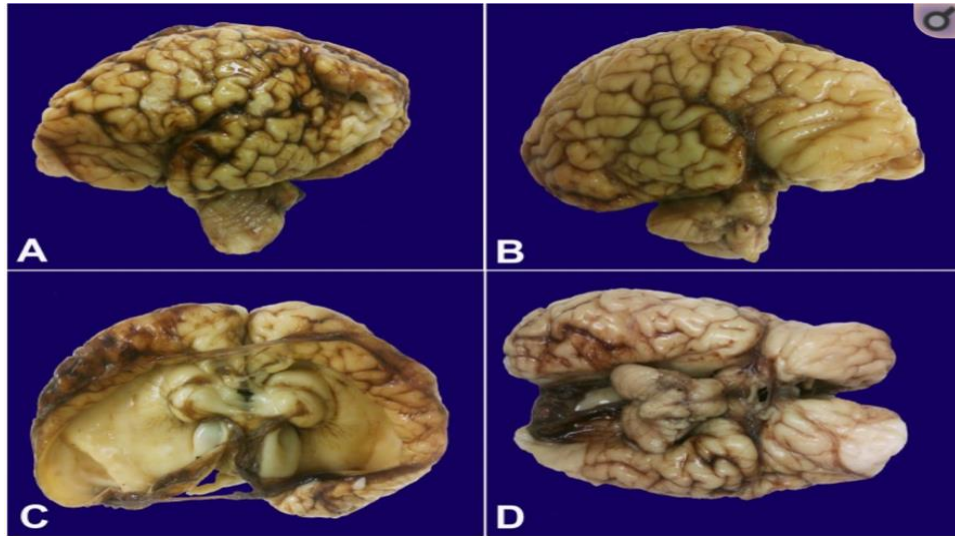


Figura Aspecto macroscópico del cerebro que muestra un giro complejo sin marcas surcales clásicas (A y B) y polimicrogiria focal (A), hemisferios cerebrales aplanados que rodean un solo ventrículo quíستicamente dilatado (C), ganglios basales derecho e izquierdo fusionados y estructuras diencefálicas (C), mesencéfalo, cerebelo y médula normales (D). (1) Imágenes tomadas de: Hamza A, Higgins MJ. Holoprosencephaly. Autopsy Case Rep. December, 2017;7(4):22-5.

## MARCO TEORICO

### EPIDEMIOLOGIA

La Holoprosencefalia ocurre en 1 de cada 250 embarazos, pero debido a que solo el 3% de los fetos con Holoprosencefalia sobreviven hasta el parto, la incidencia en recién nacidos vivos es de aproximadamente 1 en 10,000. También parece haber una predisposición por el sexo femenino. Algunos estudios sugieren una prevalencia de holoprosencefalia es superior a la media en los asiáticos y filipinos del Lejano Oriente. (4)



En China en un estudio realizado durante el período 2007-2014, se identificaron un total de 1222 casos de holoprosencefalia en 13.284.142 nacimientos, lo que demostró una prevalencia general de 0,92 por cada 10.000 nacimientos. Además, se encontró una mayor prevalencia en los grupos de edad materna mayores (30-34 años, RP ajustado: 1,19, IC del 95%: 1,02–1,40; ≥35 años, RP ajustado: 1,53, IC del 95%: 1,26–1,86) en comparación con el grupo de edad materna de 25 a 29 años. También se encontró una mayor prevalencia en los bebés nacidos de madres que residían en áreas urbanas (RP ajustado: 1,23, IC del 95%: 1,08–1,39) y las niñas (RP ajustado: 1,30, IC del 95%: 1,15–1,47). (5)

La prevalencia es de menos de 1 en 10,000 nacimientos, más alta cuando se incluyen los abortos premeditados, y tan alta como 50 de cada 10,000 en embriones abortados (5)

Según la publicación de la American Journal of Medical Genetic al revisar más de 21 artículos encontraron que las anomalías no craneofaciales, más frecuentemente asociadas con Holoprosencefalia, fueron anomalías genitales (24%), polidactilia postaxial (8%), defectos vertebrales (5%), defectos de reducción de extremidades (4%) y transposición de grandes arterias (4 %). Hubo predominio en el sexo femenino, encontrada en diferentes estudios de Holoprosencefalia, esto también podría depender de la proporción de concepciones tempranas en cada muestra de estudio, ya que es más probable que los varones se pierdan por abortos espontáneos. (6)

El primer caso reportado en México fue en 1839, el Dr. Arellano quien publicó caso de necropsia de holoprosencefalia. (7)

## GENETICA

Aproximadamente del 25% al 50% de las pacientes con holoprosencefalia tienen una anomalía cromosómica. Las anomalías cromosómicas son inespecíficas, numéricas o estructurales, y pueden afectar a cualquier cromosoma. (8)

Las personas con holoprosencefalia y un complemento cromosómico normal no se pueden distinguir de aquellos con un complemento cromosómico anormal según la anomalía craneofacial o el subtipo; sin embargo, las personas con holoprosencefalia debido a una anomalía cromosómica suelen tener más probabilidades de tener otro sistema de órganos afectado, lo que resulta en un curso clínico más grave. (9)

**Anomalías cromosómicas numéricas.** Dentro de las anomalías cromosómicas numéricas más frecuentes como causa de holoprosencefalia se menciona la Trisomía 13, esta se observa en 40% - 60% de todas las causas de holoprosencefalia y aproximadamente 75% de holoprosencefalia es causada por anomalías cromosómicas. La prevalencia al nacer de la trisomía 13 es de 1: 5000 nacidos vivos. La arrinencefalia se observa en aproximadamente el 70% de las personas con trisomía 13. (9)

Las otras aneuploidías comunes asociadas con holoprosencefalia incluyen trisomía 18 y triploidía. Se han informado varias otras aneuploidías. (9)

**Anomalías cromosómicas estructurales:** Las más frecuentes son las deleciones o duplicaciones que involucran varias regiones de 13q y del (18p), del (7) (q36), dup (3) (p24-pter), del (2) (p21) y del (21) (q22.3). (10)

Muchas de estas regiones albergan genes que están asociados con Holoprosencefalia no sindrómico autosómico dominante. (8)

## TIPOS DE HOLOPROSENCEFALIA

La holoprosencefalia, un continuo de malformaciones cerebrales, se divide tradicionalmente en los siguientes tipos. (10)

**Alobar:** se produce debido a la falta de separación cortical difusa; el cuerpo caloso y los bulbos olfatorios están ausentes por completo. Los ganglios de la base están fusionados y en estos pacientes se ve un solo ventrículo de línea media. (11)

Los hallazgos incluyen:

- Ciclopía: ojo único u ojo parcialmente dividido en una sola órbita con una probóscide sobre el ojo.
- Ciclopía sin probóscide.
- Etmocefalia: ojos muy cercanos, pero órbitas separadas con probóscide entre los ojos.
- Cebocefalia: ojos estrechamente espaciados con nariz de una sola fosa nasal.
- Hipertelorismo
- Anoftalmía o microftalmia
- Agenesia premaxilar con labio leporino medio, ojos muy próximos, borde nasal deprimido
- Labio leporino bilateral, labio y paladar hendido bilateral.
- Apariencia facial relativamente normal (11)

**Semilobar:** Los lóbulos frontal y parietal izquierdo y derecho están fusionados y la cisura interhemisférica solo está presente en la parte posterior. Los hallazgos incluyen:

- Hipertelorismo
- Anoftalmía y / o microftalmia
- Puente nasal deprimido
- Tabique nasal ausente
- Punta nasal plana
- Labio leporino y paladar hendido bilateral

- Labio leporino y / o paladar hendido (11)

Lobar: Los hemisferios cerebrales derecho e izquierdo y los ventrículos laterales están separados, pero los lóbulos frontales, la mayor parte del aspecto rostral del telencéfalo, están fusionados, especialmente ventralmente. Los hallazgos incluyen:

- Labio leporino bilateral con proceso mediano
- Hipertelorismo
- Puente nasal deprimido (11)

Variante de fusión interhemisférica media (sintelencefalia): Los lóbulos frontal posterior y parietal no se separan, con una falta variable de división de los ganglios de la base y el tálamo, ausencia del cuerpo calloso, pero presencia del genu y esplenio del cuerpo calloso. Los hallazgos incluyen:

- Hipertelorismo
- Puente nasal deprimido
- Puente nasal estrecho
- Apariencia facial relativamente normal (11)

**Tipo septopreóptico.** La no separación se limita a las regiones septal y o preóptica; descrito en una pequeña serie de casos. (11)

**Las micro formas de holoprosencefalia** son subtipos clínicos definidos por la presencia de anomalías craneofaciales relacionadas con holoprosencefalia sin defectos cerebrales estructurales en las imágenes. Los hallazgos clínicos incluyen:

- Microcefalia
- Incisivo maxilar central único
- Hipertelorismo
- Anosmia / hiposmia (resultante de la ausencia de bulbos y tractos olfatorios)
- Una amplia gama de anomalías oftalmológicas, que incluyen errores de refracción, ptosis, micro córnea y coloboma
- Puente nasal afilado y estrecho

- Ausencia de frenillo labial superior
- Retrusión de la mitad de la cara
- Estenosis congénita de la apertura piriforme nasal
- Retraso en el desarrollo. Es de destacar que los individuos con rasgos faciales clásicos del espectro Holoprosencefalia y variantes patogénicas que se observan en parientes gravemente afectados pueden ser dotados intelectualmente. (11)

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El retraso en el desarrollo: está presente en todos los individuos con el espectro holoprosencefalia. El grado de retraso es variable y se correlaciona con la gravedad de la malformación cerebral presente, por lo general tiende a ser grave. (12)

Crisis epilépticas: son comunes y pueden ser difíciles de controlar. (12)

Hidrocefalia: puede ocurrir y puede resultar en macrocefalia, en lugar de la microcefalia que es más comúnmente observada. (12)

Los defectos del tubo neural: ocurren en una pequeña proporción de personas, pero puede estar presente. (11)

La disfunción hipotalámica y del tronco encefálico: puede provocar dificultades para alimentarse e inestabilidad de la temperatura, la frecuencia cardíaca y la respiración. (12)

La disfunción hipofisaria: se manifiesta por la presencia de panhipopituitarismo parcial o completo con función anormal de cualquiera o todas las hormonas de la hipófisis anterior y o posterior, aunque la diabetes insípida central es el hallazgo más común en personas con holoprosencefalia no cromosómico, no sindrómico. (12)

La baja estatura y el retraso del crecimiento: son manifestaciones comunes, especialmente en los niños gravemente afectados. La deficiencia de la hormona del crecimiento y o las anomalías cromosómicas pueden ser en parte responsables del crecimiento deficiente en algunas personas. (12)

Dificultades para alimentarse: pueden ser un problema importante en los niños con holoprosencefalia. Parte de la dificultad para alimentarse puede ser debido a hipotonía axial, mala succión como resultado de complicaciones neurológicas, letargo, crisis epilépticas, efectos secundarios de los medicamentos.

A menudo, existe la presencia de reflujo gastroesofágico, asfixia y las náuseas, posteriores a la alimentación con riesgo de aspiración. Los niños con labio leporino y o paladar hendido a menudo tienen dificultades adicionales con la alimentación oral. (12)

Neumonía por aspiración: puede ser una complicación de la mala coordinación de la deglución. (12)

## **PRINCIPALES SÍNDROMES ASOCIADOS**

Trisomía 13: La trisomía 13 es el síndrome más común asociado a holoprosencefalia. En este síndrome pueden verse afectados múltiples sistemas de órganos y los hallazgos habituales del examen físico incluyen microftalmia, anoftalmía, labio leporino y paladar hendido, polidactilia postaxial y pie valgo convexo. Se ha observado holoprosencefalia en el 8% -39% de las personas con trisomía 13. Debido a la alta incidencia de trisomía 13 en los casos de holoprosencefalia, la trisomía 13 está en la cima del diagnóstico diferencial de holoprosencefalia. No se comprende el mecanismo de la relación de la trisomía 13 con holoprosencefalia. (13)

Otras aneuploidías: Después de la trisomía 13, las aneuploidías más comunes asociadas con Holoprosencefalia son trisomía 18, trisomía 21 y trisomía 22. En un estudio de 14 fetos con trisomía 18, solo uno (7.1%) tenía holoprosencefalia (13)

Triploidía: Los hallazgos comunes en la triploidía incluyen letalidad, microcefalia, anomalías en las extremidades y raramente holoprosencefalia. En un estudio de 54 fetos con triploidía en el Hospital Brigham and Women's de Boston, se identificó que 3 pacientes tenían holoprosencefalia. (14)

Síndrome de delección 13q: No es sorprendente que haya habido múltiples informes de delecciones del cromosoma 13q (ubicación de ZIC2) asociadas con la holoprosencefalia, conocido como síndrome de delección 13q. (15)

#### Síndrome de Smith-Lemli-Opitz

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz es un síndrome de anomalía congénita múltiple que se presenta con discapacidad intelectual, dismorfismos faciales, anomalías cardíacas congénitas y defectos de los genitales externos en los hombres. Múltiples informes de casos con síndrome de Smith- Lemli Opitz se han asociado con Holoprosencefalia (16)

#### Síndrome de Hartsfield

El síndrome de Hartsfield se caracteriza por holoprosencefalia, labio leporino y paladar hendido y ectrodactilia (17)

#### Síndrome de Steinfeld

Steinfeld informó por primera vez sobre una niña con Holoprosencefalia, defectos de reducción bilateral en las extremidades superiores, labio leporino y paladar hendido en la línea media, cardiopatía congénita y anomalías renales. Un informe a relacionado Steinfeld con una variante de *CDON* (13)

## **DIAGNÓSTICO**

### **Diagnóstico por ultrasonido antenatal**

La ecografía prenatal sea transabdominal o transvaginal puede identificar de manera confiable la mayoría de los casos de holoprosencefalia alobar y semilobar, pero tiene menor precisión en el diagnóstico de holoprosencefalia lobar. (18)

Los hallazgos ecográficos de holoprosencefalia alobar pueden detectarse entre las 10 y 14 semanas de gestación sobre la base de una morfología facial anormal y la

ausencia de la configuración normal de los plexos coroideos dentro de los ventrículos laterales (18)

Hallazgos adicionales incluyen ausencia de la hoz del cerebro y fisuras interhemisféricas, fusión del tálamo y configuración anormal del sistema ventricular. Otros hallazgos ecográficos que pueden ser compatibles con la holoprosencefalia alobar incluyen un quiste dorsal o una colección de líquido extraaxial y ventrículos agrandados (18)

### **Evaluación prenatal de RM**

A través de la resonancia magnética prenatal o fetal, el diagnóstico de holoprosencefalia y su gravedad se pueden establecer con precisión en muchos casos. La resonancia magnética fetal se puede realizar de manera confiable a las 18 semanas de gestación. Debido a la correlación entre las imágenes cerebrales y el resultado clínico, estas evaluaciones de diagnóstico son importantes para poder asesorar a las familias. (18)

### **Esperanza de vida**

Un pensamiento erróneo común es que los niños con holoprosencefalia no sobreviven más allá de la primera infancia. Sin embargo, esto se aplica a los casos de los niños gravemente afectados, pero una proporción significativa de los niños levemente afectados; así como algunos casos de niños gravemente afectados sobreviven después de los 12 meses. De hecho, una proporción de personas con holoprosencefalia de varios subtipos, incluidos los subtipos graves, sobrevive hasta la edad adulta. (19)

La supervivencia más prolongada en los pacientes con holoprosencefalia puede estar dado por los avances recientes en los métodos de diagnóstico, incluidos los métodos de imágenes cerebrales que permiten la detección temprana de



malformaciones graves y leves. La mejora en el manejo de holoprosencefalia con el tiempo también puede haber contribuido a una supervivencia más larga. (19)

La distribución de los subtipos de holoprosencefalia parece ser similar entre niños, adolescentes y adultos, con holoprosencefalia semilobar que representa aproximadamente el 50% de holoprosencefalia tanto en niños como en adultos. La excepción es la alobar, que parece ser menos frecuente en adultos que en niños. (20)

Entre los individuos afectados con complemento cromosómico anormal, existe una relación inversa entre la gravedad del fenotipo facial y la duración de la supervivencia. (19)

Los pacientes con ciclopía o etmocefalia generalmente no sobreviven más allá de la semana de edad.

Aproximadamente el 85% de los adultos con holoprosencefalia tienen un fenotipo facial leve o no clásico. En los adolescentes y adultos afectados, la pérdida auditiva neurosensorial se encuentra en aproximadamente el 30% y la discapacidad visual en aproximadamente el 20% (19)

Existe una correlación entre el grado de discapacidad del desarrollo y la gravedad de la malformación cerebral o subtipo holoprosencefalia (20)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La holoprosencefalia es una malformación cerebral compleja que resulta de la división incompleta del prosencéfalo, esto ocurre entre el día 18 y el 28 de gestación y afecta tanto al prosencéfalo como a la cara.

Existen algunos tipos: Alobar, semilobar, lobar y variante de fusión interhemisférica media.

Es la malformación cerebral más común con una incidencia de 1: 250 durante la embriogénesis y 1: 10.000 entre los nacidos vivos. Se menciona que es más frecuente en el sexo femenino.

En México, existe reportes de caso, sin embargo, hasta el momento no existe información formal disponible acerca del perfil clínico y epidemiológico que describa con base científica la incidencia de la enfermedad, así como las manifestaciones clínicas y los diferentes tipos. Al recabar los casos de pacientes con holoprosencefalia en nuestra institución, se logrará tener un registro preciso de los pacientes, dicha información será una herramienta para la identificación precoz de la enfermedad en etapa prenatal, conocer la incidencia de los diferentes tipos y de esta manera en el futuro poder dar consejo genético a las familias de dichos pacientes logrando una intervención temprana.

## JUSTIFICACIÓN

**Magnitud:** La holoprosencefalia es una malformación cerebral de herencia genética, por lo que se encuentra presente desde el nacimiento, afectando a ambos sexos por igual sin embargo algunas fuentes mencionan que es más frecuente en el sexo femenino. Existen numerosos trabajos a cerca de esta patología conocida desde hace muchos años, sin embargo, son escasos los datos clínicos y epidemiológicos reportados en México acerca de esta entidad.

**Trascendencia:** esta enfermedad afecta principalmente al desarrollo del cerebro. Con este estudio contaremos con información que nos ayude a conocer los diferentes tipos de holoprosencefalia en nuestra población, así como las diferentes manifestaciones clínicas, la supervivencia de los pacientes, pudiendo tener datos más exactos y ampliar nuestro conocimiento de la enfermedad, tener un diagnóstico temprano gracias a las nuevas técnicas de imagen. En la actualidad no se cuenta con un tratamiento curativo; se espera que con esta investigación se pueda difundir información a cerca del valor de identificar las malformaciones de manera temprana, para poder informar a las familias sobre la importancia de un asesoramiento genético.

**Factibilidad:** el estudio cuenta con alto grado de factibilidad debido a que se requieren pocos recursos humanos y económicos para llevarse a cabo. El hospital cuenta con el resguardo de cada expediente clínico, así como expediente electrónico de los pacientes vistos por el servicio de Neurología pediátrica, esto facilita la recolección de datos y uso de información.

**Vulnerabilidad:** esta enfermedad tiene una gran variabilidad clínica, incluso dentro de un mismo tipo, lo que puede confundir o complicar la detección específica de las

manifestaciones clínicas. La investigación podría verse afectada en caso de que no contemos con el registro de algunos expedientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el perfil clínico y epidemiológico de holoprosencefalia en el Instituto Nacional de Pediatría, revisión enero del 2010 a diciembre del 2020?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de pacientes con holoprosencefalia en el servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2020.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Evidenciar la incidencia de holoprosencefalia en la población pediátrica atendida en el servicio de Neurología Pediátrica de nuestra institución.

Identificar la mortalidad de los pacientes con holoprosencefalia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

## **HIPÓTESIS**

No se realizará debido a que es un estudio descriptivo transversal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño del estudio:** Observacional, retrospectivo, transversal, retrolectivo, descriptivo, no probabilístico.

### **Universo**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Holoprosencefalia atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el período enero 2010 a diciembre del 2020.

**Criterios de inclusión:**

Expedientes de niños con diagnóstico de Holoprosencefalia comprendido entre enero 2010 a diciembre 2020 atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Pacientes con edad entre 1 día y 18 años de vida.

**Criterios de exclusión:**

Pacientes con diagnóstico de otras malformaciones cerebrales.

Expedientes incompletos, de los pacientes con diagnóstico de holoprosencefalia.

**Muestra:** Expedientes de niños vistos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de Holoprosencefalia en el periodo comprendido de enero 2010 a diciembre 2020.

**Cálculo de muestra:** Se incluirán todos los expedientes que cumplan con los criterios de inclusión registrados en el Instituto Nacional de Pediatría en el período de enero 2010 a diciembre 2020.

**Muestreo:** Consecutivo no probabilístico.

**VARIABLES**

Variable	Descripción	Tipo de variable	Medición
Edad	Tiempo en años transcurridos a partir del nacimiento del individuo hasta el momento de la inclusión en el estudio.	Cuantitativa Continua	Meses
Sexo	Conjunto de características biológicas y fisiológicas que caracterizan a los individuos.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0. Masculino 1. Femenino
Manifestaciones Clínicas	Son las manifestaciones objetivas, clínicamente fiables, y observadas en la exploración médica.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Retraso del neurodesarrollo 1. Crisis epilépticas 2. Defectos del tubo neural

			3. Disfunción hipotalámica 4. Disfunción hipofisaria 5. Otras
Anomalías craneofaciales	Son defectos de nacimiento de la cara o de la cabeza.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Microcefalia 1. Microftalmia 2. Labio leporino 3. Paladar hendido 4. Otras
Clasificación	Es el ordenamiento o la disposición por clases.	Cualitativa Nominal Policotómica	0. Lobar 1. Semilobar 2. Alobar 3. Sintelencefalia
Síndromes asociados	Conjunto de rasgos o características distintivas que se presentan juntas.	Cualitativa Nominal Policotómica	1. Trisomía 13 2. Trisomía 18 3. Trisomía 21 4. Síndrome de delección 13q. 5. Otros síndromes
Diagnóstico	Identificación de la naturaleza de una enfermedad mediante pruebas y la observación de sus signos o síntomas	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Prenatal 2. Posnatal
Mortalidad	Número de defunciones dentro de una población con características compartidas.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0. Si 1. No

## PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con las variables de la investigación que serán seleccionadas, se creará una base de datos en el programa Excel, se iniciará con la obtención de estadística descriptiva de las variables de interés, como frecuencia, distribución, de edades y sexo. En las variables cualitativas se determinarán número y porcentaje y en variables cuantitativas medidas de tendencia central (media, mediana, moda). Este análisis se hará a través del programa estadístico SPSS versión 22. Los resultados se presentarán en tablas y gráficas.

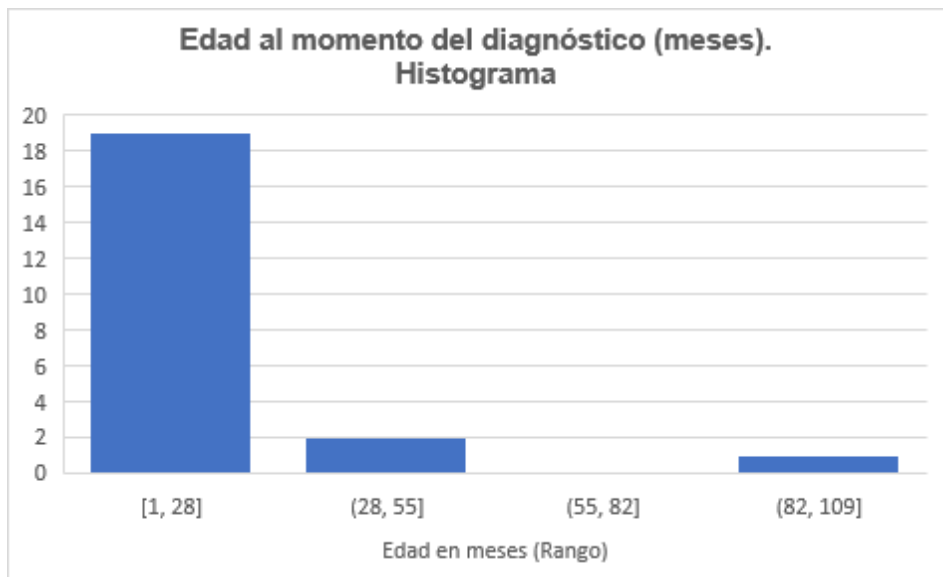
## RESULTADOS.

Se incluyeron a un total de 22 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, el 50% fueron pacientes masculinos.

La edad media al momento del diagnóstico fue de 14.95 meses como se observa en la gráfica 1, con un rango de 1 a 95 meses y desviación estándar 21.6 meses.

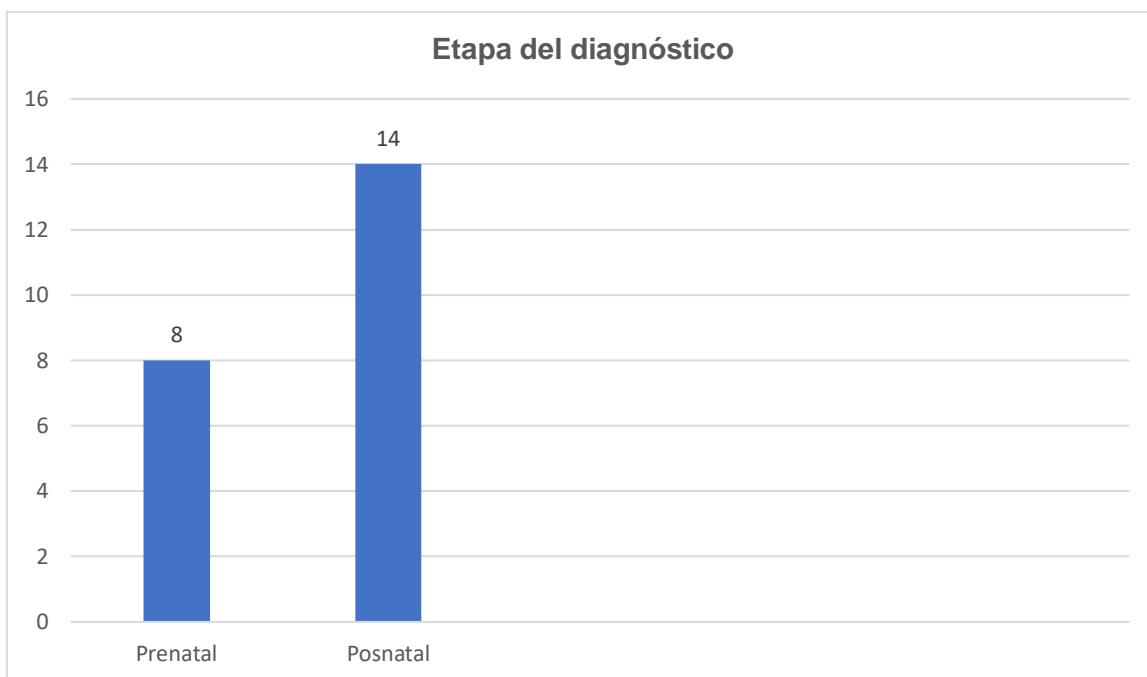
En un caso el diagnóstico se realizó a los 7 años 11 meses. Dicho paciente ingresó al INP a los 5 años de edad, referido por incontinencia fecal con antecedente de malformación ano-rectal, operado en otra unidad hospitalaria extra del Instituto. Durante el seguimiento por el servicio de cirugía se detectó que el paciente cursaba con alteraciones en aprendizaje, por lo que fue valorado por el servicio de Neurología a los 7 años y 11 meses de edad estableciéndose el diagnóstico de holoprosencefalia tipo sintelencefalia.

**Gráfica 1 Edad de diagnóstico.**



El diagnóstico prenatal de alteración de sistema nervioso central se dio en 36.4% de los casos, sin embargo, en ningún caso se estableció el diagnóstico específico de holoprosencefalia, como se observa en la gráfica 2.

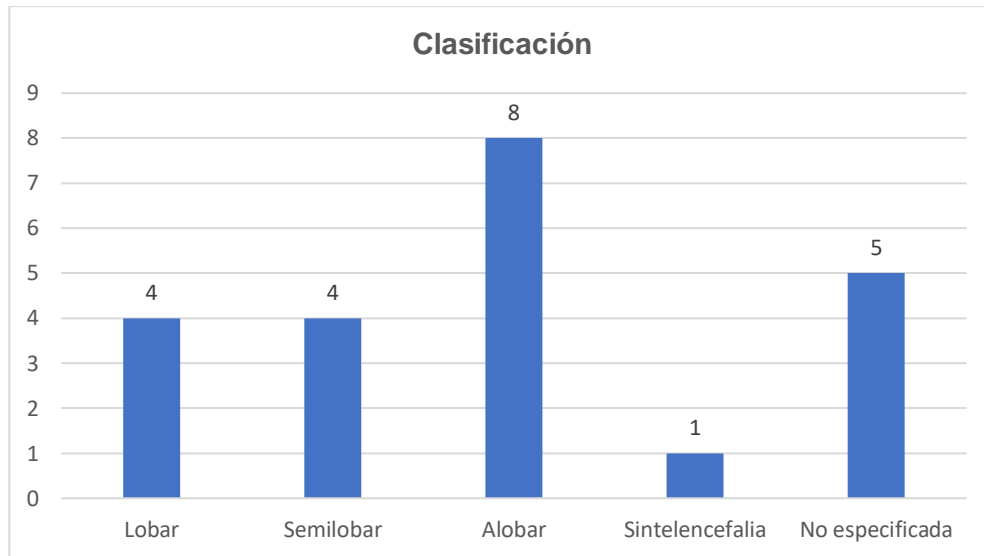
**Gráfica 2 Etapa de diagnóstico.**



La forma más frecuente de holoprosencefalia correspondió a la forma alobar, la cual se presentó en 36.4% de nuestra población de estudio, seguida de las formas lobar y semilobar, ambas con 18.2%. La sintelencefalia se documentó en solo un caso de nuestra población, que correspondió al 4.5% como se muestra en la gráfica 3.



**Gráfica 1 Frecuencia de holoprosencefalia de acuerdo a clasificación**



En los pacientes del sexo masculino se reportaron 3 casos de holoprosencefalia lobar, 3 alobar y 3 no especificada, así como 1 caso de tipo semilobar y sintelencefalia. En el sexo femenino predominó la forma alobar, como se detalla en la tabla 1. El pequeño número de casos no permitió establecer una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y el tipo de holoprosencefalia ( $p=0.381$ ).

**Tabla 1 Clasificación de holoprosencefalia de acuerdo a sexo.**

Sexo	Clasificación					Total
	Lobar	Semilobar	Alobar	Sintelencefalia	No especificada	$p = 0.381$
<b>Masculino</b>	3	1	3	1	3	11
<b>Femenino</b>	1	3	5	0	2	11
<b>Total</b>	4	4	8	1	5	22

**Tabla 2 Características clínicas de acuerdo con clasificación de holoprosencefalia**

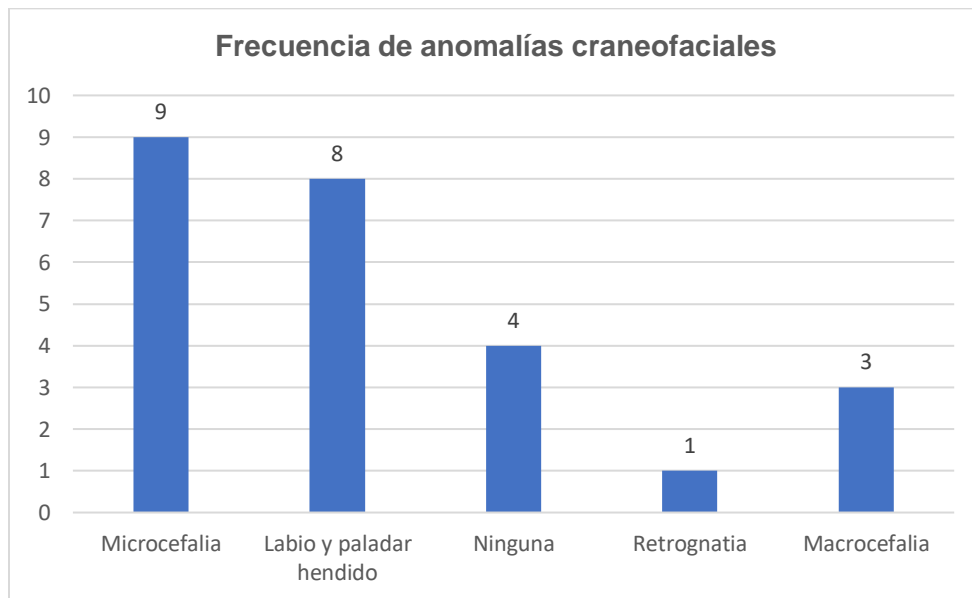
		Clasificación					Total		p
		Lobar	Semilobar	Alobar	Sintelencefalia	No especificada	Frecuencia (%)		
<b>Sexo</b>	Masculino	3	1	3	1	3	11 (50)	0.381	
	Femenino	1	3	5	0	2	11 (50)		
<b>Anomalías craneofaciales.</b>	Microcefalia	0	3	3	0	3	9 (40.9)	0.139	
	Labio leporino y paladar hendido	0	2	5	0	1	8 (36.4)		
	Ninguna	2	0	0	1	1	4 (18.2)		
	Retrognatía	0	0	1	0	0	1 (4.5)		
	Macrocefalia	2	0	1	0	0	3 (13.6)		
<b>Crisis epilépticas.</b>	Presencia de crisis epilépticas	1	4	7	0	4	16 (72.7)	0.036	
<b>Síndrome asociado.</b>	Ninguno síndrome	4	3	8	1	3	19 (86.4)	0.606	
	Pseudotrisomía 13	0	0	0	0	1	1 (4.5)		
	Dandy Walker	0	1	0	0	0	1 (4.5)		
	Síndrome Deleción 7q36.2-q36.3	0	0	0	0	1	1 (4.5)		
<b>Mortalidad.</b>	Si	0	1	3	0	0	4 (18.2)	0.216	
	No	4	3	5	1	5	18 (81.8)		
<b>Total</b>	Frecuencia (%)	4 (18.2)	4 (18.2)	8 (36.4)	1 (4.5)	5 (22.7)	22 (100)		

### **Características clínicas.**

La anomalía craneofacial más frecuente fue la microcefalia en 9 pacientes que correspondió al 40.9% de la población estudiada, en 3 casos correspondió a pacientes con forma semilobar de holoprosencefalia, 3 casos a forma alobar y 3 casos a forma no especificada.

La segunda anomalía craneofacial más frecuente fue la presencia de labio y paladar hendido, la cual se describió en un total en 8 pacientes, como se observa en la gráfica 4. La presencia de labio y paladar hendido predominó en los pacientes con la forma alobar de holoprosencefalia con 5 casos, sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre anomalías craneofaciales y el tipo de holoprosencefalia. También se observó que las crisis epilépticas fueron más frecuentes en el tipo alobar como se detalla en la tabla 2.

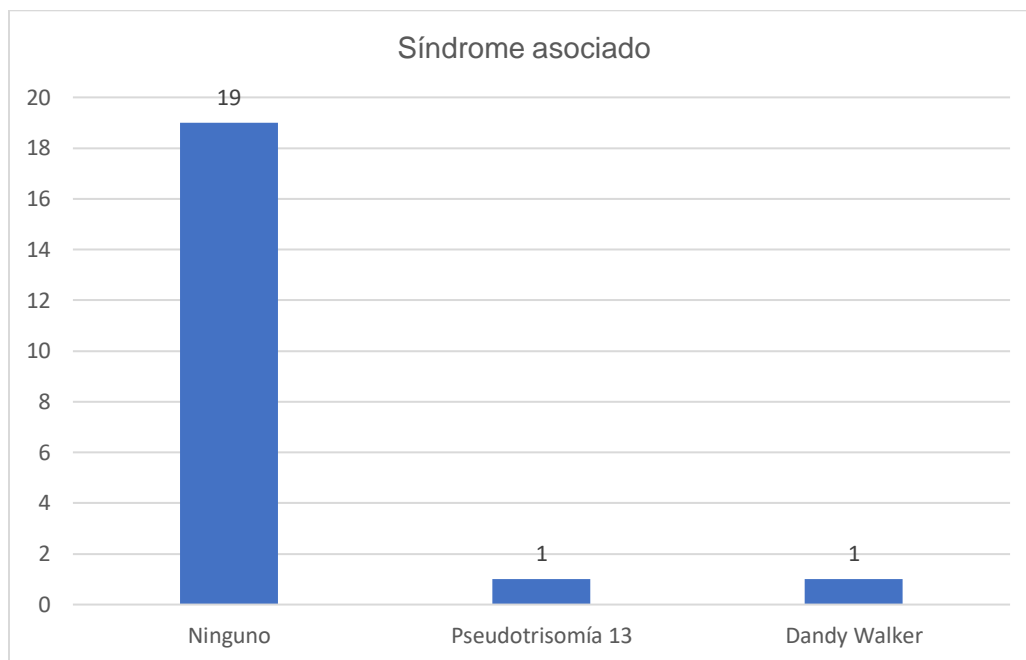
**Gráfica 2 Frecuencia de anomalías craneofaciales**



El 95.5% de los pacientes presentó otras manifestaciones clínicas que incluyeron hidrocefalia, polidactilia, criptorquidia, persistencia de conducto arterioso, alteraciones de pabellón auricular como microtia y anotia, craneosinostosis e incisivo central único. En 95.5% de los pacientes se documentó retraso en el neurodesarrollo.

En 12/22 los casos no fue posible identificar un síndrome asociado. Se detectó un caso de pseudotrosomía 13, 1 caso de Dandy Walker y 1 caso de Síndrome de delección 7q36.2-q36.3, como podemos observar en la gráfica 5.

**Gráfica 5 Frecuencia de síndromes asociados.**



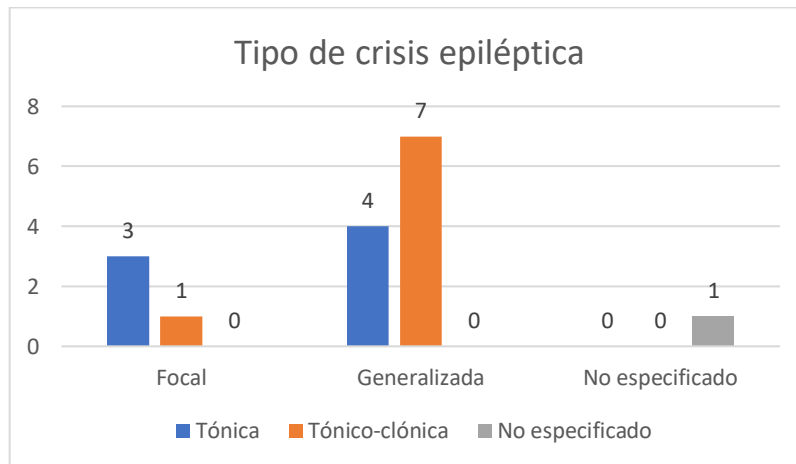
## **EPILEPSIA**

En 16 pacientes correspondientes a 72.7% de nuestra población de estudio se documentaron crisis epilépticas. Predominaron las crisis epilépticas generalizadas en 11 pacientes (68.8% de los pacientes con crisis epilépticas) como se observa en la tabla 3, así como el tipo tónico clónica en el 50% de los pacientes con crisis epilépticas, como se observa en la gráfica 6. La edad media de inicio de las crisis fue de 14.3 meses, con mínimo en el primer mes de vida y máximo a la edad de 8 años 8 meses. En 1 caso se reportó asociación con Síndrome de West.

**Tabla 3 Frecuencia de acuerdo al tipo de Crisis epilépticas.**

Tipo de crisis epiléptica		Frecuencia	Porcentaje
	Focal	4	18.2
	Generalizada	11	50.0
	No especificado	1	4.5
	Total	16	72.7
Perdidos	Sin crisis	6	27.3
Total		22	100.0

**Gráfica 6 Tipo de crisis epiléptica**



Las crisis epilépticas predominaron en la holoprosencefalia de tipo alobar, en la cual el 87.5% de los pacientes con esta clasificación presentaron crisis epilépticas como se detalla en la tabla 4. Esta asociación fue estadísticamente significativa ( $p=0.036$ ).

**Tabla 4 Presencia de crisis epilépticas de acuerdo a clasificación de holoprosencefalia**

Clasificación							
Crisis epilépticas	Lobar	Semilobar	Alobar	Sintelencefalia	No especificada	Total	p
Si	1	4	7	0	4	16	0.036
No	3	0	1	1	1	6	
<b>Total</b>	4	4	8	1	5	22	

Como vemos en la tabla 5, la presencia de labio y paladar hendido se asoció a la presencia de crisis epiléptica de forma estadísticamente significativa ( $p=0.030$ ). También tuvo asociación con la mortalidad, presentándose fallecimiento en 50% de los pacientes con labio y paladar hendido en comparación a 0% en los casos sin este dato clínico.

**Tabla 5 Asociación de labio y paladar hendido con crisis epilépticas.**

Labio y paladar hendido	Crisis epilépticas		Total ( $p=0.030$ )
	Si	No	
Si	8	0	8
No	8	6	14
<b>Total</b>	16	6	22

En la tabla 6, las 11 mujeres presentaron crisis epilépticas, y el 45.5% de los pacientes masculinos.

**Tabla 6 Asociación de sexo con presencia de crisis epilépticas.**

Sexo	Crisis epilépticas		Total (p=0.004).
	Si	No	
Masculino	5	6	11
Femenino	11	0	11
Total	16	6	22

Hubo una asociación estadísticamente significativa entre la disfunción hipofisiaria y el retraso en neurodesarrollo. (p=0.010), la frecuencia de presentación se detalla en la tabla 7.

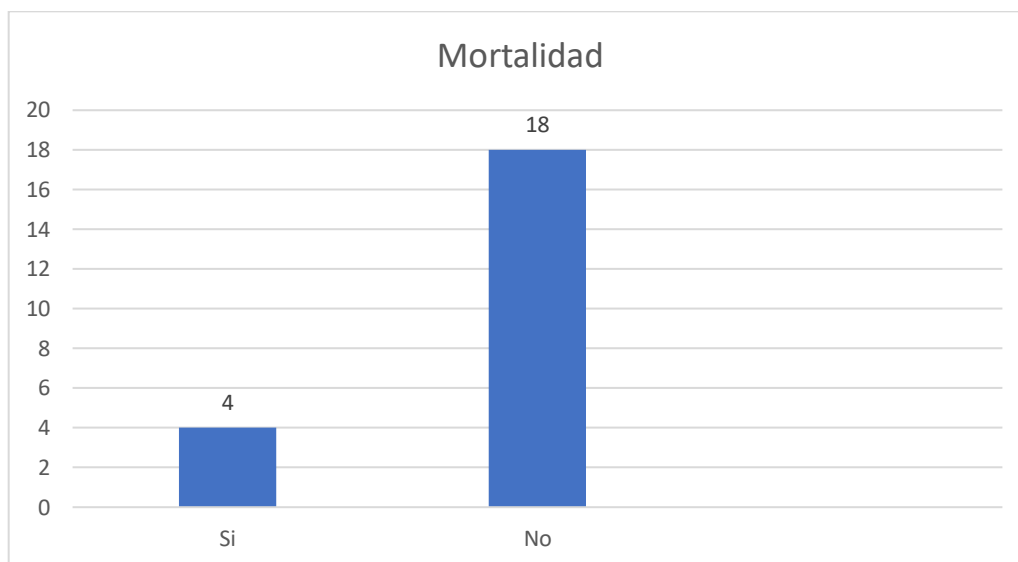
**Tabla 7 Asociación de disfunción hipofisiaria y retraso en neurodesarrollo**

Disfunción hipofisiaria	Retraso neurodesarrollo		Total (p=0.010)
	Si	No	
Si	2	1	3
No	19	0	19
Total	21	1	22

La disfunción hipofisiaria se presentó en 3 casos (13.6%), correspondiendo a cuadros de diabetes insípida central, donde el dato clínico predominante fue la presencia de poliuria asociado a hipernatremia.

En la gráfica 7 vemos que la mortalidad en nuestra población de estudio fue de 18.2%.

**Gráfica 7 Frecuencia de mortalidad de holoprosencefalia.**



No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de holoprosencefalia y la mortalidad, como se puede apreciar en la tabla 8.

**Tabla 8 Mortalidad de acuerdo a clasificación de holoprosencefalia**

Mortalidad		Clasificación					Total	
		Lobar	Semilobar	Alobar	Sintelencefalia	No especificada		p
<b>Si</b>	Recuento	0	1	3	0	0	4	0.216
<b>No</b>	Recuento	4	3	5	1	5	18	
<b>Total</b>	Recuento	4	4	8	1	5	22	



## DISCUSIÓN

La holoprosencefalia tiene una prevalencia máxima de 1:250 concepciones y es considerada como la malformación congénita del sistema nervioso central más frecuente en humanos, sin embargo, su prevalencia al momento del nacimiento es menor debido a la alta tasa de abortos, reportándose en 1:10,000 recién nacidos vivos. En México, se ha reportado una incidencia de 66 x 10,000 nacimientos (21). El defecto anatómico ocurre cuando hay una falla en la división sagital del prosencéfalo en los hemisferios cerebrales, transversalmente en telencefalo y diencefalo y/o horizontalmente en los bulbos óptico y olfatorio, sin embargo, existen diversas variaciones de este defecto, así como de las anomalías faciales acompañantes. La heterogeneidad etiológica también contribuye a las diferencias reportadas en los estudios. (1)

Algunos estudios han reportado mayor prevalencia en el sexo femenino (6), sin embargo, en nuestro estudio se encontró una frecuencia igual entre ambos sexos, probablemente influida por el tamaño de la muestra.

La forma más frecuente en nuestro estudio fue la forma alobar, en 36.4% de los casos y la menos frecuente la sintelencefalia en 4.5%. Esto coincide con lo previamente reportado en población mexicana, en que el tipo más común fue la alobar en 21.33% (21).

Es posible realizar diagnóstico prenatal de holoprosencefalia mediante estudios de imagen, así como realizar un diagnóstico etiológico mediante cariotipo o pruebas genéticas. Sin embargo, en nuestro país existe una baja frecuencia de control prenatal adecuado por limitaciones económicas, que resultan particularmente importantes en la población que se atiende en el sector público. En 36.4% de los casos se realizó un diagnóstico prenatal de alteración estructural del sistema nervioso central, siendo lo de holoprosencefalia.

En nuestro estudio no se encontró una asociación entre el tipo de holoprosencefalia y el momento del diagnóstico prenatal o posnatal; sin embargo se ha reportado que el ultrasonido prenatal puede identificar con mayor facilidad los casos de holoprosencefalia alobar y semilobar en comparación con los de tipo lobar (18).

16/22 pacientes presentaron crisis epilépticas, lo cual coincide con lo reportado en la literatura (12). La presencia de crisis epilépticas predominó en el tipo alobar de forma significativa, así como en el sexo femenino, pues el 100% de los casos correspondientes a pacientes femeninos presentaron esta manifestación clínica. El tipo de crisis más frecuente fueron las de inicio generalizado, tónico-clónicas, también se presentaron crisis de inicio focal, y crisis tónicas y crisis clónicas. En 1 caso existió asociación a Síndrome de West.

Existió disfunción hipofisiaria en 3 pacientes en los cuales se reportó diabetes insípida central, el cual es el hallazgo más común de disfunción hipofisiaria en holoprosencefalia no sindrómica (12). En nuestro grupo de estudio la diabetes insípida central fue la única alteración documentada de disfunción hipofisiaria. En ningún caso se documentó alteración tiroidea.

La anomalía craneofacial más frecuente fue la microcefalia en 40.9% de los pacientes, seguida de labio y paladar hendido en 36.4%. La prevalencia de malformaciones de labio y paladar y supera a la reportada en la literatura de 17%, esto probablemente sea debido a que la presencia de esta alteración es detectable al nacimiento por lo que es más probable que el paciente sea referido y se realice un abordaje diagnóstico completo. En nuestro estudio la presencia de labio y paladar hendido se asoció a la presencia de crisis epiléptica y a la mortalidad, probablemente por la asociación de la gravedad del defecto embrionario.

21 pacientes presentaron otras manifestaciones clínicas, que incluyeron hidrocefalia, polidactilia, alteraciones de pabellón auricular como microtia y anotia,

craneosinostosis e incisivo central único, persistencia de conducto arterioso, criptorquidea, lo cual coincide con lo reportado en la literatura (6).

Sólo en 3 casos (13.5%) se documentó asociación a un síndrome, 1 caso de pseudotrisomía 13, 1 caso de Dandy Walker y 1 caso de Síndrome de delección 7q36.2-q36.3, mientras que en la literatura se reporta que la trisomía 13, la trisomía 1y y la triploidía son las anomalías genéticas más frecuentemente asociadas con holoprosencefalia (2) (13). Esto puede estar asociado a la falta de un diagnóstico genético completo en todos los pacientes de nuestra población. Un posible sesgo es de supervivencia, debido al fallecimiento de los pacientes antes de que fuera posible completar estos estudios.

La mortalidad total fue de 18.2%. En nuestro grupo de estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la clasificación de holoprosencefalia, esto debido probablemente al número de casos estudiados. En la literatura se ha reportado una mortalidad en el período neonatal en el tipo alobar, y una supervivencia mayor a 1 año en el 50% de los casos de la forma semilobar.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La falta de acceso a paneles completos de diagnóstico genético en nuestro centro de estudio constituye una limitante para el diagnóstico específico de etiología genética asociada a holoprosencefalia.

Al tratarse de un estudio realizado en un hospital de referencia de tercer nivel, es posible que ocurra un sesgo de supervivencia, ya que muchos casos de formas graves probablemente fallecieron antes de realizarse un diagnóstico o de ser referidos.

## **CONCLUSIONES.**

La forma más frecuente de holoprosencefalia en la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría corresponde a la forma alobar en 36.4% de los casos, encontrándose una frecuencia similar entre ambos sexos, y coincidiendo con los datos reportados a nivel nacional e internacional.

El diagnóstico prenatal de alteración estructural de sistema nervioso central se realizó en el 36.4% de los pacientes con holoprosencefalia de nuestro grupo de estudio, sin embargo, en ningún caso se realizó un diagnóstico prenatal específico de holoprosencefalia, y no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tipo de holoprosencefalia y el diagnóstico pre o postnatal.

Las características clínicas de los pacientes con holoprosencefalia en nuestro grupo de estudio son similares a las reportadas en la literatura.

La anomalía craneofacial más frecuente fue microcefalia, seguida de labio y paladar hendido, por lo anterior es importante realizar abordaje diagnóstico completo en pacientes que cuenten con estos datos clínicos los cuales pueden ser el indicador en el diagnóstico de holoprosencefalia.

Las crisis epilépticas más frecuentes fueron las de inicio generalizado, tónico-clónicas, y fueron más frecuentes en la forma alobar y en las pacientes de sexo femenino.

Se requiere mayor investigación sobre esta entidad, que permita su diagnóstico oportuno, incluido el diagnóstico prenatal, así como la búsqueda intencionada de todas las comorbilidades para lograr brindar a los pacientes un mejor pronóstico y calidad de vida.

Hasta nuestro conocimiento, este es el segundo estudio que reporta las características clínicas de holoprosencefalia en México, y el primero que incluye pacientes fuera del período neonatal, siendo nuestros hallazgos similares a lo reportado por Cerón-Torres en 2011. (21).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grinblat Y, Lipinski RJ. A forebrain undivided: Unleashing model organisms to solve the mysteries of holoprosencephaly. *Dev Dyn Off Publ Am Assoc Anat.* agosto de 2019;248(8):626-33.
2. Hamza A, Higgins MJ. Holoprosencephaly. *Autopsy Case Rep.* diciembre de 2017;7(4):22-5.
3. Dubourg C, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis.* 2 de febrero de 2007;2:8.
4. Summers AD, Reefhuis J, Taliano J, Rasmussen SA. Nongenetic risk factors for holoprosencephaly: An updated review of the epidemiologic literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* junio de 2018;178(2):151-64.
5. Yi L, Liu Z, Deng C, Li X, Wang K, Deng K, et al. Epidemiological characteristics of holoprosencephaly in China, 2007-2014: A retrospective study based on the national birth defects surveillance system. *PloS One.* 2019;14(6):e0217835.
6. Orioli IM, Castilla EE. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 de febrero de 2010;154C(1):13-21.
7. Chico-Ponce de León F, Castro-Sierra E. Holoprosencephaly in Mexico: first reported autopsy case by Dr. Agustín Arellano. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* junio de 2007;23(6):601-10.
8. Dubourg C, Kim A, Watrin E, de Tayrac M, Odent S, David V, et al. Recent advances in understanding inheritance of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* junio de 2018;178(2):258-69.
9. Rosa RFM, Correia EPE, Bastos CS, da Silva GS, Correia JD, da Rosa EB, et al. Trisomy 18 and holoprosencephaly. *Am J Med Genet A.* julio de 2017;173(7):1985-7.

10. Ramakrishnan S, Gupta V. Holoprosencephaly. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 4 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560861/>
11. Tekendo-Ngongang C, Muenke M, Kruszka P. Holoprosencephaly Overview. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editores. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 4 de julio de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1530/>
12. Levey EB, Stashinko E, Clegg NJ, Delgado MR. Management of children with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 15 de febrero de 2010;154C(1):183-90.
13. Kruszka P, Muenke M. Syndromes associated with holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* junio de 2018;178(2):229-37.
14. Kehinde FI, Anderson CE, McGowan JE, Jethva RN, Wahab MA, Glick AR, et al. Co-occurrence of non-mosaic trisomy 22 and inherited balanced t(4;6)(q33;q23.3) in a liveborn female: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A.* diciembre de 2014;164A(12):3187-93.
15. Toufaily MH, Roberts DJ, Westgate M-N, Holmes LB. Triploidy: Variation of Phenotype. *Am J Clin Pathol.* enero de 2016;145(1):86-95.
16. Travessa A, Dias P, Rocha P, Sousa AB. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly associated with Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS) in a 46,XX fetus. *Taiwan J Obstet Gynecol.* agosto de 2017;56(4):541-4.
17. Hong S, Hu P, Marino J, Hufnagel SB, Hopkin RJ, Toromanović A, et al. Dominant-negative kinase domain mutations in FGFR1 can explain the clinical severity of Hartsfield syndrome. *Hum Mol Genet.* 15 de mayo de 2016;25(10):1912-22.

18. Kousa YA, du Plessis AJ, Vezina G. Prenatal diagnosis of holoprosencephaly. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* junio de 2018;178(2):206-13.
19. Weiss K, Kruszka PS, Levey E, Muenke M. Holoprosencephaly from conception to adulthood. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* junio de 2018;178(2):122-7.
20. Weiss K, Kruszka P, Guillen Sacoto MJ, Addissie YA, Hadley DW, Hadsall CK, et al. In-depth investigations of adolescents and adults with holoprosencephaly identify unique characteristics. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* enero de 2018;20(1):14-23.
21. Cerón Torres, R. T. (2011). Estudio epidemiológico de la holoprosencefalia en una muestra de recién nacidos de la población mexicana. Universidad Nacional Autónoma de México.



## ANEXO1.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Cronograma de actividades	Septiembre 2020	Octubre 2020	Nov 2020	Dic 2020	Enero 2021	Feb 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Jun 2021
Revisión bibliográfica	X	X	X	X						
Elaboración de protocolo			X	X	X	X	X			
Recopilación de datos					X	X	X			
Codificación						X	X			
Procesamiento de la información						X	X	X	X	
Análisis									X	X
Conclusiones										X