Salus
ISSN: 1316-7138
ISSN: 2443-440X
salus@uc.edu.ve
Universidad de Carabobo
Venezuela

Garcia Curda, Carlos; Diaz Guerrero, Luis; García, Marisol; Santiago, María; De Freitas, Antonio; Diaz, Mardorys; Torrealba, Virginia

Utilidad del diagnóstico prenatal precoz en el estudio de la cromosomopatía: trisomía 13 o Síndrome de Patau

Salus, vol. 23, núm. 3, 2019, Septiembre-, pp. 35-40
Universidad de Carabobo
Bárbula, Venezuela

Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=375967800006

Cómo citar el artículo
Número completo
Más información del artículo
Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

CASO CLÍNICO

Utilidad del diagnóstico prenatal precoz en el estudio de las cromosomopatías: trisomía 13 o Síndrome de Patau.

Salus

Rev.Salus.UC. 23(3):35-40.2019

Usefulness of early prenatal diagnosis in the study of chromosomopathies: trisomy 13 or Patau syndrome.

Carlos Garcia Curda[1], Luis Diaz Guerrero[2], Marisol García[1], María Santiago[3], Antonio De Freitas[3], Mardorys Diaz[1], Virginia Torrealba[1]

RESUMEN

Las cromosomopatías son causa importante de aparición de defectos congénitos y abortos espontáneos. El diagnóstico prenatal ecográfico permite la visualización e interpretación de anomalías fetales mediante el cribado en gestaciones de bajo riesgo o el asesoramiento genético y la realización de los estudios cito/genéticos en gestaciones de alto riesgo. La trisomía 13 o síndrome de Patau es la tercera causa más común de aneuploidía autosómica en el nacido vivo y se presenta por la presencia de un cromosoma 13 extra, bien sea completo o traslocado a otro cromosoma, alterando muchos órganos y sistemas durante la organogénesis. Los hallazgos ecográficos más frecuentes incluyen holoprosencefalia, hemicara anormal con hipotelorismo, paladar o labio hendido, cardiopatías congénitas en el 80 a 100% de los casos, onfalocele con herniación únicamente de asas intestinales, hidronefrosis moderada/severa y polidactilia como malformación externa más común. El pronóstico para los niños con trisomía 13 es extremadamente malo. Aproximadamente la mitad fallecen en el primer mes y menos de un 5% sobreviven durante más de 3 años. Los problemas neonatales comunes son hipotonía o hipertonía, convulsiones, apnea, dificultad para alimentarse y fracaso del crecimiento.

Palabras clave: cromosomopatía, trisomía 13, síndrome de Patau

[1] Universidad de Carabobo - Hospital Materno Infantil "Dr. José María Vargas" Unidad de Perinatología Universidad de Carabobo. Valencia Venezuela

[2] Instituto de Especialidades quirúrgicas - Medicina maternofetal – Diagnostico perinatal. Valencia Venezuela

[3] Servicio de perinatología - Maternidad de alto riesgo - Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia Venezuela

Autor de Correspondencia: Carlos García

E-mail: Carloscurda@outlook.es

Recibido: 28-11-19 **Aprobado:** 12-01-20

ABSTRACT

Chromosomopathies are an important cause of birth defects and miscarriages. Prenatal ultrasound diagnosis allows the visualization and interpretation of fetal abnormalities by screening in low-risk pregnancies or genetic counseling and performing cyto/genetic studies in high-risk pregnancies. Trisomy 13 or Patau syndrome is the third most common cause of autosomal aneuploidy in the live birth and is presented by the presence of an extra chromosome 13, either complete or translocated to another chromosome, altering many different organs and systems during organogenesis. The most frequent ultrasound findings include holoprosencephaly, abnormal half of the face with hypotelorism, palate or cleft lip, congenital heart defects in 80 to 100% of cases, omphalocele, with only herniation of intestinal loops, moderate / severe hydronephrosis and polydactyly as the most common external malformation. The prognosis for children with trisomy 13 is extremely poor. Approximately half die in the first month and less than 5% survive for more than 3 years. Common neonatal problems are hypotonia or hypertonia, convulsion, apnea, difficulty feeding, and failure to grow.

Key words: chromosomopathy, trisomy 13, Patau syndrome.

INTRODUCCIÓN

La información genética necesaria para la construcción y funcionamiento de los seres humanos está codificada en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de los 23 pares de cromosomas ubicados en los núcleos celulares (1). Los cromosomas permiten la transmisión de la información genética a la descendencia en forma aleatoria (2) y se clasifican en dos grupos, los pares autosómicos, numerados del 1 al 22, y los sexuales (X e Y). El genoma normal de los seres humanos es diploide y se obtiene a través de la fusión de células haploides provenientes del padre y de la madre (3).

Las anomalías cromosómicas pueden ser estructurales o numéricas, por lo que, son causa importante de la aparición de defectos congénitos y abortos espontáneos (4). Las células somáticas normales son diploides o 2n y se denomina aneuploidía cuando está presente un cromosoma extra en cada célula (trisomías) o cuando se ha perdido uno (monosomías) (5).

El diagnóstico prenatal ecográfico permite la visualización e interpretación de anomalías fetales, seguido de su interpretación patogénica (6). Todos los embarazos corren el riesgo de una aneuploidía fetal. Hay factores de riesgo

adicionales, como la edad materna avanzada, antecedente de aneuploidía fetal, alteración cromosómica estructural en uno de los padres, resultados de despistaje bioquímico alterados y anomalías detectadas en un despistaje ecográfico (7). Dicho de otra manera, el diagnóstico prenatal incluye el proceso de estimación de riesgos de anomalías cromosómicas mediante el cribado del primer y segundo trimestre en gestaciones de bajo riesgo o el asesoramiento genético y la realización de los estudios citogenéticos en gestaciones de alto riesgo (8).

Las trisomías más frecuentes observadas en recién nacidos son la trisomía 21 o síndrome de Down (47,XX[Y], + 21), la trisomía 18 o síndrome de Edwards (47,XX[Y], + 18) y la trisomía 13 o síndrome de Patau (47,XX[Y], + 13), (3) siendo esta última la tercera causa más común de aneuploidía autosómica en el nacido vivo, con una incidencia aproximada de 1 en 5.000 nacimientos, asociada a una letalidad mayor in útero. Por cada paciente con trisomía 13 que nace vivo, aproximadamente 50 mueren prenatalmente en abortos espontáneos (9).

La trisomía 13 se presenta como una constelación de anomalías congénitas que resultan de la presencia de un cromosoma 13 extra, bien sea completo o traslocado a otro cromosoma, alterando diferentes aparatos y sistemas durante la organogénesis (9). El tipo y la frecuencia de los hallazgos ecográficos varía con la edad gestacional, teniendo una sensibilidad elevada debido a la gravedad de las malformaciones que suelen estar presentes (10).

Los hallazgos sonográficos de primer trimestre incluyen: aumento de la translucencia nucal, inicio temprano de restricción del crecimiento fetal, taquicardia, holoprosencefalia como anormalidad más común que puede verse desde las 12 semanas, megavejiga y onfalocele.

Otros hallazgos importantes asociados con la trisomía 13 incluyen hemicara anormal con hipotelorismo, paladar o labio hendido e incluso ciclopía. También se ha demostrado una incidencia considerablemente grande de enfermedades cardiacas congénitas, siendo las más comunes defecto septal ventricular, ventrículo izquierdo hipoplásico o doble desembocadura del ventrículo derecho. Otros hallazgos comunes son polidactilia ulnar/fibular (9), una gran cisterna magna, dilatación ventricular cerebral leve, e higroma quístico.

La combinación de focos intracardiacos ecogénicos y de ventrículo izquierdo pequeño es muy sugerente de trisomía 13. Los focos ecogénicos intracardiacos pueden ser el hallazgo ecográfico inicial, y pueden ser en raras ocasiones la única manifestación ecográfica (10). Las alteraciones genitourinarias incluyen hidronefrosis moderada/grave, riñones multiquísticos o agenesia renal (11).

La trisomía 13 es la única aneuploidía que se relaciona con riesgo más alto de preeclampsia. Acompañada de hiperplasia placentaria, la preeclampsia surge hasta en la mitad de los embarazos con trisomía 13 que se prolongan hasta el segundo trimestre, esto debido a que el cromosoma 13 contiene un gen para la proteína angiogénica relacionada con la preeclampsia (12).

El pronóstico para los niños con trisomía 13 es extremadamente malo. Aproximadamente la mitad fallecen el primer mes, 75% fallecen a los 6 meses, y menos de 5% sobreviven durante más de 3 años. Los problemas neonatales comunes son hipotonía o hipertonía, convulsiones, apnea, dificultad para alimentarse y fracaso del crecimiento (10).

Rosa et al. resaltaron la importancia de la evaluación ecográfica abdominal en niños con trisomía 13, siendo característico de este trastorno genético múltiples malformaciones que generalmente tienen mal pronóstico, con algunos informes de sobrevivientes a largo plazo, lo que refuerza la necesidad de evaluación y detección de anomalías, principalmente abdominales, descritas en 58,8% de los casos (13).

En relación a la presencia de tumores malignos asociados a cromosomopatías, Satge et al. encontraron en una revisión de la literatura, 17 tumores malignos reportados en individuos con síndrome de Patau. Estos comprendían ocho tumores embrionarios, tres leucemias, dos tumores malignos de células germinales, dos carcinomas, un tumor cerebral maligno y un sarcoma. Los tumores benignos fueron principalmente teratomas extragonadales. El pequeño número de tumores malignos informados sugiere que no existe un mayor riesgo de cáncer en el contexto de la trisomía 13 siendo este perfil tumoral diferente del observado en el síndrome de Edwards (trisomía 18) y el síndrome de Down (trisomía 21) los cuales están relacionados con ciertos tipos de lesiones malignas (14).

Llamosa et al. presentaron un caso clínico de trisomía parcial del cromosoma 13 diagnosticado prenatalmente por amniocentesis, cuya familia decidió continuar con el embarazo, obteniendo recién nacido a término por parto eutócico, sexo masculino, sin malformaciones externas de interés. Sin embargo, durante los primeros minutos de vida muestra un distrés respiratorio secundario a taquipnea transitoria, que amerita ventilación mecánica no invasiva, presentando, además, episodios convulsivos, reflejo de succión-deglución ausente, hipotonía en las extremidades, pobre actividad voluntaria e hiperreflexia. En días posteriores se evidencio soplo sistólico y la ecocardiografía mostraba cardiomegalia y comunicación interauricular tipo ostium secundum de 5 mm con repercusión hemodinámica requiriendo el uso de digitálicos y diuréticos, manifestando evolución satisfactoria, pero persistiendo nutrición insuficiente por lo que deciden realizar gastrostomía que lleva al fallecimiento del neonato durante procedimiento quirúrgico (15).

El mismo año, Chen et al., reportaron un caso con diagnóstico prenatal de mosaicismo de bajo nivel para

trisomía 13 a través de amniocentesis y seguimiento postnatal, concluyendo que esta condición en ausencia de alteraciones estructurales diagnosticadas por ultrasonido puede asociarse con resultado perinatal favorable (16).

Mas tarde País et al. reportaron un caso de trisomía 13 con Síndrome Espejo que es una condición patológica inusual en la cual se presenta edema materno asociado a hidropesía fetal, de causas inmunes y no inmunes, incluyendo malformaciones fetales, con características similares a la preeclampsia, que dificulta su diagnóstico y desvía la toma de decisiones, pudiendo ser mortal tanto para la madre como para el feto (17).

Recientemente, Cammarata et al, describieron 2 casos de mosaicismo de trisomía 13 con la finalidad de resaltar los hallazgos clínicos y enfatizar la importancia del diagnóstico prenatal y de la valoración médica interdisciplinaria requerida para poder impartir asesoramiento genético oportuno (18).

DESCRIPCION DE CASO CLINICO

Se trata de paciente femenina de 39 años, sin antecedentes familiares, personales y patológicos conocidos, V gestas, II partos, I cesárea, I aborto, FUR incierta, quien inicia control prenatal durante el primer trimestre del embarazo. El estudio ultrasonográfico reporta imagen anecoica, redondeada, que ocupa pelvis y abdomen fetal (Figura 1).

Figura 1. Corte longitudinal: se aprecia imagen anecoica que ocupa pelvis y abdomen fetal durante el primer trimestre de la gestación.

Además, ventriculomegalia, atresia ano rectal, cardiopatía con displasia en ambas válvulas pulmonares, transposición de grandes arterias y miocardiopatía hipertrófica a expensas de ventrículo derecho, que hace sospechar de complejo polimalformativo incompatible con la vida, y se indica interrupción del embarazo. Sin embargo, la paciente decide continuar con la gestación y en nueva apreciación perinatal a las 17 semanas más 6 días de gestación se descarta ventriculomegalia, atresia ano rectal y cardiopatía, no obstante, se aprecia corazón con 2 nódulos ecogénicos en ventrículo izquierdo, riñones con ectasia de 8 mm, megavejiga de drenaje parcial de 90 x 72 x 65 mm con dilatación de uretra proximal (signo de ojo de cerradura) y quiste de cordón umbilical de 29 x 21 mm, realizándose amniocentesis genética que reporta cariotipo 47XY+13 (Figura 2), a la vez se realiza vesicocentesis descompresiva.

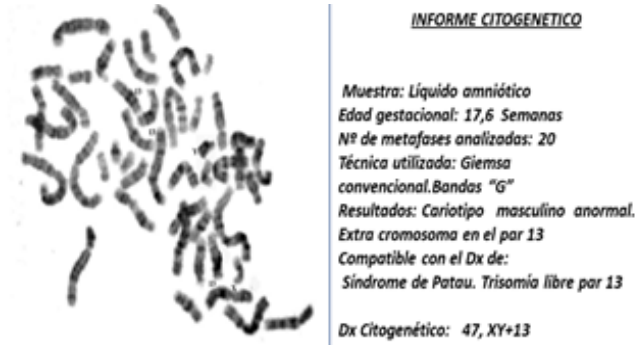

Figura 2. Cariotipo Fetal.

Un continuo control prenatal y en evaluaciones perinatales sucesivas persiste megavejiga de llenado parcial de 44 x 33 mm, de paredes engrosadas, hidronefrosis bilateral (12 mm), micropene (Figura 3), escroto vacío, polidactilia postaxial en manos y onfalocele secundario a megavejiga (Figura 4).

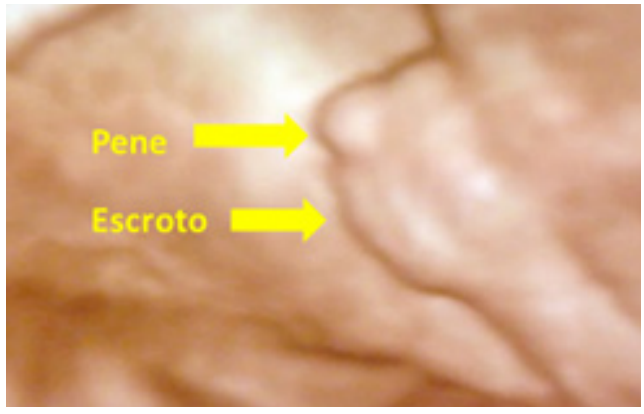

Figura 3. Genitales: Micropene.

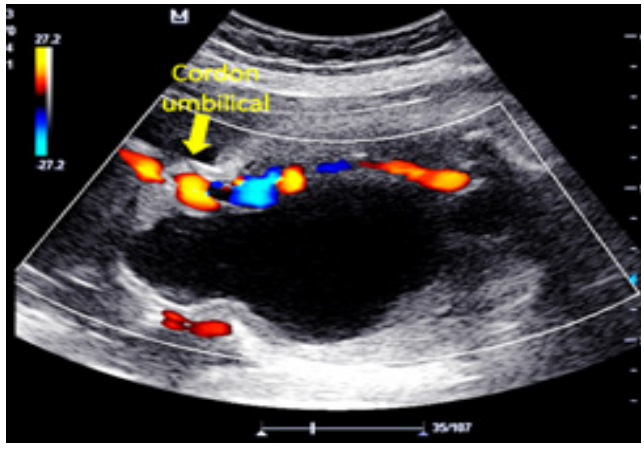

Figura 4. Corte axial de abdomen fetal a nivel de inserción de cordón umbilical donde se observa el onfalocele.

En el tercer trimestre de la gestación es referida a la Unidad de Perinatología de la maternidad de alto riesgo de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", donde se evalúa a las 32 semanas de gestación constatando los hallazgos antes descritos además de microftalmia (Figura 5), y arteria umbilical única (Figura 6), se solicita evaluacion prenatal por cardiología pediátrica y la ecocardiografía fetal concluye corazón estructuralmente sano.

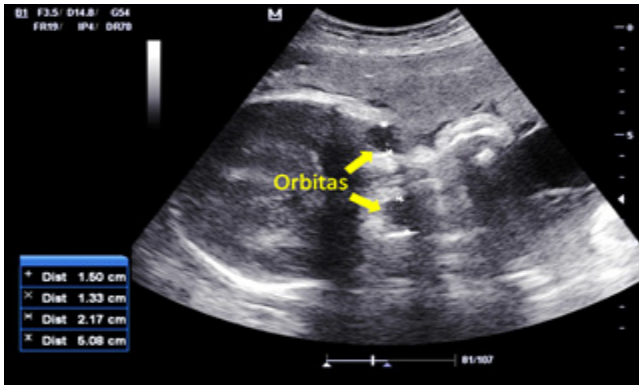

Figura 5. Corte coronal de rostro fetal donde que muestra disminución del diámetro intraorbitario (microftalmia) con discreta disminución de la órbita izquierda.

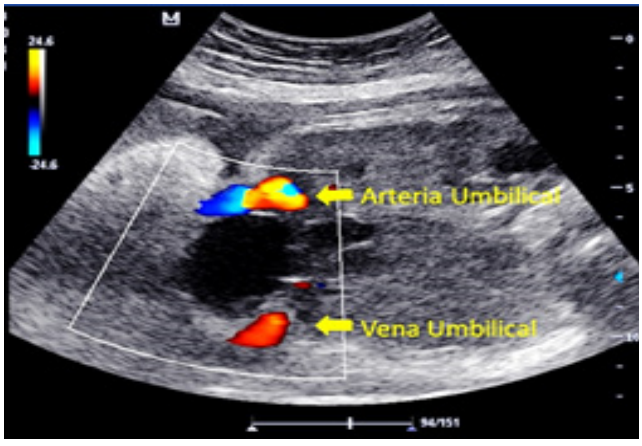

Figura 6. Corte axial de vejiga fetal donde se visualizan de un lado una arteria umbilical y del otro la vena umbilical.

Se continuó control por la unidad de perinatología y a las 39 semanas se interrumpe la gestación a través de cesárea segmentaria por indicación obstétrica obteniéndose recién nacido vivo, masculino, en delicadas condiciones generales, ameritando maniobras de reanimación cardiopulmonar, con persistencia de dificultad respiratoria por lo que se mantiene con ventilación mecánica no invasiva y es ingresado a unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN). Al examen físico se evidencia microftalmia asimétrica, onfalocele de 6 cm, con gelatina de Wharton indemne y adelgazamiento en tercio inferior, asas delgadas en protrusión (Figura 7) y quiste del Cordón Umbilical posterior, criptorquidia con micropene (Figura 8) y polidactilia post axial ulnar/fibular en ambas manos (Figura 9) y pies (Figura 10), Luxación de rodilla, con abducción y rotación interna de miembro inferior derecho (Figura 11).

Figura 7. Onfalocele.

Figura 8. Micropene y criptorquidia.

Figura 9. Polidactilia post axial ulnar. A) mano derecha. B) mano izquierda.

Figura 10. Polidactilia post axial fibular en pies.

Figura 11. Miembro inferior derecho: Luxación de rodilla

Es valorado por servicio de cirugía pediátrica quien plantea resolución quirúrgica de onfalocele. Sin embargo, deciden posponer intervención en vista de condiciones generales del recién nacido, por lo que realizan reducción manual del contenido del saco logrando reducción total de las asas intestinales y colocan apósito hidrocoloide estéril. 6 días posterior al nacimiento condición respiratoria empeora, sin respuesta a maniobras de resucitación por lo que se produce el fallecimiento del neonato.

DISCUSION

El conjunto de las propiedades manifiestas de un organismo, sean hereditarias o no, constituyen su fenotipo, y ese conjunto de características integradas son las que le dan la apariencia a un individuo. En la gestante, la única manera no invasiva de obtener información acerca de la apariencia y características del paciente intrauterino es mediante la ultrasonografía precoz durante el primer trimestre, permitiendo agrupar datos y construir un eco fenotipo fetal

El fenotipo puede ser normal o anormal y dentro de este último incluir las diferentes variantes eco fenotípicas, que permitirán la aproximación a un diagnostico que se consolidara a través de los recursos que dispone la perinatología actual (19). En el caso descrito los hallazgos ecográficos encontrados orientaban hacia el tipo de cromosomopatía antes descrita, confirmándose tras el estudio de cariotipo fetal a través de amniocentesis genética.

La vejiga fetal se puede visualizar mediante ecografía en alrededor del 80% de los casos a las 11 semanas de gestación y en todos los casos alrededor de las 13 semanas. A esta edad gestacional, la longitud de la vejiga fetal normalmente es menor de 6 mm, denominándose megavejiga si es mayor a esta medida. Cuando el diámetro longitudinal de la vejiga está entre 7–15 mm la incidencia de anomalías cromosómicas, principalmente trisomías 13 y 18, es aproximadamente del 20%. Por el contrario, en la megavejiga con un diámetro mayor de 15 mm, la incidencia de anomalías cromosómicas es aproximadamente del 10%. (20) La presencia de esta anomalía del tracto genitourinario está asociada a obstrucción de la salida vesical (obstrucción uretrovesical) (7). En el caso descrito la longitud de la vejiga urinaria era mayor de 15 mm.

La prevalencia de onfalocele es del 10% en fetos con trisomía 13, estando su diagnóstico ecográfico basado en la demostración de un defecto observado como un saco herniario con contenido visceral e inserción del cordón umbilical en su ápex, en la línea media de la pared abdominal anterior, siendo esta asociación con anomalías cromosómicas más frecuente cuando el contenido del saco está representado únicamente por asas intestinales (67%) que cuando contiene tejido hepático (16%) (11) coincidiendo con lo encontrado en el caso clínico detallado.

Los hallazgos físicos más comunes en los niños recién nacidos con trisomía 13 incluyen defectos en cuero cabelludo, microcefalia, microftalmia, labio y paladar hendido, enfermedad cardiaca congénita en 80 a 100% de los casos, onfalocele, anormalidades genitales principalmente criptorquidia en todos los hombres con micropene en algunos, riñones poliquísticos, polidactilia, la cual es la malformación externa más común, y hemangioma capilar; (9) concordando con el caso clínico descrito en cuyos hallazgos encontramos presencia de microftalmia, onfalocele, criptorquidia con micropene y polidactilia post axial ulnar/fibular, en contraposición ausencia de cardiopatía congénita.

En el caso clínico de trisomía 13 diagnosticado prenatalmente la familia decidió continuar con el embarazo, a pesar del pronóstico perinatal obteniendo recién nacido a término por cesárea, sexo masculino, con malformaciones externas previamente descritas, coincidiendo con la actitud asumida de los padres de valorar la dignidad de ser humano no nacido descrita por Llamosa (15).

CONCLUSION

El diagnóstico prenatal se fundamenta en la investigación indirecta del fenotipo o las probabilidades del genotipo fetal y realizar estos procedimientos diagnósticos permiten conocer el normal desarrollo del feto con lo que esto significa para la tranquilidad psicológica de sus padres, especialmente si con anterioridad han tenido un hijo con alguna anomalía estructural o cromosómica y en los casos en que el riesgo de recidiva sea remoto, indicar un tratamiento prenatal, definir el momento, la vía y lugar para realizar la atención

obstétrica o preparar a la pareja para asumir la llegada de un hijo enfermo.

A este respecto, el diagnóstico antenatal de los defectos o enfermedades congénitas constituye, en la actualidad, un objetivo fundamental en la medicina preventiva, especialmente de aquellas con un cierto riesgo potencial de padecer estas alteraciones con independencia de cualquier condición socioeconómica, contribuyendo la educación prenatal a ayudar a los padres a esperar, sin problemas ni temores, una nueva concepción (21) (22).

El diagnóstico de trisomía 13 ha sido considerado incompatible con la vida debido a su asociación con un patrón de anomalías congénitas y discapacidades mentales que hacen que el cuidado de estos recién nacidos sea un desafío tanto para la familia como para los profesionales de la salud. El estándar actual de atención ha sido ofrecer el apoyo intensivo y proporcionar atención de confort a los padres y no para decidir sobre la vida o la muerte del feto (21) (23)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sánchez M. Cromosomopatías. In Alcocer A, editor. OBSTETRICIA Y MEDICINA MATERNO FETAL. Madrid: EDITORIAL MEDICA panamericana; 2007. p. 1267-1273.
2. Esparza E, Cárdenas A, Huicochea J, Araujo M. Cromosomas, cromosomopatías y su diagnóstico. REVISTA MEXICANA DE PEDIATRIA. 2017; 84(1): p. 30-39.
3. Parra M. Cromosomopatías: aspectos de mayor relevancia en Medicina Fetal. In Alcocer A, editor. Medicina Fetal. Madrid: EDITORIAL MEDICA panamericana; 2008. p. 511-516.
4. Callen P. In ECOGRAFIA EN OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA. quinta ed. Barcelona: ELSEVIER MASSON; 2009.
5. Sadler T. Gametogénesis: transformación de las células germinales en gametos femeninos y masculinos. In LANGMAN Embriología médica. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 10-28.
6. Carrera J, Kurjak A. In Ecografía en diagnóstico prenatal. Barcelona: ELSEVIER MASSON; 2008.
7. Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G. Cromosomopatías. In Ecografía en Malformaciones Fetales. Madrid: MARBAN LIBROS, S.L.; 2008. p. 720-755.
8. Sabria J, Borobio V, Borrell A. CRIBADO PRENATAL DE LAS ANOMALIAS CROMOSOMICAS. Protocolo. Barcelona: Hospital clinic - Universitat de Barcelona, centro de medicina fetal y neonatal; 2019.
9. Bianchi D, Crombleholme T, D'Alton M, Malone F. Trisomía 13. In FETOLOGIA Diagnostico y manejo del paciente fetal. segunda ed. New York: AMOLCA; 2014. p. 903-909.
10. Nyberg D, McGahan J, Pretorius D, Pilu G. Síndromes y procesos con anomalías múltiples. In López J, editor. Ecografía en Malformaciones Fetales. Madrid: MARBAN LIBROS, S.L.; 2008. p. 111-181.
11. Johnson JA, Nyberg D. Anomalías cromosómicas. In López J, editor. Ecografía Obstétrica y Fetal. Madrid: MARBAN LIBROS, S.L.; 2000. p. 305-328.
12. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Rouse D, Spong C. In Williams OBSTETRICIA.: McGraw Hill; 2006.
13. Rosa R, Correia E, Guimaraes V, Trombetta J, Beltrao L, Lliguin K, et al. Trisomy 13 and gallbladder agenesis. American journal of medical genetics. Part A. 2016 julio; 170(7): p. 1945-1946.
14. Satge D, Nishi M, Sirvent N, Vekemans M, Chenard M, Barnes A. A tumor profile in Patau syndrome (trisomy 13). American journal of medical genetics. Part A. 2017 agosto; 173(8): p. 2088-2096.
15. Llamosa O, Izquierdo A, Chacón E. Trisomía parcial del cromosoma 13: presentacion de un caso. Gaceta Medica Espirituana. 2017; 19(1).
16. Chen C, Chem S, Wu P, Chen S, Lai S, Chuanq T, et al. Prenatal diagnosis of low-level mosaicism for trisomy 13 at amniocentesis associated with a favorable outcome. Taiwanese journal of obstetrics & ginecology. 2017 diciembre; 56(6): p. 840-842.
17. Pais A, Fialho A, Perienes S, Morais E, Achando J. Mirror syndrome assocciated with Patau syndrome: A case report. Revista Brasilera de Ginecología y Obstetricia. 2018 Julio; 40(7): p. 430-432.
18. Cammarata F, Araque D, Ramírez R, Guaran L, da Silva G. Mosaicismo de trisomía 13. Boletin Médico del Hospital Infantil de mexico. 2019; 76(5): p. 246-250.
19. Sosa A. Edema Fetal y Eco fenotipo en cromosomopatías. In ULTRASONOGRAFIA Y CLINICA EMBRIO-FETAL. Valencia: Editorial Tatum, C.A.; 2002. p. 527-543.
20. Heath V, Nicolaides K. Características ecográficas de las anomalías cromosómicas. In Nicolaides K, Falcon O. La ecografía de las 11-13+6 semanas. Londres: Fetal Medicine Foundation; 2004. p. 47-74.
21. Garcia de Yeguez M. Concepción ética en salud reproductiva. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela. 2007; 67(1): p. 55-60.
22. Chirino G, Salazar G, Garcia M. Valores éticos en perinatología. El feto como paciente. Revista Salus UC. 2019; 23(1): p. 7-11.
23. Macias G, Riley C. Trisomy 13: Changing Perspectives. Neonatal Network: NN. 2016; 35(1): p. 31-36.