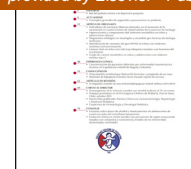




REVISTA CHILENA DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/rchp



RECOMENDACIÓN DE EXPERTO

Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre las anomalías congénitas de mal pronóstico vital (ACMPV)



Rosa A. Pardo Vargas^{a,b,*}, Mariana Aracena^{c,d,e}, Teresa Aravena^{a,b,f}, Carolina Cares^{b,g}, Fanny Cortés^h, Víctor Faundesⁱ, Cecilia Mellado^{b,d}, Cristóbal Passalacqua^j, Patricia Sanz^{a,k} y Silvia Castillo Taucher^{a,l}

^a Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

^b Unidad de Genética, Hospital Sótero del Río, Puente Alto, Chile

^c Unidad de Genética, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

^d Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

^e Clínica Santa María, Santiago, Chile

^f Clínica Indisa, Santiago, Chile

^g Clínica Dávila, Santiago, Chile

^h Centro de Enfermedades Raras, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

ⁱ Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile, Santiago, Chile

^j Servicio de Pediatría, Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso, Chile

^k Sección Genética, Hospital San Juan de Dios, Santiago, Chile

^l Clínica Alemana, Santiago, Chile

Recibido el 18 de abril de 2016; aceptado el 18 de abril de 2016

Disponible en Internet el 24 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Anomalías congénitas;
Alteraciones cromosómicas;
Pronóstico;
Aborto

Resumen

Introducción: La rama de genética de la Sociedad Chilena de Pediatría, en relación con el proyecto de ley que regula la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en 3 causales, centrándose en la segunda causal que considera al «embrión o feto que padezca una alteración estructural congénita o genética incompatible con la vida extrauterina», se reunió para discutir conforme a la evidencia científica qué anomalías congénitas (AC) podrían ser incluidas en el proyecto de ley.

Metodología: Los expertos en genética clínica se centraron en 10 AC. Se efectuó revisión bibliográfica y una reunión extraordinaria para discutirla.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: roanpavar@yahoo.com (R.A. Pardo Vargas).

Resultados: Se acordó no emplear el término «incompatible con la vida extrauterina», pues existen excepciones de sobrevividas más prolongadas y cambiar por «anomalía congénita de mal pronóstico vital (ACMPV)». Se evaluaron 10 AC: defectos graves de cierre del tubo neural: anencefalia, iniencefalia y craneorraquisquisis, hipoplasia pulmonar, feto acardio, ectopia cordis, triploidía no mosaico, complejo *limb body wall*, anomalía *body stalk*, trisomía 13, trisomía 18 y agenesia renal bilateral. Se analizaron los hallazgos sobre prevalencia, historia natural, métodos diagnósticos prenatales, sobrevivida, casos descritos de sobrevivida prolongada. Para catalogarlas como ACMPV se consideraron: sobrevivida posnatal, existencia de tratamientos y evolución posterior e historia natural sin intervenciones.

Conclusión: Las ACMPV incluidas serían: anencefalia, hipoplasia pulmonar severa, feto acardio, ectopia cordis cervical, triploidía no mosaico, complejo *limb body wall*, anomalía *body stalk*, trisomía 13 no mosaico, trisomía 18 no mosaico y agenesia renal bilateral. Se requiere para el diagnóstico que toda mujer gestante tenga acceso a evaluaciones ecográficas de anatomía fetal, y en ocasiones a resonancia magnética y estudios citogenéticos y moleculares.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Congenital anomalies;
Chromosomal aberrations;
Prognosis;
Abortion

Congenital anomalies of poor prognosis. Genetics Consensus Committee

Abstract

Introduction: The Genetic Branch of the Chilean Society of Paediatrics, given the draft Law governing the decriminalisation of abortion on three grounds, focusing on the second ground, which considers the “embryo or foetus suffering from a congenital structural anomaly or a genetic disorder incompatible with life outside the womb”, met to discuss the scientific evidence according to which congenital anomalies (CA) may be included in this draft law.

Methodology: Experts in clinical genetics focused on 10 CA, reviewed the literature evidence, and met to discuss it.

Results: It was agreed not to use the term “incompatible with life outside the womb”, as there are exceptions and longer survivals, and change to “congenital anomaly of poor prognosis (CAPP)”. Ten CA were evaluated: serious defects of neural tube closure: anencephaly, iniencephaly and craniorachischisis, pulmonary hypoplasia, acardiac foetus, ectopia cordis, non-mosaic triploidy, “limb body wall” complex, “body stalk” anomaly, trisomy 13, trisomy 18, and bilateral renal agenesis. Findings on the prevalence, natural history, prenatal diagnostic methods, survival, and reported cases of prolonged survival were analysed. Post-natal survival, existence of treatments, and outcomes, as well as natural history without intervention, were taken into account in classifying a CA as a CAPP.

Conclusion: A CAPP would be: anencephaly, severe pulmonary hypoplasia, acardiac foetus, cervical ectopia cordis, non-mosaic triploidy, limb body wall complex, body stalk anomaly, non-mosaic trisomy 13, non-mosaic trisomy 18, and bilateral renal agenesis. For their diagnosis, it is required that all pregnant women have access to assessments by foetal anatomy ultrasound and occasionally MRI, and cytogenetic and molecular testing.

© 2016 Sociedad Chilena de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La rama de genética de la Sociedad Chilena de Pediatría, consciente de la importancia del proyecto de ley que regula la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en 3 causales, enviada por S.E. la Presidenta de la República, el 31 de enero de 2015, para su discusión al interior del Congreso de la República, y específicamente centrándose en la segunda causal, que considera al «embrión o feto que padezca una alteración estructural congénita o genética incompatible con la vida extrauterina», se reunió de manera extraordinaria para discutir conforme a la evidencia científica reportada a la fecha, qué anomalías congénitas podrían

ser incluidas en tal inciso del proyecto de ley. Este documento resume los argumentos expuestos en dicha reunión de consenso y la metodología empleada para lograr el mismo.

Método

En la primera reunión de 2015 de la rama de genética de la Sociedad Chilena de Pediatría se discutieron las posibles anomalías congénitas a considerar en la categoría de «incompatible con la vida extrauterina». Se postularon las siguientes: anencefalia, hipoplasia pulmonar, feto acárdico, ectopia cordis, triploidía, anomalía *body stalk*, complejo

limb body wall, trisomía 18 y trisomía 13. Se planteó entonces la necesidad de revisar cada una, a la luz de nuevas publicaciones que aparecían augurando mejor sobrevida, principalmente en la trisomía 18.

En la reunión de mayo se informó de la iniciativa por parte de la directiva de la rama de generar un espacio de discusión para el tema en una reunión extraordinaria, que incluyera la revisión específica de las enfermedades postuladas. Se solicitó sugerir nombres de expositores posibles, así como aportar nuevas entidades a discutir, de manera oral durante esa reunión y escrita a través del correo electrónico.

Entre mayo y junio se agregaron a la discusión: iniencefalia, craneorraquisquisis y agenesia renal bilateral.

En la reunión de junio se informó a los integrantes de la rama sobre la recepción de la misiva de la Comisión de Salud de la Cámara de Diputados, dirigida a la Sociedad Chilena de Pediatría para sentar su posición científica frente a qué anomalías congénitas se consideran incompatibles con la vida, lo cual generó que la fecha se adelantara y se reprograme el diseño inicial. Se adjudicó la revisión de la literatura correspondiente a cada una de las 10 anomalías congénitas postuladas a 8 miembros de la rama, quienes accedieron voluntariamente.

La reunión de consenso se realizó los días 3 y 4 de julio de 2015, participando en ella 12 miembros de la rama de genética, entre expositores y audiencia. En la primera parte se hizo una contextualización de términos de definición de «anomalía fetal letal incompatible con la vida», así como las leyes de aborto en el mundo. En una segunda instancia se procedió a la exposición de cada una de las anomalías congénitas, dentro de la cual se presentaba una actualización bibliográfica destacando la definición, epidemiología, clínica, técnicas para diagnóstico (pre y posnatal), e historia natural de la enfermedad (con especial énfasis en sobrevida); posterior a lo cual se sometió a discusión cada anomalía congénita para evaluar si se ceñía al criterio manifestado por la propuesta de ley de «incompatible con la vida», o de anomalía congénita de mal pronóstico vital (ACMPV), según se referirá en este texto.

Los resultados de dicho consenso se exponen a continuación. El texto está dividido en las siguientes secciones: *Conceptos generales de letalidad, Anomalías congénitas, Asesoramiento y Acompañamiento.*

Anomalía incompatible con la vida

En la literatura médica se ha hablado de anomalía congénita letal o incompatible con la vida bajo 4 conceptos, a saber:

1. Condición que invariablemente conduce a la muerte *in utero*.
2. Condición que invariablemente produce la muerte, bien sea *in utero* o en el período neonatal, sin que exista un tratamiento que pueda modificar tal desenlace.
3. Condición que produce la muerte *in utero* o en el período neonatal en la mayoría de los casos.
4. Condición que produce la muerte fetal o neonatal en algunos casos.

El concepto de letalidad proviene de la literatura anglosajona, en la cual el término letal se interpreta como una

acción o agente que causa la muerte. Dado que las anomalías congénitas (AC) *per se* por lo general no corresponden a este concepto, sino que lo que varía en ellas frente a otras enfermedades es el pronóstico de vida acortado sin existir un tratamiento específico que pueda modificar tal evolución, se ha discutido en la literatura médica modificar el término letal o incompatible con la vida por: «condiciones con plazos de vida acortados», «anomalías de mal pronóstico», o «anomalías potencialmente letales»¹.

Por estas consideraciones se continuará mencionando en este texto a este grupo de AC como anomalías congénitas de mal pronóstico vital (ACMPV).

Por otra parte, al revisar los listados de ACMPV, citados en la bibliografía, las 6 anomalías compartidas a nivel mundial son: agenesia renal bilateral, anencefalia, displasia tanatófica, trisomía 13, trisomía 18 y holoprosencefalia, de las cuales las primeras 5 son compartidas por nuestro grupo de expertos.

Anomalías congénitas de mal pronóstico vital

En esta sección se describe cada una de las AC analizadas, así como los requerimientos para su adecuado diagnóstico y tratamiento para asegurar calidad de atención oportuna y adecuada a los pacientes. A este respecto los participantes de este consenso destacan que los legisladores deben considerar que se debe asegurar igualdad de oportunidad y acceso a todas las etapas mencionadas a lo largo de todo el país, si no sería inviable la aplicación de esta ley.

Al finalizar la descripción de cada AC se describe el consenso frente a la misma por los expertos participantes de esta discusión.

Defectos del tubo neural

Dentro de los defectos de cierre del tubo neural los tipos postulados por el comité de expertos fueron: anencefalia, iniencefalia y craneorraquisquisis, todos los cuales ocurren en los primeros 28 días de gestación.

Anencefalia

La anencefalia es una AC caracterizada por la ausencia de cráneo y ambos hemisferios cerebrales por falta de cierre del tubo neural entre los días 23-25 de la gestación.

El diagnóstico de anencefalia puede efectuarse desde el primer trimestre de gestación, aunque a nivel internacional se describe un promedio de 21,3 semanas para el diagnóstico prenatal, detección tardía justificada por la falta de acceso a centros con recursos para efectuar ecografía obstétrica en pesquisa de AC. La literatura establece que hasta un 80% de los casos se diagnostica en el segundo trimestre. Menciona la literatura, además, que ante la presencia de un diagnóstico dudoso por un primer evaluador en atención primaria podría derivarse a un centro especializado a estudio y/o completar el análisis con la realización de una ecografía por especialistas en diagnóstico prenatal, y en muy raros casos resonancia nuclear magnética fetal^{2,3}. Conforme a los datos del protocolo de seguimiento del programa nacional de fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, instaurado en 2000, se estima la prevalencia de anencefalia en 0,3:10.000 nacimientos en Chile, lo cual indica que nacerían 75 niños con

anencefalia por año en el país, siendo mortinatos el 24% y neonatos el 76%, sin preponderancia de un sexo⁴.

De otra parte, el promedio de vida publicado internacionalmente para los niños con anencefalia es de 51 a 55 min⁵⁻⁷.

La anencefalia es una enfermedad que no cuenta con tratamiento alguno, condición que hace que haya sido excluida de los protocolos de reanimación cardiopulmonar de recién nacidos (AHA 2010) y el manejo sugerido para los pacientes afectados que nacen vivos es básicamente de medidas de soporte, es decir, tratamientos paliativos⁸.

Además, merece consideración especial en esta AC la evaluación de gemelos discordantes para anencefalia, en los cuales la última recomendación es⁹:

- a) Para gemelos monocoriales: no hay evidencia concluyente sobre preferir seguir una conducta expectante o realizar la obliteración del cordón del feto afectado.
- b) Para gemelos bicoriales: se sugiere efectuar seguimiento ecográfico, y en caso de manifestarse polihidramnios, plantearse la amniocentesis de drenaje y/u obstrucción del flujo sanguíneo al feto con anencefalia ante la posibilidad de parto prematuro o muerte del feto sano.

Consenso: la anencefalia es una ACPV.

Iniencefalia

Es una AC secundaria a una falla en el cierre del tubo neural que afecta al occipucio y se asocia con retroflexión cervical secundaria a espina bífida cerrada de las vértebras cervicales y torácicas. Tiene baja prevalencia, y el diagnóstico prenatal se hace con ecografía desde el primer trimestre de gestación. No hay datos específicos de sobrevida publicados, pero se menciona en la literatura muerte en el período neonatal temprano, y solo hay publicados 2 casos de pacientes con 2 y 6 años con déficit neurológico importante¹⁰.

Consenso: la iniencefalia es una ACPV.

Craneorraquisquisis

Es una AC secundaria a una falla en el cierre del tubo neural, que se manifiesta con anencefalia asociada a espina bífida abierta de las vértebras cervicales y torácicas. Tiene baja prevalencia, y el diagnóstico prenatal se hace con ecografía desde el primer trimestre de gestación. No hay datos específicos de sobrevida publicados, pero se refiere en la literatura que los pacientes portadores de craneorraquisquisis fallecen su mayoría *in utero* o en el período neonatal.

Consenso: la craneorraquisquisis es una ACPV.

Hipoplasia pulmonar

La hipoplasia pulmonar consiste en el desarrollo incompleto del tejido pulmonar, lo que conlleva a la disminución del volumen pulmonar. La prevalencia de esta AC oscila entre 9 a 14:10.000 nacimientos, afectando por igual a todas las etnias y sexos. La hipoplasia pulmonar primaria es infrecuente, lo más usual es que se manifieste como secundaria a otras entidades, las cuales se dividen en enfermedades que: a) ocupan la cavidad torácica (hidrops, hernia diafragmática); b) cursan con oligohidramnios (agenesia renal, trastornos musculares, rotura precoz de membranas); c) tienen una caja torácica pequeña (displasias esqueléticas, por

ejemplo: displasia tanatofórica); y d) presentan compromiso funcional (trastornos musculares)¹¹.

Inicialmente el diagnóstico de la hipoplasia pulmonar era histológico, definiéndose como un pulmón que tuviese menos del 40% del peso esperado, y siendo un dato objetivo solo en autopsias. Actualmente se puede hacer diagnóstico prenatal con ecografía 3D o tridimensional (a través de la medición de las relaciones entre la circunferencia cefálica y la circunferencia torácica; de la circunferencia torácica y la circunferencia abdominal, o relacionando el perímetro torácico del feto con el esperado para su edad gestacional) y RM, siendo esta última el *gold estándar* en los casos de hernia diafragmática congénita. Las mediciones efectuadas a través de la RM permiten estimar el volumen pulmonar (VP), el cual es contrastado con tablas que relacionan VP y edad gestacional¹²⁻¹⁶.

La RM ha sido validada para estimar el VP en pacientes con hernia diafragmática desde la semana 22 de gestación, reconociéndose que la presencia de un VP igual o menor del 15% esperado para la edad gestacional se asocia a 100% de letalidad.

La hipoplasia pulmonar se asocia a mortalidad perinatal entre el 71% y 95% de los casos, siendo el pronóstico dependiente del grado y compromiso funcional.

Consenso: no es recomendable incluir la hipoplasia pulmonar como hallazgo aislado entre las ACPV, deben considerarse el volumen pulmonar y la enfermedad de base, es decir, evaluar si la enfermedad subyacente tiene algún tratamiento *in utero* o *ex utero* (por ejemplo: hidrops, hernia diafragmática congénita) o si, por el contrario, no tiene tratamiento alguno (displasia tanatofórica). La hipoplasia pulmonar severa con VP menor a 15% podría catalogarse como ACPV¹⁷⁻²⁰.

Acardia

El feto acárdico es una AC que ocurre en el 1% de los embarazos gemelares monocoriales, con una prevalencia descrita de 1:35.000 nacimientos. Es más frecuente en madres primigestas y en el sexo femenino²¹.

Se postula que se produciría por una vascularización placentaria anormal, con una inclinación hacia el gemelo bomba, o por la formación anormal del corazón. La estructura del gemelo acárdico es muy variable, siendo subdivididos conforme al compromiso corporal que presenten.

El diagnóstico puede plantearse por ecografía desde el primer trimestre, al observar un embrión severamente malformado durante una gestación gemelar monocorial (discordancia de tamaño, ausencia o no de latido cardiaco, ausencia de formación del hemicuerpo superior). Ante la sospecha de este diagnóstico la eco doppler lo confirma al detectar la presencia de circulación paradójica. Los diagnósticos diferenciales a considerar son la muerte intrauterina de un gemelo malformado o la presencia de un teratoma²²⁻²⁴. El pronóstico del feto acárdico con pseudocorazón es malo, en tanto aquellos sin corazón (la mayoría de los fetos acárdicos) no tienen vida fuera del útero, y en casos de embarazos múltiples pueden condicionar la muerte *in utero* de su gemelo bomba en el 55%. La recomendación internacional es que el tratamiento en casos de gemelos monocoriales con feto acárdico esté orientado a considerar la sobrevida del gemelo bomba²⁵⁻²⁷.

Consenso: el feto acárdico es una ACPV.

Ectopia cordis

La ectopia cordis se define como una AC en la cual el corazón está desplazado de su posición normal dentro del tórax, asociado generalmente a defectos de la pared torácica y/o abdominal. Conforme a la posición en donde se encuentra el corazón se han clasificado en: cervical (3%), torácica (90%) y toracoabdominal (7%), siendo este último el tipo que se asocia a la pentalogía de Cantrell. La prevalencia reportada para esta AC es de 6-8/1.000.000 nacidos vivos, siendo más frecuente en hombres y no teniendo preferencia étnica. La etiología de esta AC sería la alteración de la morfogénesis ventral con fallo de la fusión de la línea media. Se han descrito pacientes con ectopia cordis que presentan cromosomopatías como trisomía 18 y síndrome de Turner, aunque su patrón de herencia convencional es multifactorial²⁸⁻³¹. El diagnóstico se logra con ecografía prenatal, y salvo en contadas ocasiones se requiere la RM como técnica diagnóstica complementaria. Dada la asociación con trisomías autosómicas estaría recomendado en estos pacientes el estudio citogenético prenatal. En cuanto al pronóstico se describe que la ectopia cordis cervical es de muy mal pronóstico, con una mortalidad del 96% en el período perinatal. Los otros 2 tipos deben su mortalidad a las anomalías asociadas (cardíacas, de tracto gastrointestinal), las cuales son susceptibles en algunos casos de reparación quirúrgica^{32,33}.

Las principales causas de muerte en estos pacientes son: rotura cardíaca, taponamiento cardíaco y muerte súbita.

Consenso: la ectopia cordis cervical que no varía en su posición durante el seguimiento ecográfico del crecimiento fetal debe ser considerada una ACPV, no así los otros tipos de ectopia cordis, en los cuales el pronóstico depende de las malformaciones asociadas.

Triploidía no mosaico

La triploidía no mosaico hace referencia a cuando el producto de la concepción tiene un set haploide adicional de cromosomas en todas las células analizadas, es decir, tiene 69 cromosomas en cada célula en vez de los 46 cromosomas que debiese portar. Esta situación puede encontrarse en todas las células del individuo (triploidía completa) o solo en algunas de ellas (triploidía en mosaico).

Se estima que entre el 1% al 3% de todas las concepciones humanas tendría embriones triploides, y que de estas el 99,9% se pierde en el primer trimestre o termina como muerte fetal *in utero* durante el 2.º trimestre. Se han documentado triploidías en el 15% al 18% de los abortos espontáneos cromosómicamente anormales. Se ha descrito que 1:1.200 fetos triploides nace vivo y que el 0,02% de los RN de muy bajo peso son triploides^{34,35}.

Las causas de la triploidía pueden ser la fecundación de un huevo diploide (resultado de una no disyunción de todo el set de cromosomas materno durante la meiosis) por parte de un espermio, la retención del corpúsculo polar, la fertilización de un ovocito primario, o la fecundación de un óvulo por 2 espermios (diespermia) o menos frecuentemente por una fecundación por un espermio diploide³⁶.

Cuando el set haploide extra es de origen paterno se denomina triploidía diándrica y cuando es de origen materno se conoce como triploidía digénica. Dependiendo de la edad gestacional se encuentran diferencias en la proporción de triploidías diándricas vs digénicas. Cada una de ellas tiene un patrón de expresión definido, con pobre pronóstico fetal. En la triploidía diándrica o tipo 1 se suceden por lo general pérdidas tempranas asociadas a placentas hidrópicas (mola parcial). Este tipo de triploidía se aborta por lo general espontánea y precozmente, toda vez que son responsables de casos de gestaciones con huevos anembrionados^{37,38}. La triploidía digénica o tipo 2 se asocia con pérdidas más tardías, fetos con restricción de crecimiento intrauterino asimétrico y severo, con sindactilia de 3 y 4 dedos y placenta pequeña no quística. Los fetos que sobreviven más allá del primer trimestre presentan malformaciones múltiples: craneales, faciales, cardíacas y de extremidades.

El diagnóstico de triploidía es citogenético, pudiéndose sospechar por la detección en la ecografía prenatal de placentas anormalmente grandes e hidrópicas (diandria) o muy pequeña con fetos con restricción de crecimiento intrauterino severo (con o sin anomalías del sistema nervioso central y cardíacas). Se confirma con un cariograma de una muestra de placenta, del embrión, del feto o del recién nacido.

En cuanto a sobrevida en la literatura se reporta que la mayoría fallecerían precozmente, existiendo reportes aislados de sobrevida máxima de 308 días, todo ello por las anomalías severas a las cuales se asocia esta cromosomopatía^{39,40}.

La triploidía además conlleva riesgos para la salud de la madre, como son la manifestación con mayor frecuencia de síndrome hipertensivo del embarazo y preeclampsia severa⁴¹.

Consenso: la triploidía no mosaico es una ACPV. Además una madre gestante de un feto triploide podría entrar en la causal 1 de la propuesta de interrupción del embarazo evaluada en esta ley, ante el riesgo vital para la madre asociado a una preeclampsia severa.

Anomalia *body stalk*

Esta AC consiste en un gran defecto de la pared abdominal con evisceración de los órganos torácicos y/o abdominales, y el cordón umbilical está ausente o es muy corto. Puede asociarse además a múltiples malformaciones, entre ellas las más frecuentes son las vertebrales, craneales y de las extremidades^{42,43}. La prevalencia mundial descrita varía entre 0,4/100.000 a 0,32/10.000 nacimientos; en Chile solo se ha estimado la prevalencia en centros terciarios y durante el primer trimestre del embarazo, siendo de 0,13 a 0,89/1.000 embarazos. Aunque no hay factores epidemiológicos claramente establecidos se ha visto que hay un leve predominio en el sexo masculino, embarazos de padres jóvenes y en gestaciones gemelares⁴²⁻⁴⁶. El diagnóstico prenatal de esta enfermedad se hace a través de la ecografía, desde el primer trimestre de gestación, en que se visualiza la evisceración. En controles posteriores se logra confirmar la ausencia del cordón umbilical o el largo disminuido de este⁴³.

El pronóstico de sobrevida de los pacientes con esta AC es muy malo. Casi todos fallecen *in utero* y el porcentaje

restante a los pocos minutos después de nacer. Además, se debe considerar que aparte de las AC descritas, aquellos pacientes que han nacido vivos han sido prematuros (edad promedio al nacer de 33 semanas) y usualmente de bajo peso⁴⁴. De los 237 casos reportados en la base de datos MEDLINE/PubMed hasta la fecha, solo existe un caso publicado con sobrevida mayor de un año que se operó, pero en su evolución ha presentado complicaciones infecciosas, uso permanente de soporte ventilatorio, retardo pondoestatural y retraso en el desarrollo psicomotor severos⁴⁷.

Consenso: la anomalía *body stalk* es una ACPMPV.

Complejo *limb body wall*

Es una agrupación de AC que incluye evisceración de órganos toracoabdominales con defectos en las extremidades. Algunos pacientes pueden presentar además defectos de cierre del tubo neural (como encefalocele) y fisuras faciales^{48,49}.

La prevalencia mundial descrita conforme a las poblaciones estudiadas oscila entre 0,03 y 3,3/10.000 nacimientos. Se asociaría a menor edad materna y una mayor incidencia en el sexo masculino^{44,48,49}. Los pacientes con esta AC que nacen vivos presentan menor peso y edad gestacional⁴⁴.

El diagnóstico puede establecerse por ecografía prenatal desde el final del primer trimestre. Sin embargo, en ocasiones es necesaria la realización de RM prenatal para delimitar mejor las anomalías asociadas y confirmar el diagnóstico en el paciente⁵⁰. En cuanto al pronóstico habría más de 250 casos reportados, en los cuales no se describe la sobrevida⁵¹. Sin embargo, solo habría 6 pacientes vivos^{48,52}, por lo que la letalidad de esta AC sería de 97,6%, y uno de ellos habría sobrevivido hasta los 10 meses de edad⁴⁸.

Consenso: el complejo *limb body wall* es una ACPMPV.

Trisomía 13

La trisomía 13 es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de un cromosoma 13 (completo o parcial) adicional en una persona. Si este cromosoma 13 es detectado solo en algunas de las células analizadas y no en todas ellas, se habla de trisomía 13 en mosaico.

La prevalencia descrita para trisomía 13 es de 1,2:10.000 nacimientos. Se asocia a mayor edad materna.

El diagnóstico puede sospecharse prenatalmente en una ecografía, en la cual el feto presente polidactilia postaxial, fisura labiopalatina, anomalías cerebrales, renales o cardíacas, pero solo se confirma con la realización de un estudio citogenético prenatal. El diagnóstico podría realizarse con FISH, estudio de ADN en tejido fetal o ADN fetal en sangre materna como métodos más rápidos, y luego confirmar con cariotipo para detectar translocaciones. La mayoría (95%) de las gestaciones con embriones con trisomía 13 se pierden durante el embarazo. El pronóstico de vida de los pacientes con trisomía 13 que nacen vivos es de 50% al primer mes, 18-35% a los 3 meses y de 10-8% al año de vida, existiendo reportes esporádicos de pacientes que han sobrevivido hasta los 27 años⁵³⁻⁵⁷.

No existe un tratamiento específico para los pacientes con trisomía 13, y aquellos que han sido operados de sus

anomalías congénitas no han demostrado mejoría en períodos de sobrevida, y por el contrario todos los operados con muy bajo peso al nacer fallecieron en el postoperatorio⁵⁸⁻⁶².

Consenso: la trisomía 13 no mosaico es una ACPMPV.

Trisomía 18

La trisomía 18 es una enfermedad genética caracterizada por la presencia de un cromosoma 18 (completo o parcial) adicional en una persona. El tipo de trisomía 18 más frecuente es la trisomía libre (80-95%), siendo 10% de tipo mosaico y 10% trisomías 18 parciales⁶³.

La prevalencia descrita para trisomía 18 es de 1:6.000 nacimientos, perdiéndose *in utero* precozmente la gran mayoría de ellas (99% de las concepciones con trisomía 18). Esta anomalía se asocia a aumento de la edad materna.

El diagnóstico puede sospecharse prenatalmente tras encontrar en una ecografía que el feto presenta aumento de translucencia retronuclear, polihidramnios, onfalocele, restricción de crecimiento y anomalías cardíacas, pero solo se confirma con la realización de un estudio citogenético prenatal. El diagnóstico podría realizarse con FISH o ADN en sangre materna como métodos más rápidos, y luego confirmar con cariotipo para detectar translocaciones. El pronóstico de vida de los pacientes con trisomía 18 en promedio es de 14 días, encontrándose sobrevida de 50% a los 2 meses y de -10% al año de vida. Este pronóstico puede verse agravado por la alta tasa de prematuridad (50%) o por el tipo de trisomía, siendo el cuadro clínico más florido en las trisomías libres, y es por ende este el de peor pronóstico por las anomalías congénitas asociadas⁶⁴.

Existen, por otra parte, reportes excepcionales de pacientes que han sobrevivido más de 5 años, siendo el mayor de ellos un hombre de 50 años, en el cual se documentó trisomía 18 en mosaico y quien no presentaba anomalías mayores complejas⁵⁴⁻⁵⁷.

No existe un tratamiento específico para los pacientes con trisomía 18. No obstante, dado que muchas de las enfermedades que presentan estos pacientes son de carácter quirúrgico, en aquellos pacientes que sobreviven, y ante solicitud de tratamiento activo por parte de los padres, se han operado niños con *banding* arterial, cierre de onfalocele y de atresia esofágica, encontrándose que aquellos pacientes operados de muy bajo peso al nacer fallecían todos en el período postoperatorio. Pacientes sin muy bajo peso de nacimiento, y a quienes se les ofrecía manejo inicial en cuidados intensivos, lograban mejorar la proporción de sobrevivientes al año en los casos sin anomalías mayores, en 33-41% vs 6-18% de los tratados por métodos paliativos⁶⁵.

Hay publicaciones de seguimiento de pacientes con trisomía 18 hasta los 57 meses, que demuestra un progreso limitado en el lenguaje expresivo y el desarrollo psicomotor.

Por la evolución postoperatoria y los resultados funcionales, en aquellos países en que se realizan manejos agresivos no existe aún acuerdo en cuanto a la conducta a seguir⁵⁸⁻⁶².

Consenso: la trisomía 18 no mosaico es una ACPMPV. Dadas las nuevas técnicas quirúrgicas que en otros países se han ofrecido a pacientes afectados, y conforme a su mala evolución posterior, debe enfatizarse en el asesoramiento genético en parejas con niños con trisomía 18 que dichas intervenciones no tienden a modificar el pronóstico de base

de la enfermedad, y que conforme a los datos publicados sigue siendo el pronóstico dependiente de las anomalías asociadas al cuadro, siendo las de peor pronóstico las cerebrales, las intestinales y las cardíacas.

AGENESIA RENAL BILATERAL

La agenesia renal bilateral (ARB) es la forma más severa del espectro de malformaciones que afectan el riñón y las vías urinarias; su incidencia varía entre 3-6:1.000 nacidos vivos⁶⁵. Puede presentarse de forma aislada o asociada a otras malformaciones, constituyendo un síndrome o desencadenando una serie de efectos secuenciales como sucede en la secuencia de Potter, donde la agenesia renal produce un oligoamnios severo, lo que conlleva una hipoplasia pulmonar que otorga la incompatibilidad extrauterina.

El diagnóstico es principalmente ecográfico, siendo el signo inicial el oligoamnios, sospechándose la mayoría de las veces después de la semana 14 de gestación cuando el feto contribuye activamente a la producción de líquido amniótico mediante la orina, otro signo ecográfico importante en el caso de enfermedad renal obstructiva es la apariencia cortical renal anómala con aspecto hiperecogénico⁶⁶.

Frente a la sospecha ecográfica la madre debe ser derivada a un centro terciario para decidir estudios invasivos (por ejemplo: cariotipo en casos de sospecha de aneuploidía) o RM que es el *gold estándar* y que podría aportar nueva información de la enfermedad renal en alrededor del 25% de los casos, así como determinar el compromiso pulmonar^{67,68}.

Se recomienda un manejo multidisciplinario, manteniendo a la familia informada y haciéndola participe de las decisiones del equipo acordes a las opciones posibles en el contexto local y regional.

Existe solo un caso registrado de sobrevida extrauterina en un paciente con agenesia renal bilateral que fue sometido prenatalmente a infusiones periódicas de líquido amniótico para fomentar el desarrollo pulmonar, y su función renal fue reemplazada por diálisis⁶⁹. Los autores no han dado mayor información de la evolución del paciente ni de su desarrollo psicomotor o comorbilidades o calidad de vida, por lo que otros autores sugieren cautela y mayores estudios^{70,71}.

Conclusión: la agenesia renal bilateral por el momento debe considerarse una ACPV, debido a la hipoplasia pulmonar asociada y a la morbimortalidad propia de la agenesia renal, hasta que se presenten mejores estudios con un mayor número de pacientes y seguimiento a largo plazo.

Asesoramiento y acompañamiento

A toda mujer que ingresa en control del embarazo debiera explicársele los objetivos y alcances de las ecografías obstétricas prenatales contempladas en el control obstétrico, previo a su realización.

Toda pareja a la cual se le detecte prenatalmente que su hijo(a) es portador de una anomalía congénita debe ser acompañada en el proceso del diagnóstico sindrómico y/o etiológico más preciso de la misma, y posteriormente, una vez establecido el diagnóstico, brindarle información sobre aspectos relacionados con la historia natural de dicha anomalía, así como de los tratamientos que están indicados

para cada caso (sean estos curativos o paliativos) y el apoyo psicológico y/o social, según se requiera.

Este proceso de asesoramiento y acompañamiento incluye entonces:

1. Contar con un diagnóstico certero: si bien algunas anomalías congénitas tienen signos ecográficos que sugieren su diagnóstico etiológico, otras requieren más estudios complementarios para determinarlos, dentro de los cuales pueden encontrarse otras imágenes diagnósticas como la RNM (por ejemplo: hipoplasia pulmonar asociada a hernia diafragmática congénita) o estudios genéticos invasivos como el cariograma en fibroblastos de líquido amniótico (por ejemplo: trisomías o triploidías). Es relevante que los perinatólogos y los genetistas clínicos determinen los métodos diagnósticos de ACPV requeridos. Todo esto hace prioritaria la derivación oportuna de toda mujer gestante con fetos con sospecha ecográfica de estas AC a centros terciarios.

2. Conocer la historia natural de la enfermedad: cada enfermedad o condición presenta un patrón de manifestación y evolución de síntomas y signos; dentro de dicho patrón también se establecen el pronóstico de vida, los problemas de salud que manifiestan aquellos que las sobreviven y ello ha permitido proponer un manejo y tratamiento para cada una de ellas.

Los tratamientos que se han sugerido para las ACPV son de 2 tipos: curativos y paliativos.

Los tratamientos curativos hacen referencia a la realización de terapias médicas, farmacológicas y/o quirúrgicas para mejorar la expectativa de vida (por ejemplo diálisis en pacientes con agenesia renal bilateral en espera de recibir un trasplante renal), y/o la calidad de vida de un paciente (por ejemplo cierre de un onfalocele en un paciente con trisomía 18 al cual sus padres desean llevar a casa).

Por otra parte, los tratamientos paliativos son tratamientos que velan por el bienestar del paciente, por ejemplo: alimentación, abrigo y acompañamiento al paciente y su familia, los cuales pueden ser asumidos como primera y única intervención a efectuar, complementarios a los curativos u ofrecerse posterior al tratamiento curativo, cuando se considera que la evolución del paciente ha sido desfavorable.

3. Apoyo psicológico: enfrentarse a un diagnóstico adverso y a un hijo no nacido con una ACPV, puede generar en los padres y familiares sentimientos de pérdida, duelo, o incluso de depresión, u otros trastornos del estado de ánimo, todos los cuales deben ser evaluados, y en caso de requerir ayuda en este aspecto, el equipo de salud debe estar en condiciones de prestársela.

4. Soporte social: es relevante que todas las mujeres y sus parejas presentes, que enfrentan el diagnóstico de un niño con ACPV, cuenten con redes de apoyo y acceso oportuno a los servicios de salud cuando sean requeridos.

En este contexto nuestra sugerencia sería que de aprobarse la ley de despenalización del aborto por casual de ACPV, el equipo que participe en la certificación del diagnóstico de ACPV, que podría eventualmente terminar conforme a la decisión de los padres en una interrupción del embarazo, estuviese al menos conformado por 2

especialistas de diferentes centros, siendo al menos uno de ellos obstetra. Concomitantemente la pareja debe recibir apoyo psicológico y/o por asistente social que la ayude y acompañe en el proceso de discernimiento, toma de decisiones y cursos de acción y sus consecuencias hasta el término del embarazo (con o sin interrupción). Si bien en el equipo médico/sanitario existen opiniones diversas en relación con la interrupción de embarazo, consideramos que debe respetarse el derecho de autonomía de los padres a decidir acerca de la interrupción o no de la gestación, y bajo ningún motivo o circunstancia la interrupción puede ser una imposición. Dentro de este margen de respeto se debe permitir, tras haber entregado información oral y escrita sobre la ACMPV, un tiempo de reflexión prudente para tomar la decisión de interrupción o no, determinado por el equipo obstétrico. La ley debiera también estipular si basta con el consentimiento de la madre o se requiere del consentimiento del esposo o padre para llevar a cabo la interrupción. Si la opción es la interrupción por ACMPV se sugiere que dicha interrupción sea efectuada en un centro certificado por el estado para la atención de mujeres gestantes.

Finalmente, se enfatiza en las discusiones del grupo que el asesoramiento genético a entregar a los padres de pacientes con diagnóstico prenatal de ACMPV debe considerar numerosos aspectos (tabla 1).

En conclusión, el consenso de este grupo de especialistas es que las ACMPV son: defectos graves de cierre del

tubo neural: anencefalia, iniencefalia y craneorraquisquis, hipoplasia pulmonar severa, feto acardio, ectopia cordis cervical, triploidía no mosaico, complejo *limb body wall*, anomalía *body stalk*, trisomía 13 no mosaico, trisomía 18 no mosaico y agenesia renal bilateral. Para el diagnóstico de todas ellas se requiere al menos que toda mujer gestante tenga acceso a evaluaciones ecográficas de anatomía fetal y algunas incluso técnicas complementarias como RM (hipoplasia pulmonar) y estudios citogenéticos invasivos, sin los cuales no habrá certeza diagnóstica (trisomías 13 y 18, triploidía) y, por ende, no podrán catalogarse como ACMPV.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Wilkinson D, de Crespigny L, Xafis V. Ethical language and decision-making for prenatally diagnosed lethal malformations. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19:306-11.
2. Machado I, Dante S, Barini R. Anencephaly: Do the pregnancy and maternal characteristics impact the pregnancy outcome? *International Scholary Research Network Obstetrics and Gynecology.* ISRN Obstet Gynecol. 2012;2012:127490.
3. Pelizzari E, Melendez C, do Santos J, et al. Characteristics of fetuses evaluated due to suspected anencephaly: A population-based cohort study in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2015;133:101-8.
4. Cortés F, Mellado C, Pardo RA, Villarroel LA, Hertrampf E. Wheat flour fortification with folic acid: changes in neural tube defects rates in Chile. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1885-90.
5. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, et al. Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina. Análisis espacial y temporal (1998-2007). *Arch Argent Pediatr.* 2011;109:117-23.
6. Jaquier M, Klein A, Bolthause E. Spontaneous pregnancy outcome after prenatal diagnosis of anencephaly. *BJO.* 2006;113:952-3.
7. Nembhard W, Waller K, Sever L, Canfield M. Patterns of first-year survival among infants with selected congenital anomalies in Texas, 1995-1997. *Teratology.* 2001;64:267-75.
8. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, et al., Neonatal Resuscitation Chapter Collaborators. Neonatal Resuscitation: 2010 International consensus cardiopulmonary and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Pediatrics.* 2010;126:e1319-44.
9. Vandecruys H, Avgidou K, Surerus E, Flack N, Nicolaides K. Dilemmas in the management of twins discordant for anencephaly diagnosed at 11+0 to 13+6 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:653-8.
10. Hamit M, Gogulu F, Cemil B, Ergün E, Kurt G, Baykaner K. Iniencephaly and long-term survival: A rare case report. *Childs Nerv Syst.* 2007;23:719-21.
11. Chin TW [Internet]. Pediatric Pulmonary Hypoplasia [consultado 30 Jun 2015]. Disponible en: www.emedicine.com/ped/topic2627.htm
12. Gerards FA, Twisk JW, Bakker M, Barkhof F, Van Vugt JM. Fetal lung volume: Three-dimensional ultrasonography compared with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29:533-6.
13. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, et al. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:111-8.

Tabla 1 Consideraciones del asesoramiento genético en ACMPV

Este es un proceso de comunicación en el que se entrega información científica en un contexto de privacidad, con lenguaje claro y con tiempo para acoger preguntas, dudas, evitando el uso de términos impropios
Contener, acoger y dar apoyo psicológico, respetando las creencias y opinión de los padres, sin juzgar ni presionar
Brindar un trato personalizado, referirse al niño por su nombre si ya lo tuviere, entregando información sobre este, no sobre el diagnóstico
La información entregada debe incluir tanto los órganos normales como los alterados
Ofrecer esperanza, cuando esto es razonable: por ejemplo, de que continúe el embarazo, de que nazca vivo y de que lo podrán disfrutar algún tiempo en compañía de su familia
Ofrecer control prenatal y seguimiento posnatal a todo niño con ACMPV, como se hace con cualquier otro niño
Contactar a la familia con los especialistas que realizarán el seguimiento
Explicar claramente los protocolos y las políticas restrictivas locales frente a algunos tratamientos probables
Realizar reuniones multidisciplinarias y/o consultas al comité de ética, en casos que se estime necesario, e informar a los padres sobre su realización, objetivos y resultados
Siempre considerar al momento de entregar y recibir la información tanto el nivel cultural como los valores y creencias de los padres

14. Peranteau WH, Adzick NS, Boelig MM, et al. Thoracoamniotic shunts for the management of fetal lung lesions and pleural effusions: A single-institution review and predictors of survival in 75 cases. *J Pediatr Surg.* 2015;50:301–5.
15. Weaver KN, Johnson J, Kline-Fath B, et al. Predictive value of fetal lung volume in prenatally diagnosed skeletal dysplasia. *Prenat Diagn.* 2014;34:1326–31.
16. Vergani P. Prenatal diagnosis of pulmonary hypoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2012;24:89–94.
17. Snowise S, Johnson A. Tracheal occlusion for fetal diaphragmatic hernia. *Am J Perinatol.* 2014;31:605–16.
18. Hedrick HL. Management of prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg.* 2013;22:37–43.
19. Gajewska-Knapik K, Impey L. Congenital lung lesions: Prenatal diagnosis and intervention. *Semin Pediatr Surg.* 2015;24:156–9.
20. Cavoretto P. Prediction of pulmonary hypoplasia in mid-trimester preterm prelabor rupture of membranes: Research or clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;39:489–94.
21. James WH. A note on the epidemiology of acardiac monster. *Teratology.* 1977;16:211–6.
22. Blaicher W, Repa C, Schaller A. Acardiac twin pregnancy: Associated with trisomy 2. *Hum Reprod.* 2000;15:474–5.
23. Gross B, Petrikovsky B, Lane E. Twin, acardiac, amorphus. *The Fetus.* 1994;4:19–22.
24. Sepúlveda W, Wong AE, Pons A, Gutiérrez J, Corral E. Secuencia de perfusión arterial reversa (gemelo acárdico): evaluación prenatal y tratamiento. *Rev Chil Ultrasonog.* 2005;8:118–30.
25. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:907–12.
26. Stephenson CD, Temming LA, Pollack R, Iannitti DA. Microwave Ablation for Twin-Reversed Arterial Perfusion Sequence: A Novel Application of Technology. *Fetal Diagn Ther.* 2015;38:35–40.
27. Tan TY, Sepúlveda W. Acardiac twin: A systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22:409–19.
28. Engum SA. Embryology, sternal clefts, ectopia cordis, and Cantrell's pentalogy. *Semin Pediatr Surg.* 2008;17:154–60.
29. Halbertsma FJ, van Oort A, van der Staak F. Cardiac diverticulum and omphalocele: Cantrell's pentalogy or syndrome. *Cardiol Young.* 2002;12:71–4.
30. Kanagasuntheram R, Verzin JA. Ectopia cordis in man. *Thorax.* 1962;17:159–67.
31. Pamidi N, Vollala VR, Nayak S, Bhat S. Ectopia cordis and amniotic band syndrome. *Arch Med Sci.* 2008;4:208–11.
32. Grethel EJ, Hornberger LK, Farmer DL. Prenatal and postnatal management of a patient with pentalogy of Cantrell and left ventricular aneurysm. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22:269–73.
33. Harrison MR, Filly RA, Stanger P, de Lorimier AA. Prenatal diagnosis and management of omphalocele and ectopia cordis. *J Pediatr Surg.* 1982;17:64–6.
34. Boghossian NS, Horbar JD, Carpenter JH, Murray JC, Bell EF. Vermont Oxford Network. Major chromosomal anomalies among very low birth weight infants in the Vermont Oxford Network. *J Pediatr.* 2012;160:774–80.
35. Witters G, Van Robays J, Willekes C, et al. Trisomy 13, 18, 21, Triploidy and Turner syndrome: The 5T's. Look at the hands. *Facts Views Vis Obgyn.* 2011;3:15–21.
36. Baumer A, Balmer L, Binkert F, Schinzel A. Parental origin and mechanisms of formation of triploidy: A study of 25 cases. *Eur J Hum Genet.* 2000;8:911–7.
37. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, et al. A cytogenetic study of 1,000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet.* 1980;44:151–78.
38. Zaragoza MV, Surti U, Redline RW, Millie E, Chakravarti A, Hassold TJ. Parental origin and phenotype of triploidy in spontaneous abortions: Predominance of diandry and association with the partial hydatidiform mole. *Am J Hum Genet.* 2000;66:1807–20.
39. Iliopoulos D, Vassiliou G, Sekerli E, et al. Long survival in a 69, XXX triploid infant in Greece. *Genet Mol Res.* 2005;4:755–9.
40. McWeeny DT, Munné S, Miller RC, et al. Pregnancy complicated by triploidy: A comparison of the three karyotypes. *Am J Perinatol.* 2009;26:641–5.
41. Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, Kuller JA, Patil S, Williamson RA. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1997;90:884–8.
42. Bugge M. Body stalk anomaly in Denmark during 20 years (1970–1989). *Am J Med Genet A.* 2012;158A:1702–8.
43. Prefumo F, Izzi C. Fetal abdominal wall defects. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014;28:391–402.
44. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Body stalk defects, body wall defects, amniotic bands with and without body wall defects, and gastroschisis: Comparative epidemiology. *Am J Med Genet.* 2000;92:13–8.
45. Sepulveda W, Wong AE, Simonetti L, Gomez E, Dezerega V, Gutierrez J. Ectopia cordis in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy. *J Ultrasound Med.* 2013;32:865–71.
46. Sepulveda W, Wong AE, Fauchon DE. Fetal spinal anomalies in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy. *Prenat Diagn.* 2011;31:107–14.
47. Kanamori Y, Hashizume K, Sugiyama M, et al. Long-term survival of a baby with body stalk anomaly: Report of a case. *Surg Today.* 2007;37:30–3.
48. Gazolla AC, da Cunha AC, Telles JA, et al. Limb-body wall defect: Experience of a reference service of fetal medicine from Southern Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2014;100:739–49.
49. Hunter AG, Seaver LH, Stevenson RE. Limb-body wall defect: Is there a defensible hypothesis and can it explain all the associated anomalies? *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2045–59.
50. Aguirre-Pascual E, Epelman M, Johnson AM, Chauvin NA, Coleman BG, Victoria T. Prenatal MRI evaluation of limb-body wall complex. *Pediatr Radiol.* 2014;44:1412–20.
51. Lacombe D [Internet]. March 2009. Limb body wall complex [consultado 3 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC.Exp.php?lng=en&Expert=2369>
52. N.D. Anecdotal survivor links [consultado 3 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.limbbodywallcomplex.net/anecdotal-survivor-links.html>.
53. Barry SC, Walsh CA, Burke AL, McParland P, McAuliffe FM, Morrison JJ. Natural history of fetal trisomy 13 after prenatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2015;167A:147–50.
54. Boghossian NS, Hansen NI, Bell EF, et al. Mortality and morbidity of VLBW infants with trisomy 13 or trisomy 18. *Pediatrics.* 2014;133:226–35.
55. Guon J, Wilfond BS, Farlow B, Brazg T, Janvier A. Our children are not a diagnosis: The experience of parents who continue their pregnancy after a prenatal diagnosis of trisomy 13 or 18. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164A:308–18.
56. Houlihan OA, O'Donoghue K. The natural history of pregnancies with a diagnosis of trisomy 18 or trisomy 13; a retrospective case series. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013;13:209.
57. Wu J, Springett A, Morris JK. Survival of trisomy 18 (Edwards syndrome) and trisomy 13 (Patau Syndrome) in England and Wales: 2004–2011. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2512–8.
58. Bruns DA. Developmental status of 22 children with trisomy 18 and eight children with trisomy 13: Implications and recommendations. *Am J Med Genet Part A.* 2015;9999:1–9.
59. Costello JP, Weiderhold A, Clauden L, et al. Contemporary, single-institutional experience of surgical versus expectant management of congenital heart disease in trisomy 13 and 18 patients. *Pediatr Cardiol.* 2015;36:987–92.

60. Janvier A, Watkins A. Medical interventions for children with trisomy 13 and trisomy 18: What is the value of a short disabled life? *Acta Paediatr.* 2013;102:1112–7.
61. Ishitsuka K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Nakamura T, Yasunaga H. Medical procedures and outcomes of Japanese patients with trisomy 18 or trisomy 13: Analysis of a nationwide administrative database of hospitalized patients. *Am J Med Genet Part A.* 2015;9999A:1–6.
62. Maeda J, Yamagishi H, Furutani Y, et al. The impact of cardiac surgery in patients with trisomy 18 and trisomy 13 in Japan. *Am J Med Genet Part A.* 2011;155:2641–6.
63. Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:81.
64. Burke AL, Field K, Morrison JJ. Natural history of fetal trisomy 18 after prenatal diagnosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F152–4.
65. Hurley EH, Krishnan S, Parton LA, Dozor AJ. Differences in perspective on prognosis and treatment of children with trisomy 18. *Am J Med Genet A.* 2014;164A:2551–6.
66. Sípek A, Gregor V, Horáček J, Sípek A Jr, Langhammer P. Prevalence of selected congenital anomalies in the Czech Republic: Renal and cardiac anomalies and congenital chromosomal aberrations. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2013;62:112–28.
67. Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD. Antenatal ultrasound to predict postnatal renal function in congenital lower urinary tract obstruction: systematic review of test accuracy. *BJOG.* 2009;116:1290–9.
68. Sanna-Cherchi S, Ravani P, Corbani V, et al. Renal outcome in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Kidney Int.* 2009;76:528–33.
69. Aubert W, Kemper MJ. Severe antenatally diagnosed renal disorders: Background, prognosis and practical approach. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:563–74.
70. Bienstock JL, Birsner ML, Coleman F, Hueppchen NA. Successful in utero intervention for bilateral renal agenesis. *Obstet Gynecol.* 2014;124 2 Pt 2 Suppl 1:413–5.
71. Johnson A, Luks FI. A cautionary note on new fetal interventions. *Obstet Gynecol.* 2014;124 2 Pt 2 Suppl 1:411–2.