



Genopatías relevantes

Int. Gonzalo Andrés Alarcón San Martín
Docente a cargo: Dr Gerardo Flores
Internado de pediatría- Rotación Neonatología
Agosto 2026



Hoja de ruta

01

Generalidades



02

Aproximación
diagnóstica



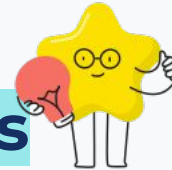
03

Sd Genéticos



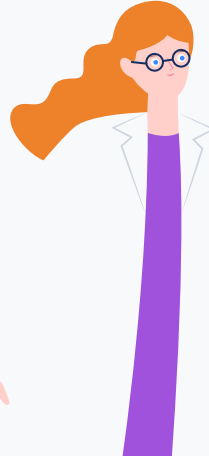
04

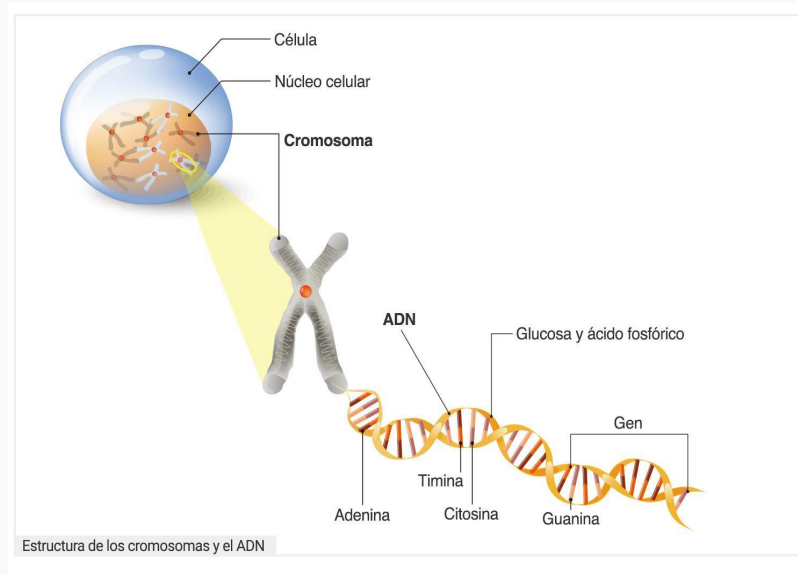
Conclusiones



01

Generalidades





Genoma

Conjunto completo del ADN presente en todas las células



Cromosoma

Forma de empaquetamiento de los genes.



Gen

Segmentos o unidades de información que dictan características específicas



Malformaciones

Malformación Mayor	Malformación Menor
● Impacto: Compromete la función, la salud o la supervivencia.	● Impacto: Sin repercusión funcional; principalmente estético.
Mayores	Menores
Paladar fisurado	Paladar fisurado submucoso Úvula bífida
Anoftalmia/Microftalmia	Coloboma del iris
Onfalocele	Hernia umbilical
Microsomía hemifacial	Papiloma preauricular
Agenesia del radio	Falange distal del pulgar anormal
Holoprosencefalia alobar	Incisivo central superior único



REGLA DE 3: Un paciente con ≥ 3 malformaciones menores obliga obligatoriamente a descartar una malformación mayor o síndrome





02

Aproximación diagnóstica

Anamnesis



Prenatal (Pistas Gestacionales)

Pistas Gestacionales

- **Factores de riesgo:** Edad materna >35 años, consanguinidad.
- **Marcadores Ecográficos (11-14 sem):** Translucencia nucal >3 mm, ausencia de hueso nasal.
- **Líquido amniótico:** Polihidramnios (PHA) u oligohidramnios (OHA), RCIU.

Perinatal (El Nacimiento)

El Nacimiento

- **Transición:** Asfixia al nacer.
- **Estructura:** Alteraciones graves de la biometría y proporciones corporales.



Postnatal (Alerta Temprana)

Alerta Temprana

- **Neurológico:** Hipotonía severa, convulsiones neonatales.
- **Metabólico:** Alteraciones de la termorregulación, ictericia.
- **Alimentario:** Rechazo alimentario, trastorno succión-deglución.

Exámen físico



1. Examen Físico Sistemático

- ✓ **Dirección Céfalo-Caudal:** Examen integral y ordenado para evitar omisiones.
- ✓ **Inspección de Áreas Críticas:** Foco prioritario en *facies, genitales, manos y pies*.
- ✓ **Detección de Malformaciones:** Búsqueda activa de anomalías mayores y menores.
- ✓ **Proporción Corporal:** Evaluación de relación armónica y simetría segmentaria.

 **Punto Clave:** Contrastar sistemáticamente los hallazgos fenotípicos con la familia.

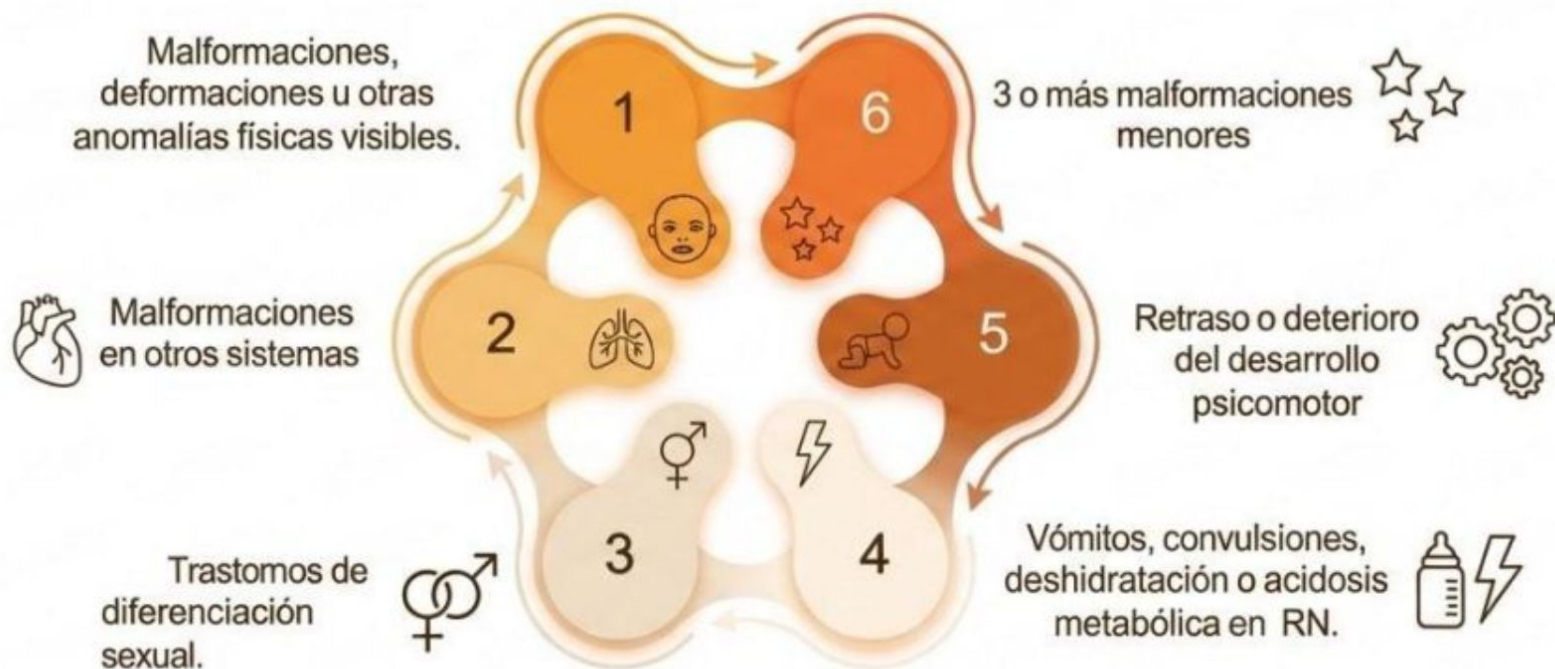


2. Medidas Antropométricas

- **Peso:** Alta prevalencia de **RCIU / PEG** en Trisomía 13 y Trisomía 18.
- **Talla:** Presencia de **baja talla en T21**. Uso obligatorio de curvas de crecimiento adaptadas (*Zemel, 2015*).
- **Circunferencia Craneana:** Identificación diferencial entre **microcefalia** (T13/T18) y **braquicefalia** (T21).

 **Referencia:** Zemel BS, et al. *Growth Charts for Children with Down Syndrome*, 2015.

¿Cuándo sospechar?



Diagnóstico



Cariotipo

(La Vista Panorámica)

- **Resolución:** ~5-10 Mb.
- **Detección:** Anomalías numéricas (aneuploidías como trisomías) y reordenamientos estructurales grandes.



FISH

(El Francotirador)

- **Resolución:** ~100 kb - varios Mb. (Hibridación in situ fluorescente).
- **Detección:** Deleciones, duplicaciones o reordenamientos específicos (busca un objetivo ya sospechado).



Microarray

(El Escáner de Alta Resolución)

- **Resolución:** Muy alta (~10-100 kb). Escaneo de todo el genoma.
- **Detección:** Microdeleciones y microduplicaciones no visibles en cariotipo (Variaciones del Número de Copias - CNVs).



03

Síndromes genéticos

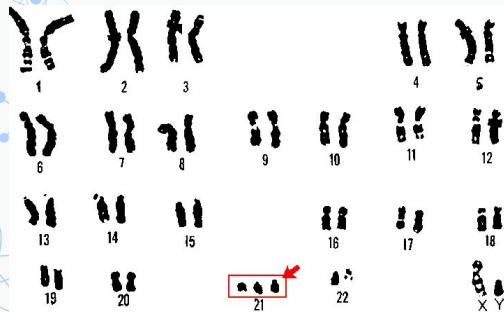


1.-Síndrome de down

(Trisomía 21)

Generalidades

Incidencia Global: 1/800 a 1.000 RN vivos | **Incidencia en Chile:** ~2.5/1.000 (Influenciado por edad materna).



95%



No disyunción meiótica



Trisomía libre (47,XX/XY,+21).



Error en ovogénesis materna (Meiosis I).



Fuerte vínculo con edad materna avanzada (>35 años).



Riesgo de recurrencia bajo (~1%).

3-4%



Translocación Robertsoniana



Fusión de brazos largos (ej. 14;21).



El paciente tiene 46 cromosomas físicos, pero 3 dosis funcionales del 21.



Alerta Clínica: Única forma hereditaria. Cariotipo a padres obligatorio.



Riesgo de recurrencia: 10-15% (madre portadora), 2-3% (padre), 100% (si es translocación 21;21).

1-2%



Mosaicismo Celular



Falla mitótica post-cigótica.



Coexisten líneas celulares normales (46) y trisómicas (47).



Fenotipo y compromiso cognitivo más atenuados.

Diagnóstico



Etapa Prenatal



Tamizaje Ecográfico (11-14 semanas):



Translucencia nucal aumentada (>3mm, espacio anecoico), ausencia/hipoplasia de hueso nasal, fémur/húmero cortos.



Screening No Invasivo:

ADN fetal libre en sangre materna (7-10 sem).



Confirmación Invasiva:

Biopsia de Velloidades Coriónicas (10-13.6 sem) o Amniocentesis (>15 sem) para Cariotipo o Microarray.



Etapa Postnatal



Sospecha Clínica Inicial:

Criterios de Hall (destaca la hipotonía severa axial tipo "muñeca de trapo").



Confirmación Absoluta:

Cariotipo Convencional en sangre periférica.
Mandatorio en todo RN con sospecha para confirmar etiología exacta (libre vs. translocación) y guiar asesoramiento genético familiar.



Característica	%
Perfil facial plano	90
Reflejo de moro disminuido	85
Hipotonía	80
Hiperlaxitud	80
Piel redundante en nuca	80
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	80
Displasia de cadera	70
Clinodactilia del quinto dedo	60
Pabellones auriculares displásicos	60
Pliegue palmar transversal	45

Hall B. Clin Pediatr.1966;5(1):4-12.

Fenotipo



Estructura craneal específica

Se observa un cráneo pequeño y redondo con un occipucio aplanado y una frente notablemente abombada.

Morfología de la mano

Se caracteriza por una mano ancha con un pliegue único de flexión palmar y clinodactilia (curvatura) del dedo meñique.



HALLAZGOS CLÍNICOS E INCIDENCIA



1.15
por cada
1,000
habitantes

Incidencia poblacional

Según registros citogenéticos, la incidencia es de 1.15 casos por cada 1,000 habitantes, siendo superior a otras trisomías como la 13 o la 18.

RASGOS CRANEOFACIALES



Características oculares distintivas

Presencia de hendiduras palpebrales oblicuas y manchas de Brushfield en el iris.



Implantación de las orejas

Los pabellones auriculares suelen presentar una implantación baja en relación con la línea facial.

EXTREMIDADES Y SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Anomalías óseas en dedos y pelvis



braquimesofalangia (acortamiento de las falanges medias)



pelvis pequeña

retardo generalizado en la edad ósea



Hipotonía muscular

Es una característica clínica universal que implica una disminución del tono muscular desde el nacimiento.



Complicaciones internas

Existe una alta prevalencia de malformaciones cardíacas congénitas que requieren evaluación temprana.

Comorbilidades



Cardiológicas (40-50%)

Principal causa de morbimortalidad precoz.

- #1 Defecto del tabique auriculoventricular (Canal AV común - 40%).
- CIV (Comunicación Interventricular - 32%).
- CIA (10%) y Tetralogía de Fallot (6%).



Gastrointestinales (5-12%)

- Atresia duodenal (signo de "doble burbuja", vómitos biliosos).
- Páncreas anular, Ano imperforado, Enfermedad de Hirschsprung.
- Riesgo elevado (x5) de Enfermedad Celíaca.



Hematológicas

- Anomalías del RN (HANDS) con neutrofilia/trombocitopenia.
- Trastorno Mieloproliferativo Transitorio (TMT - 10%).
- Riesgo x10 de Leucemia.



Endocrinológico y Neurológico

- Hipotiroidismo congénito/subclínico (alta prevalencia, ~50%).
- SAOS (Apnea del sueño - 45%).
- Discapacidad intelectual (leve-moderada).
- Alzheimer de inicio temprano.

Manejo

Meta Central: Optimización de la capacidad funcional, salud y calidad de vida desde el primer día.



Pilar 1: Monitoreo Médico Estricto



Cardiología: Ecocardiograma obligatorio en todos los RN.



Endocrinología: TSH al nacer, a los 6 y 12 meses, y luego control anual.



Crecimiento: Uso imperativo de curvas específicas para Síndrome de Down (ej. curvas de Zemel) para evitar diagnósticos erróneos y prevenir obesidad.



Evaluaciones de Rutina: Hemograma anual, screening oftalmológico (<6m) y auditivo (PEATC). Control radiológico de columna cervical.



Pilar 2: Terapias de Apoyo y Neurodesarrollo



Kinesiología: Manejo temprano de la hipotonía y laxitud.



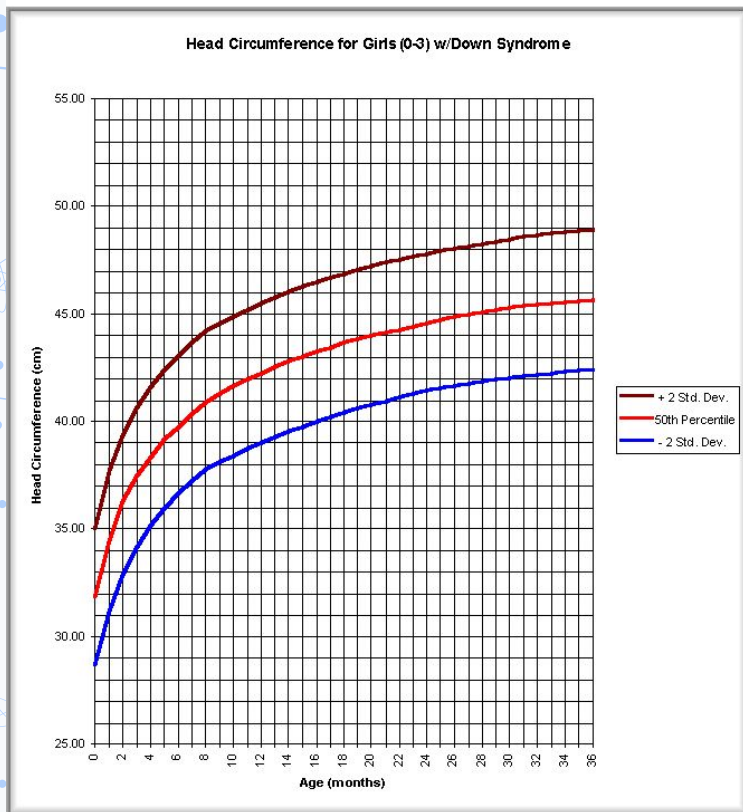
Fonoaudiología: Intervención en trastornos de succión-deglución iniciales y desarrollo del lenguaje.



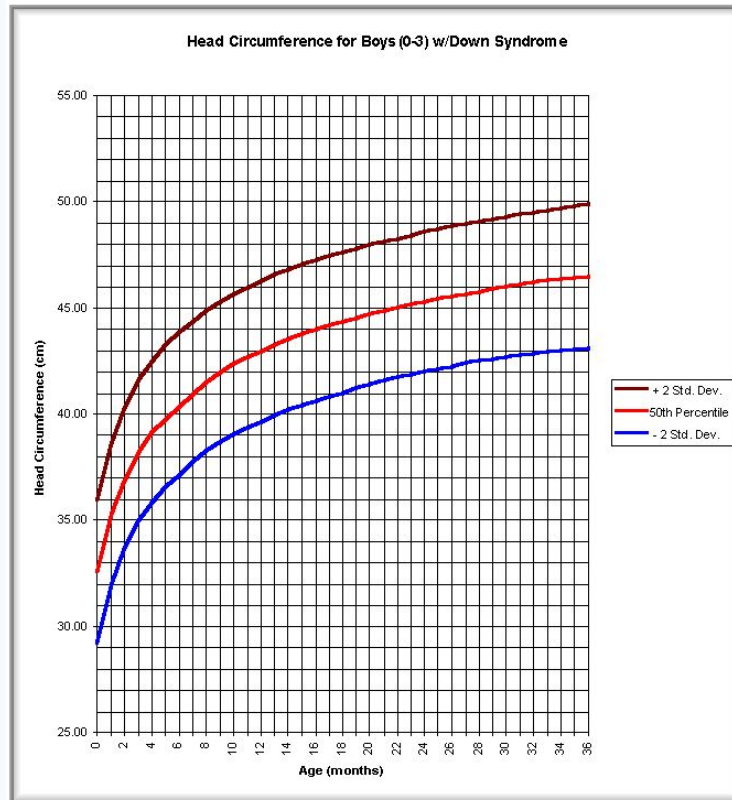
Terapia Ocupacional: Autonomía, motricidad fina y posterior apoyo escolar inclusivo.

Curvas de Zemel

Perímetro Cefálico en niñas con Síndrome de Down

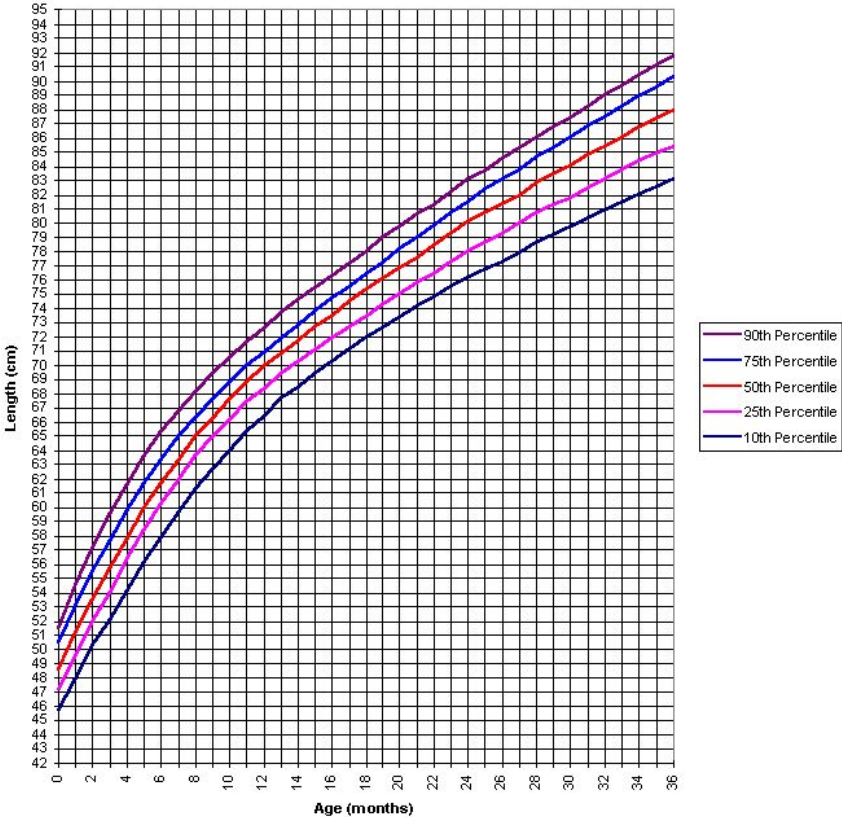


Perímetro Cefálico en niños con Síndrome de Down



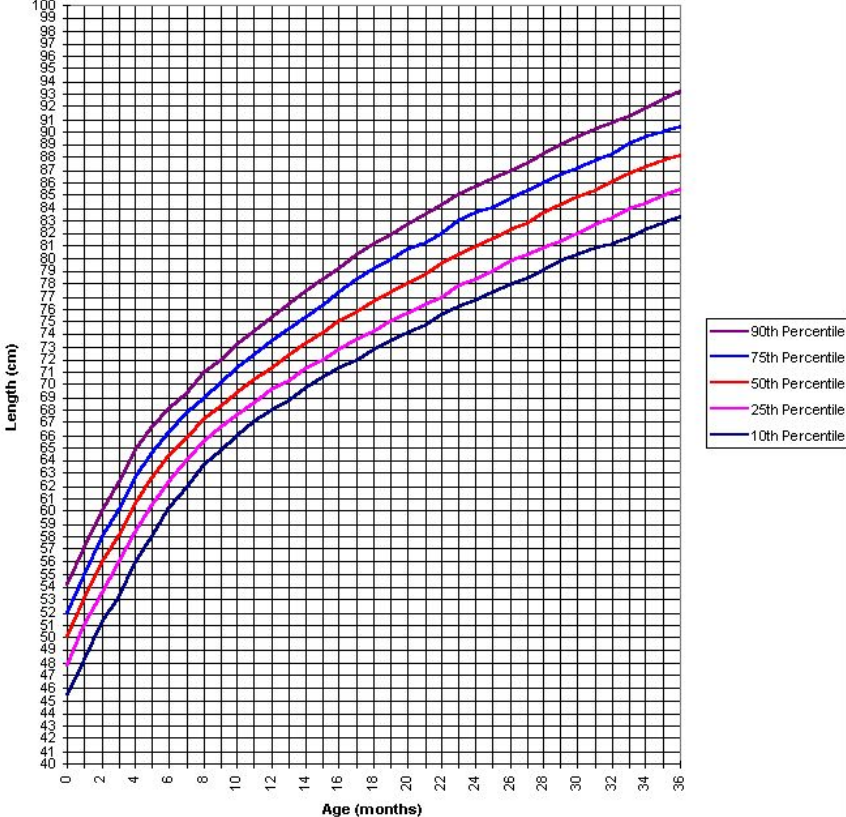
Gráfica de crecimiento de niñas con Síndrome de Down (0 a 3 años)

Growth Chart for Girls with Down Syndrome (0-3 yrs)
LENGTH

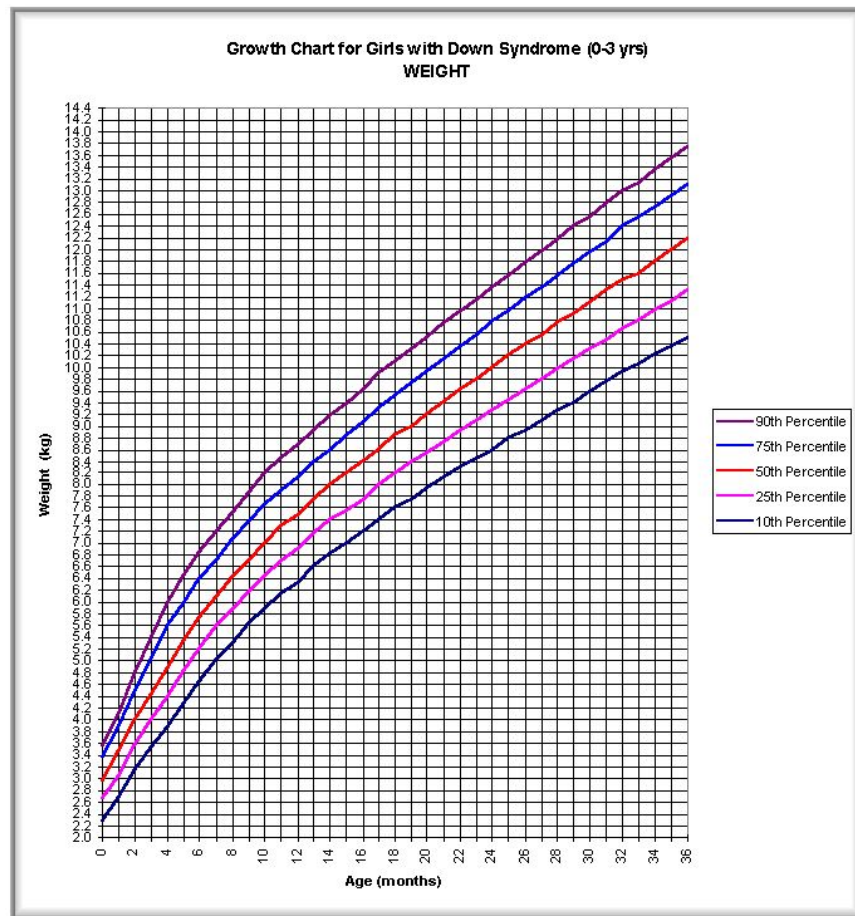


Gráfica de crecimiento de niños con Síndrome de Down (0 a 3 años)

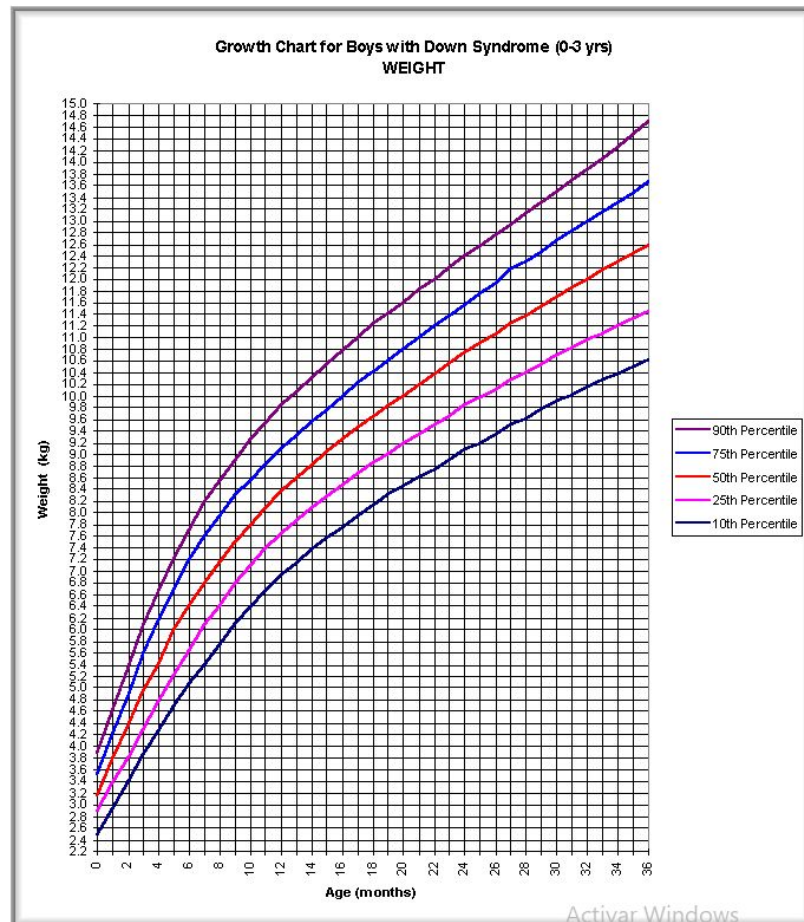
Growth Chart for Boys with Down Syndrome (0-3 yrs)
LENGTH



Gráfica de crecimiento de niñas con Síndrome de Down (0 a 3 años) PESO



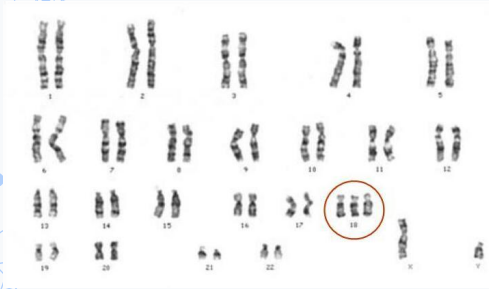
Gráfica de crecimiento de niños con Síndrome de Down (0 a 3 años) PESO



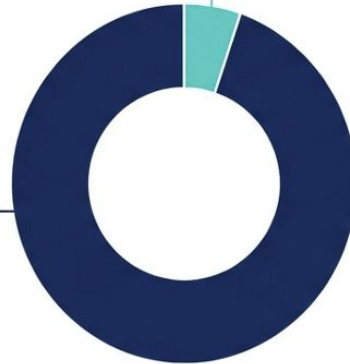
2-Síndrome Edward

(Trisomía 18)

Generalidades



95%: Trisomía 18 completa
(No disyunción
meiótica).



5%: Mosaicismo
o translocación.



Incidencia: 1 en 6.000 a 8.000 nacidos vivos (Segunda trisomía autosómica más frecuente tras el Sd. de Down).



Predominancia Sexual: Marcada prevalencia en el sexo femenino (relación 3-4 mujeres por cada 1 varón).



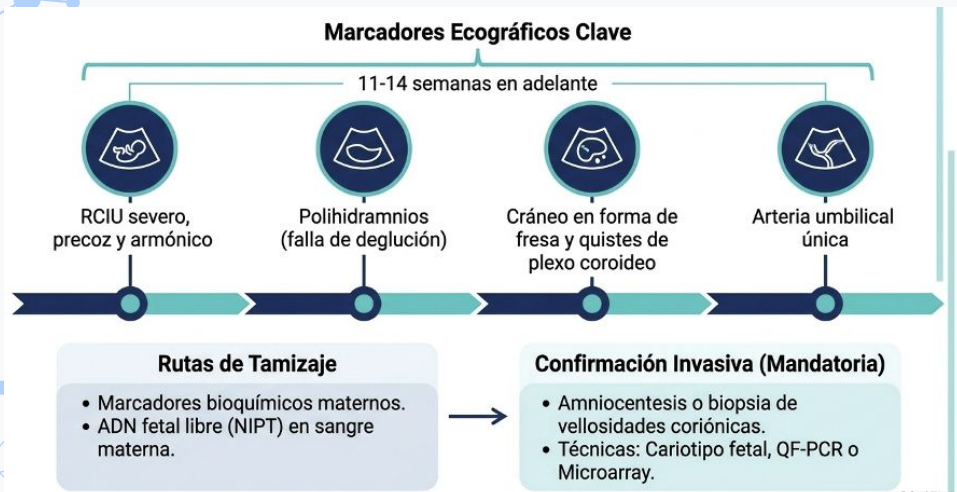
Mecanismo: El riesgo aumenta con la edad materna avanzada, aunque la mayoría de los casos son de aparición de novo.



Causas Principales de Mortalidad: Cardiopatía congénita, apneas, insuficiencia respiratoria y neumonía.

Diagnóstico

Prenatal



Postnatal

Tríada de Sospecha Clínica Inmediata

- ✓ **1. Antropometría:** Recién nacido con RCIU severo (fenotipo menudo).
- ✓ **2. Tono y Llanto:** Hipotonía axial severa ('muñeca de trapo') o hipertonía, con llanto excepcionalmente débil.
- ✓ **3. Dismorfias Visibles:** Estigmas fenotípicos cardinales en la evaluación céfalo-caudal inicial.



ESTUDIO MANDATORIO: Cariotipo en Sangre Periférica

Objetivo Clínico: Certificar la etiología, diferenciar entre trisomía libre, translocación o mosaicismo, y proveer el asesoramiento genético correcto a los padres.

Fenotipo



Características Craneofaciales



Cráneo alargado y micrognatismo
Alteraciones en la estructura ósea facial. El fenotipo incluye un cráneo de forma alargada (dolicocefalia) acompañado de una mandíbula inusualmente pequeña o micrognatismo.



Orejas de fauno
Pabellones auriculares de implantación baja. Las orejas presentan una forma punteada característica y se sitúan por debajo de la línea normal de implantación.



Cuello y esternón corto
Acortamiento de estructuras del tronco superior. El cuello es notablemente corto, lo que complementa el perfil dismórfico del recién nacido junto con un esternón de longitud reducida.

Extremidades y Sistema Esquelético



Clinodactilia y superposición de dedos
Deformidades características en las manos. Es común observar dedos en flexión permanente (clinodactilia) y el cruzamiento de los dedos, donde el quinto dedo suele superponerse al tercero y cuarto.



Pie zambo
Malformaciones en los pies. La presencia de pie equinovaro o zambo es un hallazgo esquelético frecuente en esta trisomía.



Encefalopatía Profunda
Compromiso neurológico severo. La afectación del sistema nervioso central es universal y se manifiesta como un retraso mental profundo o encefalopatía.

Malformaciones de Órganos Internos



Malformaciones Cardíacas y Renales
Compromiso sistémico grave. El síndrome afecta frecuentemente al corazón y a los riñones, siendo estas complicaciones causas principales de la baja supervivencia.



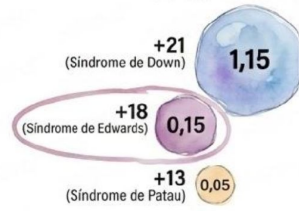
Anomalías del sistema digestivo
Entre las malformaciones digestivas específicas, destaca la presencia del divertículo de Meckel.

Anomalías Genitourinarias



Alteraciones en el desarrollo sexual.
En varones es común la criptorquidia, mientras que en mujeres se observa hipertrofia del clítoris e hipoplasia de los labios mayores y menores.

Incidencia comparativa de las trisomías principales
Incidencia por 1,000 nacimientos

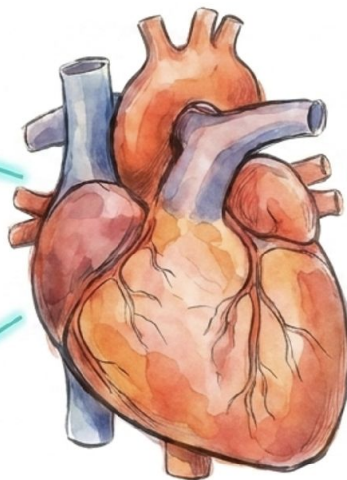


Comorbilidades

PREVALENCIA: >90% de los pacientes
Principal causa de mortalidad neonatal e infantil.

CIV (Comunicación Interventricular) - El defecto estructural más frecuente.

CIA (Comunicación Interauricular).



DAP (Ductus Arterioso Persistente).

Otras: Anomalías valvulares, estenosis pulmonar y coartación de la aorta.





NEFROLÓGICAS

- Afecta al 40-60% de los casos.
- Riñón en herradura (anomalía altamente característica).
- Riñones poliquísticos e hidronefrosis.
- Requiere ecografía abdominal temprana.



NEUROLÓGICAS

- Encefalopatía profunda y retraso psicomotor severo universal.
- Holoprosencefalia y defectos de línea media.
- Apneas centrales recurrentes.



GASTROINTESTINALES

- Dificultades críticas de succión y deglución.
- Onfalocele (defecto de pared abdominal).
- Malrotación intestinal.
- Atresia esofágica o anal; hernias umbilicales/inguinales.



Manejo



Consejería Perinatal (Counselling)

Comunicación multidisciplinaria, empática y realista. Explicar claramente el pronóstico vital limitado sin deshumanizar al paciente.

Marco Bioético y Legal

Aproximación Individualizada: Evitar obstinación terapéutica sin caer en el abandono diagnóstico. En Chile, aplicable a Ley IVE Causal 2 (inviabilidad fetal letal).

Transición a Cuidados de Confort

Si los padres lo deciden, el enfoque primario se desplaza hacia cuidados paliativos (manejo del dolor, calor, apego), evitando intervenciones invasivas sin beneficio a largo plazo.

Para el 10-25% que supera la etapa inicial, el manejo se enfoca en maximizar la calidad de vida:



***IVE: Interrupción voluntaria del embarazo**



3-Síndrome Patau

Trisomía 13

Generalidades

3^a

trisomía autosómica más frecuente.

1:10.000 - 20.000

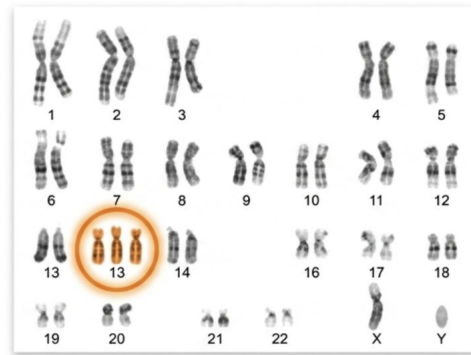
nacidos vivos.

< 7 días

Mediana de supervivencia global.

5-10%

Supervivencia al año de vida.



Trisomía Libre (~75%): Copia extra completa (por no disyunción meiótica materna). Riesgo ligado a edad >35 años.

Translocación (20%): Fusión de cromosomas acrocéntricos. Requiere estudio parental obligatorio.

Mosaicismo (5%): Líneas celulares mixtas. Fenotipo atenuado y supervivencia ocasionalmente mayor.

Diagnóstico

Evaluación Prenatal vs. Confirmación Postnatal



Screening (11-14 semanas)

Ecografía: Anomalías severas de línea media, RCIU precoz y armónico, translucencia nuchal aumentada.

ADN Fetal Libre: Detección no invasiva de alta sensibilidad.

Confirmación Invasiva (Gold Standard Prenatal)

Biopsia de Velloidades Coriónicas (CVS) o Amniocentesis genética para extraer células fetales.



Sospecha Clínica (Al nacer)

Dismorfias faciales severas, RCIU, hipotonía axial.

Confirmación (Gold Standard Postnatal)

Cariotipo en sangre periférica: Obligatorio para certificar etiología exacta y proveer asesoría genética.

⚠ Acción Inmediata

Ecocardiograma urgente (pesquisa de cardiopatías letales)
+ Neuroimagen.

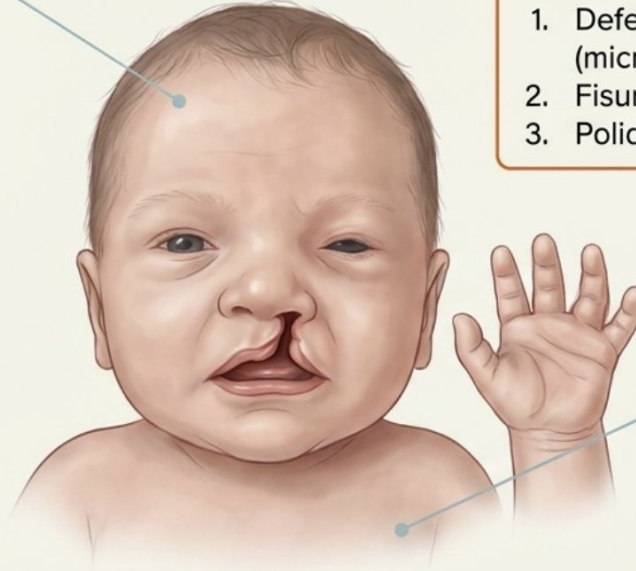


Fenotipo



Cráneo / SNC

Microcefalia, Holoprosencefalia (fallo en la división hemisférica),
Aplasia cutis congénita (falta de piel en el vértex).



! LA TRÍADA PATOGNOMÓNICA

1. Defectos oculares graves (microftalmia/anoftalmia)
2. Fisura labiopalatina bilateral profunda
3. Polidactilia postaxial (manos/pies)

Cuerpo General

RCIU severo (aspecto menudo/prematuroide).

Comorbilidades



Cardiológicas (>80%)

Principal causa de mortalidad neonatal.

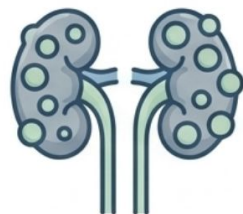
Destacan: Comunicación Interventricular (CIV), Ductus Arterioso Persistente (DAP) y CIA.



Neurológicas y Respiratorias

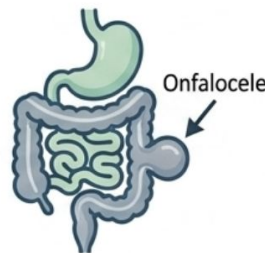
Encefalopatía profunda secundaria a **Holoprosencefalia**.

Altísima incidencia de **apneas centrantes** por inmadurez del tronco encefálico.



Renales (40%)

Presencia frecuente de **riñones poliquísticos** e **hidronefrosis** que compromete la función urinaria.



Gastrointestinales

Dificultad severa de succión/deglución.

Defectos de pared abdominal: Onfalocele, hernias y malrotación intestinal.



Atención Neonatal Integral

Consejería y Marco Legal

Comunicación empática, realista y multidisciplinaria con los padres.

- **Legislación (Chile):** El diagnóstico confirmado se acoge a la Ley IVE Causal 2 (inviabilidad fetal letal), respaldando la decisión familiar.

Cuidados Paliativos Perinatales (Eje Central)

No se busca el encarnizamiento terapéutico (evitar intubación/RCP).

- **Adecuación del esfuerzo terapéutico:** Priorizar el confort. Asegurar calor, analgesia estricta, nutrición de confort (no invasiva) y facilitar el apego y duelo familiar.

Manejo Individualizado (> 1 año)

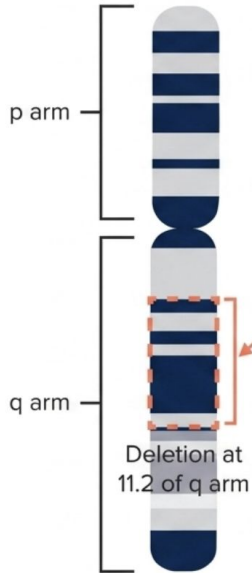
Para el 5-10% de sobrevivientes estabilizados (frecuentemente mosaicismos).

- **Soporte a medida:** Manejo médico de falla cardíaca, soporte nutricional crónico (ej. gastrostomía) y manejo neurológico multidisciplinario.

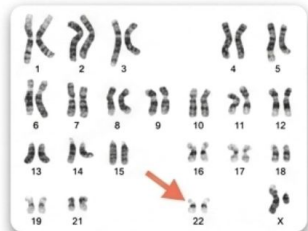
4-Síndrome Di George

Generalidades

Microdelección 22q11.2



Gen TBX1



Cariotipo Humano (Par 22)

Pérdida Gen TBX1

Desarrollo Embrionario
Alterado

Arcos Faríngeos 3° y 4°
Comprometidos

Timo

Paratiroides

Grandes Vasos

Estructuras
Faciales

La Lesión Genética

Síndrome de microdelección 22q11.2. Pérdida de un segmento submicroscópico de ~3 Mb que contiene entre 30 a 40 genes.

Epidemiología e Herencia

Es la anomalía cromosómica estructural más frecuente (1/4000 recién nacidos vivos). Herencia autosómica dominante, pero >90% son **mutaciones de novo** (solo el 10% se hereda de un progenitor portador).

Fisiopatología (El rol del Gen TBX1)

La pérdida del gen **TBX1** altera el desarrollo embrionario de los **arcos faríngeos 3° y 4°**. Esto compromete directamente la formación de estructuras vitales: **Timo, Paratiroides, Grandes Vasos y Estructuras Faciales.**

Diagnóstico

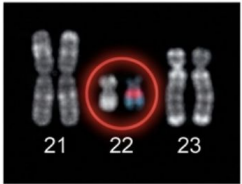
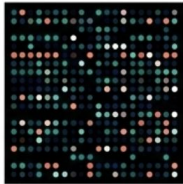


Alerta Clínica

Alta Sospecha Clínica (Tríada Neonatal): Todo RN que presente **Cardiopatía + Hipocalcemia + Inmunodeficiencia** debe activar el protocolo de estudio para DiGeorge.



Diagnóstico: La Tríada Clínica y el Desafío de la Microdelección

Cariotipo Convencional	FISH (Hibridación In Situ Fluorescente)	Microarray Cromosómico (CMA)
El problema. Resolución de 5-10 Mb. Falla en detectar la microdelección de 3 Mb. Útil solo para descartar aneuploidías clásicas. 	El francotirador. Resolución ~100 kb. Utiliza sondas dirigidas específicamente a la región 22q11.2. Ideal ante sospecha clínica directa. 	El Gold Standard. Escáner de alta resolución (10-100 kb). Examen de primera línea para RN con malformaciones múltiples sin una sospecha clínica evidente inicial. 

Fenotipo



Facies Anormal (Dismorfias)

Cara alargada, ojos almendrados, puente nasal ancho.

Estructuras Palatinas

Paladar hendido (cleft palate), insuficiencia velofaríngea, paladar ojival.

Neuromuscular Facial

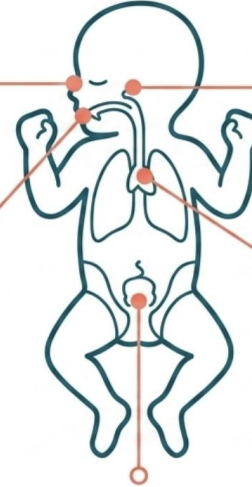
Parálisis facial unilateral (secundaria a hipoplasia del músculo depresor de la comisura bucal).

Cuello / Tórax

Timo hipoplásico o ausente (detectable en Rx de tórax o ecografía).

Otras anomalías

Alteraciones urogenitales y esqueléticas variables.



Comorbilidades



Cuadrante 1: Cardiológico (El mayor riesgo vital)

Predominio de **cardiopatías congénitas conotruncales**. Incluye: Interrupción del arco aórtico, Tronco arterioso, y Tetralogía de Fallot.



Cuadrante 2: Inmunológico

Infecciones recurrentes severas secundarias a la **hipoplasia tímica** (inmunodeficiencia celular variable).



Cuadrante 3: Endocrinológico

Hipoparatiroidismo que desencadena **Hipocalcemia Neonatal** (frecuentemente la causa principal de crisis convulsivas precoces).

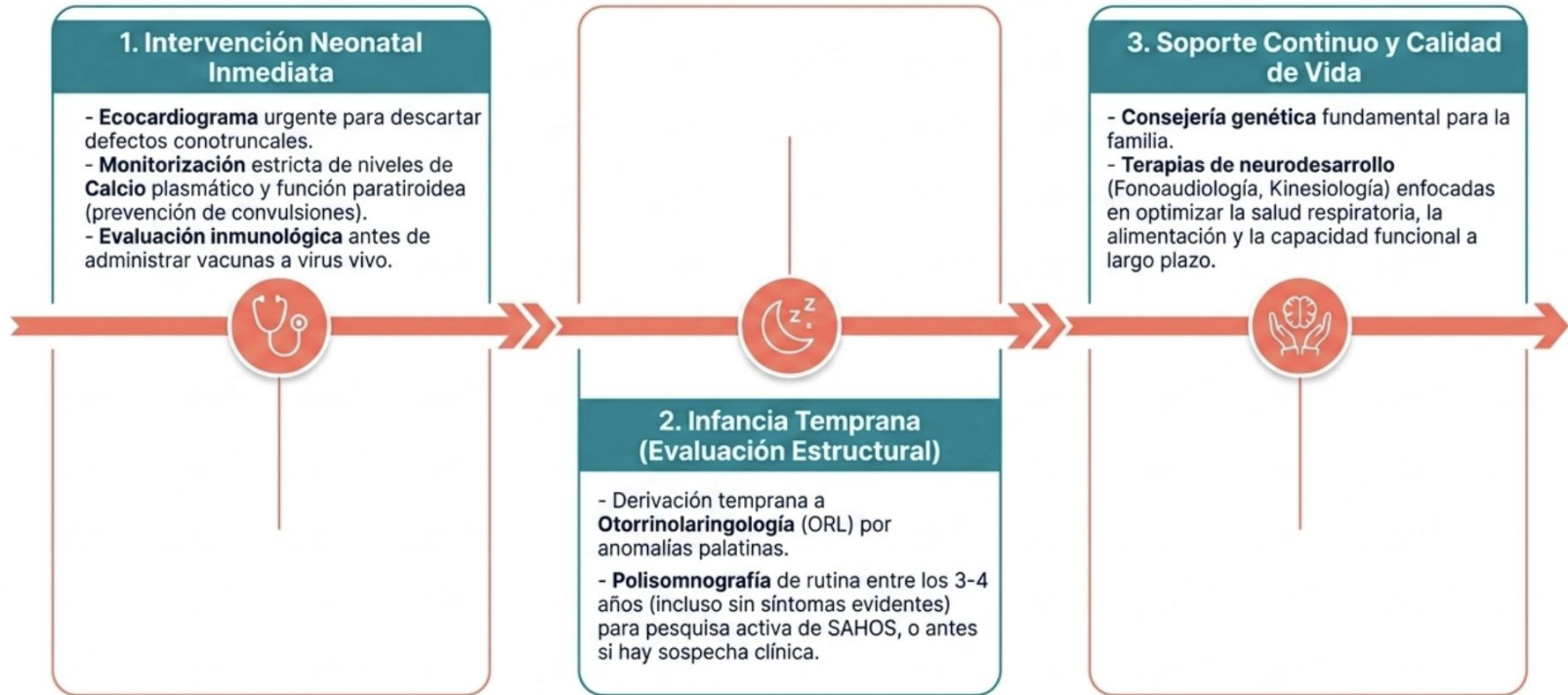


Cuadrante 4: Vía Aérea y Neurodesarrollo

Alto riesgo de **Síndrome de Apnea Hipopnea Obstruktiva del Sueño (SAHOS)** debido a vía aérea superior estrecha e hipoplasia mediofacial. Aumento en la prevalencia de **Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)**.



Manejo



Conclusión



Bibliografía

- **Strachan T, Read A.** *Human Molecular Genetics*. 5th ed. CRC Press, 2019.
- **Salvo H, Flores J, et al.** *Guías Clínicas de Neonatología*. 4ª ed. Hospital Luis Tisné Brousse, 2020.
- **Bull MJ.** Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2344-2352.
- **Pyle AK, et al.** Guidance for Caring for Infants and Children with Trisomy 13 and 18. *Pediatrics*. 2025;156(2):e2025072719.
- **Cortés-Martín J, et al.** Deletion Syndrome 22q11.2: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2022;9(8):1168

