



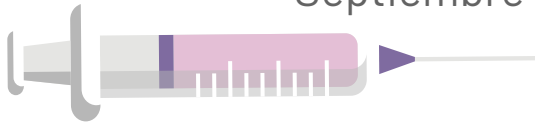
UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Epigenética y Genopatías Relevantes

Interna: Javiera Navarro I.

Docente: Dr. Gerardo Flores H.

Septiembre 2026



ÍNDICE

01

Generalidades

02

Epigenética

03

Evaluación

♦

04

Síndromes
Genéticos

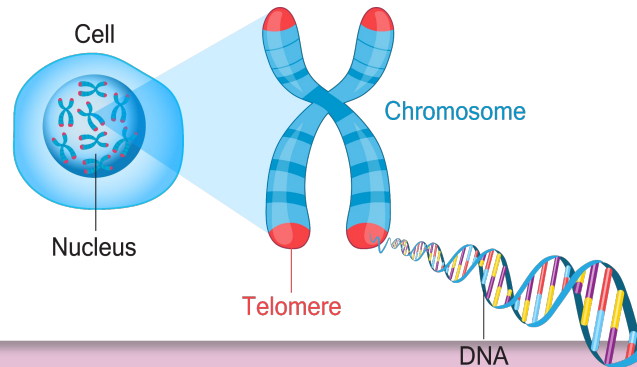
05

Bibliografía



Generalidades

1. **Genoma:** Es el conjunto completo de ADN en la célula.
2. **Genes:** Segmentos del ADN que se codifican para la fabricación de moléculas, principalmente proteínas.
3. **Regiones no codificantes:** Algunos son encargados de la regulación de la expresión del ADN, a diferencia de los genes estos no son codificados.
4. **Cromosoma:** Estructura ubicada en el núcleo que contiene el genoma.
5. **Genopatía:** Enfermedad producida por alguna alteración del genoma.
6. **Malformación:** Defecto en la morfogénesis de un órgano, se clasifica en menor o mayor.



Epigenética

La epigenética se considera como “los mecanismos modificadores de cromosomas que cambian la plasticidad genotípica de una célula u organismo”.

Estos no solo controlan la diferenciación celular, sino también registran señales del medio ambiente en condiciones fisiológicas, patológicas y durante el envejecimiento.

Hay evidencia actual que demuestra que alteraciones en el crecimiento intrauterino y durante los primeros años de vida presentan una fuerte influencia en el riesgo de padecer enfermedades crónicas no heredables.

Consideraciones



- Las células tienen su ADN confinado en el nucleosoma, este está constituido además por histonas.
- Tanto el ADN como las histonas pueden modificarse para “exponer” o “esconder” regiones del ADN a la maquinaria transcripcional.



- Los mecanismos moleculares considerados epigenéticos incluyen:
 - Metilación del ADN
 - Modificaciones post traduccionales de histonas
 - Modificación de la cromatina dependiente de ATP y ARN no codificantes.

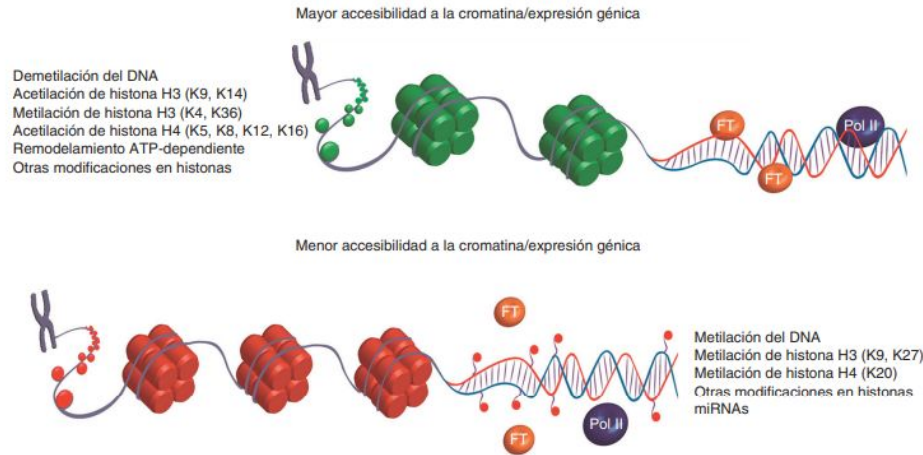


Figura 1 Mecanismos epigenéticos y sus efectos sobre la expresión de genes. La expresión de genes puede ser controlada a mediano y largo plazo modificando tanto los sitios de unión de factores de transcripción (FT) y la polimerasa de ARN (Pol II) sin mutar la secuencia primaria del ADN, así como la unión del ADN a las histonas (octámeros verdes y rojos). En la parte superior se indican aquellas modificaciones epigenéticas asociadas positivamente con la accesibilidad a la cromatina (histonas en verde), permitiendo la unión de la maquinaria transcripcional y la expresión génica. En contraste los mecanismos epigenéticos enlistados en la parte inferior reducen la accesibilidad a la cromatina (histonas en rojo), generando regiones con una estructura «cerrada» o evitando la unión de factores de transcripción al ADN mediante su metilación (círculos rojos unidos mediante una cinta púrpura al ADN).

Vamos a tener condiciones que favorezcan una mayor accesibilidad a la cromatina, por ende, a **mayor** expresión génica:

1. Desmetilación del ADN
2. Acetilación de histonas
3. Remodelamiento ATP dependiente

Condiciones que generen **menor** acceso a la cromatina, y expresión génica:

1. Metilación del ADN
2. Metilación de histonas
3. Otras modificaciones en histonas

Malformaciones

Mayores: Requieren atención médica y quirúrgica.

Menores: Son estéticas, pero siempre son anormales, son la clave para identificar algunos síndromes.

TABLA 1
Equivalencias entre algunas malformaciones mayores y menores

MAYOR	MENOR
Fisura palatina	paladar hendido submucoso úvula bífida
anoftalmía, microftalmía	coloboma de iris
onfalocele	hernia umbilical
microsomía hemifacial	papiloma pre-auricular
agenesia de radio	falange distal del pulgar anormal
holoprosencefalia alobar	incisivo central superior único

- ★ Un 13% a 27% de los RN tienen una o más anomalías menores.
- ★ Sólo 0,5% de los nacidos tienen 3 o más anomalías menores y de ellos, un 90% presenta una o más malformaciones mayores.

Evaluación

ANAMNESIS

- ★ Anamnesis familiar: Se debe preguntar por lugar de origen de padres y abuelos, si provienen de una localidad muy cerrada es más probable que hayan ancestros comunes y se manifiesten condiciones autosómicas recesivas.
- ★ Debe incluir historia prenatal, perinatal y postnatal:
 - Prenatal: Noxas en el embarazo, infecciones, enfermedad materna, polihidramnios, menores movimientos fetales.
 - Historia perinatal: Crecimiento intrauterino, presentación, tipo de parto, asfixia al nacer, antropometría.
 - Postnatal:
 - Precoz: alteraciones de la termorregulación, succión - deglución, rechazo alimentario, acidosis metabólica, convulsiones, ictericia neonatal, etc.
 - Tardía: desarrollo psicomotor, curvas de crecimiento, morbilidad, conductas anormales.

Sospechar Sd malformativo o enfermedad genética

- Malformaciones, deformaciones u otras anomalías físicas visibles, en particular si existen en dos o más zonas anatómicas no relacionadas
- Anomalías menores o “dismorfias en áreas morfogenéticamente complejas” como la craneofacial y las manos
- Trastornos de la diferenciación sexual
- Vómitos, convulsiones, deshidratación o acidosis metabólica en el recién nacido
- Retardo de crecimiento no explicable por factores ambientales, en particular si hay desproporción entre los segmentos corporales (por ej: displasias esqueléticas)
- Pérdida de habilidades ya adquiridas
- Retraso del desarrollo psicomotor
- Acumulación de un tipo de cáncer en una familia

Examen físico

- Completo, sistemático, discriminativo
- Mediciones antropométricas
- Inspección es fundamental
- Detección de anomalías en tamaño y proporciones corporales
- Especial importancia: Cara, genitales, mano y pies
- Contrastar hallazgos con la familia
- Fotografías

Paciente con 3 o más malformaciones menores: Siempre buscar malformaciones mayores

Métodos Diagnósticos

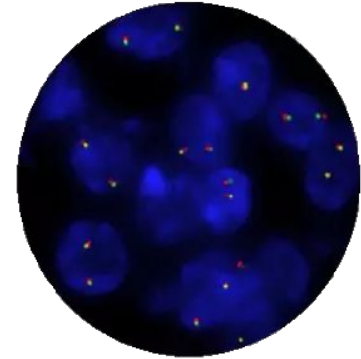
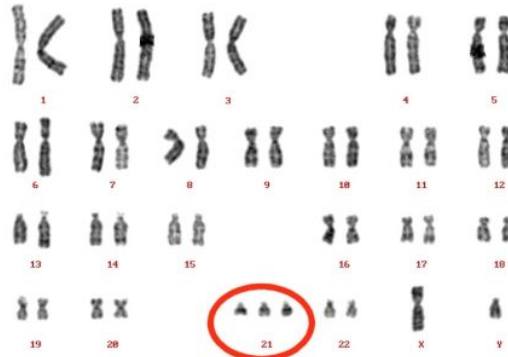
1. Cariotipo: Representación ordenada de los cromosomas en relación a su cantidad, morfología y tamaño, en busca de alteraciones cromosómicas.

2. FISH: Hibridación fluorescente in situ. Identifica la ubicación de un gen en un cromosoma, el número de copias del gen o cualquier anomalía en los cromosomas, mediante sondas de ADN marcadas con fluorescencia que se unen al ADN cromosómico.

3. Exoma: Identifica mutaciones en genes específicos que codifican proteínas.

4. Genes específicos

5. Genoma completo



01

T21 Sd Down



Diagnóstico



PRENATAL

Ecografía (11-14 sem): Translucencia nuchal >3 mm (marcador de drenaje linfático alterado/desarrollo anormal). Ausencia de hueso nasal.

Cribado no invasivo (NIPT): ADN fetal libre en plasma materno (alta sensibilidad).

Confirmación Invasiva: Amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas (riesgo de pérdida 0.5-1%).



POSNATAL

Diagnóstico Clínico Inicial: Basado en los hallazgos fenotípicos en el neonato.

Confirmación Genética: Cariotipo de sangre periférica (Gold Standard). FISH (Hibridación in situ fluorescente) para detección rápida en núcleos interfásicos.



Fenotipo

- ★ General: talla baja.
- ★ Cráneo: braquicefalia, 3º fontanela o confluyente.
- ★ Cara:
 - Ojos: ojos almendrados, pliegue del epicanto, "manchas de Brushfield" en iris, estrabismo, cataratas, miopía.
 - Nariz: puente nasal plano.
 - Boca: macroglosia, protrusión lingual.
 - Orejas: implantación baja.
- ★ Cuello: piel abundante en cuello, cuello corto.
- ★ Manos: surco palmar único ("palma simiana"), braquidactilia (metacarpianos y falanges cortas), clinodactilia 5to dedo (hipoplasia de la falange media del 5to dedo).
- ★ Pies: "signo de la sandalia" (hendidura entre el 1er y 2do dedo).
- ★ Genitales: pene y testículos de menor tamaño, criptorquidia.
- ★ Neurológico: hipotonía, retraso mental.
- ★ Malformaciones: cardiopatía congénita, malformaciones GI



FASCIE



LINEA SIMIA



SIGNO DE LA SANDALIA

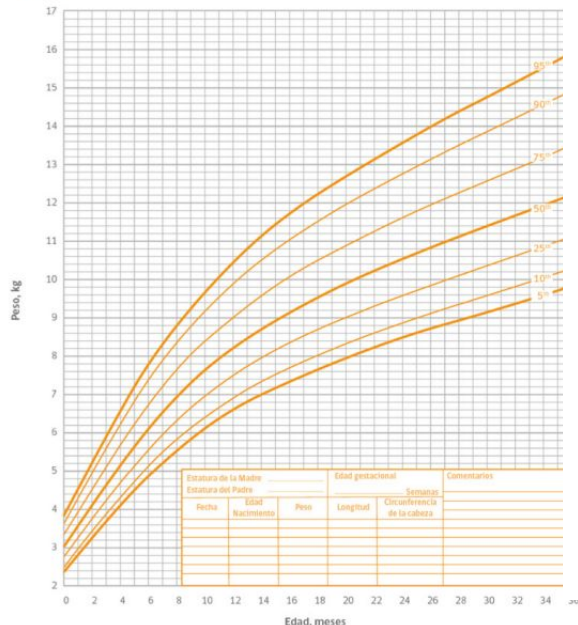
Curvas de Zenkel 2015

Evaluación Nutricional

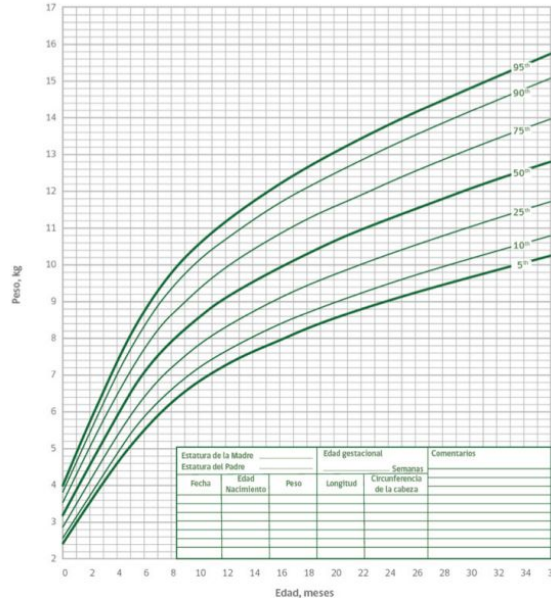
- ★ **Peso, longitud y CC de RN con Sd. de Down son menores.**
- ★ LM puede ser dificultosa por hipotonía, macroglosia, tr. succión - deglución.
- ★ Pueden tener patología agregada que generen retraso en el crecimiento.
- ★ Mayor prevalencia de talla baja.
- ★ Mayor prevalencia de obesidad



PERCENTILES DE PESO PARA LA EDAD (P/E) EN NIÑAS CON SÍNDROME DE DOWN DE 0 A 36 MESES



PERCENTILES DE PESO PARA LA EDAD (P/E) EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN DE 0 A 36 MESES



Ministerio de Salud de Chile. (2022). *Norma técnica para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes con síndrome de Down*. Gobierno de Chile. http://www.neopuertomontt.com/GuiasProtocolos/Evaluacion_Nutricional_SDown.pdf

Comorbilidades y controles

Tabla I. Principales problemas de salud en personas con síndrome de Down (excluida la etapa neonatal)

Problema	Prevalencia
Cardiopatía congénita	40-62%
Hipotonía	100%
Retraso del crecimiento	100%
Retraso mental	97,3%
Alteraciones de la audición	50%
Problemas oculares	
• Errores de refracción	50%
• Estrabismo	44%
• Cataratas	5%
Anormalidad vertebral cervical	10%
Alteraciones tiroideas (formas clínicas y subclínicas)	45%
Sobrepeso	Común
Trastornos convulsivos	5-10%
Problemas emocionales y de conducta	Común
Demencia prematura (5ª-6ª década)	18,8% -40,8%*
Problemas dentales (enfermedad periodontal, caries, maloclusión...)	60%
Disgenesia gonadal	40%
Enfermedad celíaca	3-7%
Apnea obstructiva del sueño	45%

* Datos no fiables, ausencia de estudios epidemiológicos amplios.

Tabla V. Guía de actividades preventivas en niños con SD[illegible]

Comorbilidades



Sistema Cardiovascular (Afecta hasta al 50%)

Defecto principal: Defecto del septo auriculoventricular (AVSD / canal AV) representa el 40% de las cardiopatías congénitas. Asociado a mutación CRELD1.

Secundarios:
Comunicación interventricular (CIV – 32%),
Comunicación interauricular (CIA – 10%).

Manejo: Ecocardiograma obligatorio en las primeras semanas de vida.



Sistema Gastrointestinal

Enfermedad de Hirschsprung (2%):
Obstrucción funcional por aganglionosis del recto.

Estructurales: Atresia duodenal, páncreas anular, ano imperforado.

Inmunológico: Enfermedad celíaca (5% de prevalencia, requiere screening anual).



Hematológico

Neonatal: HANDS (Neutrofilia, trombocitopenia, policitemia transitoria).

TMD: Trastorno mieloproliferativo transitorio (10% en neonatos).

Oncológico: Riesgo 10x de Leucemia (LMA megacarioblástica en <5 años; LLA en niñez tardía).



Neurológico

Discapacidad intelectual (leve a moderada).

Convulsiones (5-13%, espasmos infantiles tempranos).

Alzheimer temprano: 50-70% desarrollan demencia a los 60 años (por triplicación del gen **APP** en Hsa21).



Endocrino/Skeletal

Hipotiroidismo congénito y autoinmune adquirido.

Deficiencia de vitamina D y osteopenia.

02

T18 Sd Edwards



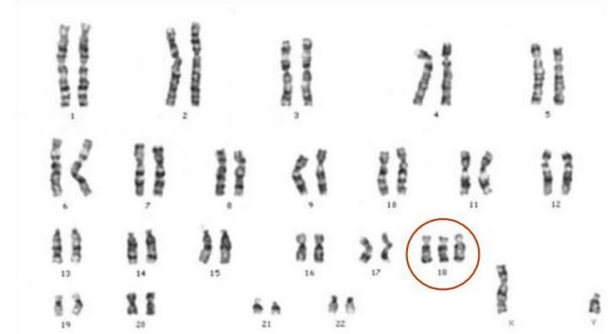
Generalidades

Epidemiología

- Síndrome polimalformativo de origen cromosómico.
- 2da trisomía autosómica más común en los RNV.
- Prevalencia de 1 en 3000 – 6000 RNV.
- Chile: 1 en 2.200 (Prevalencia estandarizada en 12 SDG en población con edad materna promedio de 25 años)
- Razón hombre/mujer: 3/1.
- Esperanza de vida: ~ 1 semana. Al año 5-10%
- Causa Mortalidad: Cardiopatía congénita, apneas y neumonía.
- Ley IVE: 2da Causal.

Causas:

- 95% Trisomía completa: Copia extra en todas las células. No hereditaria.
- 5% mosaicismo o translocación. Asociado a mayor supervivencia.



Diagnóstico

Prenatal

FR edad materna >35á

Marcadores ecográficos:

- Translucencia Nucal > 3 mm
- Hueso nasal ausente o hipoplásico
- RCIU
- Arteria umbilical única / onfalocele.



FIGURA 1: Translucencia Nucal (TN)

FIGURA 2: Hueso Nasal (NB)



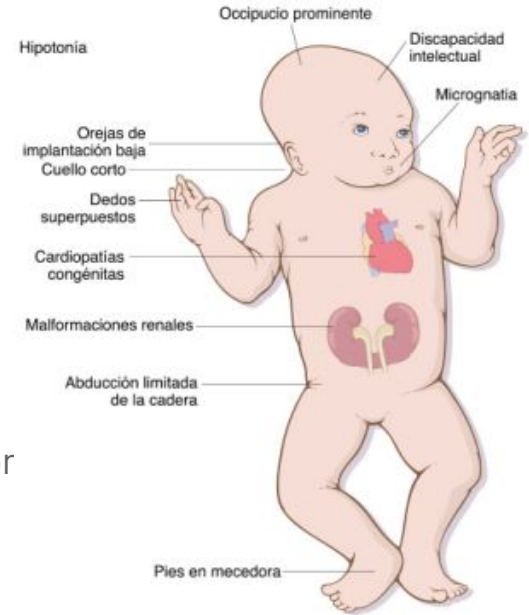
FIGURA 2: Hueso Nasal (NB)



FIGURA 1: Translucencia Nucal (TN)

Fenotipo

- ★ Cráneo: microcefalia, dolicocefalia, occipucio prominente.
 - ★ Cara: defectos oculares, micrognatia, paladar hendido, orejas displásicas, de implantación baja
 - ★ Tórax: esternón corto.
 - ★ Manos: mano trisómica (puños cerrados con dificultad para abrirlos + dedos superpuestos), uñas hipoplásicas de manos y pies.
 - ★ Pies: "pie en mecedora" (pie corto, en equinovaro, talón prominente).
 - ★ Neurológico: discapacidad intelectual.
-
- ★ Cardiopatía congénita (90%): CIV, DAP, estenosis pulmonar, coartación aórtica,
 - ★ Anomalías urogenitales: riñón en herradura, hidronefrosis.



Fenotipo



Pie en mecedora



Mano trisómica



Dolicocefalia



Comorbilidades

Crecimiento: Retraso del Crecimiento Intrauterino (RCIU) severo. Polihidramnios.

Cardíaco (>90%): CIV (defecto más común), válvulas polivalvulares anormales.

Renal: Riñón en herradura, riñones poliquísticos.

SNC: Malformaciones estructurales (ej. quistes de los plexos coroideos en ecografía prenatal).

Las intervenciones agresivas rara vez alteran la supervivencia global; el manejo estándar requiere consejo genético riguroso y protocolos de fin de vida compasivos.

03

T13 Sd Patau



Epidemiología

- 3° trisomía más frecuente
- La incidencia de la trisomía 13 es de 1 en 10 000 a 20 000 nacidos vivos, con una mortalidad prenatal que supera el 95 % de las gestaciones.
- Chile: 1 en 6.900
- En países con altos recursos, la mayoría de los diagnósticos se realizan prenatalmente, identificándose cerca del 90% antes del nacimiento.

El cuidado se centra en soporte paliativo, manejo de síntomas y toma de decisiones conjuntas (goals-of-care) con un equipo interdisciplinario, respetando los valores de la familia.



Diagnóstico Prenatal y Comorbilidades

Screening Primer Trimestre

Translucencia nuchal ≥ 3.5 mm.
Nivel disminuido de hCG y PAPP-A.
El NIPT discrimina T13 de T18/T21.



Cardiovascular (76-90%)

Defectos septales severos (CIV, CIA),
conducto arterioso persistente,
corazón izquierdo hipoplásico.



Genitourinario y Abdominal

Anomalías renales (71%),
criptorquidia (78%), onfalocele.



Confirmación Diagnóstica

Biopsia de vellosidades,
Amniocentesis -> Cariotipo o
Microarreglo (CMA).



Fenotipo

- ★ General: RCIU, PEG
- ★ Cráneo y cara: microcefalia, defectos de la línea media del SNC y cara; holoprosencefalia alobar, ciclopía, coloboma, labio leporino, fisura palatina, cebofalia, microftalmia o anoftalmia, micrognatia.
- ★ Manos y pies: polidactilia postaxial



Pronóstico Clínico – Manejo



Causas de Mortalidad Neonatal
Apnea central, Malformaciones
cardiacas severas, HT pulmonar,
Obstrucción Vía aérea.

Gestacional

Mortalidad antenatal
>95%

**1
mes**

50% Mortalidad
postnatal

1 año

90% mortalidad.
Excepcional supervivencia a
largo plazo.

Ley IVE: 21.030 – Causal 2

TABLA 2. ESTIMACIÓN DE CASOS ANUALES DE MALFORMACIONES INCOMPATIBLES CON LA VIDA SOBRE
RECIÉN NACIDOS VIVOS

Malformación	Prevalencia	Casos/año
Anencefalia	1:1.000	250
Holoprocencefalia	1:16.000	15
Atresia Laríngea	Desconocida	1
Pentalogía de Cantrell	1:67.000	4
Secuencia Tallo corporal	1:14.000	18
Agnesia renal bilateral	1:10.000	25
Riñones multiquisticos	1:10.000	25
Riñones poliquisticos	1:50.000	5
Displasias esqueléticas tanatofórica	1:10.000	25
Osteogénesis imperfecta severa	1:60.000	4
Trisomía 18*	1:2.200	113
Trisomía 13*	1:6.900	36
Gemelos acárdicos	1:100.000	2
Otras (triploidia, trisomía 9, etc.)	<1:100.000	1
TOTAL		524

*Elaboración sobre la base de prevalencias estandarizadas en 12 semanas de gestación en población con edad materna promedio de 25 años.

Tabla Comparativa

Síndrome	T21 (Down)	T13 (Patau)	T18 (Edwards)
Defecto Central	Dosis génica alterada (Hsa21).	Falla del mesodermo precordial.	N/A (Afectación genómica severa).
Fenotipo Clave	Perfil plano, pliegue palmar único, hipotonía.	Holoprosencefalia, labio leporino, polidactilia.	Occipucio prominente, superposición de dedos, pie en mecedora.
Cardiopatía	Defecto septo AV (Canal AV).	CIV, CIA severas.	CIV, displasia valvular.
Pronóstico	Supervivencia hasta adultez (>60 años).	Mortalidad >90% en el 1er año.	Mortalidad >90% en el 1er año.

Bibliografía

- Siddik AB, Daley SF. Trisomía 13 (Síndrome de Patau) [Actualizado el 31 de enero de 2026]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2026-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK559091/>
- Pal A, Daley SF. Síndrome de Down. [Actualizado el 20 de febrero de 2026]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2026-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK526016/>
- Balasundaram P, Avulakunta ID. Trisomía 18 (Síndrome de Edwards) [Actualizado el 19 de abril de 2026]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2026-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570597/>
- Krause, B. J., Castro-Rodríguez, J. A., Uauy, R., & Casanello, P. (2016). Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. Revista Chilena De Pediatría, 87(1), 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.rchipe.2015.12.002>
- Guerra, P. (2022) Genética Clínica - Doctorpatricioguerro, doctorpatricioguerro. Recuperado de: <http://www.doctorpatricioguerro.cl/clases/Bibliografia%20Complementaria%20Clases%20Genetica%20EIM/semiologia%20genetica.pdf>
- Ministerio de Salud de Chile. (2022). Norma técnica para la evaluación nutricional de niños, niñas y adolescentes con síndrome de Down. Gobierno de Chile. http://www.neopuertomontt.com/GuiasProtocolos/Evaluacion_Nutricional_SDown.pdf

