



# Causas del hidrops fetal: experiencia en un hospital obstétrico del Occidente de México

## Etiology of fetal hydrops: experience in an obstetric hospital in western Mexico.

Luis Eduardo Becerra-Solano,<sup>1</sup> Marcela Medina-Castellanos,<sup>2</sup> Luis Fernando Oseguera-Torres,<sup>2</sup> Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba,<sup>3</sup> María Guadalupe Domínguez-Quezada,<sup>4</sup> José Elías García-Ortiz<sup>3,5</sup>

### Resumen

**OBJETIVO:** Identificar las causas de hidrops fetal no inmunitario en un hospital obstétrico de referencia del Occidente de México.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio de serie de casos, con un muestreo no probabilístico por conveniencia, llevado a cabo de octubre de 2014 a septiembre de 2015 al que se incluyeron pacientes (entre las 15 y 38 semanas de embarazo), mayores de edad (en casos de menores de edad se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores), con diagnóstico de hidrops fetal por ultrasonido obstétrico. Para el análisis estadístico se generó una base de datos en Excel y se aplicó estadística descriptiva.

**RESULTADOS:** Se reunieron 33 embarazadas en quienes el hidrops fetal no inmunitario fue el más frecuente ( $n = 31$ ) y la causa idiopática más común ( $n = 10$ ) seguida por errores innatos del metabolismo, alteraciones cromosómicas y cardíacas ( $n = 6$  de cada una). Posteriormente, las causas hematológicas ( $n = 4$ ), linfáticas y sindrómicas ( $n = 3$  de cada una), y las infecciosas y tumorales ( $n = 1$  de cada una). En este estudio los errores innatos del metabolismo (específicamente síndrome Sly) tuvieron una frecuencia superior a la referida en la bibliografía.

**CONCLUSIONES:** Los errores innatos del metabolismo, las anomalías cromosómicas y cardíacas fueron la segunda causa más frecuente de hidrops fetal no inmunitario. Se sugiere tener en cuenta las causas metabólicas en el enfoque diagnóstico del hidrops fetal, sobre todo para el establecimiento del tratamiento temprano.

**PALABRAS CLAVE:** Hidrops fetal inmunitario; hidrops fetal no inmunitario; complicaciones del embarazo; síndrome Sly; Occidente de México.

### Abstract

**OBJECTIVE:** To identify the causes of nonimmune fetal hydrops fetalis in an obstetric referral hospital in Western Mexico.

**MATERIALS AND METHODS:** Case series study, with non-probabilistic sampling by convenience, carried out from October 2014 to September 2015 which included patients (between 15 and 38 weeks of pregnancy), of legal age (in cases of minors, informed consent was requested from parents or guardians), with a diagnosis of fetal hydrops fetalis by obstetric ultrasound. For statistical analysis, an Excel database was generated and descriptive statistics were applied.

**RESULTS:** Thirty-three pregnant women were included, in whom non-immune fetal hydrops fetalis was the most frequent (94%) and idiopathic was the most common cause ( $n = 10$ ), followed by inborn errors of metabolism, chromosomal and cardiac alterations ( $n = 6$  each). This was followed by hematologic ( $n = 4$ ), lymphatic and syndromic causes ( $n = 3$  each), and infectious and tumor causes ( $n = 1$  each). In this study, inborn errors of metabolism (specifically Sly syndrome) had a higher frequency than that reported in the literature.

<sup>1</sup> Departamento de Clínicas, División de Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, Tepatitlán, Jalisco, México.

<sup>2</sup> Departamento de Medicina Materno Fetal.

<sup>3</sup> Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisiomales, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

<sup>4</sup> Laboratorio de Citogenética, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

<sup>5</sup> Dirección de Educación e Investigación en Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** agosto 2021

**Aceptado:** abril 2022

### Correspondencia

José Elías García-Ortiz  
jose.garciaor@imss.gob.mx

**Este artículo debe citarse como:** Becerra-Solano LE, Medina-Castellanos M, Oseguera-Torres LF, Mendoza-Ruvalcaba SC, Domínguez-Quezada MG, García-Ortiz JE. Causas del hidrops fetal: experiencia en un hospital obstétrico del Occidente de México. Ginecol Obstet Mex 2022; 90 (7): 579-589.

**CONCLUSIONS:** Inborn errors of metabolism, chromosomal and cardiac abnormalities were the second most frequent cause of nonimmune fetal hydrops. It is suggested that metabolic causes be taken into account in the diagnostic approach to fetal hydrops, especially for the establishment of early treatment.

**KEYWORDS:** Fetal Immune Hydrops; Fetal Nonimmune Hydrops; Pregnancy Complications; Sly Syndrome; Western Mexico.

## ANTECEDENTES

El hidrops fetal se caracteriza por un aumento en el contenido total de líquido corporal debido a una acumulación anormal de fluido en al menos dos cavidades o cuando existe edema subcutáneo acompañado de un derrame en al menos una cavidad visceral (ascitis, derrame pleural, derrame pericárdico).<sup>1,2</sup>

El hidrops fetal se clasifica en dos grupos: hidrops inmunitario, asociado con anticuerpos maternos circulantes que reaccionan al antígeno Rh de los eritrocitos fetales (que causa hemólisis, hidrops y muerte fetal) e hidrops no inmunitario, con ausencia de anticuerpos circulantes contra antígenos eritrocitarios.<sup>3,4</sup> El hidrops fetal no inmunitario tiene una frecuencia del 90%, con incidencia estimada de 1 caso por cada 1700 a 3000 embarazos. En los neonatos, su frecuencia es de 1 caso por cada 4000.<sup>5</sup> El hidrops fetal inmunitario representa el 10% de los casos;<sup>1,3</sup> su incidencia es de 1 caso por cada 3000 nacimientos en el mundo,<sup>1</sup> y podría ser mayor debido a su elevada mortalidad en el primer y segundo trimestre.<sup>2</sup> Por este motivo, es importante que todos los hospitales identifiquen las causas más frecuentes del hidrops fetal.

El objetivo de este estudio fue: identificar las causas de hidrops fetal no inmunitario en pacien-

tes embarazadas evaluadas en el Departamento de Medicina Fetal e Imagenología del Hospital de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de serie de casos, con un muestreo no probabilístico por conveniencia, llevado a cabo de octubre de 2014 a septiembre de 2015 al que se incluyeron pacientes (entre las 15 y 38 semanas de embarazo), mayores de edad (en menores de edad se solicitó consentimiento informado a los padres o tutores), con diagnóstico de hidrops fetal por ultrasonido obstétrico. Posterior a la firma del consentimiento informado se tomó una muestra de sangre venosa periférica (15 mL) mediante una punción venosa en el pliegue cubital para exámenes generales (grupo sanguíneo, Rh, biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, curva de tolerancia a la glucosa de 75 g) y especializados (TORCH, VDRL, parvovirus B19). Se recolectaron 20 mL de orina para su examen general. La información se captó en una base de datos de Excel.

Para la medición del pico sistólico máximo de la arteria cerebral media se utilizó el ultrasonido estructural y de Doppler fetal para determinación de anemia (los valores superiores a 1.5 múltiplos



de la media se consideraron sospechosos). Se utilizó un equipo de ultrasonido de alta resolución marca ALOKA Prosound alfa 2 con transductor multifrecuencia de 3.5-5 MHz. Ante la sospecha de cardiopatía se solicitó la valoración por parte de un cardiólogo fetal, para el descarte de anomalías.

A partir de la sangre obtenida por cordocentesis (6 mL, de los que 2 se utilizaron para cariotipo y el resto para estudios bioquímicos) se practicaron ensayos enzimáticos para detectar tres enfermedades lisosomales (mucopolisacaridosis IV-A: deficiencia de galactosamina-6-sulfato sulfatasa; mucopolisacaridosis VII: una deficiencia de  $\beta$ -glucuronidasa; y la enfermedad de Gaucher: deficiencia de  $\beta$ -glucosidasa y elevación del biomarcador quitotriosidasa).

Para la mucopolisacaridosis tipo IV se practicaron ensayos estándar de galactosa-6-sulfato sulfatasa en leucocitos, según lo descrito por Van Diggelen.<sup>6</sup> Se sonicaron 0.5-1 mg de proteína en 100  $\mu$ L de agua. Los sonicados se centrifugaron a 4 °C durante 10 minutos a 10,000  $\times g$  y el sobrenadante se dializó durante la noche a 4 °C contra 10 mM de Na-acetato, pH 6.0, conteniendo 100 mm de NaCl. Las mezclas de reacción (30  $\mu$ L) consistieron en 10  $\mu$ L de sobrenadante dializado que contenía la cantidad estandarizada de 20  $\mu$ g de proteína y 20  $\mu$ L de 1 mM de MU-Gal-6S en 0.1 M de NaCl y 0.1 M de Na-acetato, pH 4.3. Luego de la incubación durante 17 h a 37 °C, las reacciones se terminaron mediante la adición de 200  $\mu$ L de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/NaHCO<sub>3</sub> 0.5 M, pH 10.7 y se midió la fluorescencia de la 4-metilumbelifera libre en un fluorómetro Turner (modelo 450; Sunnyvale, California). Enseguida de la corrección con los valores en blanco obtenidos se incubaron las mezclas de reacción completas en 0.1 M de Na-fosfato (fosfato en blanco). Las actividades se designaron como actividades aparentes de Gal-6 S sulfatasa.

Posterior al lisado de los hematíes y la sonicación de los leucocitos para la homogeneización y cuantificación de las proteínas de Lowry, los ensayos de  $\beta$ -glucuronidasa se incubaron durante 30 minutos a 37 °C en un volumen de 0.3 mL con la siguiente concentración final: acetato de sodio 0.1 M, pH 3.5; albúmina de suero bovino 0.5 mg/mL; 2.5-M de ácido  $\beta$ -D-glucurónico (Sigma); y 30  $\mu$ L de suero o 0-50  $\mu$ g de extracto proteico de fibroblastos o leucocitos.<sup>7</sup> La lectura se hizo en un fluorómetro Turner (modelo 450; Sunnyvale, California) con un filtro de excitación a 360 nm y un filtro de emisión a 415 nm. En cada ensayo se utilizó una curva de 4 MU como control de calidad.<sup>6,7,8</sup>

La actividad residual de la quitotriosidasa se midió en el plasma utilizando 4-metilumbelifera- $\beta$ -D-N, N',N-triacetilquitotriosa (4MU-quitotriosa; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO).<sup>9</sup> La lectura se efectuó en un fluorómetro Turner (modelo 450; Sunnyvale, California), con un filtro de excitación a 360 nm y un filtro de emisión a 415 nm. En cada ensayo se utilizó una curva de 4MU como control de calidad.<sup>10</sup>

El cariotipo con bandas GTG se realizó en sangre obtenida por cordocentesis.<sup>11</sup> Se obtuvieron preparaciones cromosómicas en 16 pacientes y por cada muestra se estudiaron 16 metafases. Además, se hizo hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con una sonda dual CEN X/XIST (Cytocell (R) en un paciente con anillo del cromosoma X.

Otras pruebas clínicas y de laboratorio se llevaron a cabo con ultrasonografía Doppler,<sup>12</sup> y las pruebas generales de laboratorio se procesaron en un equipo automatizado para la biometría hemática (Celltac F, NTP Co. Ltd). Además de ensayos de química clínica (VITROS® 5600), grupo sanguíneo, Rh y Coombs (Wadiana, Grifols), análisis urinarios, estudios inmunológicos

como TORCH, VDRL (Centrum Diagnostics) e identificación de Parvovirus B19 por reacción en cadena de la polimerasa para quienes tuvieron elevación de IgG-IgM específicas para este microorganismo.<sup>13-26</sup>

La base de datos se conformó en el programa Excel (Microsoft, ver. 2004). Los datos estadísticos se mostraron en: frecuencias, medias y desviaciones estándar (estadística descriptiva).

## RESULTADOS

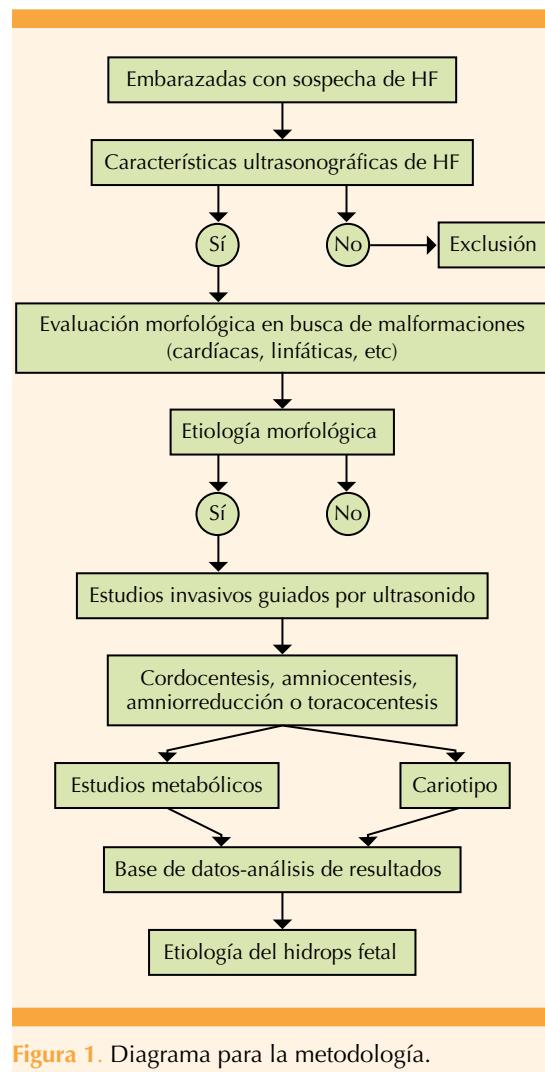
Se estudiaron 33 mujeres embarazadas (media de 28.6 años, con límites de 16 y 41 años) con diagnóstico de hidrops fetal y entre 15.5 y 38 semanas de embarazo. Otros datos demográficos se describen en el **Cuadro 1**.

De total de casos analizados se encontraron 31 con hidrops no inmunitario y 2 con hidrops inmunitario. Para el tipo no inmunitario, la causa idiopática fue la más frecuente ( $n = 10$ ), seguida de los errores innatos del metabolismo, las anomalías cromosómicas y las alteraciones cardíacas ( $n = 6$  para cada uno), causas hematológicas ( $n = 4$ ), linfáticas y sindrómicas ( $n = 3$  cada una). Por último, las infecciosas y tumorales ( $n = 1$  de cada 1). En siete casos hubo una combinación de dos causas. En ningún feto se encontraron causas torácicas, malformaciones urinarias, gastrointestinales o misceláneas. **Figura 1 y Cuadro 2**

De las 33 participantes, se obtuvieron muestras en 30 (cordocentesis, toracocentesis o amniocentesis), en 3 se tuvo la negativa a realizarse estudios invasivos. De esos 30 procedimientos, 11 se llevaron a cabo de forma correctiva (amniorreducción o toracocentesis) y 19 se enviaron para pruebas metabólicas o cariotipo. En tres muestras se consideró calidad inadecuada para su análisis (contaminación con líquido amniótico, muestra insuficiente y degradación). **Figura 2**

**Cuadro 1.** Datos demográficos de las embarazadas incluidas en el estudio

Variable	n	%
<b>Mujeres embarazadas</b>	33	100
<b>Edad de las madres</b>		
Media	28.6 años (16-41 años)	
<b>Educación de las madres</b>		
Primaria	3	9
Secundaria	14	42
Escuela técnica	10	30
Universidad	6	18
<b>Semanas de embarazo al momento del diagnóstico</b>		
Rango	15.5-38 semanas	
<b>Trimestre</b>	Segundo	21
	Tercero	12
<b>Tipo de hidrops fetal</b>		
No inmunitario	31	94
Inmunitario	2	6
<b>Estudios invasivos (30 muestras)</b>		
Amniocentesis	2	6.7
Cordocentesis	17	56.6
Toracocentesis	3	10
Amniorreducción	8	26.7
<b>Evolución del hidrops fetal</b>		
Muerte perinatal	25	76
Muerte postnatal	6	18
Neonatos vivos	2	6
<b>Finalización del embarazo</b>		
Cesárea	16	48
Parto	17	52
<b>Paridad</b>		
Primíparas	11	33
Multíparas	22	67
<b>Hemotipo</b>		
<b>Grupo</b>	O	19
	A	10
	AB	2
	B	2
<b>Rh</b>	Positivo	28
	Negativo	5
		85
		15

**Figura 1.** Diagrama para la metodología.

Se hicieron estudios metabólicos en 15 muestras para detectar enfermedades lisosomales, especialmente para mucopolisacaridosis VII (síndrome Sly), mucopolisacaridosis IVA (síndrome Morquio) y enfermedad de Gaucher. Con estas pruebas se encontraron seis casos positivos para MPS VII (3 homocigotos recesivos y 3 probables heterocigotos). De las 14 muestras analizadas para MPS IV y 10 para la enfermedad de Gaucher, todas resultaron negativas para deficiencia enzimática.

**Cuadro 2.** Hallazgos en pacientes con hidrops fetal (continúa en la siguiente página)

Etiología	n	%
Cantidad de pacientes	33	100
<b>HFNI</b>	<b>31</b>	<b>93.93</b>
<b>Idiopática</b>	10	30
<b>IEM</b>	6	18
Síndrome Sly		
<b>Anomalías cardíacas</b>	6	18
Tetralogía de Fallot		
Bloqueo auriculoventricular		
Anomalía de Ebstein		
CIV más cardiomegalia		
Insuficiencia mitral		
Canal atrioventricular		
<b>Cromosoma</b>	<b>6</b>	<b>18</b>
mos45,X/45,X,r(X)(p11.2?;q12?) e ish r(X)(DXZ1,XIST-)		
45,X		
47,XY,+21		
47,XY,+18		
47,XX,+13		
47,XX,mar/46,XX		
<b>Hematológico</b>	<b>4</b>	<b>12</b>
Anemia de causa desconocida		
<b>Síndrome Ballantyne</b>	3	9
<b>Linfático</b>	3	9
<b>Sindrómica</b>	3	9
Artritis		
Múltiples malformaciones		
<b>Tumor</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
Aneurisma de la vena de Galeno		
<b>Infecciosa</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
Parvovirus B19		
Negativos		
<b>VDRL</b>	<b>19</b>	<b>57</b>
<b>TORCH</b>	<b>15</b>	<b>45</b>
Citomegalovirus	14	42
Toxoplasma	6	18
Rubéola	14	42
<b>Combinación de dos causas</b>	<b>7</b>	<b>21</b>

**Cuadro 2.** Hallazgos en pacientes con hidrops fetal (continuación)

Etiología	n	%
<b>HFNI</b>	2	6.07
<b>Isoinmunización al Rh</b>	2	6
<b>Complicaciones asociadas</b>		
Edema subcutáneo	28	85
Ascitis	28	85
Derrame pleural bilateral	25	76
Polihidramnios	13	39
Derrame pericárdico	11	33
Placentosis	8	24
Higroma	5	15
Derrame pleural unilateral	4	12

HFNI: hidrops fetal no inmunitario; EIM: errores innatos del metabolismo; HFNI: hidrops fetal inmunitario.

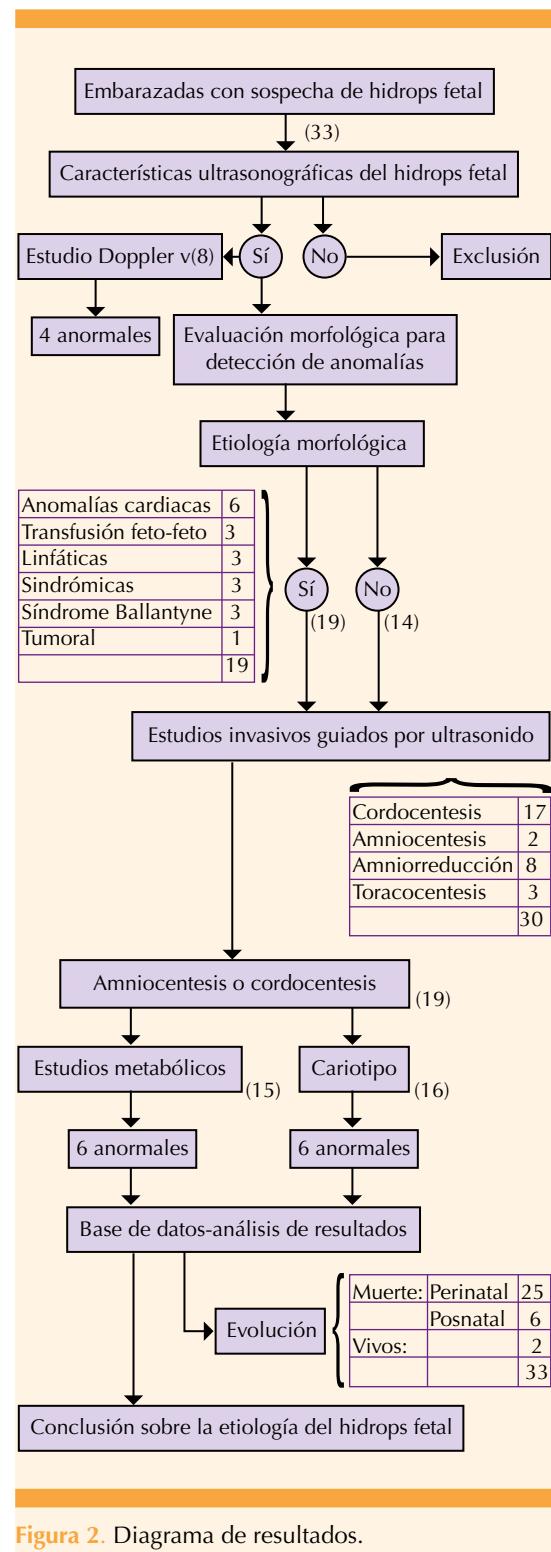
Para el análisis cromosómico (cariotipo) se procesaron 16 muestras y se obtuvieron resultados en 14 (9 mujeres y 5 hombres); en las dos muestras restantes no hubo crecimiento celular. Se identificaron aneuploidias en seis casos.

## Cuadro 2

En el estudio de causas infecciosas se hicieron estudios para: VDRL en 19 neonatos, TORCH en 15, citomegalovirus (IgG) en 14, toxoplasma en 6 y rubéola en 14; todos se reportaron negativos. Solo en un caso se informó positividad para parvovirus B19 (IgG e IgM).

Para la detección de anemia se llevó a cabo un estudio de Doppler a 8 fetos y 4 se encontraron con anemia (3 graves y 1 leve). En los cuatro fetos restantes los resultados fueron normales o negativos. También se detectó anemia en 8 madres (una con límites de hemoglobina de 8.8 a 10.8 g/dL).

Otras causas menos frecuentes de hidrops fetal no inmunitario fueron: masa tumoral (aneurisma de la vena de Galeno) en un caso, síndrome



**Figura 2.** Diagrama de resultados.



de transfusión feto-fetal en tres casos y una combinación de dos de estas causas en siete casos, no se encontraron fetos con alteraciones gastrointestinales o misceláneas. Por último, el síndrome Ballantyne se identificó en tres casos.

Referente a la evolución del hidrops fetal, en 25 casos se registró muerte perinatal, en seis muerte postnatal y solo dos neonatos supervivieron.

#### Cuadro 1

### DISCUSIÓN

El diagnóstico de hidrops fetal se estableció en el segundo y tercer trimestre y la ascitis se detectó en 28 de 33 casos. Los datos de este ensayo son similares a los de Favre y su grupo<sup>27</sup> quienes diagnosticaron 61 y 39% en el segundo y el tercer trimestre, respectivamente, y solo detectaron ascitis en 26.6% de los casos.

En este estudio la causa más común de hidrops fetal no inmunitario fue la idiopática, seguida de los errores innatos del metabolismo, las anomalías cromosómicas y cardiovasculares. La causa idiopática del hidrops fetal no inmunitario fue la más común con frecuencia del 4 a 68% de los casos;<sup>14,17</sup> aquí la frecuencia fue del 30% (sin duda por el reducido tamaño de muestra).

Otras causas del hidrops fetal no inmunitario fueron las cardiovasculares (17 a 35%),<sup>1,2,16,20,21</sup> que en este estudio también fueron la segunda en frecuencia, dentro de los parámetros reportados (18%). Las causas metabólicas (enfermedades de depósito lisosomal) son de las menos frecuentes con 1 a 15%;<sup>16,19,24</sup> aquí fue de 18% (con el sesgo del tamaño de muestra). **Cuadros 3 y 4**

En los errores innatos del metabolismo se han reportado 17 enfermedades de depósito lisosomal relacionadas con el hidrops fetal (glucogenosis tipo IV, trastornos peroxisomales, deficiencia de transaldolasa, defectos en el metabolismo del

colesterol, ciclo del ácido cítrico y trastornos congénitos de la glucosilación, entre otros).<sup>24</sup> En el estudio aquí reportado se hicieron pruebas enzimáticas y se detectaron seis casos de mucopolisacaridosis VII. El síndrome Sly tiene una incidencia baja, de 1 en 300,000 a 1 en 2,000,000 y que el hidrops fetal no inmunitario tiene una frecuencia de 41-48%,<sup>25,26</sup> que en México se estima su incidencia en 0.23 por cada 100,000 nacimientos.<sup>9</sup>

En cuanto a las anomalías cromosómicas, Iskaros y su grupo,<sup>28</sup> en un estudio llevado a cabo en el Reino Unido en 45 casos de hidrops fetal no inmunitario diagnosticados entre las 11 y 17 semanas de gestación, encontraron 35 casos con cariotipos anormales, las trisomías 21 y 18, además de la monosomía X (17, 7 y 6 casos, respectivamente) fueron las más frecuentes. En nuestro estudio se detectaron seis pacientes con cariotipos anormales: síndrome Turner en dos pacientes (45,X y un mosaico para un anillo del cromosoma X), trisomías 21, 18 y 13 y un feto con mosaicismo (47,XX,+mar/46,XX). Estas alteraciones tuvieron una frecuencia del 18%, similar a la reportada en la bibliografía (2-77%).<sup>1,15,20,27,28</sup>

En las causas hematológicas se encontró anemia en 12%, similar a la reportada en la bibliografía (12.8%),<sup>21,31</sup> pero casi cuatro veces mayor que la reportada por Kumar (3.1%).<sup>32</sup> En México, la anemia tiene una frecuencia variable por región geográfica, va del 16 al 23% entre la Ciudad de México y el sur del país, respectivamente. Al considerar la etnia, las mujeres indígenas del sur del país tienen una frecuencia menor que las del norte (23 en comparación con 39%, respectivamente).<sup>33</sup>

En el estudio de la causa infecciosa en pacientes con cariotipo normal, Iskaros reportó que, de diez casos, en dos de ellos se encontró rubéola y citomegalovirus, respectivamente.<sup>28</sup> Mientras

que Abdel y coautores refieren que la causa infecciosa más común fue citomegalovirus.<sup>29</sup> Durante la gestación, la frecuencia de infección por parvovirus B19 es del 34 al 65%.<sup>30</sup> En nuestro estudio la frecuencia de causas infecciosas estuvo entre las más bajas (3%), solo una paciente resultó con positividad para parvovirus B19. No fue posible conocer la frecuencia de hidrops fetal asociada con esta infección debido al elevado costo y acceso limitado a esta prueba.

En relación con las malformaciones orgánicas, la frecuencia observada (18%) fue tres veces menos frecuente que en Francia (57%),<sup>27</sup> pero tres veces más frecuente que en España (6.6%).<sup>35</sup> Esta diferencia puede explicarse por la dificultad para la práctica del estudio forense en los fetos, como en los casos con maceración o cuando la familia rechaza la autopsia. Ante esta situación se recomienda el estudio de la placenta para obtener la mayor información posible.<sup>16</sup>

El pronóstico del hidrops fetal no inmunitario es muy variable y se relaciona con las causas subyacentes.<sup>1</sup> Se considera malo cuando se asocia con malformaciones (cardiacas, torácicas) pues tiene una alta tasa de mortalidad perinatal (80-100%).<sup>28</sup> Esto puede evidenciarse en estudios llevados a cabo en Estados Unidos por McCoy,<sup>22</sup> la mortalidad combinada en cinco años fue del 86.6% (42 fetos y 29 neonatos), y solo 11 pacientes supervivieron. En el ensayo de Santo y colaboradores la frecuencia de mortalidad fue del 17% (intrauterina) y del 14% (neonatal), mientras que el 62% de los fetos supervivieron hasta el nacimiento.<sup>14</sup> En nuestro estudio, la mortalidad fue del 76% y el 18% de las muertes se produjeron postnatalmente, lo que da una mortalidad combinada del 94%, similar a la reportada por McCoy,<sup>22</sup> pero superior a la referida por Santo;<sup>14</sup> sin embargo, en los casos de hidrops fetal con errores innatos del metabolismo, la mortalidad puede llegar al 100%.<sup>16</sup>

Otras características que se consideran indicadores de mal pronóstico son las alteraciones cromosómicas (sobre todo las aneuploidías), tener menos de 24 semanas de gestación y anomalías fetales estructurales.<sup>2,5</sup> Si las alteraciones cromosómicas se detectan en semanas tempranas confieren un mal pronóstico. En una serie de 30 casos con hidrops fetal no inmunitario diagnosticados entre las 10 y las 14 semanas de gestación, 9 casos tuvieron anomalías cromosómicas; todos los casos resultaron en aborto espontáneo, muerte fetal intrauterina o interrupción del embarazo.<sup>36</sup> Para otras causas puede existir un mejor pronóstico, como en los casos de parvovirus y la taquiarritmia.<sup>14</sup>

Es importante considerar otras causas menos frecuentes del hidrops fetal no inmunitario y es necesario emprender estudios especializados para lograr un diagnóstico específico. Por ejemplo, con el análisis de microarreglos se identifican alteraciones en el 7 a 17% de los fetos con anomalías congénitas y cariotipos normales.<sup>1,2</sup> Si los reportes del cariotipo y del análisis de microarreglos son normales, es recomendable practicar la secuenciación de exoma completo, con lo que se obtendría un diagnóstico en 9 al 47% de los casos.<sup>1</sup>

Es de suma importancia la determinación de la causa debido a que se relaciona estrechamente con el pronóstico, el seguimiento y el asesoramiento genético (**Cuadro 3**). Es aconsejable clasificar el hidrops fetal no inmunitario de acuerdo con su etiología.<sup>15</sup>

Las limitaciones de este estudio son, sobre todo, el pequeño tamaño de muestra y su corta duración. A pesar de ello se encontró una alta frecuencia de mucopolisacaridosis VII como causa de hidrops fetal. Para explicar la mayor frecuencia del síndrome Sly (causas metabólicas) es necesario descartar endogamia o consanguinidad como explicación.

**Cuadro 3.** Causas del hidrops fetal referidas en la bibliografía

Tipo de hidrops fetal	%	Etiología
<b>Inmunitaria</b>	10	Incompatibilidad grupo sanguíneo/Rh <sup>18</sup>
<b>No inmunitaria</b>		
Idiopática	4-68	<sup>2, 13, 17, 19</sup>
Cardiovascular	10-21	Estructural, tumores, arritmias <sup>2</sup>
Cromosómico (*)	9-78	Síndrome Turner, trisomía 21, 13 y 18 <sup>2, 4, 20</sup>
Infecciosa	2.3-15	Parvovirus B19 (†), citomegalovirus, toxoplasmosis, adenovirus <sup>1-2, 15, 21</sup>
Hematológico	3.9-10	Anemia fetal grave <sup>1-2</sup>
IEM	1-30	MPS VII, galactosialidosis, síndrome Gaucher y gangliosidosis GM <sup>1-3, 16, 22</sup>
Causas maternas	29	Síndrome Ballantyne <sup>23</sup>

(\*): Más frecuente en el tercer trimestre; (†) se trasmite de la madre al feto; IEM: errores congénitos del metabolismo.

**Cuadro 4.** Comparación de las principales características clínicas entre pacientes con hidrops fetal no inmunitario

Característica	Bellini 2009 (%)	Bellini 2015 (%)	Moreno (%)	Favre (%)	Estudio actual (%)
Idiopática	17.8	19.8	13.2	14	30
Errores innatos del metabolismo	1.1	1.3	5.7	9	18
Cardiovascular	21.7	20.1	7.5	9	18
Cromosómica	13.4	9	28.3	2	18
Hematológico	10.4	9.3	0	0	12
Sindrómica	4.4	5.5	18.9	0	10
Displasia linfática	5.7	15	5.7	0	10
Síndrome de transfusión feto-fetal o placentaria	5.6	4.1	3.8	0	9
Infecciones	6.7	7	7.5	17	3
Tumores extra torácicos	0.7	0.7	0	0	3
Torácico	6	2.3	5.7	9	0
Malformación de la vía urinaria	2.3	0.9	1.9	19	0
Gastrointestinal	0.5	1.3	0	6	0
Varios	3.7	3.6	1.9	15	0
Cantidad de casos (n)	5437	1338	53	79	33
Temporalidad	1979-2007	2008-2013	2010-2011	1993-2000	2014-2015

## CONCLUSIONES

En la muestra estudiada el hidrops fetal de origen metabólico (específicamente el síndrome Sly), cromosómico y cardíaco tuvo la misma frecuencia; fueron la segunda causa más común (después de la idiopática). Con base en los des-

enlaces de esta muestra de población mexicana, las causas metabólicas deben considerarse en el proceso diagnóstico del hidrops fetal.

Por lo anterior, se propone practicar pruebas diagnósticas específicas y especializadas, como los análisis bioquímicos (descarte de enfermeda-

des lisosomales), de microarreglos (en pacientes con cariotipo normal), o de secuenciación de exoma completo (cuando sea posible), sobre todo en los fetos en quienes las manifestaciones clínicas identificadas por un médico genetista hagan sospechar una causa concreta.

Es importante señalar que cada prueba tiene problemas técnicos y un costo elevado, por lo que en pocos laboratorios pueden practicarse.

## REFERENCIAS

1. Mardy AH, Chetty SP, Norton ME, Sparks TN. A system-based approach to the genetic etiologies of non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2019; 39 (9): 732-50. doi: 10.1002/pd.5479
2. Désilets V, Audibert F; Society of Obstetrician and Gynaecologists of Canada. Investigation and management of non-immune fetal hydrops. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35 (10): 923-38. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30816-1
3. Al-Kouatly HB, Felder L, Makhmreh MM, Kass SL, et al. Lysosomal storage disease spectrum in nonimmune hydrops fetalis: a retrospective case control study. *Prenat Diagn* 2020; 40 (6): 738-45. doi: 10.1002/pd.5678
4. Deng Q, Fu F, Yu Q, Li R, et al. Nonimmune hydrops fetalis: Genetic analysis and clinical outcome. *Prenat Diagn* 2020; 40 (7): 803-12. doi: 10.1002/pd.5691
5. Swearingen C, Colvin ZA, Leuthner SR. Nonimmune Hydrops Fetalis. *Clin Perinatol* 2020; 47 (1): 105-21. doi: 10.1016/j.clp.2019.10.001
6. van Diggelen OP, Zhao H, Kleijer WJ, Janse HC, et al. A fluorimetric enzyme assay for the diagnosis of Morquio disease type A (MPS IV A). *Clin Chim Acta* 1990; 187 (2): 131-9. doi: 10.1016/0009-8981(90)90339-t
7. Beaudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols BL Jr, et al., Variation in the phenotypic expression of beta-glucuronidase deficiency. *J Pediatr* 1975; 86 (3): 388-94. doi: 10.1016/s0022-3476(75)80968-1
8. Mendoza-Ruvalcaba SDC, Brambila-Tapia AJL, Juárez-Osuna JA, Silva-José TDD, et al. Biochemical diagnosis of mucopolysaccharidosis in a Mexican reference center. *Genet Mol Biol* 2020; 43 (1): e20180347. doi: 10.1590/1678-4685-GMB-2018-0347
9. Hollak CE, van Weely S, van Oers MH, Aerts JM. Marked elevation of plasma chitotriosidase activity. A novel hallmark of Gaucher disease. *J Clin Invest* 1994; 93 (3): 1288-92. doi: 10.1172/JCI117084
10. Chamoles NA, Blanco M, Gaglioli D, Casentini C. Gaucher and Niemann-Pick diseases—enzymatic diagnosis in dried blood spots on filter paper: retrospective diagnoses in newborn-screening cards. *Clin Chim Acta* 2002; 317 (1-2): 191-7. doi: 10.1016/s0009-8981(01)00798-7
11. Thalhammer S, Koehler U, Stark RW, Heckl WM. GTG banding pattern on human metaphase chromosomes revealed by high resolution atomic-force microscopy. *J Microsc* 2001; 202 (Pt 3): 464-7. doi: 10.1046/j.1365-2818.2001.00909.x
12. Mari G. Doppler ultrasonography in obstetrics: from the diagnosis of fetal anemia to the treatment of intrauterine growth-restricted fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (6): 613.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.054
13. Durigon EL, Erdman DD, Gary GW, Pallansch MA, et al. Multiple primer pairs for polymerase chain reaction (PCR) amplification of human parvovirus B19 DNA. *J Virol Methods* 1993; 44 (2-3): 155-65. doi: 10.1016/0166-0934(93)90051-r
14. Santo S, Mansour S, Thilaganathan B, Homfray T, et al. Prenatal diagnosis of non-immune hydrops fetalis: what do we tell the parents? *Prenat Diagn* 2011; 31 (2): 186-95. doi: 10.1002/pd.2677
15. Moreno CA, Kanazawa T, Barini R, Nomura ML, et al. Non-immune hydrops fetalis: A prospective study of 53 cases. *Am J Med Genet A* 2013; 161A (12): 3078-86. doi: 10.1002/ajmg.a.36171
16. Whybra C, Mengel E, Russo A, Bahlmann F, et al. Lysosomal storage disorder in non-immunological hydrops fetalis (NIHF): more common than assumed? Report of four cases with transient NIHF and a review of the literature. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 86. doi: 10.1186/1750-1172-7-86
17. Emiroğlu N, Yılmaz FH, Keçeci R, Yücel M, et al. Clinical characteristics and neonatal outcomes of liveborn newborns with hydrops fetalis treated in a tertiary level neonatal intensive care unit. *Birth Defects Res* 2020; 112 (6): 515-22. doi: 10.1002/bdr2.1640
18. Sparks TN, Thao K, Lianoglou BR, Boe NM, et al; University of California Fetal-Maternal Consortium (UCfC). Nonimmune hydrops fetalis: identifying the underlying genetic etiology. *Genet Med* 2019; 21 (6): 1339-44. doi: 10.1038/s41436-018-0352-6.
19. Gimovsky AC, Luzi P, Berghella V. Lysosomal storage disease as an etiology of nonimmune hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (3): 281-90. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.007
20. Bellini C, Hennekam RC. Non-immune hydrops fetalis: a short review of etiology and pathophysiology. *Am J Med Genet A* 2012; 158A (3): 597-605. doi: 10.1002/ajmg.a.34438
21. Bellini C, Donarini G, Paladini D, Calevo MG, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. *Am J Med Genet A* 2015; 167A (5): 1082-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36988
22. McCoy MC, Katz VL, Gould N, Kuller JA. Non-immune hydrops after 20 weeks' gestation: review of 10 years' experience with suggestions for management. *Obstet Gynecol* 1995; 85 (4): 578-82. doi: 10.1016/0029-7844(94)00444-i
23. Savirón R, Cotaina L, Odriozola M, Campillos JM, et al. Síndrome de Ballantyne (síndrome del espejo - mirror



- syndrome). *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78 (3): 224-8. doi:10.4067/S0717-75262013000300009
24. Sudrié-Arnaud B, Marguet F, Patrier S, Martinovic J, et al. Metabolic causes of nonimmune hydrops fetalis: A next-generation sequencing panel as a first-line investigation. *Clin Chim Acta* 2018; 481: 1-8. doi: 10.1016/j.cca.2018.02.023
  25. Furlan F, Rovelli A, Rigoldi M, Filocamo M, et al. A new case report of severe mucopolysaccharidosis type VII: diagnosis, treatment with haematopoietic cell transplantation and prenatal diagnosis in a second pregnancy. *Ital J Pediatr* 2018 ; 44(Suppl 2): 128. doi: 10.1186/s13052-018-0566-x
  26. Holtz M, Montaño AM, Sly WS. Association between mucopolysaccharidosis Type VII and hydrops fetalis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55 (3): 416-7. doi: 10.1002/uog.20371
  27. Favre R, Dreux S, Dommergues M, Dumez Y, et al. Nonimmune fetal ascites: a series of 79 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (2): 407-12. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.016
  28. Iskaros J, Jauniaux E, Rodeck C. Outcome of nonimmune hydrops fetalis diagnosed during the first half of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 90 (3): 321-5. doi: 10.1016/s0029-7844(97)00290-1
  29. Abdel-Fattah SA, Bhat A, Illanes S, Bartha JL, et al. TORCH test for fetal medicine indications: only CMV is necessary in the United Kingdom. *Prenat Diagn* 2005; 25 (11): 1028-31. doi: 10.1002/pd.1242
  30. Landolsi H, Yacoubi MT, Bouslama L, Lahmar A, et al. Detection of the human Parvovirus B19 in nonimmune hydrops fetalis using immunohistochemistry and nested-PCR in formalin-fixed and paraffin-embedded placenta and fetal tissues. *Pathol Biol (Paris)* 2009; 57 (3): e1-7. doi: 10.1016/j.patbio.2007.11.001
  31. Smith C, Teng F, Branch E, Chu S, et al. Maternal and Perinatal Morbidity and Mortality Associated With Anemia in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 134 (6): 1234-44. doi: 10.1097/AOG.0000000000003557
  32. Kumar M, Jha V, Singh A. Nonimmune Hydrops Fetalis: Factors Which Predict Outcome. *J Obstet Gynaecol India* 2018; 68 (3): 197-203. doi: 10.1007/s13224-017-1011-6
  33. Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, García-Guerra A, Mundo-Rosas V, et al. Anemia in Mexican women: results of two national probabilistic surveys. *Salud Publica Mex* 2009; 51 Suppl 4: S515-22. doi: 10.1590/s0036-36342009001000006
  34. Braun T, Brauer M, Fuchs I, Czernik C, et al. Mirror syndrome: a systematic review of fetal associated conditions, maternal presentation and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27 (4): 191-203. doi: 10.1159/000305096
  35. Gort I, Granell MR, Fernández G, Carreto P, et al. Fast protocol for the diagnosis of lysosomal diseases in nonimmune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 2012; 32 (12): 1139-42. doi: 10.1002/pd.3972
  36. Has R. Non-immune hydrops fetalis in the first trimester: a review of 30 cases. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28 (3): 187-90.

## CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

### REFERENCIAS

1. Yang M, Guo ZW, Deng CJ, Liang X, Tan GJ, Jiang J, Zhong ZX. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;25(11):239-42. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04..0015>\*

\* El registro Doi deberá colocarse con el link completo (como se indica en el ejemplo).