



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

UMAE HOSPITAL PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

GENÉTICA MÉDICA.

Tesis de posgrado para obtener el título de especialista en Genética Médica:

***Prevalencia de anomalías congénitas de extremidades en pacientes  
atendidos en el departamento clínico de genética del hospital de Pediatría  
del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período de 2007-2014***

Presenta

Guadalupe Eugenia Paredez Rivera

Médico residente de la especialidad en Genética Médica

Tutores:

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel.

Dra. Mariela Bernabe García.

México, Distrito Federal. Julio 2015.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

**UMAE PEDIATRÍA. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

Investigadores principales.

Dra. Guadalupe Eugenia Paredez Rivera

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP  
06720. México D.F.

Teléfono: 56 27 69 00 Extensión: 22281. Correo electrónico:

lupi\_462@hotmail.com

Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel.

Especialista en Genética Médica. Departamento de genética médica. UMAE  
hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc., CP  
06720. México D.F.

Teléfono: 56 27 69 00 Extensión. 22281. Correo electrónico:

juan.huicochea@imss.gob.mx

Dra. Mariela Bernabe García.

Doctora en Ciencias de la Salud.Unidad de Investigación Médica en Nutrición.

UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores. Delegación Cuauhtémoc. CP  
06720. México. D.F.

Teléfono: 56 27 69 00 Ext. 22483 y 22484 Correo

electrónico: [mariela\\_bernabe@yahoo.com](mailto:mariela_bernabe@yahoo.com)

Comité evaluador.

---

Presidente. Dra. María Antonieta Araujo Solís. Jefe de Servicio de Genética  
Médica.

---

Secretario. Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa. Encargada de la División en Salud.

---

Vocal. Dr. Héctor Jaime González Cabello. Jefe de Servicio de Neonatología.

---

Vocal. Dr. Alan Cárdenas Conejo. Médico Adscrito al Servicio de Genética  
Médica.

## ÍNDICE.

	Pág.
Resumen	2
1. Antecedentes	5
1.1 Clasificación.	5
1.2 Entidades con anomalías en las extremidades	8
1.2.1 Síndrome de bandas amnióticas	8
1.2.2 Epilepsia y uso de anticonvulsivantes	9
1.2.3 Deformación de extremidades en asociación con secuencia de oligohidramnios	11
1.2.4 Sobrepeso y obesidad materna	12
1.3 Cuadros clínicos asociados	13
1.3.1 Trisomía 18	13
1.3.2 Síndrome de Trombocitopenia y Ausencia de radio	14
1.3.3 Anemia de Fanconi	14
1.3.4 Síndrome de Okihiro	15
1.3.5 Espectro óculo aurículo vertebral	15

1.3.6 Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-hendidura (EEC).	16
1.3.7 Secuencia de Poland	16
1.3.8 Ciliopatías	18
1.3.8.1 Síndrome de Bardet Biedl	18
1.3.8.2 Síndrome de Meckel	19
1.3.8.3 Síndrome de Jeune	19
1.3.8.4 Síndrome de Ellis-van Creveld	19
1.3.9 Síndrome Baller Gerold	20
1.3.10 Síndrome Townes-Brocks	20
1.3.11 Síndrome de Apert	21
1.3.12 Síndrome Ulnar Mamario	21
1.3.13 Síndrome Holt-Oram	22
1.3.14 Asociación VACTERL	22
1.4 Medicamentos y estudios paraclínicos asociados con anomalías de las extremidades	23

1.4.1 Biopsia de vellosidades coriónicas	23
1.4.2 Dietilestilbestrol	24
1.5 Epidemiología	25
2. Justificación	30
3. Planteamiento del problema	31
4. Objetivos	32
5. Hipótesis	32
6. Metodología	33
6.1 Diseño del estudio	33
6.2 Lugar de estudio	33
6.3 Universo de estudio	33
6.4 Criterios de selección	33
6.4.1 Criterios de inclusión	33
6.4.2 Criterios de exclusión	33
6.5 Tipo de muestreo	34
6.6 Tamaño de muestra	34
6.7 Variables	35



6.8 Descripción general del estudio	36
6.9 Análisis estadístico	37
6.10 Aspectos éticos	38
6.11 Recursos.	38
6.12 Financiamiento	39
6.13 Factibilidad	39
7. Resultados	40
8. Discusión	54
9. Conclusiones	60
10. Recomendaciones y futuras investigaciones	60
11. Referencias bibliográficas	61
12. Anexos	69
12.1 Anexo 1 Clasificación de las anomalías de extremidades	69
12.2 Anexo 2 Ficha de identificación	75
12.3 Anexo 3 Consentimiento informado	78
12.4 Anexo 4 Número del registro del protocolo	79

***Prevalencia de anomalías congénitas de extremidades en pacientes  
atendidos en el departamento clínico de genética del hospital de Pediatría  
del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período de 2007-2014***

**Prevalencia de anomalías congénitas de extremidades en pacientes atendidos en el departamento clínico de genética del hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período de 2007-2014.**

Guadalupe Eugenia Paredez Rivera<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>2</sup>, Mariela Bernabé García<sup>3</sup>.

1. Médico Residente Genética Médica. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI 2. Médico Genetista, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI. 3. Investigador. Doctora en ciencias de la salud. Unidad de Investigación Médica en Nutrición. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Introducción. Las deficiencias congénitas de una extremidad se definen como la ausencia o hipoplasia de un hueso largo, metacarpo, metatarso, y/o falanges de una o más extremidades, la cual es lo suficientemente significativo como para ser detectada en los primeros 5 días de vida. Este tipo de alteraciones quedan incluidas dentro de las que la Organización Mundial de la Salud llama defectos de nacimiento y las define como trastornos congénitos o malformaciones congénitas, pueden ser estructurales, pero también funcionales. Pueden clasificarse basados en su gravedad, en sus consecuencias médicas o sociales, en sus mecanismos patogénicos o en su presentación clínica, o si envuelven uno o múltiples alteraciones. Las anomalías congénitas de extremidades representan un motivo por el que las actividades diarias de una persona pueden verse afectadas, además de que pueden encontrarse alteraciones asociadas que conllevan otros problemas de salud que requieren de atención. En la literatura mundial existen estudios que hablan de su prevalencia, pero en nuestro país los estudios que se han realizado presentan limitantes metodológicas. El presente estudio tiene por objeto determinar la prevalencia de las anomalías congénitas de extremidades en los pacientes atendidos en el servicio de genética médica del período 2007-2014 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMN

Siglo XXI y contribuir de esa manera para el registro de este tipo de información en nuestro país.

Objetivo(s).**Objetivo general.** Conocer la prevalencia de las anomalías congénitas en extremidades en la población atendida en el servicio de genética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XX. **Objetivos específicos.** Conocer las características demográficas de la población estudiada. Conocer comorbilidades asociadas en los pacientes del estudio. Conocer si hubo antecedente de algún teratógeno durante la gestación. Conocer cuál es la malformación congénita de extremidades más común en la población estudiada.

Metodología. Se buscarán en las bases de datos del servicio de genética realizadas en el período 2007-2014 todos los pacientes que cuenten con el diagnóstico de anomalías congénitas de extremidades, así como con diagnósticos comúnmente asociados. Posteriormente se buscará el expediente físico o electrónico la siguiente información: edad, sexo, diagnóstico, edad al diagnóstico, historia clínica genética, comorbilidades asociadas y seguimiento por distintas especialidades incluida genética médica. En caso de que los expedientes no cuenten con los datos antes mencionados se excluirá a ese paciente del estudio. Los expedientes que si cumplan con los criterios de inclusión se registrarán en una base de datos específica, para la estratificación de las anomalías congénitas de las extremidades se usarán las clasificaciones actuales aceptadas internacionalmente.

**Diseño.** Descriptivo. **Tipo de estudio.** Transversal. **Grupos de estudio.** Pacientes del servicio de genética de ambos sexos, diagnosticados con alguna anomalía congénita de extremidades. La población derechohabiente que atiende corresponde a la zona sur del Distrito Federal, los estados de Querétaro, Morelos, Guerrero, Chiapas, Oaxaca, Puebla y Tlaxcala. **Tamaño de muestra.** 285 pacientes. **Tiempo de estudio.** Enero de 2007-diciembre de 2014.

Resultados: Fueron 2498 pacientes posibles en el período 2007-2014, se obtuvo un tamaño de muestra de 357, de los cuales 167 tuvieron una alguna anomalía congénita en las extremidades, por esta razón se calculó una incidencia de 6.68%. Las más anomalías más comunes fueron las localizadas en las extremidades superiores (61%). El grupo etario en donde se diagnosticaron más estas anomalías fueron los lactantes. Las entidades clínicas relacionadas con anomalías congénitas fueron los trastornos mendelianos. En un 86.2% de los casos se encontraron otras anomalías congénitas, siendo las de tipo cardiovascular las más comunes.

Conclusiones: Los datos obtenidos pueden ayudar a tener un panorama más amplio de la prevalencia de las anomalías congénitas de las extremidades en el país, y útiles para los clínicos, ya que se muestran los tipos más comunes de anomalías que se pueden encontrar dependiendo de su localización, así como los diagnósticos que más frecuentemente se podrían relacionar.

## **Antecedentes.**

Las deficiencias congénitas de una extremidad se definen como la ausencia o hipoplasia de un hueso largo, metacarpo, metatarso, y/o falanges de una o más extremidades, la cual es lo suficientemente significativo como para ser detectada en los primeros 5 días de vida. (1).

Este tipo de alteraciones quedan incluidas dentro de las que la Organización Mundial de la Salud llama defectos de nacimiento y las define como trastornos congénitos o malformaciones congénitas, pueden ser estructurales, pero también funcionales. (2)

### Clasificación:

Pueden clasificarse basados en su gravedad, en sus consecuencias médicas o sociales, en sus mecanismos patogénicos o en su presentación clínica, o si envuelven uno o múltiples sistemas (3,4).

A continuación se describe la clasificación anatómica, ya que es la más completa cuando se describe la extensión de las anomalías.

La clasificación anatómica toma en cuenta las subdivisiones de las extremidades superiores e inferiores y las deficiencias en las extremidades que pueden incluir desde la ausencia total del miembro pasando por deficiencias parciales del mismo. Estas últimas se subdividen en 3 subgrupos: intercalar, terminal transverso y longitudinal. (1)

Los defectos intercalares son definidos como la ausencia o hipoplasia de una sección media de un hueso largo, como el fémur o el radio, con estructuras distales normales, como las manos, los pies o los dedos.

Los defectos terminales transversos, tienen ausencia de todas las estructuras distales más allá de un punto específico perpendicular de la extremidades, como por ejemplo ausencia del tercio distal del antebrazo y la mano. En los brazos los puntos específicos son las articulaciones metacarpo falángicas a media mano, el antebrazo y el tercio proximal del brazo. En las extremidades inferiores los puntos son: articulaciones metatarso falángicas a medio pie, tobillo, tercio distal de la pierna, o proximal de la pierna. Los defectos terminales transversos cuyo nivel llega a las articulaciones metacarpo falángicas o las articulaciones metatarso falángicas, afectan cualquiera de los dedos 1,2, 3 y 4, o 2, 3, 4 y 5 o todos los dedos.

Los Defectos longitudinales se definen como la ausencia o hipoplasia de un hueso paralelo al eje longitudinal de la extremidad e incluye defectos preaxiales (radial, tibial), centrales, postaxiales (cúbito, peroné) y mixtos. Los defectos preaxiales ocurren en el lado medial de la extremidad. Deficiencias preaxiales de la extremidad superior incluyen la ausencia o hipoplasia del radio, del radio y el pulgar, del radio, pulgar y segundo dedo, pulgar, segundo y tercer dedos, pulgar y segundo dedos, o pulgar solamente, los defectos preaxiales de extremidades inferiores afectan estructuras análogas de las piernas, donde la tibia equivale al radio (1,5). Los Defectos longitudinales centrales afectan la porción de la extremidad más cercana al eje central: ausencia o hipoplasia del 2do al 4to dedos, tercer y cuarto dedos, segundo y tercer dedos o el segundo, tercero y cuarto dedos solamente (1). Los defectos postaxiales ocurren en la cara lateral de la extremidad e incluyen la ausencia o hipoplasia del cúbito y 5to dedo, del tercer al quinto dedos, el cuarto o quinto dedos y en las piernas ausencia del peroné con o sin

ausencia del quinto y cuarto dedos, la sirenomelia con la fusión de las piernas se considera también el defecto postaxial más bajo (1,5).

Además de las clasificaciones antes mencionadas, existe la clasificación de Frantz y O'Rahilly que ofrece una descripción anatómica del tipo de anomalías:

- Amelia es la ausencia completa de una extremidad
- Focomelia es la ausencia parcial o total de una extremidad, esto es la ausencia de elementos centrales entre la mano y el hombro o entre el pie y la pelvis
- Hemimelia es la ausencia de alguna porción de la extremidad
- Micromelia es el acortamiento total de una extremidad en todas las direcciones
- Eleuteromelia es la rotación a 180° de una extremidad sobre su eje
- Aqueira es la ausencia completa de una mano
- Apodia es la ausencia completa de un pie
- Adactilia es la ausencia de uno o más dedos de la mano o del pie
- Afalangia es la ausencia de una o más falanges, de una o más dígitos de la mano o del pie (6).

Las anomalías de reducción preaxiales de extremidades superiores se asocian más a malformaciones de otro tipo que las reducciones de extremidades inferiores. Las reducciones de radio o de pulgar se asocian con mayor frecuencia a malformaciones de otro tipo como anencefalia, espina bífida y otros defectos del tubo neural. Hay tres tipos de malformaciones que se han relacionado con anomalías de extremidades, las cuales



son la atresia esofágica, la agenesia de riñones o disgenesia renal y los defectos cardíacos.

La atresia esofágica se asocia más con defectos de extremidades superiores que con los defectos de extremidades inferiores (14% y 4% respectivamente). La atresia esofágica, la atresia anal y malformaciones graves de riñones son parte de la llamada asociación VACTER en la cual los defectos radiales y vertebrales también son parte de ella. Notablemente las reducciones radiales son la reducción de extremidades característica de la asociación VACTER. La polidactilia del pulgar o el pulgar trifalángico ocurren en el 20% aproximadamente. (7)

### **Entidades clínicas con anomalías en las extremidades**

#### *Síndrome de bandas amnióticas.*

En este síndrome se presentan varias anomalías fetales, las manifestaciones clínicas externas en las extremidades consisten en una triada: anillos de constricción, acrosindactilia y defectos de reducción de extremidades, este síndrome puede acompañarse de anomalías viscerales. Ocurren también anomalías de los huesos y compresión de nervios, pero la anomalía principal es la asociación con anomalías vasculares que pueden ser desde superficiales a profundas o de leves a graves dependiendo de la profundidad de la banda amniótica que comprima dicho vaso sanguíneo y que puede llegar hasta la amputación *in útero* de alguna extremidad. Este síndrome por lo general ocurre durante los primeros 26 días posteriores a la concepción

(entre las semanas 4 a 6 antes de la semana 8 de la gestación) lo que indica que es un defecto primario organizacional del desarrollo embrionario temprano.

Los pacientes con síndrome de bandas amnióticas muestran aporte vascular anormal de las extremidades, esto es, sólo presentan el 60% de la irrigación total. La profundidad de las bandas es un factor importante en la probabilidad de presentar una anomalía vascular porque las bandas profundas tienen una incidencia del 100% de anomalía vascular (tal es el caso de la amputación de las extremidades) comparado con el 11% que tienen las bandas superficiales. En respuesta secundaria a esta anomalía ocurren cambios en la arteria primitiva proximal a la banda, dando lugar a la formación de la circulación colateral para irrigar al tejido deficiente de circulación (8).

#### *Epilepsia y uso de anticonvulsivantes*

Entre el 0.3-0.7% de todos los embarazos son en mujeres con el diagnóstico de epilepsia, las cuales necesitan continuar con tratamiento antiepiléptico durante el embarazo ya que se sabe que las crisis convulsivas condicionan hipoxia embrionaria, este factor pudiera tener un efecto teratogénico sobre el embrión y el feto, la epilepsia materna *per se* contribuye en cierta medida a aumentar el riesgo de malformaciones congénitas (9,10). Hay autores que postulan que la frecuencia de malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas no tratadas no difiere de la frecuencia en madres control, con riesgo de presentación entre 1-2% hasta 3.5-4.2% (10,11). El antecedente del uso de anticonvulsivos durante la gestación ha sido el que ha causado mayor preocupación ya que el riesgo puede incrementarse hasta 9% (11). Otros autores

han reportado una frecuencia del 6 al 16.8 % de malformaciones congénitas en los hijos de madres epilépticas tratadas con politerapia (10).

Existen estudios realizados en Reino Unido en 2006, Australia en 2010 y otro realizado con datos del EURAP (estudio observacional prospectivo de embarazos con drogas antiepilépticas) en el 2011 con sede en Suecia, con las siguientes malformaciones congénitas reportadas con mayor frecuencia: defectos del tubo neural, microcefalia, cráneosinostosis, paladar hendido, con o sin labio hendido, cardiopatías congénitas, polidactilia, hernia diafragmática, hipospadias y anomalías en reducción de extremidades(9-12).

Se ha sugerido que la deficiencia de folatos por ingesta deficiente o por alteraciones en su absorción o metabolismo puede favorecer el efecto teratogénico de los anticonvulsivantes. También se habla que la desintoxicación celular por variantes moleculares de la enzima epóxido hidrolasa incrementaría el riesgo de toxicidad fetal, secundario a la formación de radicales libres producidos por el metabolismo de los anticonvulsivantes, que pudiera estar en relación con el efecto dosis respuesta de una mayor prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas mayores inducidas por carbamazepina, lamotrigina y ácido valproico, siendo este último el que más se ha asociado con las malformaciones (10).

Se ha concluido que es más probable que la exposición durante el primer trimestre al ácido valproico tiene mayor riesgo de malformaciones congénitas comparándola con la carbamazepina y posiblemente con la fenitoína y la lamotrigina, además de que mientras se administre mayor dosis (ácido valproico entre 750-100mg/día,

carbamazepina >1000mg/día, lamotrigina >300mg/día, fenobarbital >150mg/día) el riesgo de las malformaciones aumenta, relación dosis dependiente (9).

En un estudio realizado en México, D.F en el departamento de genética, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el año 2012, reportaron que el 48.3% de los hijos de madres epilépticas tratadas y el 28.3% de los hijos de las madres epilépticas no tratadas presentaban malformaciones congénitas, de las cuales las más frecuentes en este estudio fueron espina bífida, anomalías en reducción de extremidades, labio y/o paladar hendido, microcefalia, anotia y/o microtia, hipospadias, polidactilia, anoftalmia/microftalmia y onfalocele; no hubo diferencias entre el uso de mono o politerapia. La difenilhidantoína, carbamazepina y ácido valproico fueron los anticonvulsivantes más utilizados (10).

#### *Deformación de extremidades en asociación con secuencia de oligohidramnios.*

El líquido amniótico es necesario para el desarrollo fetal, al existir un volumen insuficiente se desarrolla el oligohidramnios, el cual produce una secuencia de efectos sobre el feto incluyendo deformación facial y de extremidades. La secuencia de oligohidramnios fue descrita inicialmente en neonatos con anomalías renales, en ocasiones las anomalías son difíciles de diferenciar de aquellas producidas por causas fetales intrínsecas. Los daños producidos por el oligohidramnios en el feto dependen mucho de la edad gestacional y de la duración. En ese sentido se ha reportado que se producen contracturas fetales cuando el oligohidramnios se presenta tempranamente y su duración es prolongada, durante el segundo trimestre la frecuencia de contracturas se llega a presentar hasta en un 77%, comparado con el 52% en el tercer trimestre.

Considerando todas las edades gestacionales juntas el 57% de los fetos tienen contracturas después de 2 semanas de oligohidramnios, comparado con el 81% de fetos con oligohidramnios de larga duración.

El tipo de contractura varía con la edad gestacional en la que se presenta el oligohidramnios: el pie cavo fue es el más frecuente en todas las edades, pero las contracturas de la mano tal como la camptodactilia son comunes solamente en el segundo trimestre, la mano ancha y plana descrita en la secuencia Potter se presenta en fetos con oligohidramnios en el tercer trimestre.

Las deformidades por compresión se presentan en el 21% de niños pretérmino con ruptura prematura de membranas de menos de 4 días de evolución; los niños con deformaciones por compresión tienen una duración promedio de la ruptura prematura de membranas de 28 días comparado con 7 días que tienen los niños que no presentaron deformaciones(13).

#### *Sobrepeso y obesidad materna.*

Se ha encontrado una relación entre el sobrepeso y la obesidad materna con la presencia de anomalías congénitas de extremidades. En un metaanálisis realizado en 2007, se encontró que las madre con sobre peso (definido como un índice de masa corporal mayor a 25 pero menor a 29) presentaba un riesgo relativo de 1.22, mientras que el grupo de madres con obesidad (definido como un índice de masa corporal mayor a 30) presentaba un riesgo de 1.36 de tener un hijo con anomalías de extremidades en comparación con el grupo de madres que tenían un peso adecuado

(masa corporal menor de 25 hasta 18) cuyo riesgo relativo es de 1.08. Las reducciones de extremidades fueron las más frecuentemente reportadas (14).

### **Cuadros clínicos asociados.**

#### *Trisomía 18.*

Es la segunda cromosomopatía más común dentro de los trastornos autosómicos, está caracterizado por un patrón característico de anomalías mayores y menores, presenta riesgo incrementado de mortalidad y discapacidad psicomotora y cognitiva. Tiene una prevalencia de 1/3600-1/10000, presenta asociación con la edad materna avanzada. Es más frecuente en mujeres que en hombres, debido a que se produce una mayor pérdida en la etapa gestacional de productos masculinos. El 94% de los casos se originan por trisomía regular, por falta de disyunción meiótica, seguido por un 5% ocasionado por mosaicismo y finalmente 2-5% por translocaciones. (15). Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran: Hipotonía neonatal, hipertoniá, llanto débil, poca respuesta al sonido, retraso cognitivo y motor, retraso en el crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer (1700-1800g), dificultad para la alimentación, diámetro bifrontal estrecho, occipucio prominente, microcefalia, frente alta y ancha, fisuras palpebrales estrechas, nariz, boca y paladar pequeños, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, canal auditivo estrecho, labio hendido y paladar hendido, puño cerrado con sobre posición del segundo dedo sobre el tercero y el quinto sobre el cuarto, pie cavo y calcáneo prominente, pie en mecedora, contracturas articulares, sindactilia del tercer y cuarto dedos, polidactilia, ectrodactilia, aplasia del pulgar y del radio, entre otras (15,16).

### *Síndrome de Trombocitopenia y Ausencia de radio.*

Es un síndrome de malformaciones congénitas de transmisión complicada. La delección 1q21.1 es necesaria pero no suficiente para la expresión de éste síndrome, que produce muy variados fenotipos con expresividad variable. Se caracteriza por la presencia de trombocitopenia megacariocítica e hipoplasia o aplasia radial bilateral con preservación del pulgar, puede asociarse también con anomalías de extremidades inferiores o con malformaciones cardíacas o renales, se observa en ambos sexos y ha sido considerada una enfermedad autosómica recesiva, sin embargo en algunos casos familiares ha sido autosómica dominante con penetrancia incompleta(17).

### *Anemia de Fanconi.*

Se considera un síndrome de inestabilidad cromosómica, al encontrarse una frecuencia aumentada de aberraciones cromosómicas e hipersensibilidad a agentes que dañan el DNA. Se han descrito casos tanto con un modelo de herencia autosómico recesivo como ligado al cromosoma X de acuerdo a la heterogeneidad genética que presenta la entidad. También se considera como un síndrome de predisposición al cáncer. Estos pacientes desarrollan neoplasias a edades tempranas, generalmente en la adolescencia. Entre ellos la leucemia mieloide y diversos tumores sólidos. Además de la pancitopenia, alrededor de 7 por ciento de los pacientes desarrolla síndrome mielodisplásico. Dentro de las alteraciones que se encuentran a nivel radial están: hipoplasia tenar, ausencia o hipoplasia del radio, del pulgar o de ambos, pulgar flotante, bífido, digitalizado o desplazado; pueden presentar también en extremidades superiores: anomalía humeral, hipoplasia o aplasia cubital, braquidactilia; en extremidades inferiores se ha documentado displasia o luxación de cadera, asimetría

de extremidades y pie equino varo. (18)

#### *Síndrome de Okihiro.*

Es un desorden congénito relacionado con el movimiento del ojo, caracterizado principalmente con la ausencia de abducción y restricción en la aducción y acompañado de retracción del globo ocular (síndrome de Duane), se presenta con anomalías rayo radiales con un rasgo autosómico dominante. En los individuos afectados, la displasia radial abarca desde hipoplasia de la eminencia tenar hasta la ausencia del radio. Puede presentarse con pérdida auditiva sensorineural y anomalías cardíaca, renales, vertebrales y en ocasiones en las extremidades inferiores. En algunos casos se han descrito mutaciones en el gen *SALL4*. (19)

#### *Espectro óculoaurículo vertebral.*

Es un grupo complejo y heterogéneo de desórdenes que incluyen aquellas condiciones conocidas anteriormente como: microsomía hemifacial, síndrome de Goldenhar, displasia óculo-aurículo-vertebral. En este espectro se ve afectado el desarrollo embriológico de pabellones auriculares, mandíbula y cavidad oral. Puede ser ocasionado por un proceso disruptivo dentro de las primeras 10 semanas de gestación, debido al uso de medicamentos o trastornos del metabolismo de la madre. Se han encontrado que algunas alteraciones cromosómicas pueden dar origen a este cuadro clínico, asimismo se han encontrado mutaciones en algunos genes relacionados a los mecanismos morfogénicos durante el desarrollo embrionario (20). Dentro de las manifestaciones más comunes se pueden enlistar las siguientes: asimetría facial, alteraciones auriculares, oftalmológicas, vertebrales; las manifestaciones a nivel radial se presentan en un 10% de todos los pacientes (21). Las anomalías más comunes son



hipoplasia del pulgar, hipoplasia o aplasia del radio, agenesia del pulgar, polidactiliapreaxial y pulgar trifalángico (22).

*Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-labio y/o paladar hendidos (EEC).*

Es una condición clínica que se caracteriza por la tríada que le da nombre, asociada con alteraciones de la vía lagrimal. Es una entidad con un modelo de herencia autosómico dominante con heterogeneidad de locus, penetrancia incompleta y expresividad variable. Actualmente se desconoce tanto su prevalencia como incidencia, se sabe que se presentan en ambos sexos de forma similar.

La ectrodactilia es la manifestación clínica más frecuente seguida de obstrucción del conducto lagrimal y labio y/o paladar hendidos, a lo cual se suma cualquier grado de displasia cutánea, ungueal, dental y/o del cabello. Otras características son cabello escaso, hipotriquia o atriquia, fisuras faciales, labiales o palatinas, glándula mamaria aplásica, hipopigmentación irregular en la piel, microftalmia, oligodactilia, piel atrófica, coloboma de retina, sindactilia en los pies, talla baja, anodoncia u oligodoncia, blefarofimosis, alteraciones en el esmalte, disminución del número de orificios de las glándulas de Meibomio. En casos más raros se ha asociado con retraso mental, sordera, microcefalia, malformaciones renales e hipohidrosis (23).

*Secuencia de Poland.*

Es una alteración músculo esquelética congénita caracterizada por la ausencia total o parcial del músculo pectoral mayor asociada a anomalías de la extremidad superior ipsilateral. Su incidencia varía de 1 en 7000 a 1 en 100,000 recién nacidos vivos; es de dos a tres veces más frecuente en el sexo masculino; en un 60- 75%

de los casos la alteración se encuentra en el hemicuerpo derecho.

No existe patrón de herencia determinado, ni factores definidos (infecciones virales, aunque el tabaquismo durante la gestación se ha asociado con un riesgo dos veces mayor), se ha calculado que la recurrencia es menor al 1%. La patogenia no es bien conocida, aunque se atribuye a una interrupción del flujo sanguíneo de la arteria subclavia durante la sexta semana de gestación, se postula que entre la sexta y séptima semana de gestación ocurre un defecto del mesodermo que resulta en hipoplasia o estenosis de la arteria subclavia en su porción proximal o sus ramas.

La característica clínica común en todos los pacientes es la ausencia de la porción esterno costal del músculo pectoral mayor, asociado la mayoría de las veces a la ausencia del pectoral menor también, en algunos casos los músculos dorsal ancho, serrato anterior y oblicuo externo también pueden estar comprometidos. Otras alteraciones asociadas son la hipoplasia o ausencia de la glándula mamaria, aréola y pezón, politelia, hipoplasia o aplasia de las costillas o cartílagos, rotación del esternón hacia el lado afectado por fusión de extremos de las costillas aplásicas, alopecia de la región mamaria o axilar, hipoplasia de piel o tejido subcutáneo, entre el 13.5 a 56% presentan hipoplasia o aplasia de las falanges media y distal, sindactilia, aquiria, braquisindactilia, hipoplasia o ausencia de radio, del cúbito, húmero y/o escápula, dextrocardia, secuencia de Moëbius, mielomeningocele, microcefalia, doble sistema pielocaliceal, así como también reflujo vesicoureteral (24).

## *Ciliopatías*

Los cilios son organelos celulares compuestos por microtúbulos, los cuales participan en un gran número de procesos biológicos que van desde la quimio y mecanosensación hasta la transducción de cascadas de señales paracrinae que son críticas para el desarrollo y mantenimiento de diferentes tejidos y órganos, transportan proteínas a través de un mecanismo llamado transporte intraflagelar, con movimientos anterógrados dentro del cilio y con movimientos retrógrados fuera del cilio. La perturbación en la función de los cilios primarios es causa del gran espectro de enfermedades humanas llamadas ciliopatías, el mecanismo de producción se conoce como Discinesia Primaria Ciliar (PCD), todos los órganos pueden ser afectados, por lo que se observan alteraciones que van desde riñones poliquísticos, nefronoptosis, degeneración de retina, situs inversus, defectos cardíacos, polidactilia, anomalías esqueléticas, y defectos en el sistema nervioso central y periférico (25,26). Con motivo del presente estudio los fenotipos a considerar son las siguientes:

Síndrome Bardet-Biedl(BBS), es llamado también ciliopatía modelo, es altamente pleiotrópico, entre sus características se encuentran obesidad, hipogonadismo, degeneración retiniana, polidactilia, retraso mental, y malformaciones renales incluyendo quistes. La enfermedad renal es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con esta enfermedad. Otros órganos que pueden ser afectados son oídos con disminución de audición, nariz con anosmia, defectos en la termosensibilidad y sensaciones nociceptivas de la piel, puede haber también enfermedad de Hirschsprung, cambios hepáticos, defectos metabólicos y diabetes mellitus. Se han identificado 16 genes involucrados *BBS1 a BBS12, MKS1, NPHP6/CEP290*. Las

proteínas BBS se localizan primariamente en los centrosomas y en los cuerpos basales así como en la región pericentriolar y en la membrana ciliar, forman un complejo multiproteico conocido como 'BBSoma' que ha sido implicado en la ciliogénesis. La perturbación de las proteínas BBS puede afectar los procesos extraciliares y esto puede ser relevante para la patogénesis de ésta enfermedad y de otras ciliopatías.

Síndrome de Meckel (MKS) es un desorden multisistémico autosómico recesivo, desarrollado tempranamente y de naturaleza degenerativa, es considerado ser el síndrome más frecuente causante de defectos del tubo neural. En la enfermedad clásica las manifestaciones comprenden: meningoencefalocele occipital, displasia renal cística, malformación ductal hepatobiliar y polidactilia postaxial. Puede haber también acortamiento de huesos tubulares largos, defectos cardíacos, microftalmia y labio y/o paladar hendido. La mayoría de los pacientes mueren *in útero*. Han sido identificados 9 genes *MKS* y se ha encontrado también que mutaciones en *NPHP3* causan el fenotipo.

Síndrome de Jeune. Conocido también como distrofia torácica asfixiante (ATD), es parte del grupo heterogéneo de síndromes de costilla corta-polidactilia, con alta letalidad perinatal, se caracteriza por la presencia de costillas cortas con un tórax estrecho con forma de campana, el cual restringe el crecimiento y expansión de los pulmones y conduce a la insuficiencia respiratoria. Pueden presentar polidactilia, los huesos largos cortos, techo acetabular en tridente y diversas anomalías multisistémicas. Se han identificado mutaciones en estado homocigoto en 4 genes.

Síndrome de Ellis-van Creveld (EVC) o displasia condroectodérmica, está caracterizada por talla baja desproporcionada, con acortamiento acromesomérico de extremidades,

costillas cortas, polidactilia postaxial y displasia de estructuras derivadas del ectodermo tales como uñas, dientes y frenillo oral, dos tercios de los pacientes tienen defectos cardíacos congénitos específicamente del septum de aurículas y septum aurículo ventricular. Se han encontrado mutaciones autosómicas recesivas con pérdida de función en *EVC* y *EVC2*. El fenotipo de estos individuos puede incluir dolicocefalia, rizomelia, nefropatía túbulo intersticial. Recientemente se han descrito mutaciones para en 3 genes que también codifican componentes de transporte intraflagelar (26).

#### *Síndrome Baller Gerold.*

Se presenta con cráneosinostosis coronal más hipoplasia del rayo radial, además de presentar retraso en el crecimiento, poiquiloderma, anomalías cardíacas, urogenitales, anales y de sistema nervioso central; es un cuadro clínico autosómico recesivo. Es ocasionado por mutaciones en *REQL4* (helicasa dependiente de ATP involucrada en la replicación y reparación de DNA) en donde se han reportado mutaciones de cambio de sentido y síntesis de proteína trunca (27,28).

#### *Síndrome Townes Brocks.*

Es un cuadro clínico caracterizado por la presencia de ano imperforado, fístulas recto vaginales o rectouretrales, pulgar trifalángico, pulgar duplicado, polidactilia preaxial, sindactilia en manos y pies, anomalías renales como hipoplasia renal, riñones poliquisticos; pabellones auriculares dismórficos, apéndices preauriculares e hipoacusia neurosensorial. Se presenta como una entidad de herencia autosómica dominante, con penetrancia completa y expresividad variable. Se debe a mutaciones en el gen *SALL1* localizado en 16q12.1, más del 50% de los casos se debe a mutaciones de novo,

dentro de las cuales se han reportado proteínas truncas y corrimiento del marco de lectura (29,30).

#### *Síndrome de Apert.*

Es uno de los 5 síndromes clásicos con cráneosinostosis, ocasionados por mutaciones del gen *FGFR2* localizado en 10q26.13, el cual es un receptor tirosin cinasa involucrado en la vía de señalización intercelular, interacciona con los factores de crecimiento de fibroblastos. Más del 98%de los casos se producen por mutaciones puntuales (Ser252Trp o Pro253Arg) que ocasionan un disociación disminuida del complejo receptor/ligando. Es un padecimiento autosómico dominante con penetrancia completa, la mayoría de los casos se deben a mutaciones de novo. Dentro de sus manifestaciones clínicas se encuentran sinostosis bicoronal, frente ancha y alta, hipertelorismo, hipoplasia medio facial, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, puente nasal deprimido, nariz ancha, paladar hendido, sindactilia incluso a nivel óseo, que involucra 2do, 3er y 4to dedos en manos y pies. Se han reportado anomalías cardíacas, genitourinarias, en sistema nervioso central y retraso mental (31,32).

#### *Síndrome Ulnar mamario.*

Es un desorden autosómico dominante, causado por haploinsuficiencia del gen *TBX3*, en el que puede haber la inserción de sólo un par de bases (c.992dup) en el exón 5, o una deleción de un solo par de bases (c.723 del) en exón 3. Ambas mutaciones resultan en un cambio de marco y un codón de alto prematuro. Hay una marcada variación intrafamiliar de la expresión del síndrome, sin embargo hay características que se observan de manera frecuente como: ausencia o hipoplasia del cúbito con asociación o

no de oligodactilia, hipoplasia de glándulas mamarias en mujeres y pubertad retrasada en hombres, estatura baja con o sin asociación a deficiencia de hormona de crecimiento, anomalías aisladas del 5to dedo y polidactilia postaxial. Presentan punta de la nariz ancha, mejillas llenas, narinas pequeñas, mandíbula ancha, mentón o barbilla prominente, frenillo lingual, anomalías dentales, labio superior y bermellón delgados (33).

#### *Síndrome de Holt-Oram.*

Es un defecto específico del desarrollo que envuelve malformaciones de los miembros y defectos cardíacos. Se produce por mutaciones en el gen *TBX5* localizado en el cromosoma 12q24.1 Este gen es un miembro de la familia de factor de transcripción T-box que tienen un papel esencial en la especificación del mesodermo así como en la morfogénesis del corazón y los miembros, entre ellas se incluyen, mutaciones puntuales, deleciones, rearrreglos e inserciones. Es un desorden autosómico dominante que ocurre aproximadamente en 1:100,000 nacidos vivos. Se caracteriza por defectos de los miembros superiores, principalmente del rayo radial en conjunto con defectos septales cardíacos de aurículas o ventrículos, tetralogía de Fallot y/o hipoplasia de la arteria pulmonar. Los defectos esqueléticos incluyen defectos de los huesos del carpo, pulgar trifalángico, ausencia o hipoplalsia de los pulgares y defectos rayo radiales graves del húmero que se asemejan a la focomelia. Los defectos de los miembros pueden ser bilaterales y más prominentes en el lado izquierdo que en el derecho. Los miembros inferiores no se afectan en este síndrome (34).

## *Asociación VACTERL*

El Acrónimo VATER proviene al encontrar defectos vertebrales, atresia anal, fístula traqueo esofágica con atresia esofágica y displasia radial y renal. El término se ha expandido para incluir defectos septales ventriculares, arteria umbilical única y otras anomalías de los miembros de manera tal que se forma la palabra VACTERL donde la letra C representa los defectos cardíacos y la L representa las anomalías de miembros. En VACTERL los miembros superiores son más frecuentemente afectados en su desarrollo del eje preaxial. (35)

## **Medicamentos y estudios paraclínicos asociados con anomalías de las extremidades.**

### *Biopsia de vellosidades coriónicas*

La biopsia de vellosidades coriónicas fue usada como un método de diagnóstico prenatal en 1982, como una alternativa de la amniocentesis, es usada en el primer trimestre del embarazo con fines diagnósticos. Se reportaron después de su uso graves defectos de extremidades ocurridos en niños expuestos a la biopsia de vellosidades coriónicas durante el embarazo.

En un estudio de cohortes realizado de 1992-1994 en el hospital universitario de Zurich y la división de genética del colegio médico Jefferson de Filadelfia USA, en pacientes que presentaron reducción de extremidades y que tuvieron exposición a biopsias de vellosidades coriónicas reporta que fueron más frecuentes las malformaciones de extremidades superiores representando el 64.6%, las de extremidades inferiores representaron el 12.5% y en un 22% quedaron las bilaterales. El 8% fueron del lado



derecho, 45.83% fueron del lado izquierdo y el 17 % fueron bilaterales. La incidencia de defectos de extremidades fue de 5.32 por 10 000 nacidos vivos, la cual es más alta que 1 en 1642 que es la incidencia de la población general, a pesar de que no se pudo establecer valor estadístico significativo en el estudio para establecer relación entre el método diagnóstico y las malformaciones congénitas de las extremidades. Las anomalías observadas en este grupo de estudio fueron: sindactilia, amelia, defectos transversos, defectos longitudinales. Cuando estos datos fueron comparados con los de la población general no hubo diferencias estadísticamente significativas, entre defectos de extremidades longitudinales o transversos (36).

### *Dietilestilbestrol*

Fue sintetizado en 1938, es un estrógeno no esteroide que es usado en el tratamiento de insuficiencia ovárica y como anticonceptivo postcoital, también ha sido empleado para inhibir la lactancia y como un tratamiento paliativo del cáncer de mama, fue prescrito a mujeres embarazadas entre 1938 y 1975 en los Estados Unidos y Europa, para tratamiento del aborto habitual. En 1977 el departamento de salud detectó la presencia de efectos teratogénicos del dietilestilbestrol, por lo que fue contra indicado en mujeres embarazadas. La prevalencia de defectos de reducción de las extremidades en un estudio en Boston fue de 0.69 por 1000, en estudio de Francia fue de 1.04 por 1000 y la prevalencia de defectos terminales transversos fue de 0.19 y de 0.43 respectivamente en esos estudios. Las anomalías de extremidades que fueron observadas fueron: ausencia bilateral de tarso y dedos, clinodactilia bilateral del quinto dedo, acortamiento del segundo, tercer y cuarto dedos secundario a hipoplasia de las falanges media y terminal de dichos dedos; ausencia parcial de huesos del metacarpo,

ausencia de la mano izquierda y del tercio distal del antebrazo izquierdo, todos clasificados como defectos terminales transversos de extremidades superiores e inferiores. Dentro de las alteraciones encontradas en estos pacientes fueron reducción de extremidades, neoplasmas uterinos y ováricos, sordera congénita (37).

### **Epidemiología.**

En un estudio realizado en Francia en el año 2010 se reportó que hasta un 57.9% de las malformaciones en extremidades están asociadas a otras malformaciones congénitas. No se realizó una división entre malformaciones de extremidades superiores e inferiores.

Se ha reportado que hasta el 6.3% de los pacientes con alguna malformación de extremidades ésta puede estar asociada a alguna anomalía cromosómica. La más frecuente es la trisomía 18, seguida por la trisomía 21 y por la trisomía 13. Lo menos frecuente son las deleciones o duplicaciones parciales de cualquier otro cromosoma.

Las alteraciones asociadas más frecuentes se reportaron en: sistema urogenital, cardiovascular, nervioso central, digestivo, así como labio y/o paladar hendido (38).

En términos generales la proporción de malformaciones de las extremidades superiores es de 2 a 4 veces mayor que la de las extremidades inferiores.

La amelia tiene una prevalencia baja, la cual se ha calculado en 0.2/10,000 nacimientos, en cualquiera de las extremidades, sin embargo se considera que su prevalencia es de 30 a 40 veces más en los productos abortados.

Existen estudios realizados en diferentes países que han determinado la prevalencia de las malformaciones congénitas en extremidades superiores e inferiores, dentro de los más importantes se encuentran los siguientes (por cada 10 000 nacimientos):

- Suecia (1964-1965): 4.5
- Estados Unidos (1968-1993): 3.8-5.3
- Canadá (1970): 8.1-8.6
- América Latina (1967-1992): 4.9

Los datos provenientes de un estudio realizado en Estados Unidos entre 1983-1988 muestran que la prevalencia de estas malformaciones varían considerablemente entre una región del país y otra, además que en una misma región pueden variar entre grupos étnicos como por ejemplo: California 4.7/10 000 en población caucásica y 5.0/10 000 en población afroamericana (39).

Actualmente se considera que la prevalencia a nivel mundial es de 0.7/1000 y los defectos de tipo longitudinal son los más frecuentes (50%) seguidas por los defectos preaxiales y postaxiales, siendo estos últimos los menos frecuentes.

Se ha reportado que hasta un 48% de los pacientes con estas alteraciones pueden presentar afección en los dedos, el más frecuente es el dedo pulgar. Es importante recalcar que en todos los estudios mencionados no se reportaron los aspectos demográficos de las poblaciones estudiadas (1).

Se ha observado que el riesgo de presentar anomalías de las extremidades aumenta considerablemente en hijos de madres adolescentes sobre todo para anomalías de extremidades superiores como la polidactilia preaxial y en hijos de madres con edades

mayores de 35 años el riesgo aumenta aunque en menor grado que en las madres adolescentes, como fue encontrado en el estudio de la epidemiología de las malformaciones preaxiales de extremidades de 1997.

La mayoría de anomalías preaxiales son bilaterales en proporción del 35%, la excepción solo es la polidactilia del pulgar la cual es bilateral en menos del 10%.

Todas las anomalías preaxiales muestran un aumento semejante en la proporción en hombres, aunque en un estudio la proporción de mujeres fue mayor en los afectados por anomalías preaxiales de radio, defectos de extremidades inferiores o defectos de tibia, pero la proporción fue mayor en hombres en defectos preaxiales de extremidades superiores. Se observó también que los defectos de extremidades superiores son menos frecuentes en hijos productos de la primera gestación.

Las reducciones preaxiales de extremidades superiores, forman parte de una grupo reducido de malformaciones congénitas donde la edad materna joven es un factor de riesgo. En las mujeres con edades mayores de 35 años pueden esperarse la presencia de trisomías no identificadas entre pacientes con anomalías preaxiales. También malformaciones de otro tipo diferente a las de extremidades son más comunes en anomalías preaxiales de extremidades superiores e inferiores, pero estas son más comunes en las reducciones que en la polidactilia.

El hecho de tener una malformación en alguna extremidad condiciona a los hijos de los pacientes a mayor riesgo para otro tipo de malformaciones tales como: atresia anal, agenesia renal o hernia diafragmática.

Respecto a la simetría, en el año 2000 se realizó un estudio de monitorización de defectos al nacimiento en el que se encontró que la comparación de izquierdo contra derecho para todas las anomalías de extremidades no fue significativa. Los defectos unilaterales son significativamente más frecuentes cuando se asocian con gastrosquisis y defectos esqueléticos axiales, contrariamente los defectos bilaterales son significativamente más frecuentes cuando se asocian con labio y/o paladar hendido y micrognatia.

En los pacientes con labio y/o paladar hendido los defectos bilaterales preaxiales fueron significativamente más altos comparados con los defectos unilaterales. En los niños con gastrosquisis los casos con amelia unilateral fueron significativamente más frecuentes comparados con la amelia bilateral. En los pacientes con defectos cardiacos, la mayoría tuvieron defectos de extremidades, en aquellos que la deficiencia fue unilateral el lado derecho no fue más afectado significativamente que el lado izquierdo. En la mayoría de los casos estudiados (149 casos sindrómicos), la mayoría de los casos involucró defectos de extremidades superiores (82.2%), en un 66.7% de los casos se involucraron de forma bilateral. En los casos de defectos de extremidades no sindrómicos, los defectos en el lado izquierdo fueron más frecuentes que en el derecho en presencia de defectos genitales. La gastrosquisis y los defectos esqueléticos axiales fueron más frecuentes en los defectos unilaterales que en los bilaterales, lo opuesto ocurrió con la asociación de labio y/o paladar hendido. Los defectos preaxiales bilaterales fueron más frecuentes que los defectos preaxiales unilaterales en niños con labio y/o paladar hendido. Se ha sugerido que el establecimiento del eje izquierdo-derecho en el embrión puede influenciar el desarrollo de la bilateralidad simétrica de estructuras externas (8).

En México existe el antecedente de dos estudios que han calculado la prevalencia de malformaciones congénitas; el primero fue realizado en el año 2003 en el Hospital General de México, el cual determinó la frecuencia de las malformaciones congénitas en pacientes del servicio de neonatología; en este estudio las malformaciones de extremidades no figuraron dentro de las principales (40); el segundo estudio se realizó en la ciudad de Guadalajara, Jalisco de 1988-2004, en donde se reportó que la prevalencia de anomalías congénitas en extremidades es de 15.75/10,000 nacidos vivos, siendo más frecuente en pacientes de sexo masculino (41). Existen ciertas limitantes en dichos estudios, como por ejemplo: en el primero se circunscribió a la población a una unidad de cuidados intensivos neonatales y el segundo a una población específica de un estado de la república; en ninguno de los dos se consideró la posibilidad de un diagnóstico sindromático o la identificación de un posible factor causal.

En México existe el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) que forma parte del Sistema de Registro llamado International Clearinghouse for Birth Defects, filial de la OMS que agrupa a diversos programas de investigación y vigilancia de defectos al nacimiento, el cual reportó en 2009 una prevalencia de 5.91/10,000 nacidos vivos de anomalías congénitas en extremidades en 21 hospitales en 11 estados de la república mexicana (42).

## **Justificación**

Las anomalías congénitas de extremidades representan un motivo por el que las actividades diarias de una persona pueden verse afectadas, además de que pueden encontrarse alteraciones asociadas que conllevan otros problemas de salud que requieren de atención. Para conocer el impacto de estas anomalías sería necesario contar con datos estadísticos que hablen de la prevalencia de este tipo de defectos morfológicos en nuestra población. Según lo informado en la literatura no hay un reporte de la prevalencia nacional de las anomalías congénitas de las extremidades; el único antecedente más representativo es el RYVEMCE cuyo universo de estudio representa solamente el 3.5% del total de nacimientos en todo el país; por tal motivo es importante realizar un estudio que contribuya con más información para poder determinar de una manera más precisa la prevalencia de este cuadro clínico en nuestra población, una ventaja nuestra es el hecho de recibir pacientes del sur del Distrito Federal y al menos 8 estados de la región centro-sur del país, con el objetivo de planear acciones en el seguimiento y tratamiento en estos pacientes, además de otorgar a las familias información sobre el riesgo de recurrencia y transmisión como parte del asesoramiento genético.

## **Planteamiento del problema.**

Dado que las anomalías congénitas de las extremidades se presentan en una amplia gama de padecimientos clínicamente distinguibles uno de otros, pero con algunas características que se sobreponen y en México no se conoce la prevalencia de estas anomalías es importante determinar su prevalencia en la población del servicio de genética de este hospital, así como conocer las características más representativas en esta población, por tal motivo nuestra pregunta de investigación es la siguiente:

¿Cuál es la prevalencia de anomalías congénitas en extremidades en la población atendida en el Departamento de Genética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el período de 2007-2014?



## **Objetivos:**

**Objetivo general.** Conocer la prevalencia de las anomalías congénitas en extremidades en la población atendida en el Departamento de Genética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **Objetivos específicos.**

- Establecer las características demográficas de la población estudiada.
- Identificar las comorbilidades más frecuentes en los pacientes del estudio.
- Conocer si hubo antecedente de algún teratógeno durante la gestación.
- Conocer cuál es la anomalía congénita de extremidades más común en la población estudiada.

## **Hipótesis.**

La prevalencia de las anomalías congénitas de extremidades será mayor al 5.91%  
(42).

## **METODOLOGÍA.**

**Diseño del estudio:** Transversal descriptivo

**Lugar:** El estudio se realizará en el Hospital de Pediatría del complejo hospitalario Centro Médico Nacional Siglo XXI, el cual corresponde al tercer nivel de atención médica. Se revisarán los expedientes de los pacientes atendidos del primero de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2014.

**Universo de estudio** Pacientes de uno y otro sexo atendidos en el Departamento de genética, diagnosticados con alguna anomalía congénita de extremidades. La población derechohabiente que se atiende corresponde a la zona sur del Distrito Federal, los estados de Querétaro, Morelos, Guerrero, Chiapas, Oaxaca, Puebla, Tlaxcala y Veracruz

### **Criterios de selección.**

- Inclusión

Pacientes de uno y otro sexo.

Pacientes que entre sus diagnósticos principales o secundarios se encuentre una malformación congénita de extremidades.

Edades entre 1 día de vida y los 16 años de edad.

Con o sin comorbilidades.

- Exclusión.

Pacientes que sin historia clínica completa

### **Tipo de muestreo.**

No probabilístico por conveniencia.

**Tamaño de muestra:** El tamaño de la muestra se determinó con la siguiente fórmula, la cual se utiliza para proporciones.

$$n = \frac{Z^2 pq}{d^2}$$

En donde:

n= tamaño de muestra

Z=nivel de confianza, obtenido de las tablas de distribución normal

p = proporción aproximada del fenómeno en estudio en la población de referencia  
(0.0596)

q = proporción de la población de referencia que no presenta el fenómeno en estudio (1  
-p)= (0.9404)

d = nivel de precisión absoluta. Referido a la amplitud del intervalo de confianza deseado en la determinación del valor promedio de la variable en estudio (0.95). (43)

Considerando un nivel de confianza al 95%, una p de 5.96%, q de 94.04%, d de 95%

Se obtuvo un tamaño de muestra de  $n=284.56 \approx 285$  pacientes. Se tiene un promedio de 300 casos de primera vez al año atendidos en el servicio.

## VARIABLES.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento (RAE)	Se recabó la edad de la información contenida en el expediente clínico al momento de la atención médica.	Nominal: frecuencia y % Lactante, preescolar, escolar y adolescente (46)
Sexo	Conjunto de características biológicas que caracterizan a la especie humana en hombres y mujeres (Masson)	En el apartado de ficha de identificación, se buscó intencionadamente el sexo del paciente.	Nominal: frecuencia y % Femenino y masculino.
Anomalia congénita de extremidades	Ausencia o hipoplasia de origen congénito de un hueso largo, corto y/o dedos de las extremidades (1), y/o funcionales de acuerdo a la OMS	Se revisó el expediente clínico en el apartado de exploración física en la nota inicial o subsecuente para la búsqueda y especificación de ausencia o presencia de anomalías en extremidades	Nominal: Frecuencia y % presente, ausente Nominal: a) Superior, b) inferior, c) ambas o d) ninguna.
Identificación de anomalías extremidades superiores e inferiores	Clasificación de las anomalías de las extremidades dependiendo de las características anatómicas presentes en cada una de ellas.	Se categorizaron as anomalías por intercalar , terminal transverso y longitudinal de acuerdo a clasificación anatómica internacional de Gold (1), clasificación de polidactilias y sindactilias de Malik (47,48), camptodactilia de Foucher (49) y para acortamiento de extremidades no ocasionada por defectos óseos la Achterman- Kalamchi (50) (anexo 1)	Nominal: Frecuencia y % presente, ausente Anatómica: Intercalar, transversa, Longitudinal Polidactilia: preaxial, postaxial Sindactilias: cutánea, ósea o ambas Camptodactilias. Rígida y laxas (aparición temprana o tardía). Achterman-Kalamchi: Tipo IA, IB, II
Comorbilidad	Ocurrencia simultánea de dos o más enfermedades en un mismo individuo (Masson)	Se buscó en el apartado de antecedentes personales patológicos la presencia de dos o más enfermedades en un individuo	Nominal: Frecuencia y % presente, ausente
Teratógeno	Cualquier sustancia, agente o proceso que interfiere con el proceso normal de desarrollo embrionario (FDA)	Se obtuvo el antecedente de exposición a agente, sustancia o proceso durante la gestación del apartado de antecedentes perinatales.	Nominal: Frecuencia y % presente, ausente
Diabetes pregestacional	Trastorno del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas que comparten la característica de la hiperglucemia, diagnosticado previo a la gestación (ADA)	Se recabó antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus pregestacional en el apartado antecedentes perinatales.	Nominal: frecuencia y % Presente, ausente

Diabetes gestacional	Trastorno del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas que comparten la característica de la hiperglucemia, diagnosticado durante la gestación (ADA)	Se buscó el antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus durante la gestación en antecedentes perinatales. No se tomó en cuenta aquellos pacientes sin este antecedente	Nominal: frecuencia y % presente, ausente
Trombosis	Proceso de formación y desarrollo de un trombo y oclusión vascular por éste.(Masson)	Se recabó el antecedente de evento trombótico gestacional en el apartado de antecedentes perinatales.	Nominal: frecuencia y % Presente, ausente
Sobrepeso materno pregestacional	Exceso en el acúmulo de la grasa corporal como consecuencia del desequilibrio de la ingesta calórica y el gasto energético. Con índice de masa corporal mayor o igual a 25 (OMS)	Se obtuvo el antecedente de índice de masa corporal de 25-29,9 en el apartado de antecedentes perinatales.	Nominal: frecuencia y % Presente, ausente
Obesidad materna pregestacional	Exceso en el acúmulo de la grasa corporal como consecuencia del desequilibrio de la ingesta calórica y el gasto energético, con índice de masa corporal mayor o igual a 30 (OMS)	Se obtuvo el antecedente de índice de masa corporal mayor a 30 en el apartado de antecedentes perinatales.	Nominal: Frecuencia y % Presente, ausente

## **Descripción general del estudio.**

### **Procedimientos**

Se buscaron en las bases de datos de la consulta externa y de las interconsultas intrahospitalarias del Departamento de genética correspondientes al período 2007-2014 todos los pacientes que contaron con el diagnóstico de anomalías congénitas de extremidades, así como con diagnósticos comúnmente asociados.

Posteriormente se buscó el expediente físico, solicitándolo en el archivo general del hospital o en el expediente electrónico mediante el Sistema de Información de Consulta Externa Hospitalaria (SICEH), se consignó la siguiente información: edad, sexo, diagnóstico, edad al diagnóstico, historia clínica genética (en los antecedentes perinatales se hizo énfasis en la búsqueda de antecedentes patológicos maternos, así como contacto con teratógenos durante la gestación), comorbilidades asociadas y

seguimiento por distintas especialidades incluida genética médica que se registraron en el formato de recolección (anexo 2).

En caso de que los expedientes no contaran con los datos antes mencionados se excluyó a ese paciente del estudio.

Los expedientes que si cumplieron con los criterios de inclusión se registraron en una base de datos específica para el estudio. Para la estratificación de las anomalías congénitas de las extremidades, dependiendo el caso se utilizaron la clasificación anatómica de Gold (1), para las sindactilias y polidactilias la propuesta de Malik del 2012 y 2014 respectivamente (47,48), camptodactilia la clasificación de Foucher (49) y para acortamiento de extremidades no ocasionada por defectos óseos la de Achterman-Kalamchi (50)

### **Análisis estadístico.**

Los datos se analizaron a través de estadística descriptiva. Las variables cuantitativas se reportaron utilizando medidas de tendencia central como media u desviación estándar o mediana con intervalos. Las variables cualitativas se reportaron como frecuencia y porcentajes.

### **Aspectos éticos.**

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación vigente, según el artículo 17 del Capítulo I título segundo este estudio se consideró sin riesgo.

Por tratarse de un estudio retrospectivo no se requirió consentimiento informado (anexo 3), el artículo 23 del mismo reglamento considera dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado (45). Este estudio fue sometido a revisión por el comité de ética de la UMAE Hospital de Pediatría “Silvestre Frenk Freud”, otorgándosele el número de registro R-2014-3603-42.

### **Recursos.**

Se utilizaron hojas de papel blancas bond para las copias fotostáticas de las fichas de investigación, las cuales fueron aportadas por la médico residente de genética médica, así como los lápices que se utilizaron para el llenado de tales fichas. Todos los insumos fueron otorgados por los investigadores

Los recursos humanos para la realización de este estudio fueron la médico residente de genética médica Guadalupe Eugenia Paredez Rivera, quien fue asesorada por el Médico Genetista Juan Carlos Huicochea Montiel y por la Dra. en Ciencias Mariela Bernabé García.

## **Financiamiento.**

Este estudio no requiere financiamiento.

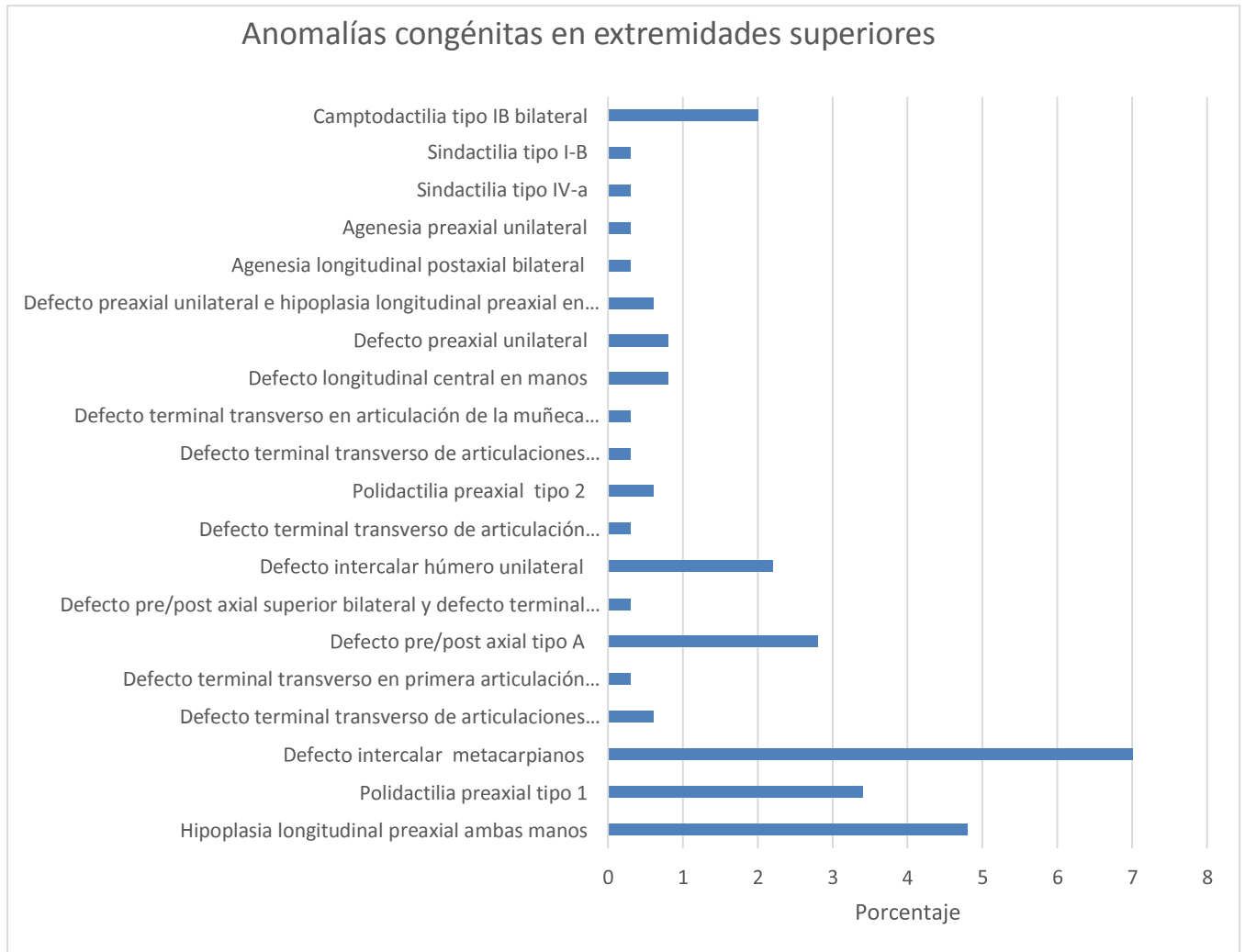
## **Factibilidad**

Este estudio fue factible dado que se contó con el personal capacitado en el reconocimiento, descripción y estudio de los defectos del nacimiento, además se contó con los registros necesarios en el expediente físico y electrónico de los que fue posible obtener la información; no se requirió financiamiento ni equipos especiales para la realización del mismo, y se contó con una población derechohabiente comentada previamente comentada.



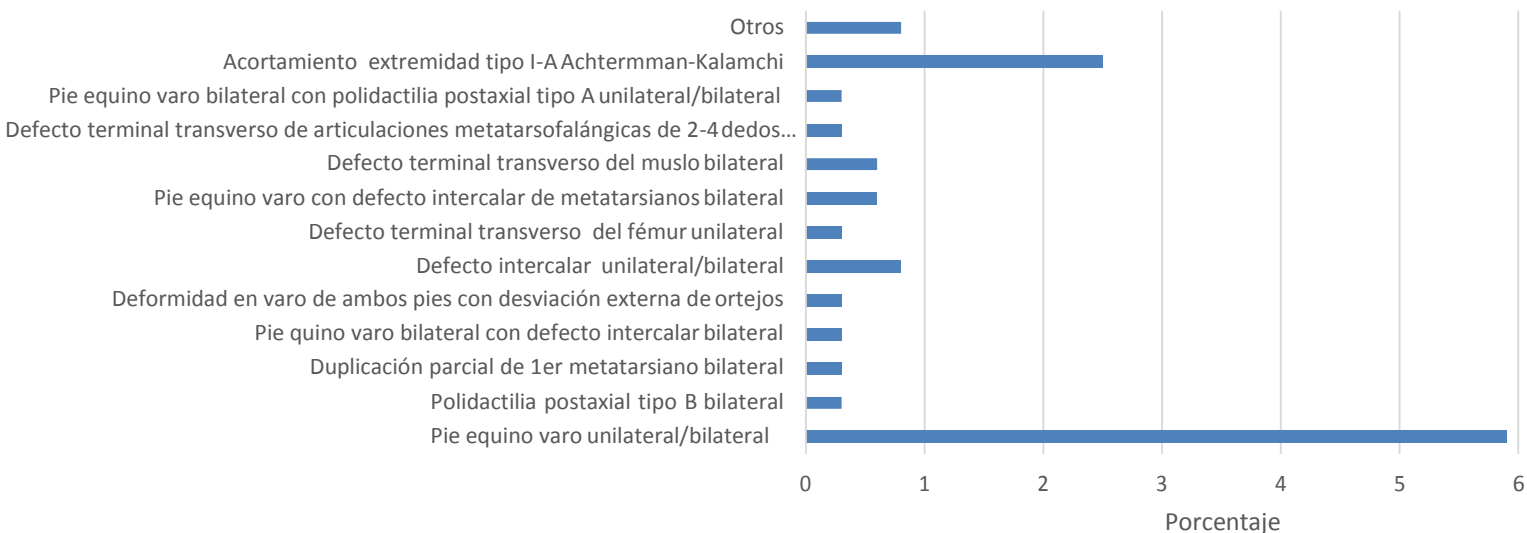
## **Resultados.**

De un total de 2498 pacientes probables atendidos en el Servicio de Genética dentro del período 2007-2014, se incluyeron 357 y 20 se excluyeron debido a que su expediente clínico estaba incompleto; de los 357 pacientes, 167 presentaron anomalías congénitas en las extremidades lo que representa el 46.8%, mientras que 190 pacientes (53.2%) no mostraron anomalías en extremidades. Del total de pacientes con anomalías, 102 pacientes (61.1%) correspondieron a casos con defectos en las extremidades superiores, 45 pacientes (26.9%) en las extremidades inferiores y 20 pacientes (11.9%) en ambas. Y por lo anterior se calculó una prevalencia de 6.68%. Las anomalías más frecuentes categorizadas en extremidades superior, inferior o ambas se muestran en las gráficas 1-3.



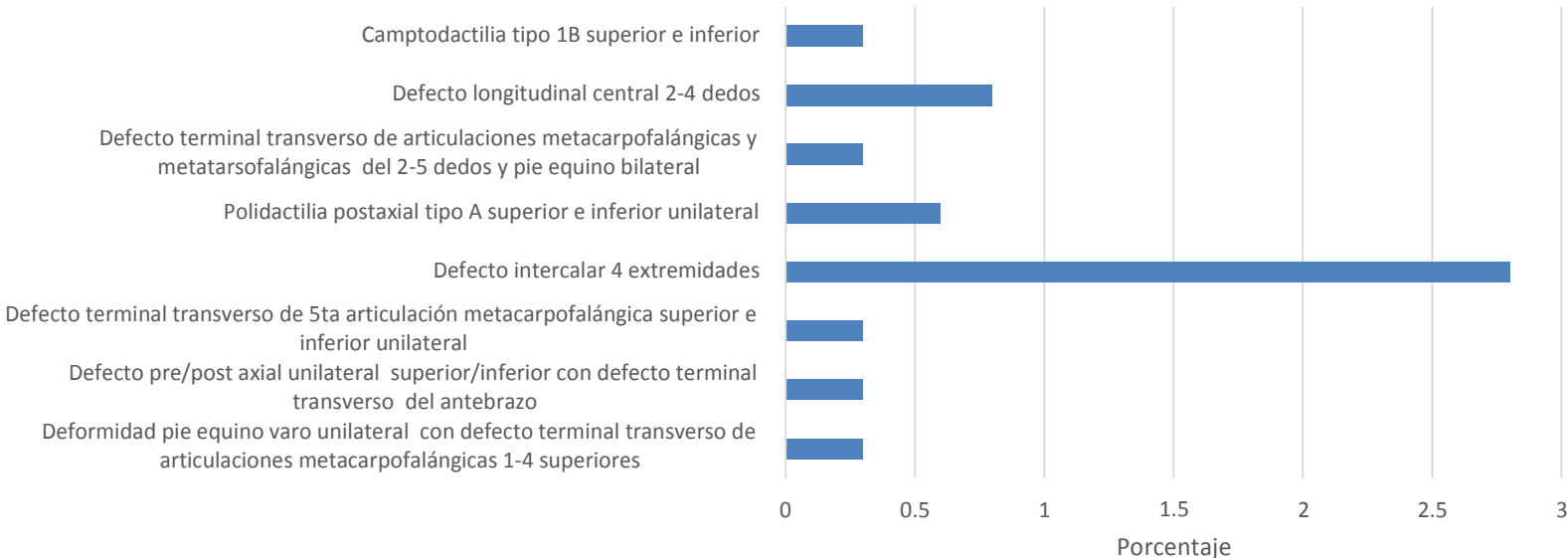
*Gráfica 1. Frecuencia y tipo de anomalías en extremidades superiores.*

## Anomalías congénitas en extremidades inferiores



Gráfica 2. Frecuencia y tipo de anomalías en extremidades inferiores.

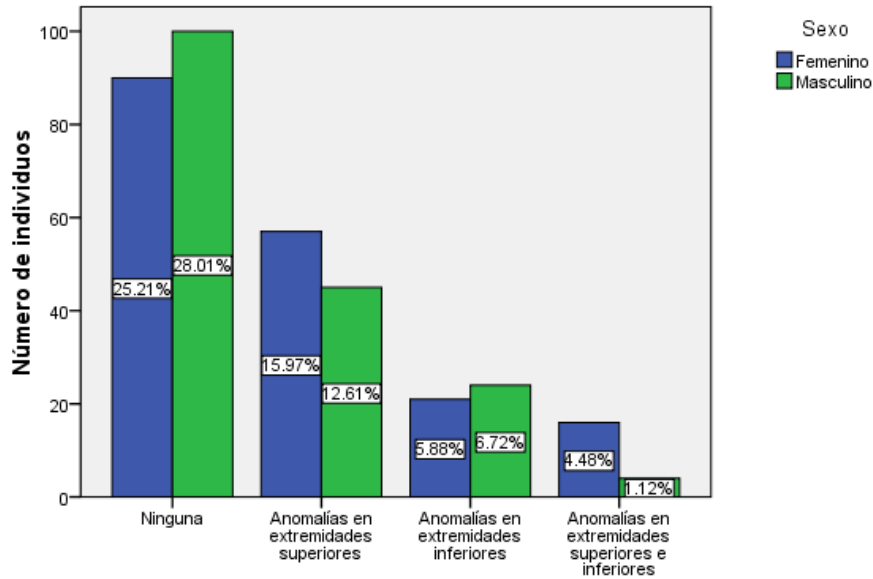
## Anomalías congénitas en extremidades superiores e inferiores



Gráfica 3. Frecuencia y tipo de anomalías en extremidades superiores e inferiores.

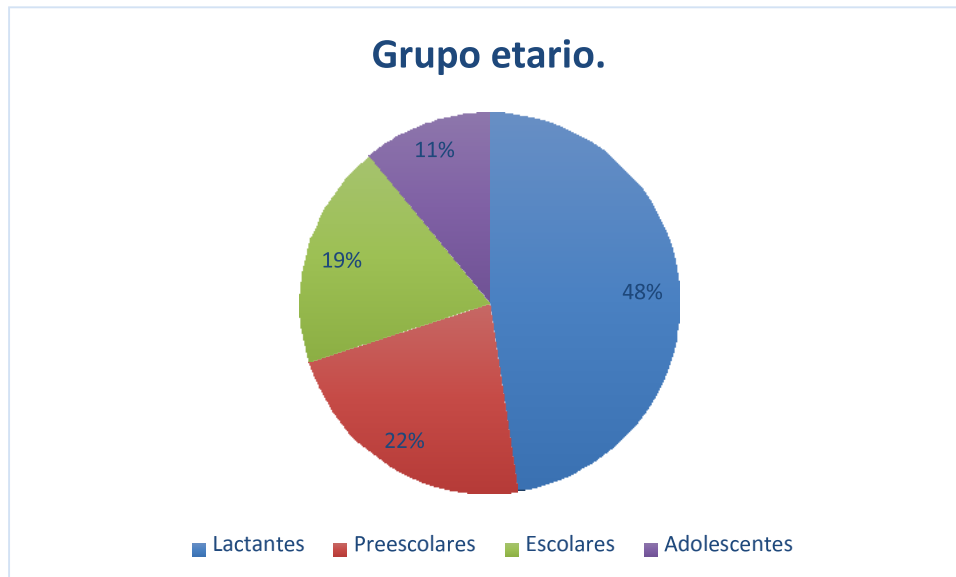
La distribución por sexos fue la siguiente: 183 individuos son del sexo femenino, que corresponde al 51.5%; mientras que 174 pertenecen al sexo masculino con una

frecuencia relativa de 48.5%. La distribución de las anomalías en las extremidades por sexo se muestra a continuación en la gráfica 4.



Gráfica 4. Distribución de las anomalías por sexo.

Se clasificaron a los pacientes según al grupo etario al que pertenecen de acuerdo a la clasificación de la OMS, siendo el grupo más frecuente los lactantes. La distribución completa se muestra en la gráfica 5.

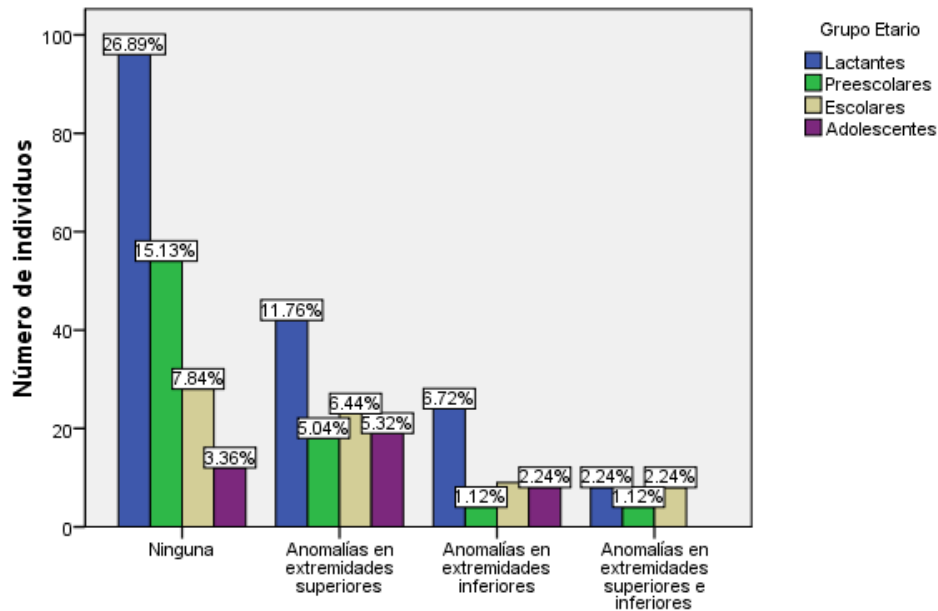


*Gráfica 5. Distribución de los grupos etarios.*

El grupo etario en el que se identificó la mayor frecuencia de anomalías fue en los lactantes, en donde las extremidades superiores estuvieron afectadas en 24.7% de los casos, las extremidades inferiores se encontraron en 14.1% y afección en ambas en el 4.7%, la distribución para los grupos etarios restantes se muestra en la tabla 1.

**Tabla 1. Frecuencias de anomalías en extremidades por grupo etario.**

<b>Grupo etario</b>	<b>n (%)</b>
<i>Lactantes</i>	
Anomalías en extremidades superiores	42 (24.7)
Anomalías en extremidades inferiores	24 (14.1)
Anomalías en extremidades superiores e inferiores	8 (4.7)
Ninguna	96 (56.5)
	Total: 170 (100)
<i>Preescolares</i>	
Anomalías en extremidades superiores	18 (22.5)
Anomalías en extremidades inferiores	4 (5)
Anomalías en extremidades superiores e inferiores	4 (5)
Ninguna.	54 (67.5)
	Total: 80 (100)
<i>Escolares</i>	
Anomalías en extremidades superiores	23 (33.8)
Anomalías en extremidades inferiores	9 (13.2%)
Anomalías en extremidades superiores e inferiores	8 (11.8)
Ninguna	28 (41.2)
	Total: 68 (100)
<i>Adolescentes.</i>	
Anomalías en extremidades superiores	19 (48.7)
Anomalías en extremidades inferiores	8 (20.5)
Anomalías en extremidades superiores e inferiores	0 (0)
Ninguna	12 (30.8)
	Total 39 (100)



Gráfica 6. Comparación de la distribución de anomalías congénitas en extremidades por grupo etario.

Dentro de los antecedentes perinatales, la ingestión de medicamentos se presentó en 161 casos que representan el 45.1% de la población; el grupo de medicamentos más utilizado fue el de los antibióticos (24.4%), seguido de la insulina (5%) y de los medicamentos antihipertensivos (4.8%) en los pacientes que presentaron anomalías congénitas; en 93 casos de exposición a medicamentos durante la gestación no presentaron anomalías en extremidades.

La diabetes e hipertensión arterial gestacionales figuraron dentro de las patologías maternas más frecuentes durante la gestación; la primera se encontró en 5.9% de los pacientes con anomalías en extremidades superiores, en las inferiores en 6.7% y en ambas localizaciones en el 5%, mientras que la hipertensión arterial se encontró en

5.9% de los casos con anomalías en extremidades superiores, 8.9% de las extremidades inferiores y no se reportó en afección de ambas localizaciones.

La exposición a teratógenos se reportó en 3.9%, de los cuales, los solventes fueron los agentes a los cuales las madres estuvieron expuestas más frecuentemente en 2.8%.

El oligohidramnios, polihidramnios y las bandas amnióticas, se encontraron en un 8.4% (30 casos), en 3.7% (13 casos) y 1.7% (6 casos) respectivamente. Al considerar como criterio de inclusión el que un paciente tuviera un diagnóstico clínico de una entidad que dentro de su presentación pudiera incluir anomalías en las extremidades se encontraron los siguientes resultados: dentro de las cromosomopatías las entidades más frecuentes fueron el síndrome de microdelección 22q11.2 y el síndrome de Turner; para las enfermedades mendelianas fueron la polidactilia y la artrogriposis; mientras que para las enfermedades multifactoriales el espectro óculo aurículo vertebral y asociación VACTERL fueron las que se presentaron en un mayor número de casos; finalmente en las entidades relacionadas a enfermedad materna la embriopatía diabética fue la más común. La distribución de las frecuencias se muestra en la tabla 2.

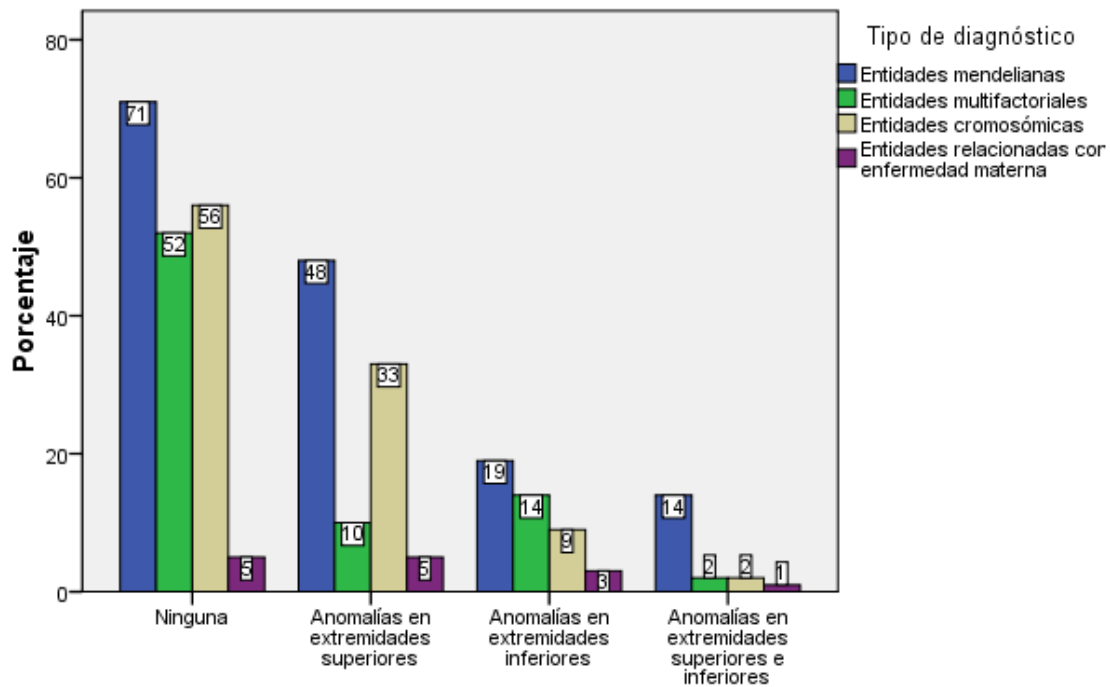


**Tabla 2. Distribución de diagnósticos potencialmente relacionados a anomalías congénitas de extremidades.**

<b>Entidades clínicas más comunes</b>	<b>n (%)</b>
<i>Cromosómicas</i>	
Síndrome de microdelección 22q11.2	35 (36.1)
Síndrome de Turner	28 (28.9)
Trisomía 18	8 (8.2)
Deleciones autosomas	7 (7.2)
Translocaciones balanceadas	5 (5.1)
Otras	14(14.6)
	Total 97 casos (100)
<i>Trastornos mendelianos</i>	
Polidactilia	11 (8.9)
Artrogriposis	11 (8.9)
Displasia esquelética	9 (7.4)
Síndrome de Okihiro	6 (4.9)
Síndrome de Townes Brocks	3 (2.4)
Síndrome de Cornelia de Lange	3 (2.4)
Otras	79 (65.1)
	Total 122 casos (100)
<i>Multifactoriales</i>	
Espectro óculo aurículo vertebral	21(16.9)
Asociación VACTERL	17(13.7)
Síndrome de Moebius	7 (5.7)
Secuencia de Poland	6 (4.8)
Cardiopatía aislada	5 (4)
Labio paladar hendido	4 (3.2)
Mielomeningocele	2 (1.6)
Otras	58 (50)
	Total 120 casos (100)
<i>Entidades relacionadas con enfermedad materna</i>	
Embriopatía diabética	10(71.4)
Embriopatía por medicamentos	2(14.2)
Embriopatía infecciosa	1(7.1)
Otras	1(7.1)
	Total: 14 casos (100)

En las presentaciones de anomalías de extremidades, las entidades clínicas más comunes fueron las que tienen un origen mendeliano, seguidas de las multifactoriales.

La distribución completa se muestra en la gráfica 7.

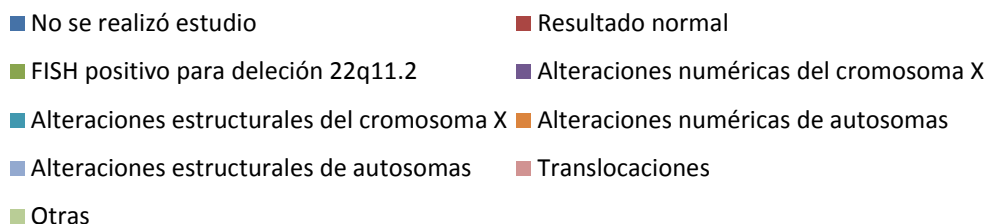


Gráfica 7. Distribución de las anomalías en extremidades respecto al diagnóstico del paciente.

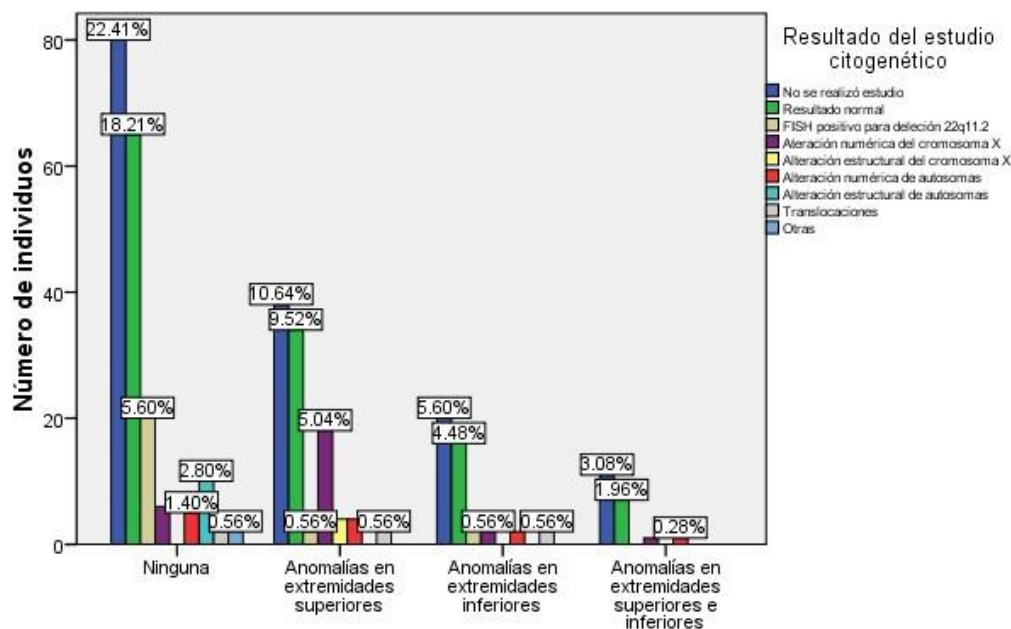
Además, durante el período neonatal se encontraron anomalías adicionales, de éstas las más frecuentes fueron las convulsiones.

Del total de la muestra, 213 pacientes fueron sometidos a estudios de citogenética clásica y/o molecular, lo cual corresponde al 59.7%. Los resultados que más frecuentemente se reportaron fueron: sin alteraciones detectables por ese medio, seguidos del resultado positivo para la hibridación fluorescente in situ (FISH) por la microdeleción 22q11.2, el resto se muestra en la gráfica 8. Considerando los resultados del estudio citogenético por la categorización de las anomalías el resultado más común fue el normal, seguido del FISH positivo para microdeleción 22q11.2 y de las anomalías numéricas del cromosoma X, distribución completa se muestra en la gráfica 9.

## Resultado del estudio citogenético

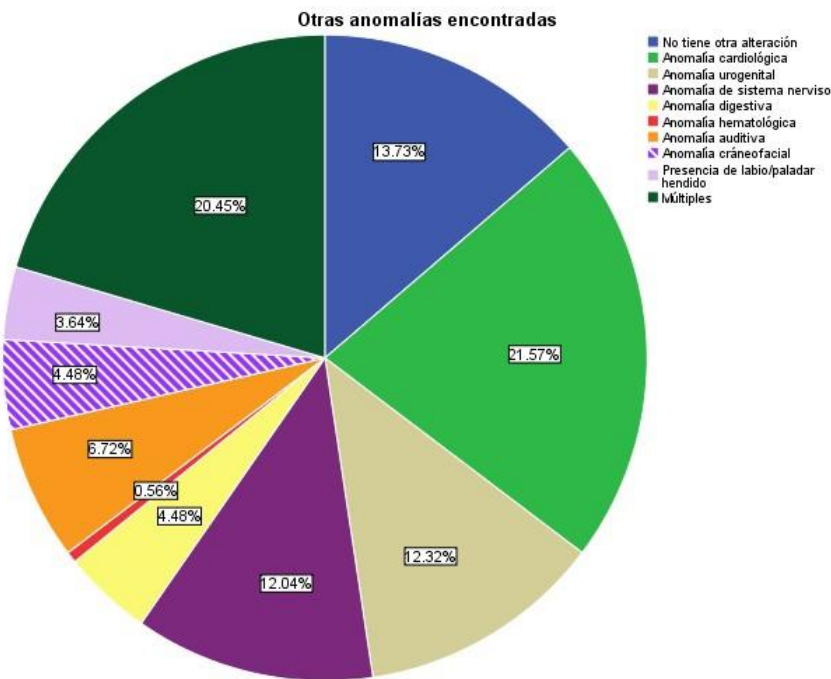


Gráfica 8. Distribución de las frecuencias de los resultados del estudio citogenético.

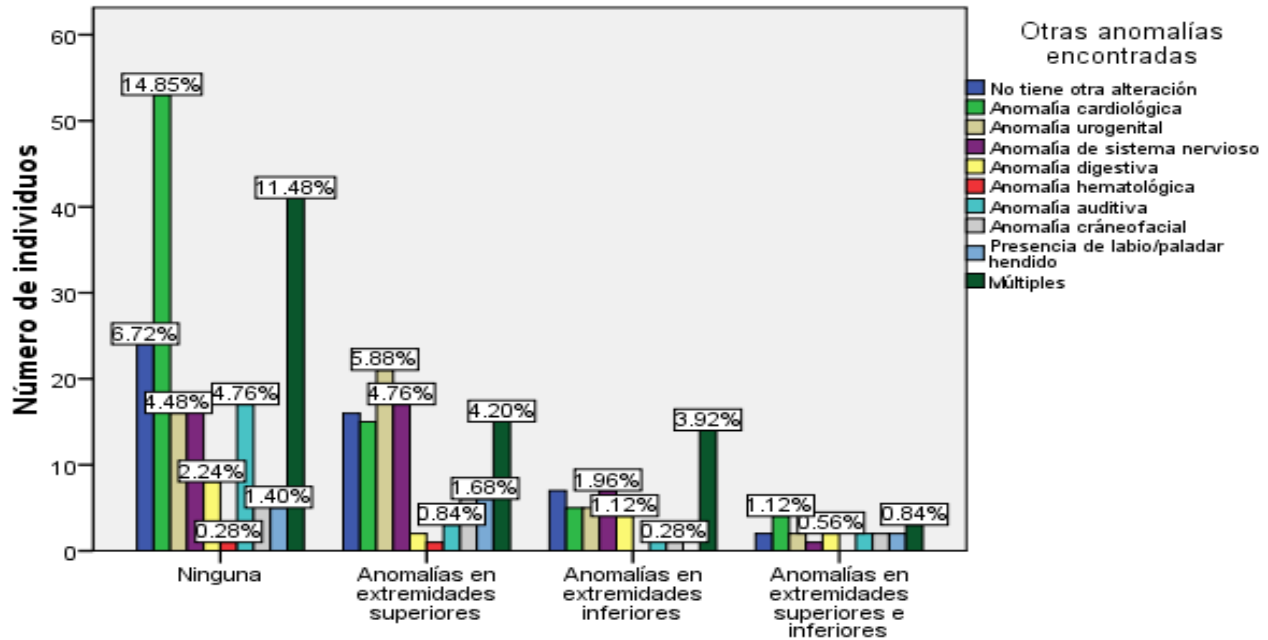


Gráfica 9. Comparación las anomalías de las extremidades con el resultado del estudio citogenético.

Se estudió la presencia de anomalías en otros órganos y sistemas, en el 86.2% de los pacientes se encontró una o más anomalías diferentes a las de las extremidades; dentro de los cuales se consideraron el sistema cardiovascular, nervioso, gastrointestinal, hematológico, urogenital, auditivo, la región cráneo-facial, labio/paladar hendido, o anomalías múltiples (3 o más alteraciones en un paciente). Las anomalías a nivel cardiológico fueron las más frecuentes seguidas de las múltiples. En la gráfica 10 se muestra la frecuencia de anomalías por órgano.



Gráfica 10. Frecuencia de otras anomalías congénitas encontradas en los pacientes de la muestra.



Gráfica 11. Comparación de la presencia de anomalías en extremidades con anomalías en otros sistemas.

Después de identificar los órganos y sistemas donde también se presentaron anomalías, se identificaron los tipos de anomalías al interior de éstos. En el sistema cardiovascular la anomalía más común fue la cardiopatía con flujo pulmonar disminuido en 15.1% de todos los casos, seguida de la cardiopatía congénita con obstrucción del flujo sanguíneo y sin defecto septal, y de las cardiopatías con flujo pulmonar aumentado. En el sistema nervioso central el retraso psicomotor fue el hallazgo más común seguido por el retraso mental y la atrofia cortical. Las anomalías del sistema urogenital más comunes fueron la hipoplasia renal y la hipoplasia de útero con o sin hipoplasia de ovarios, mientras que para el sistema digestivo la atresia anal fue la que se encontró con mayor frecuencia, seguida de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. La manifestación hematológica más frecuente fue la anemia. Dentro de las alteraciones

cráneo faciales, la mayor parte de los pacientes mejor porcentaje (114 casos) estuvieron relacionadas con alguna entidad sindrómica particular, mientras que de forma aislada lo más frecuente fueron las alteraciones en la forma del cráneo y de los pabellones auriculares. El 13.7 % de los pacientes presentaron labio/paladar hendido. La distribución completa se muestra en la tabla número 3.

**Tabla 3. Distribución de anomalías en otros sistemas**

<b>Sistema involucrado</b>	<b>n (%)</b>
<i>Cardiovascular</i>	
Defecto en la formación del septo auricular	55 (39.2)
Defecto en la formación del septo ventricular y canal AV	40 (28.5)
Defecto troncoconal	20 (14.2)
Formación de los tractos de salida izquierdo y derecho	13 (9.2)
Otras	12 (8.5)
	Total 140 casos (100)
<i>Nervioso Central</i>	
Retraso del desarrollo psicomotor	31 (24.6)
Retraso Mental	19 (15.1)
Atrofia cortical	18 (14.3)
Convulsiones	15 (11.9)
Otras.	43 (34.1)
	Total 126 casos (100)
<i>Urogenital</i>	
Hipoplasia renal	24 (16)
Hipoplasia de útero con o sin hipoplasia de ovarios	21 (14)
Hipoplasia de labios mayores	14 (9.3)
Criptorquidia	11 (7.3)
Otras	80 (53.3)
	Total 150 casos (100)

**Tabla 3. Continuación**

<i>Gastrointestinal</i>	
Atresia anal	55 (49.5)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	27 (24.3)
Hepatomegalia	5 (4.5)
Atresia esofágica	5 (4.5)
Otras	19 (17.1)
	Total 111 (100)
<i>Hematológico</i>	
Anemia	3 (50)
Trombocitopenia	1 (16.7)
Pancitopenia	1 (16.7)
Leucocitos	1 (16.7)
	Total 6 casos (100)

**Discusión.**

A nivel internacional se considera que las anomalías congénitas de las extremidades se encuentran dentro de los defectos al nacimiento más frecuentes después de las malformaciones cardiovasculares (51); sin embargo, en el país no se cuentan con datos epidemiológicos suficientes que indiquen cuál es su frecuencia en nuestra población. Hasta el momento, existen tres estudios nacionales que hablan acerca de las malformaciones en forma general, es decir sin especificar su ubicación, de éstos, los que analizaron la frecuencia de las anomalías congénitas de las extremidades fue realizado por Alfaro y colaboradores en el 2004 en el área metropolitana de la ciudad de Guadalajara, Jalisco, en donde se reportó una prevalencia de 15.75 casos/10 000 nacidos vivos (41); el segundo estudio lo realizó Flores Nava y colaboradores en la unidad cuidados intensivos de un hospital de segundo nivel de la ciudad de México en el 2011, en donde las malformaciones del sistema músculo esquelético tuvieron una prevalencia de 12.4/1000 nacidos vivos (52), en el 2009 Martínez Ortega y

colaboradores reportaron en el hospital regional universitario de Colima, en una población captada de junio de 2007 a agosto de 2008 un total de 66 recién nacidos vivos con malformaciones de un total 4,189 nacimientos, dentro de ellos 10 presentaban anomalías en las extremidades (53); sin dejar de considerar la prevalencia reportada por el Registro Y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) en el 2009 de 5.91/ 10 000 (43).

En nuestro estudio se obtuvo una prevalencia de 6.68% en una población de 2,498 pacientes posibles atendidos en el servicio de Genética del Hospital de Pediatría, en el período 2007-2014, es decir 668 casos/10 000 pacientes, un número considerablemente mayor de casos comparado con los datos reportados en los estudios previos. Lo anterior probablemente se debe a que el servicio concentra los casos probables de los derechohabientes del IMSS de varios estados del país. De los pacientes incluidos en la muestra, el 46.8% presentaron alguna anomalía congénita de las extremidades; la localización más frecuentemente afectada fue la superior, seguida de la inferior y finalmente ambas localizaciones. Las extremidades superiores se vieron afectadas 2.26 veces más que las inferiores, lo cual concuerda con lo reportado anteriormente a nivel internacional (39). Al considerar el sexo en la muestra del presente estudio, el más frecuentemente afectado fue el femenino tanto para las anomalías en extremidades superiores como en las de ambas localizaciones, mientras que el sexo masculino fue el más frecuentemente afectado en las anomalías de localización inferior, lo que difiere de los reportes previos, en donde el sexo masculino es el más frecuentemente afectado (51,54); en este estudio esto podría explicarse



parcialmente debido a que los pacientes de sexo femenino representaron el 51.5% de la muestra.

Interesantemente en nuestra población, el tipo de anomalía difirió con lo reportado por Gold y colaboradores, ya que se encontró que los defectos de tipo intercalar fueron los más frecuentes seguido de las deformaciones, comparado con los defectos de tipo longitudinal y pre/post axial, los cuales son los más frecuentes a nivel internacional (1).

El grupo etario en el que se encontraron el mayor número de anomalías fue el de los lactantes, probablemente por su referencia para valoración a este hospital de tercer nivel; sin embargo, no existen reportes previos en la literatura acerca de la edad promedio al diagnóstico.

Los diagnósticos más frecuentemente encontrados en la población estudiada fueron las entidades mendelianas, seguidas de las alteraciones de tipo cromosómico, multifactorial y aquellas relacionadas con enfermedad de origen materno. Esto coincide con el estudio de prevalencia de anomalías congénitas de las extremidades del 2013 publicado en Holanda (54), en donde los diagnósticos más relacionados con este tipo de anomalías fueron las entidades mendelianas, seguidas de las cromosómicas y de otras entidades clínicamente reconocidas dentro de las que se pueden incluir varios de los diagnósticos considerados por nosotros como multifactoriales y de origen materno; sin embargo, difieren en comparación con otro estudio epidemiológico de malformaciones congénitas en extremidades superiores en Estocolmo, Suecia, realizado por Ekblom en 2014, en dicho estudio se consideraron los diagnósticos de anomalías en las extremidades ya sea de presentación aislada o bien relacionadas a entidades sindrómicas, además sólo se incluyeron a las anomalías de las

extremidades superiores (55). A nuestro conocimiento, estos dos estudios son los únicos que relacionan los tipos de anomalías y los diferentes grupos de entidades clínicas. Previamente se reportó que el 6.3% de los pacientes con alguna anomalía en las extremidades presentaban alguna cromosomopatía numérica (38), mientras que en nuestros pacientes el 7.6% presentó alguna alteración en el estudio citogenético, donde las cromosomopatías más comunes fueron las numéricas para el cromosoma X y FISH positivo para la microdelección 22q11.2; sin embargo, es importante considerar que aunque el resultado del estudio citogenético convencional se haya reportado sin alteraciones, no excluye que esos pacientes cuenten con alteraciones cromosómicas estructurales no visibles a la resolución de 450 bandas y los pacientes presenten varias anomalías congénitas, incluyendo a las de las extremidades, y que sea necesario la realización de otros estudios de biología molecular tales como los microarreglos CGH, los cuales no están disponibles en nuestra institución como parte de la batería de estudios diagnósticos.

En el 86.7% de los pacientes se encontraron anomalías en otros órganos y sistemas, porcentaje superior al reportado en la literatura internacional (57.9%); los sistemas más afectados fueron el sistema cardiovascular, nervioso y urogenital; sin embargo, la presencia de anomalías múltiples fue más común en las anomalías de las extremidades inferiores, dato que no se había reportado con anterioridad (38,54).

En 16.6% de los pacientes se encontró el antecedente perinatal de diabetes mellitus pregestacional o gestacional, la mayor parte de ellos (6.7%) dentro del grupo de las anomalías de las extremidades inferiores, lo cual es consistente con lo informado por

Bánhidi en el 2010, donde se analizaron los tipos de malformaciones que se encontraron en hijos de madres diabéticas (56).

Respecto al antecedente de hipertensión gestacional, en nuestro estudio se encontró que el 14.8% de las madres de los pacientes con anomalías en las extremidades recibió tratamiento antihipertensivo. Esto difiere del estudio de van Gelder del 2014 en el que se concluyó que el uso de medicamentos antihipertensivos podría estar relacionado con diversas anomalías congénitas, pero donde no se encontró relación con las anomalías de extremidades (57).

Considerando los casos particulares de las exposiciones gestacionales con ácido valproico e imipramina y la presencia de anomalías en las extremidades de localización superior, es importante mencionar que para el primer medicamento ya se había reportado en el año 2000, que los productos expuestos tuvieron más riesgo de desarrollar anomalías en las extremidades, específicamente del tipo reduccional (58), como se documentó en uno de los casos de nuestro estudio; pero para el caso de exposición a imipramina no se había reportado que dentro de sus posibles efectos teratogénicos (59), tuviera algún defecto reduccional de extremidades superiores.

Dentro de las limitantes de nuestro estudio se encuentra la dificultad de hacer una comparación directa con los estudios previamente realizados, debido a que estos están determinados por cada 10 000 nacimientos a nivel población, mientras que en el estudio solamente se consideró la población atendida en el servicio de genética del año 2007-2014 (2498 pacientes), es decir se determinó la prevalencia de la población atendida en nuestro servicio; otra limitante fue el sesgo de selección, por el hecho de que este hospital corresponde al tercer nivel de atención médica, razón por la que llegan los

pacientes referidos por presentar entidades clínicas graves o múltiples, y una proporción considerable de los pacientes con alguna alteración en las extremidades, atendidos en primer y segundo niveles de atención no son referidos debido a que las anomalías son de presentación aislada y/o consideradas como no meritorias de manejo en tercer nivel. Otra limitante es que algunos pacientes no tuvieron expediente clínico completo, lo que impidió su adecuada evaluación.

Como fortalezas del estudio se encuentran, que la muestra proviene la zona sur del Distrito Federal y la región centro-sur del país, cuya cobertura geográfica es mayor que los estudios en población Mexicana reportados anteriormente (41,52-53). Los diagnósticos de los pacientes referidos al servicio de Genética Médica son diversos, pero el abordaje clínico-diagnóstico realizado en este servicio es acucioso y registra información adicional en una base de datos (60), por lo que es posible que se encontraran alteraciones en las extremidades cuando de forma inicial no se sospechaban. Además, para la estratificación de las entidades clínicas se utilizaron las clasificaciones internacionales actualmente aceptadas (1,47-50), lo que mejora la validez de los datos y permite su comparación a nivel internacional. A nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que describe la frecuencia de malformaciones categorizando su ubicación y el tipo de anomalías que también se presentan en otros órganos y sistemas, así como los probables antecedentes perinatales a nivel internacional, se puede resaltar que el tamaño de muestra del presente estudio es muy similar a la de algunos estudios internacionales y que a nivel nacional es el reporte de tamaño mayor.

## **Conclusiones.**

Los datos obtenidos con nuestro estudio pueden ayudar a tener un panorama más amplio de la prevalencia de las anomalías congénitas de las extremidades en el país, además de ser útiles para los clínicos, ya que se muestran los tipos más comunes de anomalías que se pueden encontrar dependiendo de su localización, así como los diagnósticos que más frecuentemente se podrían relacionar.

## **Recomendaciones y futuras investigaciones**

El presente estudio nos permite considerar que las anomalías en las extremidades son un trastorno clínico frecuente en nuestra población, que pueden estar relacionadas con una amplia variedad de entidades clínicas, que a su vez afectan otras regiones corporales resaltando las alteraciones cardiovasculares, lo cual puede ser un antecedente para considerar estudios posteriores relacionados al campo de desarrollo cardiomiocárdico, así como los genes relacionados al desarrollo de extremidades y que en muchos casos los mismos participan en el desarrollo de otros órganos. Adicionalmente, se puede partir de esta información para determinar si existe alguna asociación entre los factores demográficos y ambientales y la presencia de las anomalías congénitas de las extremidades, para lo cual se requeriría un tamaño mayor de muestra, incluso considerando pacientes de otras unidades médicas.

## Referencias bibliográficas.

1. Gold NB, Westgate MN, Holmes LB. Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. *Am J Med Genet Part A* 155:1225-35
2. Organización Mundial de la Salud. Malformaciones congénitas. Nota descriptiva No. 370 [Monografía en internet]. Estados Unidos de América: Oficina Regional de la OMS para las Américas (AMOR). 2012 [Consultado 2013 mayo 15]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/index.html>
3. Tanteles GA, Suri M. Classification and aetiology of birth defects. *Paediatrics and child health*. 2007, 17:233-43
4. Davies DP, Evans DJR. Clinical dysmorphology: understanding congenital abnormalities. *Current Paediatrics*, 2003. 13: 288-97
5. Stoll CI, Rosano A, Bott LD, Erickson D, Khoury MJ, Olney RS. et.al. On the symmetry of limb deficiencies among children with multiple congenital anomalies. *Annales de Génétique*, 2001, 19-24.
6. Gingras G, Mongeau M, Moreault P, Dupuis M, Hebert B, Corriveau C. Congenital anomalies of the limbs. Part I Medical Aspects *Canad. Med. Ass. J.* 1964, 91: 67-73
7. Robert E, Harris J, Källén BAJ. The epidemiology of preaxial limb malformations. *Reproductive Toxicology*, 1997. 11 (5): 653-62
8. Daya M, Makakole M. Congenital vascular anomalies in amniotic band syndrome of the limbs. *Journal of Pediatric Surgery*, 2011, 46: 507-13
9. Tomson T, Battino D, Banizzani E, Carig J, Lindhout D, Sabers A. et.al Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from de EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011; 10:609-17

- 10.Arteaga JV, Luna LM, Mutchinick OM. Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. Salud Pública de México, 2012, 54 (6): 579-86
- 11.Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson L, Waddell R. et.al- Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77: 193-98.
- 12.Vajda FJE, Hitchcock AA, Graham J, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. The teratogenic risk of antiepileptic drug polytherapy. Epilepsia.2010; 51 (5): 805-10
- 13.Christianson C, Huff D, McPherson E. Limb deformations in oligohydramnios sequence: effects of gestational age and duration of oligohydramnios. Am J Med Genet Part, 1999; 86: 430-33
- 14.Waller KD, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs ChA, Canfield MK, Riz AMS, Gallaway MS, Correa A. Pregnancy Obesity as a Risk Factor for Structural Birth Defects. Arch Pediatr Adoles Med, 2007; 161 (8):745-50
- 15.Cereda A, Carey JC. The trisomy 18 syndrome. Orphanet Journal of rare diseases 2012; 7(18): 1-14
- 16.Rafael. RMF, Rosana MRC. Graziadio C, Paskulin GA. Trisomy 18, review, etiologic, prognostic and ethical aspects. Rev Paul Pediatr. 2013; 31(1): 111-20
- 17.Houeijeh A, Andrieux J, Saugier-Veber P, David A, Goldenberg A, Bonneau D, et.al. Thrombocytopenia absent radius (TAR) syndrome: a clinical genetic series of 14 further cases. Impact of the associated 1q21.1 deletion on the genetic counselling. European Journal of Medical Genetics, 2011; 54:e471-77

18. Benilde TG, del Castillo V, Molina B, Frías S. Diagnóstico clínico y de laboratorio de la anemia de Fanconi. *Acta Pediatr Mex* 2012;33(1):38-43
19. Al-Baradie R, Yamada K, St. Hilaire C, Chan WM, Andrews C, McIntosh N. et.al. Duane Radial Ray Syndrome (Okihiro Syndrome) Maps to 20q13 and Results from Mutations in SALL4, a New Member of the SAL Family. *Am J Hum Gene.*, 2002;71:1195–99
20. Passos-Bueno MR, Ornelas CC, Fanganiello RD. 2009. Syndromes of the first and second pharyngeal arches: A review. *Am J Med Genet Part A* 149A:1853–59
21. Quintana GME. Canún SS. Espectro facio-aurículo-vertebral y frecuencia de malformaciones asociadas. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González* 2006; 7(1): 6-10.
22. Vendramin S, Richieri Costa A, Guin AML, Oculo auriculo vertebral spectrum with radial defects: a new syndrome or an extension of the oculo auriculo vertebral spectrum. Report of fourteen Brazilian cases and review of the literature. *European Journal of Human Genetics*. 2007 15: 41-21
23. Cervantes RP, Campuzano MA. Síndrome de ectrodactilia-displasia ectodérmica-hendidura (EEC). Revisión de la literatura. Reporte de un caso. *Rev Mex Oftalmol* 2005; 79 (3): 166-69
24. Jiménez MC, Luque MH, Jiménez EA, Aravena TC. Síndrome de Poland y alteración de la migración neuronal: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 85): 451-58
25. Cardenas MR, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet Part C Sem Med Genet* 2009; 151C: 263-80
26. Bergmann C. Ciliopathies. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 1285-1300



27. Piard J, Collet C, Arbez-Gindre f, Andriamisandrata NL, Van Maldergem L. Coronal craniosynostosis and radial ray hypoplasia: a third report of TWIST mutation in a 33 weeks fetus with diaphragmatic hernia. *European Journal of Medical Genetics*. 2012; 55:719-22
28. Sidorova MJ, Mannat RJ. DNA helicase deficiency disorders. *Encyclopedia of life sciences*. November 2010.
29. López MOM, Santana GMR, López SJ, Luna LS. Síndrome de Townes Brocks: una nueva mutación detectada en el gen SALL1. *Vox Paediatrica*. 2011; 18 (1):89-92
30. Kohlhase J, Taschner PEM, Burfeind P, Pasche B, Newman B, Black C, Breuning MH, et.al. Molecular analysis of SALL1 mutations in Townes-Brocks syndrome. *Am J Genet*. 199; 64: 435-45
31. Arroyo CI, Martínez-Frías ML, Marco JJ, Gaisán LG, Cárdenas AR, Nieto CC. Síndrome de Apert: análisis clínico-epidemiológico de una serie de casos en España. *Anales españoles de pediatría*. 199; 5(6): 667-72
32. Cassidy SB, Allanson JE. *Management of genetic syndrome*. United States of America. Wiley Blackwell. 2010.
33. Joss Sh, kini U, Fisher R, Mundlos S, Prescott K, Newbury-Ecob R, Tomie J. The Face of ulnar mammary syndrome? *European Journal of Medical Genetic*. 2011; 54:301-05.
34. Gruenauer-Kloevekorn C, Froster UG. Holt-Oram syndrome: a new mutation in the TBX5 gene in two unrelated families. *Annales de génétique*. 2003; 46: 19-23
35. Carli D, Garagnani L, Lando M, Fairplay T, Bernasconi S, Landi A, Percesepe A. VACTERL (Vertebral defects, Anal atresia, Tracheoesophageal fistula with

- Esophageal atresia, Cardiac defects, Renal and Limb anomalies) association: disease spectrum in 25 patients ascertained for their upper limb involvement. *J Pediatr.* 2014; 164: 458-62
36. Froster UG, Jackson L. Limb defects and chorionic villus sampling: results from an international registry, 1992-94. *Lancet*, 1996; 347:489-94
37. Stoll C, Alembik Y, Dott A. Limb reduction defects in the first generation and deafness in the second generation of intrauterine exposed fetuses to diethylstilbestrol. *Annales de Génétique*, 2003; 46:459-65
38. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in patients with limb reduction deficiencies. *European Journal of Medical genetics* 53 (2010) 286-290
39. Ephraim PL, Dilligham TR, Sector M, Pezzin LE, Mackenzie EJ. Epidemiology of limb loss and congenital limb deficiency: A review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003; 84: 447-60
40. Almeralla MRO, Fragoso GF, Marmolejo LEC, Luna CR. Frecuencia de malformaciones congénitas en el área de neonatología del Hospital General de México. *Revista Mexicana de Pediatría*, 2003; 70 (3): 128-318.
41. Alfaro NA, Valadez EF, Pérez JJm, González YST. Malformaciones congénitas externas en la zona metropolitana de Guadalajara. Diez años de estudios. *Inv Salud.* 2004 Diciembre; 6(3): 180-87
42. <http://www.icbdsr.org/filebank/documents/ar2005/Report2011.pdf>. Consultado el 30 de mayo de 2014
43. Aguilar-Barojas S. Fórmulas para el cálculo de la muestra en investigaciones de salud. *Salud en Tabasco* 2005; 11: 333-38.

44. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> Consultado el 13 de agosto de 2013
45. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>. Consultado el 30 de mayo de 2014.
46. [http://www.unicef.org/spanish/supply/index\\_53571.html](http://www.unicef.org/spanish/supply/index_53571.html). Consultado el 5 de abril de 2015.
47. Malik S. Syndactyly, phenotypes, genetics and current classification. *European Journal of Human genetics*. 2012; 20: 817-24.
48. Malik S. Polydactyly, phenotypes, genetics and classification. *Clin Genet*. 2014; 85: 203-12
49. Doffin G. Lenoble E. Foucher G. Camptodactylie: classification et résultats thérapeutiques. A propos d' une série de 50 cas. *Ann Chir Main*. 1994; 13 (1): 20-5.
50. Rodríguez AR, Thacker LM, Becerra LC. Riddle EC. Mackenzie WG. Limb length discrepancy and congenital limb anomalies in fibular hemimelia. *J Pediatr Orthop B*. 2010. Sep; 19 (5): 436-40
51. Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D, Dolk H. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Research (Part A)*. 2014; 100: 270-6.
52. Flores-Nava G, Pérez Aguilera TV, Pérez-Bernabé MM. Malformaciones congénitas diagnosticadas en un hospital general. Revisión de 4 años. *Acta Pediatr Mex*. 2011; 32 (2); 101-6

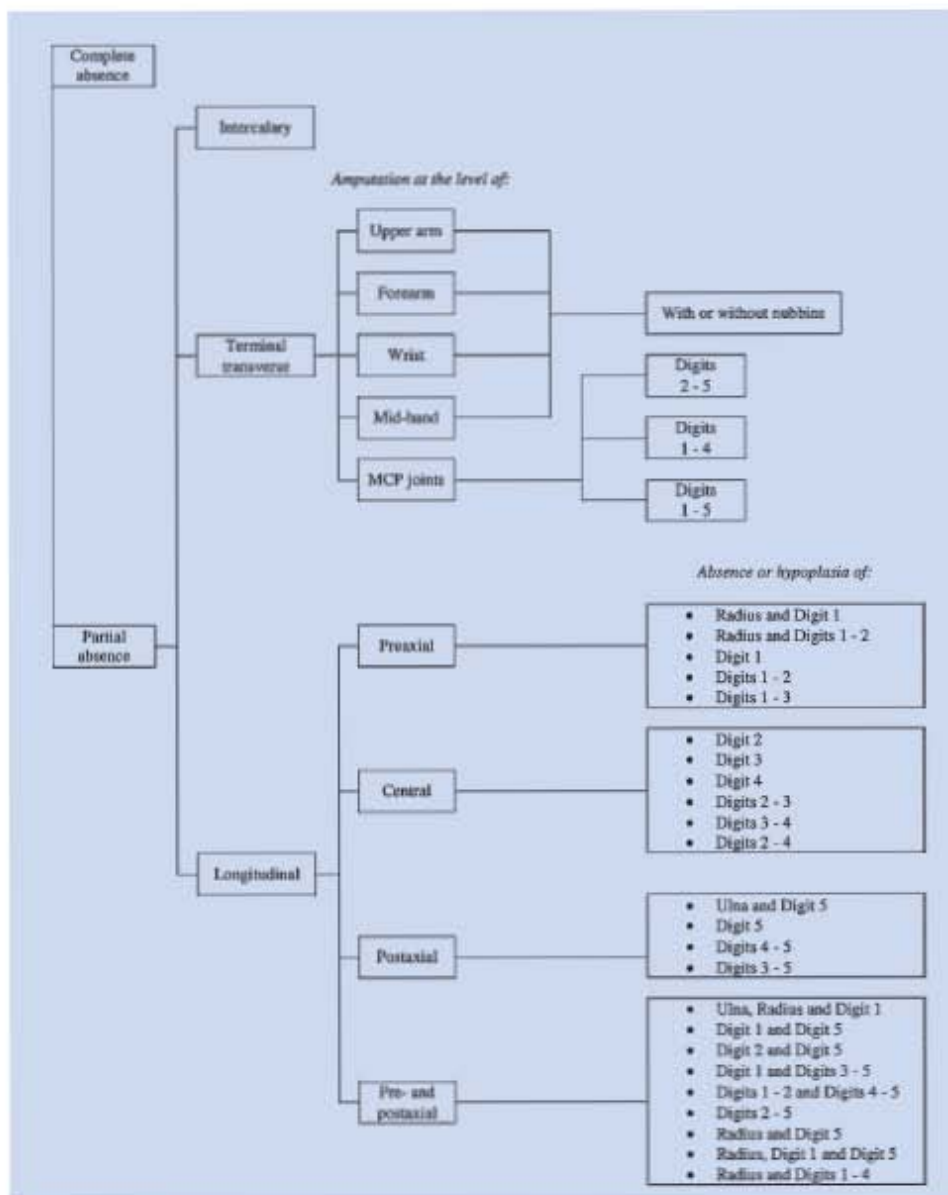
53. Martínez RO, Baltazar MR, Newton OA. Incidencia de anomalías congénitas en el hospital regional universitario de Colima. 2009. Facultad de Medicina. Universidad de Colima
54. Vasluvian E, van der Sluis CK, van Essen AJ, Bergman JEH, Dijkstra PU, Reinders-Messelink HA, et.al. Birth prevalence for congenital limb defects in the northern Netherlands: a 30 year population-based study. BMC Musculoskeletal Disorders. 2013; 14:323
55. Ekblon AG, Laurell T, Arner M. Epidemiology of congenital upper limb anomalies in Stockholm, Sweden, 1997-2007. Application of the Oberg, Manske and Tonkin classification. J Hand Surg Am. 2014. February; 237-48.
56. Bánhidi E, Acs N, Puhó EH, Czeizel AE. Congenital abnormalities in the offspring of pregnant women with type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus: a population-based case-control study. Congenit Anom (Kyoto). 2010 Jun; 50(2):115-21.
57. Van Gelder MMHJ, Von Bennekam CM, Loui KC, Werler MM, Roeleveld N, Mitchell AA, Maternal hypertensive disorders, antihypertensive medication use and the risk of birth defects: a case-control study. BJOG.2014; 1-8.
58. Rodríguez Pinilla E, Arroyo I, Fondevilla J, García MJ, Martínez-Frías ML. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case control study. Am J Med Genet. 2000; 90:376-81.

59. Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrou A, Cabral H, Jick SS. Antidepressant use during early pregnancy and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (7): 693-700.

60. Base de datos del departamento clínico de genética médica UMAE Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund. Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. Datos no publicados

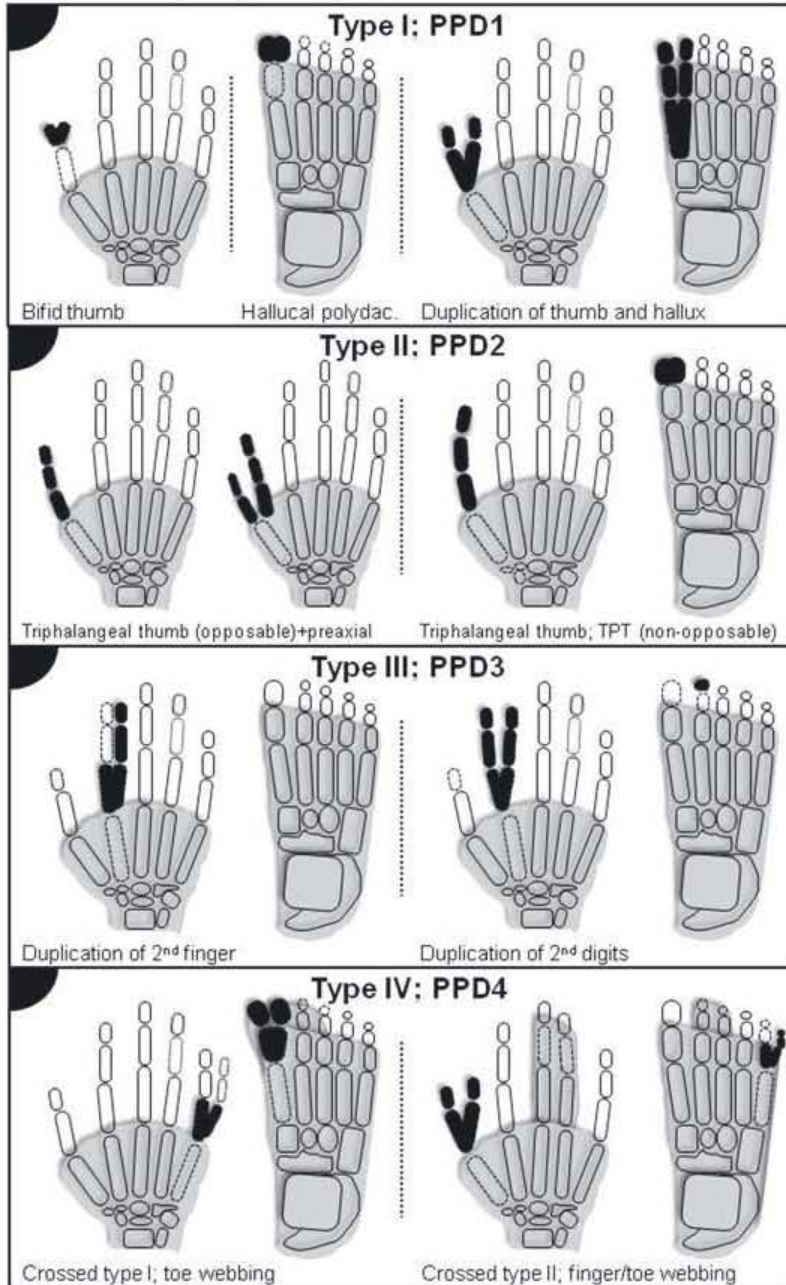
## Anexo 1. Clasificación de las anomalías de las extremidades.

- Anatómica. Gold y colaboradores (2011)

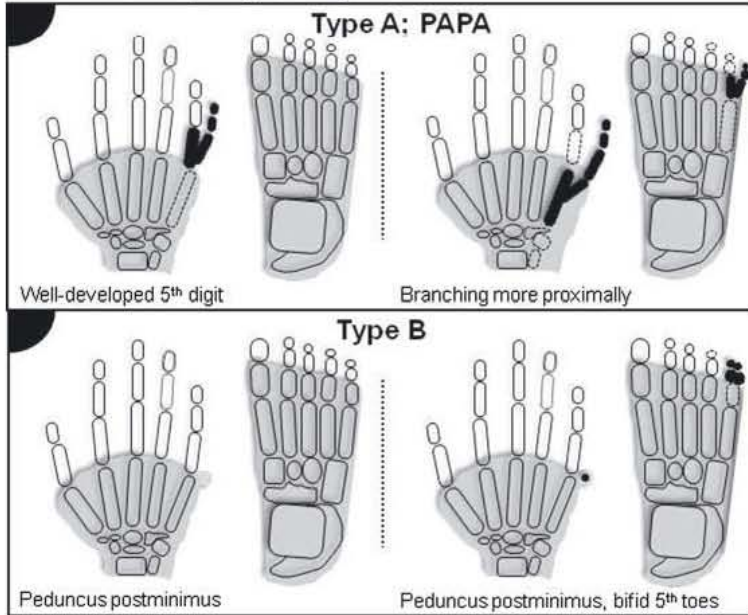


- Tipos de polidactilia. Malik (2014)

### Preaxial polydactylies

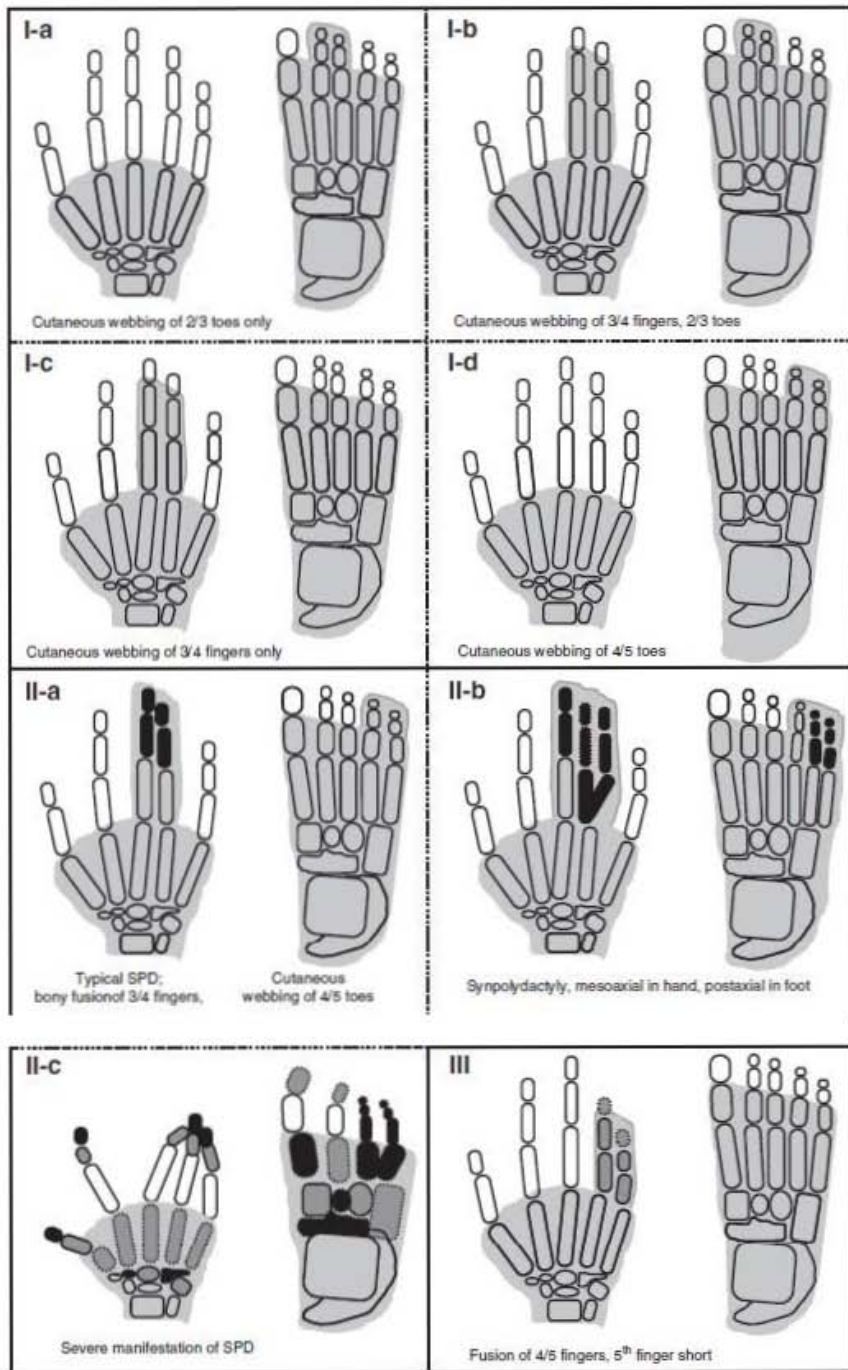


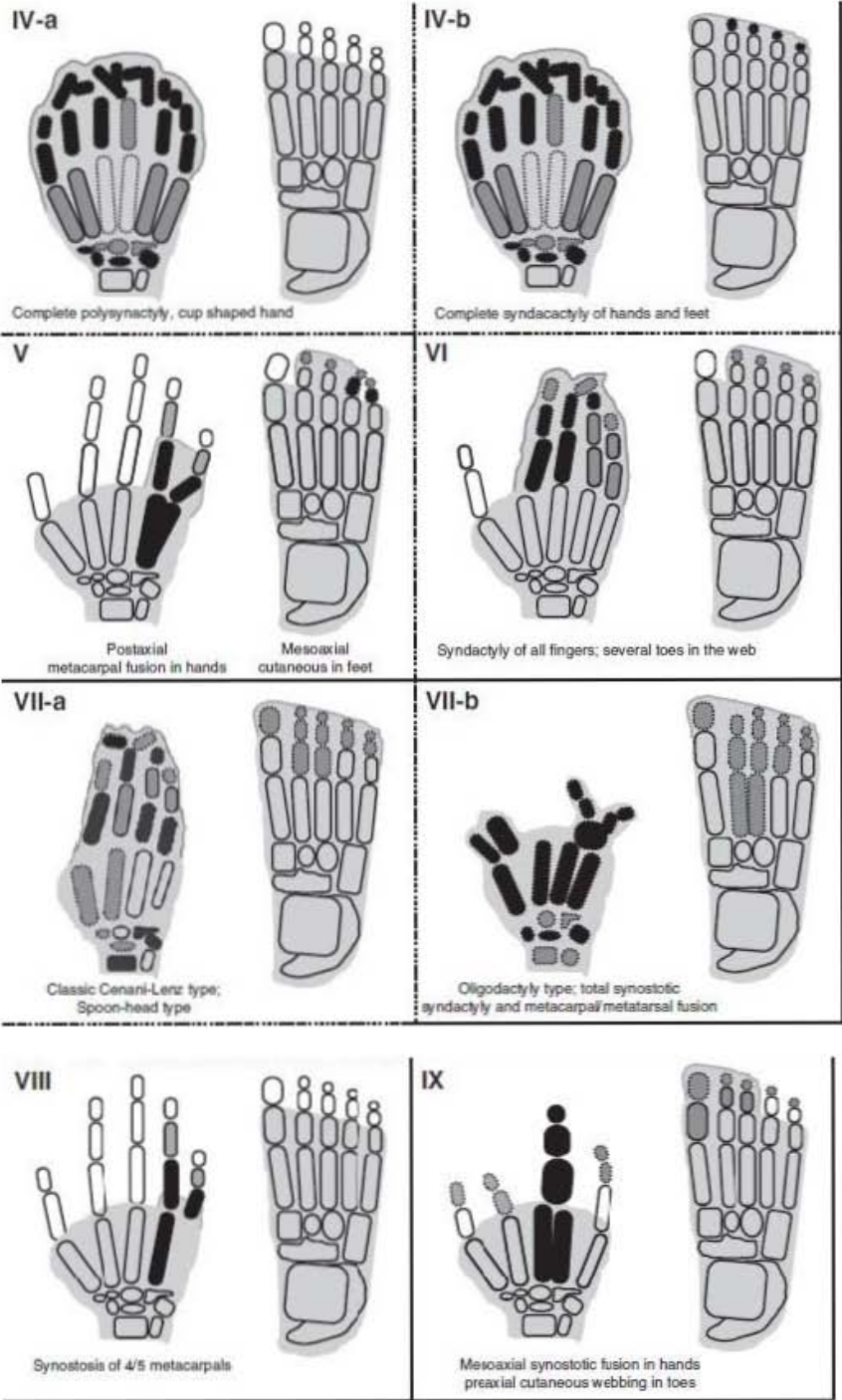
## Postaxial polydactyly





- Tipos de sindactilias. Malik (2012)





- Tipos de camptodactilia. Foucher (1994)

Tabella 1	
CLASSIFICAZIONE CAMPTODATTILIA SEC. FOUCHER.	
<b>TIPO IA</b>	esordio precoce lasso
<b>TIPO IB</b>	esordio precoce rigido
<b>TIPO IIA</b>	esordio tardivo lasso
<b>TIPO IIB</b>	esordio tardivo rigido

- Clasificación de Achterman-Kalamchi

**Table 2 Association between the Achterman–Kalamchi classification system and Predicted limb length discrepancy (Moseley straight-line prediction method)**

LLD <sup>a</sup>	Type I-A (patients)	Type I-B (patients)	Type II (patients)
< 8 cm (<10%) <sup>b</sup>	20	1	1
8–6 cm (10–20%) <sup>b</sup>	7	2	9
16–4 cm (20–30%) <sup>b</sup>	2	0	3

**Anexo 2.**

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Centro Médico Nacional Siglo XXI.

UMAE Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund.

Departamento de Genética Médica.

**Ficha de identificación.**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

NSS. \_\_\_\_\_

Edad:    años        meses

No. De Folio \_\_\_\_\_

**Antecedentes perinatales.**

	Si	No	Edad gestacional (semanas de gestación)		
Oligohidramnios					
Madre con sobrepeso u obesidad					
Exposición a rayos X				Tipo y N° de estudios	
Diabetes pregestacional.					
Diabetes Gestacional					
Bandas amnióticas					
Trombosis materna					
Uso de drogas				Cuáles	
Uso de medicamentos				Cuáles	

Si se realizaron ultrasonidos obstétricos ¿en alguno se detectó alguna anomalía en extremidades?			
Sí	No	Inferiores a que nivel:	Superiores a que nivel:

¿Al momento del nacimiento se detectó alguna entidad patológica además de la anomalía en extremidades?		
Sí	No	¿Cuál?

¿Se realizó cariotipo?		
Sí	No	Resultado.

Diagnóstico por parte de genética:

---

Antecedentes Personales Patológicos.								
Anomalías en:	Si	No	En caso afirmativo, ¿Cuáles?	Valorado por servicio correspondiente: si/no	Diagnóstico	¿Se ha otorgado tratamiento)	En caso afirmativo ¿Cuál?	Tiempo durante el cual se le dio seguimiento
Sistema cardiovascular								
Sistema urogenital								
Sistema nervioso central								
Sistema digestivo								
Sistema hematológico								
Cráneo facial								

### **Anexo 3. Carta de consentimiento informado.**

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación vigente, según el artículo 17 del Capítulo I título segundo este estudio se consideró sin riesgo por tratarse de un estudio retrospectivo por lo que no se requirió consentimiento informado, el artículo 23 del mismo reglamento considera dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

## Anexo 4. Número de registro

 MÉXICO GOBIERNO DE LA REPÚBLICA		<b>Dirección de Prestaciones Médicas</b> Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud Coordinación de Investigación en Salud	 IMSS
---	---	---	---

"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 23/07/2014

**LIC. JUAN CARLOS HUICOCHEA MONTIEL**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Prevalencia de anomalías congénitas de extremidades en pacientes atendidos en el departamento clínico de genética del hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo de 2007-2014.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3603-42

ATENTAMENTE



**DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**  
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL