



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

“ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE POLIDACTILIA PREAXIAL”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MEDICA

PRESENTA:

DR. GENARO RODRÍGUEZ URIBE

TUTOR DE TESIS:

DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ

COTUTOR DE TESIS:

T.S. LEONORA LUNA MUÑOZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ
MÉDICA ADSCRITA DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA MÉDICA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Agradecimientos

A mi familia, por su apoyo incondicional otorgado hasta el día de hoy. Especialmente a mi padre David Rodríguez Sevilla y a mi madre Reyna Guadalupe Uribe García.

A la Dra. Jazmín Arteaga por sus constantes enseñanzas, apoyo y por la dirección de la presente tesis.

Al Dr. Osvaldo Mutchinick por sus apreciables consejos y enseñanzas realizadas en mi formación como médico genetista.

Al Dr. Juan José Morales por su enseñanzas clínicas y sabios consejos.

A TS. Leonora Luna por su apoyo y paciencia en las dudas surgidas de la presente tesis.

A mis compañeros de residencia: Angélica, Paulina, Edmar, Jorge, Valeria, Adriana, Samantha, Jonathan e Isaac por darme apoyo, consejos y hacerme ameno el día a día.

A los miembros del Departamento de Genética: Renata, Vicky, Cristy, María, Betty, Eugenia, Luis, Verónica, Miriam y Doña Mago por sus enseñanzas y compañía.

A todos mis pacientes que me forjaron y moldearon mis conocimientos y carácter para ser el especialista que soy el día de hoy.

A Nadia Moran García, por el amor y comprensión, con quien he caminado a lo largo de esta residencia.

Por todas estas y muchas otras razones les estoy enormemente agradecido.

Genaro Rodríguez Uribe

“It is not the strongest of the species that survives, nor the most intelligent that survives. It is the one that is most adaptable to change.”

Charles Darwin

***“ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA
POLIDACTILIA PREAXIAL”***

Abreviaturas

BMP-7	Proteína de morfogénesis de hueso
cols.	Colaboradores
FGF	Factor de crecimiento de fibroblastos
FNS	Familiar no sugiere nada
Gli3A	Gli3 activador
Gli3R	Gli3 represor
H:M	Hombre:Mujer
INEGI	Instituto Nacional de Estadística y Geografía
Lmx-1	Factor de transcripción homeobox LIM
MC	Malformaciones congénitas
MI	Miembro inferior
MS	Miembro superior
OMIM	Herencia mendeliana del hombre en línea
OR	Razón de momios
PEA	Protuberancia del ectodermo apical
PPA	Polidactilia preaxial aislada
PPM	Polidactilia preaxial múltiple
RNV	Recién nacidos vivos
RYVEMCE	Registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas
SADPC	Familiar, sugiere herencia autosómica dominante de penetración completa
SADPI	Familiar, sugiere herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta
SHH o Shh	Sonic-Hedgehog
WNT 7a	Wingless tipo 7a
ZAP	Zona de actividad polarizante

Índice de Figuras

Figura 1. Esquema de polidactilia de acuerdo con la clasificación de Temtamy y McKusick.....	7
Figura 2. Clasificación de Wassel-Flatt	8
Figura 3. Esquema de los ejes principales de la mano, con los principales genes implicados.....	10

Índice de Tablas

Tabla 1. Etiología de las malformaciones congénitas.....	5
Tabla 2. Variables utilizadas en el estudio.....	18
Tabla 3. Distribución de la PPA por miembro afectado.	23
Tabla 4. Distribución de PPA dividido por lado afectado y lateralidad.	23
Tabla 5. Distribución de PPA de acuerdo con su tipo.....	23
Tabla 6. Distribución de PPA por lateralidad y tipo.....	24
Tabla 7. PPA por sexo.....	24
Tabla 8. Distribución de PPA por lateralidad y sexo.....	25
Tabla 9. Distribución del tipo de PPA de acuerdo con el sexo.	25
Tabla 10. Modo de herencia en casos de PPA.....	26
Tabla 11. Modo de herencia de PPA por lateralidad.	26
Tabla 12. Distribución de PPA de acuerdo con lateralidad y modo de herencia...	27
Tabla 13. Edad paterna y materna en PPA en casos y controles.....	28
Tabla 14. Edad materna por quinquenios en PPA en casos y controles.	29
Tabla 15. Medidas antropométricas de PPA en casos y controles.....	30
Tabla 16. Malformaciones asociadas a diabetes materna en casos con PPM.	31
Tabla 17. PPA y altitud (metros sobre el nivel de mar).....	33
Tabla 18. Variantes analizadas como posible factor de riesgo para PPA.....	34
Tabla 19. Síndromes genéticos identificados en 57 casos de PPM.	35
Tabla 20. Malformaciones observadas en 44 pacientes con polidactilia preaxial que no conforman entidad sindrómica.	36

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Prevalencia por 10,000 RNV en el tiempo de polidactilia por trienios, RYVEMCE 1978 a 2010.	21
Gráfica 2. Distribución del peso de PPA en casos y controles.....	30

Índice

AGRADECIMIENTOS	II
ABREVIATURAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
ÍNDICE DE TABLAS	VI
ÍNDICE DE GRÁFICAS	VI
ÍNDICE	VII
RESUMEN	1
ANTECEDENTES	3
MALFORMACIONES CONGÉNITAS.....	3
CLASIFICACIÓN DE LAS MC.....	3
CAUSAS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS	4
MALFORMACIONES CONGÉNITAS DE LA EXTREMIDAD	5
POLIDACTILIA	5
HISTORIA.....	6
CLASIFICACIÓN DE POLIDACTILIA.....	6
CLASIFICACIÓN DE TEMTAMY-MCKUSICK	6
CLASIFICACIÓN DE WASSEL-FLATT.....	8
PREVALENCIA	8
EMBRIOLOGÍA DE LA POLIDACTILIA	9
ETIOLOGÍA.....	11
PRINCIPALES SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A PPA.....	12
FACTORES AMBIENTALES.....	13
OPCIONES DE TRATAMIENTO.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN	15
HIPÓTESIS.....	16
OBJETIVO PRIMARIO	16
OBJETIVOS SECUNDARIOS	16
MATERIAL Y MÉTODO	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	17
REGISTRO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
POBLACIÓN EN ESTUDIO	17
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
RESULTADOS	21
PREVALENCIA DE POLIDACTILIA AISLADA Y MÚLTIPLE.....	21
PREVALENCIA DE POLIDACTILIA PREAXIAL AISLADA Y MÚLTIPLE POR TRIENIOS.	21
POLIDACTILIA PREAXIAL AISLADA	22
LATERALIDAD DE PPA	22
TIPO DE PPA.....	22

DISTRIBUCIÓN DE LA PPA DE ACUERDO CON EL SEXO	24
DISTRIBUCIÓN DE PPA DE ACUERDO CON EL MODO DE HERENCIA.	25
FACTORES DE RIESGO EN PPA.....	28
EDAD MATERNA Y PATERNA.....	28
ESCOLARIDAD MATERNA Y PATERNA.....	29
MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS.....	29
FACTORES MATERNOS	31
EXPOSICIÓN A ENFERMEDADES AGUDAS	31
EXPOSICIÓN A ENFERMEDADES CRÓNICAS	31
EXPOSICIÓN A FACTORES FÍSICOS	31
EXPOSICIÓN A FACTORES QUÍMICOS.....	32
ABORTOS	32
METRORRAGIA	32
ORDEN DE GESTACIÓN Y PARIDAD	32
GEMELARIDAD.....	32
CONSANGUINIDAD	32
FAMILIAR MALFORMADO	32
FACTORES AMBIENTALES	33
ALTITUD.....	33
TRABAJO PERICONCEPCIONAL MATERNO Y PATERNO	33
POLIDACTILIA PREAXIAL MÚLTIPLE	35
DISCUSIÓN.....	37
PREVALENCIA	37
AISLADO Y MÚLTIPLE.....	38
TIPO.....	38
LATERALIDAD	39
SEXO	39
MODO DE HERENCIA.....	40
FACTORES DE RIESGO	41
EDAD MATERNA AVANZADA.....	41
EDUCACIÓN PATERNA DISMINUIDA.....	41
BAJO PESO AL NACER	42
INFECCIÓN DE VÍAS AÉREAS SUPERIORES	42
DIABETES MELLITUS MATERNA.....	42
EPILEPSIA MATERNA.....	43
ANTECEDENTES DE ABORTOS PREVIOS.....	43
METRORRAGIA	43
PARIDAD AUMENTADA	43
EMBARAZO GEMELAR.....	43
OTRO FAMILIAR MALFORMADO	44
ALTITUD.....	44
OTRAS VARIABLES ANALIZADAS.....	44
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	44
CONCLUSIONES	46
BIBLIOGRAFÍA.....	48

Resumen

Introducción

La polidactilia es la malformación congénita (MC) más frecuente de las extremidades. La prevalencia de la polidactilia cambia ampliamente a través de las distintas razas siendo la de más alta prevalencia la de la raza negra con una prevalencia de 135 por 10,000 RNV y en América Latina el país con más alta prevalencia se encuentra Bolivia con 3.31 por 10,000 RNV. Temtamy y McKusick en el año de 1978 clasificó a la polidactilia de acuerdo con su ubicación anatómica y su transmisión genética, siendo la más utilizada. Clasificó a la polidactilia preaxial en tipo I duplicación de pulgar o primer orjejo, tipo II pulgar trifalángico, tipo III en duplicación de índice y tipo IV polisindactilia. En asiáticos la polidactilia preaxial asilada (PPA) es la predominante y afecta más a miembro superior que el inferior. Se han asociado genes relacionados a la vía de Shh, importantes en la morfogénesis de los dedos, como agentes causales de la polidactilia, pero solamente explican una pequeña proporción de la PPA. Se han propuesto a la diabetes materna, la talidomida, el sangrado transvaginal y la edad materna avanzada como factores de riesgo para la polidactilia preaxial. Sin embargo, el origen etiológico de la polidactilia no está completamente dilucidado. El presente trabajo tiene como objeto la búsqueda de factores de riesgo para la presencia de PPA.

Material y Métodos

Se utilizó la información del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) que recolecta información de MC en México desde el año de 1978. Por cada recién nacido vivo (RNV) malformado se incluye un RNV control, siendo éste el siguiente RNV no malformado, de igual sexo, nacido en el mismo hospital y del cual se recoge información equivalente a los RNV malformado. De un total de 1'138,610 RNV, de un periodo de enero de 1978 a diciembre de 2010. Se encontraron 288 casos de polidactilia preaxial. 231 fueron PPA y 57 con MC múltiples (PPM) donde se analizó su prevalencia, su distribución por lateralidad y sexo. Se buscó variantes demográficas, factores maternos, factores paternos, genéticos y de exposición como posibles factores de riesgo para PPA.

Resultados

La prevalencia de polidactilia fue de 2.53 por 10,000 RNV, la PPA fue de 2.03 y la PPM fue de 0.50 por 10,000 RNV. Esta prevalencia no ha cambiado de forma estadísticamente significativa a través del tiempo. El tipo de PPA más frecuente fue el tipo I (85.99%). La PPA es más frecuente unilateral (89.1%) que bilateral (9.54%). Se encuentra localizada más frecuente en manos (82.17%) que en pies (16.16%). En la mano, afecta más a mano derecha (51.38%) que izquierda (40.88%) y en el pie, el izquierdo (41.67%) que el derecho (38.89%). El hombre es más frecuentemente afectado que la mujer (razón H:M 1.33). Estas características varían de acuerdo con

el tipo de polidactilia. De los factores analizados se observó diferencia estadísticamente significativa para la presencia de algún familiar malformado (OR 8.82, IC 3.68 – 21.17, P <0.0001), paridad ≥ 5 (OR 3.35, IC 95% 1.31 – 8.55, P 0.014) y la edad materna por ≥ 30 años (OR 0.014, IC 95% 1.33-3.41, P 0.0014). Otras variantes que fueron más frecuentes en los casos que en los controles y que están propuestos en la literatura como factores de riesgo pero que no obtuvieron diferencia estadísticamente significativa fueron: diabetes (OR 15.47), gemelaridad (OR 2.16), metrorragia (OR 1.67), influenza (OR 1.46), abortos previos (OR 1.27), antibióticos (OR 1.21) y altitud (OR 1.05). Otras variables reportadas en la literatura como factores de riesgo pero que no mostraron tener mayor frecuencia en casos que en controles fueron: escolaridad paterna (OR 0.88) y epilepsia (OR 0.59). Solamente el empleo paterno en proceso de la industria mostró ser un factor protector con diferencia estadísticamente significativa (OR 0.47, IC 95% 0.25 – 0.88, P 0.016).

Conclusiones

Comparado con las demás poblaciones la prevalencia de PPA se encuentra dentro lo anteriormente reportado en la literatura. La lateralidad, tipo y predominancia del sexo se conservan entre las distintas razas. Se encontró a la presencia de un familiar malformado, la paridad ≥ 5 y la edad materna ≥ 30 años como factores de riesgo para PPA. El presente trabajo resalta la importancia de tener registro de MC claro para poder analizar potenciales factores de riesgo en defecto del desarrollo raros como la polidactilia.

Antecedentes

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas (MC) son defectos morfológicos primarios ya sea de un órgano, parte de él o de una región corporal debido a un proceso del desarrollo intrínsecamente anormal (1), es decir hay defectos en la forma, estructura y/o número de órganos y tejidos. En un sentido más amplio se ha llegado a emplear el término para los defectos en la función, tales como anomalías cromosómicas asociadas a la discapacidad intelectual, los errores innatos del metabolismo y otros defectos moleculares, por lo tanto, las MC pueden evidenciarse al momento del nacimiento o en la vida post natal (1).

En un 2 a 3% de los RNV en países desarrollados se detecta una malformación mayor al nacimiento en las primeras semanas o meses de vida (2, 3). Algunas MC escapan a una detección temprana, pero estas MC ocultas son usualmente encontradas a la edad de 5 años y con un porcentaje similar al nacimiento. Cuando se toman en cuenta los nacimientos muertos esta cifra aumenta a un 15 a 20% (4). Una tasa mucho más alta de malformaciones es encontrada entre los abortos espontáneos (5, 6).

Las malformaciones resultan de un proceso patológico durante el periodo embrionario. El proceso patológico puede ser intrínseco, extrínseco o una combinación de ambos. Hay una ventana estrecha de tiempo durante el cual el proceso de desarrollo normal puede ser adversamente afectado, la mayoría de las estructuras corporales humanas pueden ser afectadas entre las semanas 2 y 8 del desarrollo embrionario.

Clasificación de las MC

Hay diversas formas de clasificar a las MC.

Por sus consecuencias medicas:

- **MC mayores:** son aquellas que ponen en riesgo la vida del individuo, comprometen la función de los órganos y sistemas involucrados o tienen consecuencias estéticas graves afectando la autoestima y la adaptación social (7). Las MC mayores se consideran letales cuando causan muerte fetal o infantil en más del 50% de los casos (8).

- **MC menores:** estas malformaciones afectan de forma leve el fenotipo, respetan la función del órgano o tejido y son de fáciles de reparar quirúrgicamente con restitución íntegra (8). Se ha reportado que 14% de los recién nacidos tienen al menos una MC menor, estas se definen como variantes normales cuando ocurren con una frecuencia mayor o igual al 4% (1).

Por características clínicas:

- **MC aisladas:** involucran un solo órgano o región corporal, usualmente son de etiología multifactorial por lo que el riesgo de recurrencia es bajo (8).

- **MC múltiples (1, 9):**

Síndrome: combinación de MC que ocurren con un patrón específico y tienen una etiología en común.

Asociación: son aquellas combinaciones de dos o más MC en un mismo individuo, con una etiología no definida, que se presentan con una frecuencia significativamente mayor a la esperada por el azar y se encuentran estadísticamente asociadas; aunque la relación entre esas anomalías no es tan fuerte y consistente, como en el caso de los síndromes.

Secuencias: implica que una primera malformación o factor mecánico inicia una serie de eventos que conduce a la aparición de otros defectos morfológicos secundarios, ya sea en la misma área corporal o en otra.

Complejos: describe un conjunto de defectos morfológicos que comparten una región común o adyacente durante la embriogénesis o espacio temporal. También se refieren a ellos como defectos de campo de desarrollo primarios o politópicos.

Causas de malformaciones congénitas

Las causas de malformaciones congénitas pueden ser secundarias a procesos patológicos innatos, extrínsecos o alguna combinación de los dos (8). Existen muchas causas de malformaciones congénitas (Tabla 1), entre las que podemos destacar causas multifactoriales, causas genéticas que pueden ser cromosómicas o por mutación en un gen específico con herencia mendeliana, así como herencia no clásica. Un menor porcentaje se debe a causas ambientales que pueden ocurrir por enfermedades maternas, factores útero-placentarios, o sustancias químicas. Aún hay mucho que estudiar sobre las malformaciones congénitas, ya que se desconoce la etiología en más del 60% de los casos (10), si bien se considera que la mayoría podrían deberse a la interacción entre los factores genéticos y ambientales (11).

Tabla 1. Etiología de las malformaciones congénitas.

Causa	Incidencia
Genéticas	15-25%
Cromosómica	10-15%
Monogénica	2-10%
Multifactorial	20-25%
Ambiental	8-12%
Enfermedades	6-8%
Maternas	
Uterina/Placentaria	2-3%
Drogas o Químicos	0.5-1%
Embarazo Gemelar	0.5-1%
Desconocida	40-60%

Malformaciones congénitas de la extremidad

Desde los días de la talidomida, epidemiológicamente las malformaciones de la extremidad juegan un papel importante en los MC. Representan un grupo heterogéneo de malformaciones con diferente patogénesis y probablemente diferencias etiológicas. Una división común de este grupo de malformaciones es: reducción, fusión (sindactilia), duplicación (polidactilia) y malposición.

Las MC de la extremidad superior tienen un rango fenotípico de algo casi imperceptible hasta la ausencia de la extremidad (12-14). Anormalidades congénitas de las extremidades superiores han sido reportadas aproximadamente 20 por 10,000 recién nacidos vivos (RNV), con hombres más frecuentemente afectados que mujeres (razón de 3:2) (12). El diagnóstico es realizado por examen físico y radiográfico; los estudios vasculares son raramente indicados (12-14). Pacientes con anomalías de mano pueden ser asociado a otras MC, más frecuentemente en corazón, riñón o complejos traqueoesofágicos (12).

Polidactilia

La polidactilia (del griego *poly*, «muchos» y *daktylos*, «dedo») es la presencia de un dígito extra o la duplicación de una parte del dígito. Es de fácil la detección al nacimiento y es la anomalía congénita de la mano más frecuente. Causa impedimentos funcionales y estéticos con un rango fenotípico que va desde protuberancia cutánea a una completa duplicación del dedo (15-17). La polidactilia puede ser detectada en el periodo prenatal, se observa por ultrasonido a partir de la semana 14 de gestación (18).

La polidactilia preaxial (PPA) es la duplicación más prevalente en población caucásica y asiática, ocurre aproximadamente entre 0.8 a 1.4 por 10,000 nacimientos (19-21). Esta condición particular de la mano es más frecuente tratado como un asunto cosmético que funcional, el pulgar supranumerario frecuentemente

contiene toda la función motora y sensorial. Además, el pulgar duplicado trabaja en conjunto con toda la mano como una unidad (22). La mayoría de los individuos con duplicación de pulgar son sometidos a una escisión del dedo extra por razones funcionales y cosméticas.

Historia

El reporte más antiguo documentado de polidactilia de mano data en el año de 1670, a través de arte plasmado en roca en el Sureste de América representado una mano de seis dedos (23). En 1951, Barsky (24) realizó una revisión de la literatura antigua (había trabajos de paleontología y seis papiros Egipcios) y reportaron 62 casos de anomalías de las manos; había 8 casos de PPA. En 1957 Kelikian y Doymanian (25) discutieron el tratamiento de los dedos supranumerarios y comentaron: “un pulgar extra debe ser removido por razones estéticas. Esta operación no requiere ingenio y no crea problemas”. Sin embargo, ahora comprendemos que una ablación simple no es apropiada para la PPA, aproximadamente el 40% de los casos necesitan una segunda cirugía (26).

Swanson (27), en 1976, ayudó a categorizar una variedad de anomalías congénitas en contexto con el nuevo sistema de clasificación utilizado para las anomalías congénitas del miembro superior. La PPA fue clasificada como una duplicación digital. Aunque esto parece conceptualmente correcto, el término “duplicación” sobresimplifica a la PPA.

La clasificación de Wassel (28), publicada en 1969, es basada en experiencia en la universidad de Iowa en 70 pacientes. Wassel notaba que los resultados no eran universalmente buenos, basado en el seguimiento de 18 de sus pacientes.

Clasificación de Polidactilia

La clasificación de polidactilia propuesta por Temtamy y McKusick divide a la polidactilia en polidactilia preaxial, polidactilia post axial, complejo polidactilia, polidactilia central y polidactilia mixta (sindrómica o no sindrómica) (29). Esta clasificación es la más ampliamente utilizada.

Clasificación de Temtamy-McKusick

Temtamy and McKusick en 1978 distinguió los siguientes tipos de polidactilia (29) (Figura 1):

Preaxial o radial. El dedo supranumerario está insertado en el primer o segundo dedo en la cual se reconocen cuatro tipos.

Post axial o cubital. El dedo supranumerario se encuentra de lado del quinto dedo.

Central. En la que concierne a los dedos centrales.

Compleja. Cuando se acompaña de sindáctila.

La PPA la clasifico en cuatro categorías nombrándolas como duplicación de pulgar, polidactilia del pulgar trifalángico, polidactilia del dedo índice y polisindactilia (29).

Tipo I: duplicación del pulgar o primer orjejo, fue definido como la duplicación de uno o más componentes del pulgar bifalángico. Es la más frecuente. PPA tipo I es generalmente esporádico y sin un modo de herencia monogénico (30).

Tipo II: pulgar trifalángico, involucra la presencia de una falange extra media con o sin una duplicación adicional de pulgar o primer orjejo del pie. La incidencia media es de 1 por 25,000 RNV. En dos tercios hay historia familiar de anomalías del pulgar (31). La PPA tipo II es heredado de forma autosómica dominante (21, 22, 32-34).

Tipo III: polidactilia del dedo índice, el pulgar es remplazado con uno o dos dígitos trifalángicos con un patrón de dermatoglifos específicos del dedo índice.

Tipo IV: polisindáctilia, es una combinación de polidactilia preaxial y sindáctilia del tercer y cuarto dedo. Usualmente la polidactilia del pulgar muestra una duplicación ligera, engrosamiento o falange distal bífida. En el pie, usualmente hay una duplicación del primer o segundo orjejo y sindáctilia de segundo y tercer orjejo. Aunque tanto la polidactilia preaxial y sindáctilia son características cardinales de esta malformación, es clasificado como un tipo de polidactilia por que la sindáctilia no ocurre sin la presencia de polidactilia (35).

La contribución de la expresividad de la polidactilia es bien reconocida (36). Así, Temtamy y McKusick propusieron la clasificación de polidactilia envuelta no solamente en una caracterización anatómica, sino también en un modo específico de modo de transmisión genética (29). La polidactilia postaxial es dividido en tipos A y B. En tipo A el dedo extra es bien formado, articulado con el quinto dedo o con un metacarpo extra y es heredado de forma dominante con reducida penetrancia. El tipo B es representado por una pobre diferenciación del dedo extra, usualmente como un remanente de piel unido al quinto dedo. La herencia del tipo B es poco claro

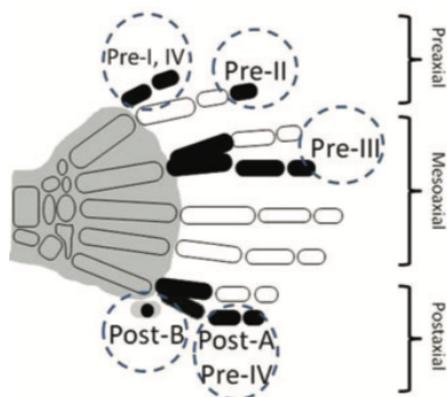


Figura 1. Esquema de polidactilia de acuerdo con la clasificación de Temtamy y McKusick.

Clasificación de Wassel-Flatt

La clasificación de la PPA de Wassel-Flatt está basada en hallazgos radiográficos, incluye siete tipos de acuerdo al nivel de división del pulgar (28). Siendo el tipo 4 el más común con el 45% de los casos seguido por el tipo 2. La clasificación de Wassel es la más utilizada entre cirujanos plásticos (37, 38).

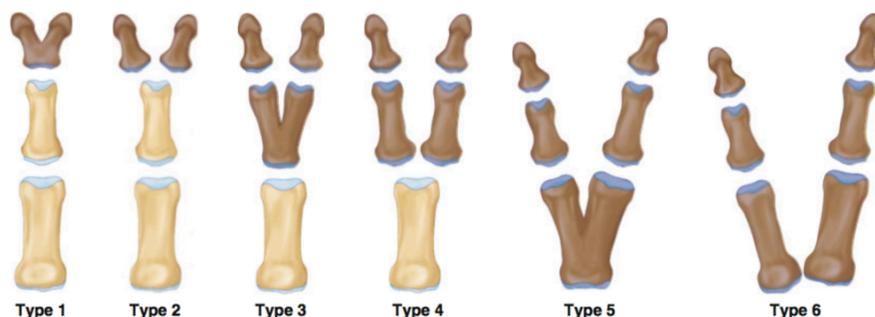


Figura 2. Clasificación de Wassel-Flatt

Los tipos Wassel-Flatt de duplicación de pulgar son:

- Tipo 1:** falange distal bifida
- Tipo 2:** duplicación completa de la falange distal
- Tipo 3:** falange proximal bifida
- Tipo 4:** duplicación completa de la falange proximal
- Tipo 5:** primer metacarpo bifido
- Tipo 6:** duplicación del metacarpo
- Tipo 7:** pulgar trifalángico

Para utilizar esta clasificación es necesario alcanzar cierta maduración ósea y es utilizada principalmente como estudio preliminar al tratamiento quirúrgico. Esta clasificación ha demostrado tener importancia en el pronóstico, pero no ha podido predecir con suficiente detalle la patología de la duplicación.

Prevalencia

La verdadera incidencia de polidactilia en general depende de la población en estudio, variando entre 3 por 10,000 y 107 por 10,000 (16, 18). La incidencia de la PPA varía de 0,8 por 10,000 a 1,4 por 10,000 nacidos vivos y representa el 90% de todos los casos de polidactilia (12, 15, 39). La polidactilia afecta más a negros que a blancos (12, 18). Las extremidades superiores son más afectadas que las extremidades inferiores y mano derecha más que mano izquierda. La polidactilia preaxial es la más común (principalmente asilada), seguido de la postaxial (principalmente sindrómica y bilateral) y meso-axial (central) (16). La polidactilia ha sido asociada con más de 300 enfermedades y síndromes por lo que deben ser referidos al genetista (16, 18).

Polidactilia es la malformación con sorprendente diferencia en la frecuencia entre varios grupos raciales. Stevenson y cols. (40), usando estadística de la Organización Mundial de la salud de centros de nacimientos, notaron prevalencias bajas como 3.1 por 10,000 de nacimientos totales en un centro localizado en Alejandría, Egipto a una alta prevalencia como 6.18 por 1,000 en nacimientos negros en Pretoria, África. Woolf, Myrian y Brenhme reportaron incidencias en América y negros africanos, el cual fue 13 veces la frecuencia estimada de la población caucásica. Castilla et al encontraron una incidencia promedio similar a la población caucásica para la población heterogénea del sur de América (36). Handforth ha reportado una incidencia entre gemelos prisioneros chinos dos veces que en la población blanca (30).

Por citar un ejemplo, la diferencia de la frecuencia de polidactilia entre los grupos raciales puede ser atribuido por un incremento de la frecuencia de un tipo específico de polidactilia. La alta frecuencia de polidactilia en Negros Americanos es el resultado de la ponderación de recién nacidos afectados con polidactilia postaxial tipo B (pedunculada). Los datos de Handforth muestran que, entre su muestra de chinos, 93% de los casos son por polidactilia preaxial tipo I (30).

En México la incidencia de polidactilia reportada por el RYVENCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones congénitas externas) en el periodo de 1988 a 1992 en Guadalajara fue de 1.73/1,000 (41).

Embriología de la polidactilia

La embriología de la yema de la extremidad comienza su desarrollo entre las semanas 26 a 28 después de la fertilización. Los dedos de la extremidad superior son reconocidos en los días 41 a 43 y se encuentran totalmente separados a partir del día 53. Dentro de este periodo de rápido desarrollo es cuando las malformaciones congénitas de la mano se desarrollan. Para la semana 9 de gestación, el andamiaje de la estructura de la extremidad superior está completa y la extremidad continúa creciendo en tamaño por el resto del periodo gestacional (15).

A nivel celular, la diferenciación de la yema de la extremidad a la separación de los dígitos ocurre a través de diversas vías y cascadas de señalización molecular. La yema de la extremidad es originada por la migración del mesodermo hacia el recubrimiento del ectodermo de la porción ventrolateral del embrión. La placa lateral de células mesodérmicas son progenitoras del hueso, cartílago y tendón, mientras que el mesodermo somático origina al nervio, músculo y vasos sanguíneos. Tres vías de señalización controlan el crecimiento de la extremidad en tres ejes dimensionales: la protuberancia de ectodermo apical (PEA) controla la orientación próximo-distal, la zona de actividad polarizante (ZAP) controla orientación antero-posterior (radial a ulnar) y la vía tipo *wingless* (WNT-7a) que controla la orientación dorso-ventral (15) (Figura 2).

La PEA es un anillo ectodérmico grueso y efímero el cual secreta factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) en retroalimentación positiva, dirigiendo el desarrollo a través del eje próximo distal (42). La remoción del PEA resulta en una extremidad trunca, mientras que el trasplante resulta en una duplicación de extremidad en modelos animales experimentales. La ZAP es un tejido mesenquimal condensado a lo largo de la parte posterior de la extremidad, dirige la orientación anterior a posterior de la extremidad. Este tejido secreta la proteína Sonic Hedgehog (SHH), una molécula de señalización la cual trabaja dependiendo de su concentración dentro de la ZAP. Áreas con concentraciones altas de SHH desarrollan estructuras posteriores o postaxiales, mientras que concentraciones bajas desarrollan estructuras anteriores o preaxiales. En modelos experimentales, el trasplante de tejido de la porción posterior a la porción anterior resulta en una duplicación de los dígitos. Esta situación simula el desarrollo de manos en espejos en humanos. SHH también es importante para el crecimiento del eje próximo-distal por inducción de la expresión de FGF en el PEA (43). Menos conocido es la vía de señalización que controla la orientación dorsoventral. Wnt-7a se expresa en el ectodermo dorsal y eleva la producción del factor de transcripción homeobox LIM (Lmx-1) el cual causa diferenciación dorsal de la extremidad. En la figura 2 se muestran otras proteínas importantes en la formación de la mano.

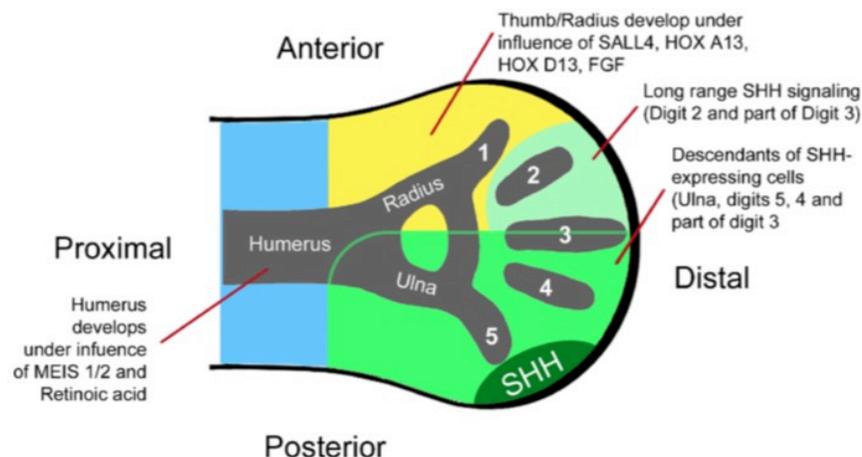


Figura 3. Esquema de los ejes principales de la mano, con los principales genes implicados.

Pie de Figura: el autopodo (mano) y zeugopodo (antebrazo) puede ser dividido en 3 zonas de acuerdo con la señal de *SHH*. Descenso de *SHH* son responsable de la formación del humero, dígito 5, dígito 4 y parte del dígito 3. Una señal larga de *SHH* tiene parte del dígito 3 y dígito 2. El pulgar, radio y el estilopodo del humero se desarrollan sin la influencia de la señal de *SHH*. El pulgar y radio se desarrollan bajo la influencia de otros genes como *SALL4*, *HOX A13* y *FGF8*; y el humero bajo la influencia de *MEIS 1/2* y ácido retinoico (44).

Un insulto en la yema de la extremidad puede ocurrir posterior a la semana 8 de gestación, cuando la formación del radio está completa. Estudios experimentales sugieren que el desarrollo de la polidactilia es el resultado de un desorden de la interacción del mesodermo preaxial y el ectodermo de la yema de la extremidad al comenzar la proliferación celular. Resulta en la falla en la formación del disco y/o su diferenciación para la formación del eje anteroposterior. La expresión anormal de HOX, BMP y Gli-3 juegan un papel importante en la duplicación del pulgar (32).

Etiología

Una red de genes ha sido asociada con el desarrollo de las extremidades y diferentes genes patogénicos han sido asociados a cada tipo de anomalías en los dedos. Muchas de las características fundamentales de la genética de la polidactilia aún no han quedado claro, principalmente porque su etiología es heterogénea, la cual no ha sido tomada en consideración cuando estudios a gran escala basados en hospital y registro de salud son realizados (36). Se ha demostrado que hay varias rutas del desarrollo perturbado durante la morfogénesis de los dedos que conduce a dedos adicionales (45). Además, factores ambientales, extragenéticos y estocásticos contribuyen a la etiología de una proporción sustancial de los casos de polidactilia (41).

Los datos moleculares recientes, incluyendo mapeo y estudios de mutación, sugieren que los distintos tipos de polidactilia tienen bases genéticas comunes. Mutaciones en dos diferentes factores como por ejemplo *GLI3* y *SHH* potenciador de *ZRS/SHH*, causa al menos seis tipos distintos de polidactilias como por ejemplo polidactilia preaxial tipo II y IV. Estos hallazgos demuestran no solamente el papel vital de los factores genéticos sobre el control del número de dedos si no también el íntimo entrecruzamiento entre *GLI3* y *SHH* durante el desarrollo de las extremidades.

La proteína Gli3 es un antagonista de Shh, expresado en la porción anterior terminal, opuesto a la porción terminal de Shh. Gli3 por sí mismo es un mediador de la vía de Shh y esta vía incluye ciertos genes que causan un fenotipo anormal cuando son mutados (*PTC1*, *CBP*, *Smo*, *Twist*, *GLI1* y *dHand*) (46). Gli3 tiene una función dual: con una longitud completa (Gli3A) actúa como un activador de la vía de Shh, mientras que en su versión trunca (Gli3R) actúa como su represor. Un balance entre Gli3A y Gli3R define el número de dígitos de la extremidad y su identidad. Mutaciones de Gli3 es sabido que causa polidactilia preaxial y postaxial en humanos (47).

La variedad de los fenotipos causado por la mutación en *GLI3* o *ZRS/SHH* refleja la complejidad de sus interacciones como también la extraordinaria importancia de la vía en controlar el número de dígitos. Sin embargo, entre las complejidades de la polidactilia se encuentra la heterogeneidad genética. Hay muchos tipos de polidactilia tanto preaxial como post axial la cuales no están

relacionados a mutaciones de *GLI3* o *ZRS/SHH* (48). Permitiendo una amplia variabilidad fenotípica particularmente en PPA tipo I y postaxial tipo A y B. Una marcada y sustancial heterogeneidad es expresada a través de diferentes poblaciones y grupos étnicos

La formación del correcto número de rayos, para formar dígitos, correlaciona con el tamaño de la placa digital en el autopodo, el cual depende de la cantidad de tejido disponible. *Shh*, influye en la proliferación celular de la placa de la extremidad, influyendo la cantidad de tejido disponible en el autopodo (45). Además, el origen ectópico del dígito extra en el crecimiento de la placa es también posible por un disturbio menor de un factor externo o estocástico durante la morfogénesis de los dígitos. Durante la morfogénesis los dígitos son desmarcados y forman los rayos que posteriormente son separados por aplanamiento de tejido interdigital. El tejido interdigital será desmarcado por apoptosis. La generación simple de una herida o un disturbio menor en el tejido interdigital activa el fenotipo condrogénesis, resultando en un dígito extra (45). La proteína de morfogénesis del hueso 7 (BMP-7) es altamente expresado a nivel de la mesénquima interdigital, la cual normalmente conlleva a una muerte celular de este tejido. Así, la pérdida de BMP-7 permite la sobrevivencia de estas células las cuales pueden producir un dígito extra (49). La clave de muchos factores genéticos envueltos en la etiología de la polidactilia y malformaciones de extremidad pueden ser identificado de la enorme cantidad de anomalías y síndromes en los que se acompaña la polidactilia (50).

Principales síndromes genéticos asociados a PPA.

En un estudio de revisión realizado en el año 2010, se han encontrado 310 desórdenes que incluyen polidactilia, incluyendo formas sindrómicas (290 entidades) y no sindrómica (20 entidades). Estas 310 entidades mostraban un rango amplio de patrones de Herencia Mendelianos incluyendo: autosómicas dominantes (73), autosómico recesivo (103), ligado al X (12), con más de un patrón de herencia (9) y muchos con un modo de herencia desconocido (113) (50).

Entre las 310 entidades, 80 tienen asociación con un total de 99 genes. Entre las entidades con mutación identificada, la anemia de Fanconi puede ser causado por mutaciones homocigotas o heterocigoto compuesto en uno de 14 genes y Bardet – Bield puede ser causado por mutación al menos de 12 genes. Estos dos desordenes por si solo cuentan con 26 de los 99 genes conocidos que causan polidactilia cuando se mutan. Las restantes 308 entidades son asociadas con mutación en 73 genes. Estos 73 genes son asociados con 95 entidades clínicas distintas, la cual es una expresión del concepto de pleiotropía (50).

La magnitud de las clases de los genes puede ser interpretado como un reflejo en su importancia en el desarrollo embrionario. La mayor categoría de los productos génicos implicados en polidactilia son los genes de reparación del DNA (15 genes, principalmente atribuibles al fenotipo de anemia de Fanconi), seguido por factores de transcripción (16). Genes menos frecuente envueltos (menos de 5

identificados) son los genes que codifican a proteínas estructurales, proteínas catalíticas, proteínas de la súper familia de las inmunoglobulinas, chaperonas y uniones gap (50).

En la base de datos de *On Line Mendelian Inheritance in Man* (OMIM) incluye 95 síndromes que pueden tener polidactilia preaxial y 37 síndromes que la pueden tener simultáneamente con polidactilia postaxial (51, 52). Algunos síndromes con polidactilia preaxial (52, 53) se enlistan a continuación:

- Ausencia de tibia-pulgar trifalángico – polidactilia
- Síndrome acropectoral
- Síndrome acrocefalopolisindactilia
- Síndrome acro-renal-ocular
- Síndrome de Bloom
- Displasia cranio-fronto-nasal
- Síndrome de Diamond-Blackfan
- Síndrome oro-facio-digital 1
- Síndrome de DiGeorge
- Síndrome de Down
- Síndrome de Dubowitz
- Síndrome de Schizel
- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Holt-Oram
- Síndrome de Levy-Hollister
- Síndrome de Nager
- Síndrome de Poland
- Síndrome de costilla corta-polisindactilia tipo 2 (Majewski)
- Síndrome de Townes-Brocks
- Asociación VACTER
- Síndrome velocardiofacial

Factores ambientales

La polidactilia preaxial exhibe diferencias en prevalencia a lo largo de varios grupos étnicos, pero en este momento su genética no es bien elucidada. Un número pequeño de casos familiares son asociados en la vía de señalización de Shh (54). Sin embargo, basado en investigaciones epidemiológicas, los factores ambientales no pueden ser ignorado en la determinación de este fenotipo. Por ejemplo, PPA tipo I con modo de presentación esporádica fueron observados más frecuentemente en madres diabéticas (55-58) y en bebés con embriopatía por talidomida (59).

Existe una asociación de bajo peso y el incremento de riesgo de PPA tipo 1 (56). Esta asociación únicamente se encuentran en el modo de presentación esporádicas y no en las familiares(60). El bajo peso se correlaciona con muchos factores ambientales y socioeconómicos, como el desempleo, el bajo estatus ocupacional o el estatus de madre soltera (61, 62).

Otros factores ambientales que contribuya con la expresión de defecto digital es el bajo estatus educativo paterno. El nivel de educación representa otro marcador de estatus socioeconómico y es inversamente correlacionado con cierto comportamiento saludable como el fumar o uso de drogas (63, 64). También se han propuestos como factor de riesgo el sangrado vaginal en el primer trimestre (56) y algunas complicaciones en el embarazo como el oligohidramnios (60).

Opciones de tratamiento

El tratamiento quirúrgico de la polidactilia es el estándar de oro. Busca remover el dedo menos funcional y la reconstrucción de la parte normal permitiendo un buen funcionamiento de la mano (12, 15, 17, 18, 32). Se considera cuidadosamente el nivel anatómico de la lesión, los componentes musculoesqueléticos envueltos, estabilidad, etapa del desarrollo y resultados cosméticos (12, 13, 15, 17, 18). Los dedos flotantes pequeños con un tallo de tejido blando <2 mm pueden ser removidos tempranamente por ligación por una enfermera neonatal y la escisión simple es posible cuando no hay conexión ósea y la articulación es estable. El tratamiento quirúrgico ideal es antes que los elementos supernumerarios desplacen a los elementos normales y antes que el desarrollo de las habilidades motoras finas sean desarrolladas con la anatomía anormal (aproximadamente entre los 6 a los 9 meses de vida, al final del primer año de vida o durante el segundo año de vida) (15, 17, 18, 65). El examen radiográfico es usualmente adecuado para la obtención de información preoperatoria (32).

Planteamiento del problema

De acuerdo con la información epidemiológica reportada en la literatura, aspectos embriológicos y genéticos mencionados anteriormente se decidió realizar un estudio en población mexicana para conocer ciertos factores de riesgo de polidactilia preaxial con datos aportados por el RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas) de RNV consecutivos de diversos hospitales en varios puntos de la República Mexicana y pertenecientes a los distintos sistemas de salud. Este registro se coordina en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán.

Justificación

Dada la alta frecuencia de la polidactilia, la complejidad que implica su tratamiento, la cronicidad de la afección y el gran costo emocional y económico para el paciente, su familia y los sistemas de salud. Se justifica plenamente en costo y beneficio el esfuerzo de apoyar el desarrollo de investigaciones que permitan una mayor comprensión de su etiología, con especial énfasis a detectar factores de riesgo, que permitan establecer estrategias adecuadas de prevención para la población en riesgo.

Es importante también considerar la marcada diferencia en la frecuencia de presentación y riesgo de recurrencia de la PPA en distintas poblaciones y grupos étnicos, muy probablemente explicable por la contrastante estructura genómica de esta y por características ambientales en que las mismas se reproducen. Consideramos que el estudio de factores de riesgo asociados con polidactilia en diferentes grupos de la población mexicana permitirá conocer mejor el comportamiento de estos factores, entender mejor la etiología de la polidactilia.

Este conocimiento muy probablemente facilitará la elaboración de programas de prevención más acorde a las características genéticas de la familia y extrapolarlos de manera más personalizada a diferentes grupos de población genotípicamente similares que comparten hábitos de vida semejantes.

Hipótesis

Ciertas variables demográficas, factores maternos, factores paternos, genéticas y de exposición serán factor de riesgo para PPA

Objetivo Primario

Determinar las variables: edad materna, edad paterna, diabetes materna, peso, talla, perímetro cefálico, aborto previo, cambio de paternidad, metrorragia, enfermedad aguda, enfermedad crónica, paridad, tipo de parto, factores químicos, altitud, escolaridad materna, escolaridad paterna, nivel socioeconómico, consanguinidad, orden de gestación como factor de riesgo para PPA.

Objetivos Secundarios

- 1.- Conocer la prevalencia, tipo y lateralidad de la PPA en una población de recién nacidos vivos mexicanos.
- 2.- Determinar si existen diferencias entre la frecuencia de PPA por género.
- 3.- Comparar la lateralidad de la PPA aislada en manos, pies y ambos.
- 5.- Conocer si existen diferencias en los antecedentes perinatales entre los grupos de PPA en manos y pies.

Material y método

Diseño del estudio

El estudio del presente trabajo es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, analítico, de casos y controles. El tipo de recolección de la información es retrolectivo.

Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas

La información analizada se obtuvo de la base de datos del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE). Este registro consiste en un estudio multicéntrico de casos y controles, que se encuentra vigente desde 1978 y contiene la información referente a antecedentes perinatales, antropométricos, genéticos, sociodemográficos, maternos y ambientales del recién nacido, así como diagnósticos y descripción de la o las MC en los casos. Toda la información se recopila en una ficha deseada para tal fin, la cual es llenada por el médico pediatra, genetista o neonatólogo que valora a los recién nacidos en las primeras 72 horas posteriores a su nacimiento en los diversos hospitales participantes en el RYVEMCE (Anexo I). Por cada RNV malformado se incluye un RNV control, siendo éste el siguiente RNV no malformado, de igual sexo, nacido en el mismo hospital y del cual se recoge información equivalente a los RNV malformado. La información de las fichas fue recolectada por el médico responsable de cada hospital participante, mensualmente dicho médico envió las fichas correspondientes a de los casos y sus respectivos controles, así como informes mensuales del total de nacimientos por sexo a la coordinación del RYVEMCE para su posterior análisis.

Criterios de inclusión

1. Se incluyeron aquellos RNV que presentaron polidactilia preaxial con código 755.3 en el RYVEMCE.
2. Se incluyeron también a aquellos RNV no malformado que fueron controles de los RN malformados.

Criterios de exclusión

1. Se excluyeron a aquellos individuos con polidactilia postaxial, medial o compleja.

Población en estudio

Un total de 288 casos de polidactilia preaxial fueron identificados entre una total de 1'138,610 RNV en un periodo de enero de 1978 a diciembre de 2010 en 58 centros envueltos en el RYVEMCE. Los siguientes datos de cada caso fueron recolectados

por examinadores pediatras: extremidad(es) afectada(s) con duplicación de pulgar, nivel de duplicación en carpo, metatarso, 1er, 2do o 3er falange, base de dedo extra con base sésil o pedunculada, elementos extra óseos y uña extra del dedo extra fueron descritos. Las PPA fueron clasificadas de acuerdo a la clasificación de Temtamy-McKusick (29) en 4 grupos: tipo I o duplicación de pulgar o primer orjejo, tipo II o pulgar trifalángico, tipo III o polidactilia del dedo índice y tipo IV o polisindáctilia. Otras polidactilias raras de esta serie no fueron consideradas.

La prevalencia, lateralidad y sexo fueron analizados para los cuatro grupos. La razón observada en varones en cada grupo fue comparada con la razón masculino esperado en el grupo control. Los grupos previamente definidos de polidactilia preaxial fueron comparadas con su respectivo control pareado con las variables de la Tabla 2.

Tabla 2. Variables utilizadas en el estudio.

Variable	Definición	Unidad de medida	Tipo
Peso	Peso al nacimiento del RNV malformado o control	Gramos	Numérica
Talla	Talla al nacimiento del RNV malformado o control	Centímetros	Numérica
Perímetro cefálico	Circunferencia cefálica al nacimiento del RNV malformado o control	Centímetros	Numérica
Edad materna Edad paterna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre y padre hasta el nacimiento del niño	Años cumplidos	Numérica
Escolaridad materna Escolaridad paterna	Nivel máximo de estudios terminado por la madre y por el padre	Analfabeta, lee, primaria, secundaria, etc.	Nominal
Enfermedad aguda	Si la madre del malformado o control presentó alguna enfermedad aguda durante el 1º trimestre	Ninguna, infección respiratoria aguda, infección de vías urinarias, otras	Nominal
Enfermedad cónica	Si la madre del malformado o control presento alguna enfermedad crónica durante el 1º trimestre	Ninguna, diabetes, hipertensión, epilepsia, otras	Nominal

Diabetes Materna	Antecedente de diagnóstico de DM 1, DM 2, DM MODY o DM gestacional en el 1º trimestre	Sí o No	Dicotómica
Factor físico	Si la madre del malformado o control fue expuesto a algún factor físico en el 1º trimestre	Traumatismo severo, radiografía de abdomen, radioterapia	Nominal
Factores químicos	Si la madre del malformado o control utilizo en el 1º trimestre algún medicamento	Antibióticos, analgésicos, antihipertensivos, otros	Nominal
Aborto previo	Antecedente de pérdida fetal antes de la semana 20 de gestación	Sí o No	Nominal
Metrorragia	Presencia de sangrado transvaginal	Presente o ausente	Nominal
Orden de gestación	Número de embarazos que se encuentran en caso o el control	1,2,4,5...	Numérica
Paridad	Nacimientos a término vivos y muertos en casos o controles	1,2,3,4...	Numérica
Gemelaridad	Presencia de embarazo gemelar en casos y controles	Si o no	Dicotómica
Consanguinidad	Relación de parentesco consanguíneo entre los padres del caso o control	Sí o no	Nominal
Familiar malformado	Presencia de uno o más familiares con dos o más malformaciones	Presente o ausente	Nominal
Altitud	Si la madre del malformado o control tiene su domicilio en una zona <1500m o >1500m sobre el nivel del mar	<1500, o >1500 m	Dicotómica
Escolaridad materna Escolaridad paterna	Nivel máximo de estudios terminado por la madre y por el padre	Analfabeta, lee, primaria, secundaria, etc.	Nominal

Definiciones operacionales

Caso. RNV de cualquier sexo con polidactilia preaxial, en cualquier extremidad, ya sea uni o bilateral.

Control. Recién nacidos vivos pareado con el caso por sexo, momento y lugar de nacimiento, no malformado y no necesariamente sano.

Malformación mayor. Se considera como tal aquella malformación que altera de tal forma órganos y/o tejidos que sus consecuencias médicas o estéticas requieren tratamiento médico o quirúrgico para restituir la salud o salvar la vida.

Malformación menor. Se considera como tal aquella malformación que no causa serias consecuencias médicas o estéticas al paciente.

Polidactilia preaxial aislada. La presencia de polidactilia preaxial que presenta un individuo como única malformación o puede estar asociada a una malformación congénita menor.

Polidactilia preaxial asociada. Es toda polidactilia presente en un individuo asociada a otra u otras malformaciones mayores.

Polidactilia preaxial sindrómica. Es toda polidactilia preaxial que se presenta en un individuo formando parte de un síndrome o entidad clínica reconocida.

Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas. En el caso de las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central, así como la prueba *t de Student* para la comparación de las medias de poblaciones independientes. Para la comparación de frecuencias variables categóricas utilizamos la prueba de *chi* cuadrada con sus intervalos de confianza del 95%. En caso de obtener valores esperados menores de cinco en *chi* cuadrada, utilizamos la prueba exacta de Fisher. Para el análisis estadístico de factores de riesgo utilizamos medidas de asociación, específicamente razón de momios (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. En todos los casos aceptamos un valor de significancia con un valor de 5%.

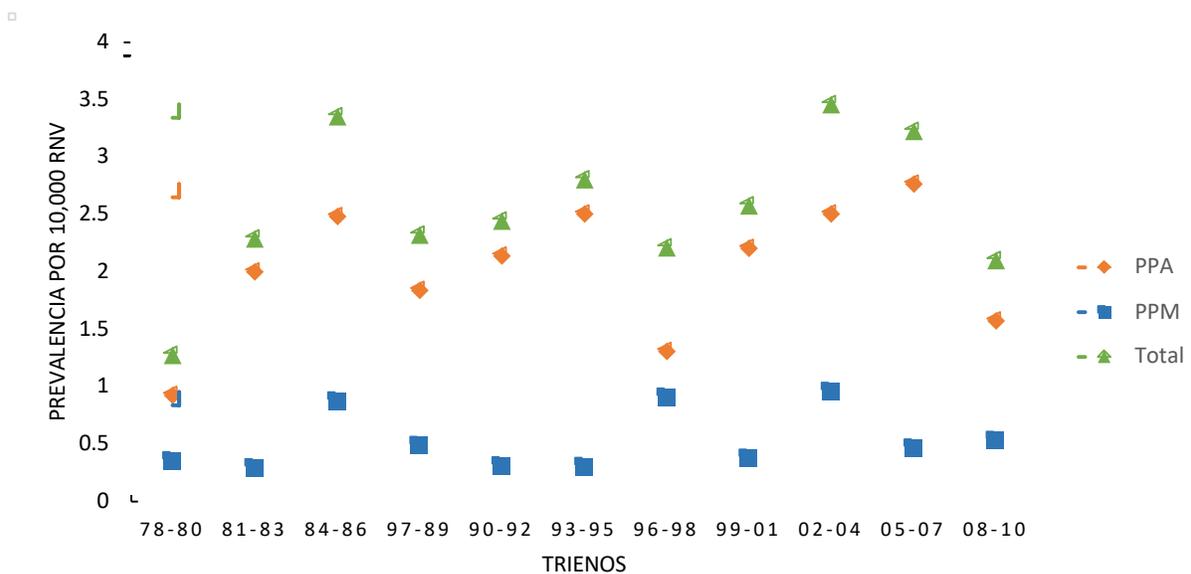
Resultados

Prevalencia de polidactilia aislada y múltiple

De un total de 1'138,610 RNV se detectaron 288 casos de polidactilia con una prevalencia de 2.53 por 10,000 RNV. Se identificaron 231 casos de PPA (80.2%) y únicamente 57 casos (19.8%) fueron de polidactilia con alguna otra malformación, con una prevalencia de 2.03 por 10,000 y 0.50 por 10,000 respectivamente.

Prevalencia de polidactilia preaxial aislada y múltiple por trienios.

Al analizar la prevalencia en tiempo de polidactilia por trienios, se encontró una tendencia cambiante a través del tiempo, de 1.27 por 10,000 RNV en 1978 - 1980 a 2.10 por 10,000 RNV en 2008-2010. La prevalencia más alta fue la observada del trienio 2002-2004 con una prevalencia de 3.46 por 10,000 RNV. No se encontró diferencia estadísticamente significativa de la prevalencia de polidactilia preaxial total, aislada o múltiple en ésta periodo de tiempo, contando con una correlación de Pearson de 0.28 y una determinación de 0.07 (p 0.121). La PPA y PPM siguen la misma tendencia que la prevalencia polidactilia total (Gráfica 1).



Gráfica 1. Prevalencia por 10,000 RNV en el tiempo de polidactilia por trienios, RYVEMCE 1978 a 2010.

Polidactilia Preaxial Aislada

Lateralidad de PPA

De los 231 casos de PPA, 11 no se especificó la lateralidad por lo que se pudieron clasificar a 220 casos. La mano derecha fue la más afectadas con un 42.27% del total de las PPA, en segundo lugar, la mano izquierda con un 33.64% y en una proporción similar entre ellos, pie izquierdo y derecho, 6.36% y 6.82% respectivamente. La afección de ambas manos fue de 6.36% y la de ambos pies fue de 3.18% del total de PPA. Únicamente se encontraron 3 casos de los 220 con PPA combinada que representa el 1.36% del total de casos (Tabla 3).

Al momento de distribuir a la PPA por miembro superior e inferior, del total de los casos, se encontró que estar más frecuente afectado el miembro superior (82.27%) que el miembro inferior (16.36%) y combinada de 1.3%. Cuando observamos la distribución de la PPA por cada uno de los miembros encontramos que el miembro superior se encuentra un mayor porcentaje del lado derecho (51.38%), mientras que en el miembro inferior se encuentra una mayor proporción del lado izquierdo (41.67%). La afección bilateral se encontró mayor contribución en los miembros inferiores (19.44%) que en los superiores (7.7%) (Tabla 3).

Al clasificar las PPA en eje derechas o izquierdas. El 48.6% se afectó el lado derecho, 40.5% se afectó el lado izquierdo, 9.5% la afección fue bilateral y 1.4% se encontró una combinación. Tanto del lado derecho como del lado izquierdo es más frecuentemente que se afecte la mano que el pie (Tabla 4).

Tipo de PPA

De los 231 casos de PPA, 26 de ellos no tenían información para clasificarlo en un tipo específico. Se clasificaron a 207 de los cuales 178 casos (85,99%) fueron tipo I, cuatro casos (1.93%) fueron tipo II, cuatro casos (1.93%) fueron tipo III y 21 casos (10.15%) fueron tipo IV (Tabla 5).

Tabla 3. Distribución de la PPA por miembro afectado.

Lateralidad	MS		MI		Total	
	n	%	n	%	n	%
Miembro Superior						
Mano derecha	93	51.38			93	42.27
Mano izquierda	74	40.88			74	33.64
Ambas manos	14	7.73			14	6.36
Subtotal	181	100			181	82.27
Miembro Inferior						
Pie derecho			14	38.89	14	6.36
Pie izquierdo			15	41.67	15	6.82
Ambos pies			7	19.44	7	3.18
Subtotal			36	100	36	16.36
Combinada	3				3	1.36
Total	220				220	100

En donde: **MS**: miembro superior; **MI**: miembro inferior.

Tabla 4. Distribución de PPA dividido por lado afectado y lateralidad.

Lateralidad	Mano		Pie		Total	
	n	%	n	%	n	%
Lado derecho	93	86.92	14	13.08	107	48.65
Lado izquierdo	74	83.15	15	16.85	89	40.45
Bilateral					21	9.54
Combinada					3	1.36
Total					211	100

Tabla 5. Distribución de PPA de acuerdo con su tipo.

Tipo	n	%
I	178	85.99
II	4	1.93
III	4	1.93
IV	21	10.15
Total	207	100

En donde: **tipo I**: duplicación de pulgar o primer orjejo; **tipo II**: pulgar trifalángico; **tipo III**: polidactilia del dedo índice y **tipo IV**: o polisindáctilia.

Dentro de la PPA tipo I se encontró una distribución de 43.35% mano derecha, 35.26% mano izquierda, 5.20% pie derecho, 6.36% pie izquierdo, 2.31% ambos pies, 6.36% ambas manos y 1.16% combinada. Con respecto al tipo II se encontró afección de 50% en mano izquierda, 25% pie izquierdo y 25% combinada. Del tipo III el 66.67% en la mano derecha y 33.33% en ambos pies. En tipo IV se encontró un 38.1% con afección de mano derecha, 23.81% por mano izquierda, 14.29% pie derecho, 4.76% pie izquierdo, 9.52% ambas manos y 9.52% ambos pies (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución de PPA por lateralidad y tipo.

Aislados	I		II		III		IV		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mano derecha	75	43.35	0	0	2	66.67	8	38.10	85	42.29
Mano izquierda	61	35.26	2	50.0	0	0.00	5	23.81	68	33.83
Pie derecho	9	5.20	0	0	0	0.00	3	14.29	12	5.97
Pie izquierdo	11	6.36	1	25.0	0	0.00	1	4.76	13	6.47
Ambas manos	11	6.36	0	0	0	0.00	2	9.52	13	6.47
Ambos pies	4	2.31	0	0	1	33.33	2	9.52	7	3.48
Combinada	2	1.16	1	25.0	0	0.00	0	0	3	1.49
Total	173	86.07	4	1.99	3	1.49	21	10.45	201	100

En donde: **tipo I:** duplicación de pulgar o primer orjejo; **tipo II:** pulgar trifalángico; **tipo III:** polidactilia del dedo índice y **tipo IV:** o polisindáctilia.

Distribución de la PPA de acuerdo con el sexo

De los 231 casos de PPA, únicamente 289 tenían información para clasificarlos de acuerdo con el sexo. El sexo masculino fue principalmente afectado con el 57.09%, mientras que el sexo femenino representó el 42.91% de los casos. La razón hombre y mujer fue de 1.33 (Tabla 7).

Tabla 7. PPA por sexo.

Sexo	n	%	Razón H:M
Masculino	165	57.09	1.33
Femenino	124	42.91	
Total	289	100	

De los 231 casos de PPA, únicamente 220 tenían información para clasificarlos de acuerdo con sexo y lateralidad. En la mayoría de los casos ordenados por lateralidad fueron hombres los más frecuentemente afectados con un rango de 53.33% - 71.43% con una razón entre 1.14 – 2.50, siendo más evidente el predominio masculino en mano y pie derecho. Únicamente la PPA en ambas

manos mostro un mayor porcentaje de mujeres que de hombres (57.1%) con razón H:M de 0.75% (Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de PPA por lateralidad y sexo.

Lateralidad	Hombre		Mujer		Total	Razón H:M
	n	%	n	%		
Mano derecha	61	65.59	32	34.41	93	1.91
Mano izquierda	40	54.05	34	45.95	74	1.18
Pie derecho	10	71.43	4	28.57	14	2.50
Pie izquierdo	8	53.33	7	46.67	15	1.14
Ambas manos	6	42.86	8	57.14	14	0.75
Ambos pies	4	57.14	3	42.86	7	1.33
Combinada	2	66.67	1	33.33	3	2.00
Total	131	59.55	89	40.45	220	1.47

De los 231 casos de PPA, únicamente 207 tenían información para clasificarlos de acuerdo con tipo y sexo. De la misma forma de lo que se observa en lateralidad, los hombres son los más afectados en los tipos I, II y III con un rango de 61.8% - 75% y una razón H:M entre 1.62-3.0. Únicamente el tipo IV se observó una afección mayor en mujeres (52.39%) con una razón de H:M de 0.91 (Tabla 9).

Tabla 9. Distribución del tipo de PPA de acuerdo con el sexo.

Tipo	Hombre		Mujer		Total		Razón H:M
	n	%	n	%	n	%	
I	110	61.80	68	38.20	178	85.99	1.62
II	3	75.00	1	25.00	4	1.93	3.00
III	3	75.00	1	25.00	4	1.93	3.00
IV	10	47.62	11	52.38	21	10.14	0.91
Total	126	60.87	81	39.13	207	100.00	1.56

En donde: **tipo I:** duplicación de pulgar o primer orjejo; **tipo II:** pulgar trifalángico; **tipo III:** polidactilia del dedo índice y **tipo IV:** o polisindáctilia.

Distribución de PPA de acuerdo con el modo de herencia.

De los 231 casos de PPA solamente 229 tenían información del modo de herencia de los cuales 206 casos (89.95%) fueron esporádicos y 23 casos (10.18%) fueron casos familiares. De los 23 casos familiares: 21 casos (9.17%) había otro familiar afectado, pero no sugerían algún modo de herencia (FNS), un caso (0.44%) mostraba ser autosómico dominante con penetrancia completa (SADPC) y un caso (0.44%) sugería herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta (SADPI) (Tabla 10).

Tabla 10. Modo de herencia en casos de PPA.

Modo de herencia	n	%
Esporádico	206	89.95
FNS	21	9.17
SADPC	1	0.44
SADPI	1	0.44
Total	229	100

En donde: **FNS:** Familiar no sugiere nada; **SADPC:** Familiar, sugiere herencia autosómica dominante de penetración completa; **SADPI:** Familiar, sugiere herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Cuando se clasificaron las PPA por el modo de herencia y la lateralidad dos pacientes no contaban con esta información por lo que se contó con un total de 228 casos. En el caso de la presentación esporádica de la PPA se encontró un predominio de mano derecha con 39.81%, mano izquierda con 33.50%, pie derecho con un 6.31%, pie izquierdo con 5.34%, ambas manos con 5.34%, ambos pies con 3.40% y combinada con 1.46%. Cuando se encontraba un familiar afectado, pero no sugiere un modo de herencia se encontró una predominancia similar en el miembro superior con 47.62% de mano derecha y 19.05% de mano izquierda. El predominio de miembro inferior fue inverso de los casos esporádicos con 19.05% de pie izquierdo y ningún caso de pie derecho; ambas manos se encontraron con 5.34% de pies y con ningún caso en las demás ubicaciones. En el caso de SADPC únicamente afección del pie derecho (Tabla 11).

Tabla 11. Modo de herencia de PPA por lateralidad.

	Esporádico		FNS		SADPC		SADPI		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mano derecha	82	39.81	10	47.62	0	0	0	0	93	40.79
Mano izquierda	69	33.50	4	19.05	0	0	0	0	74	32.46
Pie derecho	13	6.31	0	0	1	100	0	0	14	6.14
Pie izquierdo	11	5.34	4	19.05	0	0	0	0	15	6.58
Ambas manos	11	5.34	3	14.29	0	0	0	0	14	6.14
Ambos pies	7	3.40	0	0	0	0	0	0	7	3.07
Combinada	3	1.46	0	0	0	0	0	0	3	1.32
Total	206	90.35	21	9.21	1	0.44	0	0	228	100

Al momento de clasificar a la PPA de acuerdo con tipo y el modo de herencia solamente 205 casos tenían información para su clasificación. En la forma esporádica se encontró que el 86.34% eran tipo I, 2.19% eran tipo II, 2.19% se encontraba el tipo III y el tipo IV en un 9.29% cada uno. Cuando se encontraba un familiar afectado, pero sin sugerir un modo de herencia únicamente se encontró un

80% de tipo I y un 20% son de tipo IV. En SAPDI únicamente se encontró el tipo I en cada uno de los casos (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de PPA de acuerdo con lateralidad y modo de herencia.

Tipo	Esporádico		FNS		SADPC		SADPI		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I	158	86.34	16	80	1	100	1	100	178	86.83
II	4	2.19	0	0.00	0	0.00	0	0	4	1.95
III	4	2.19	0	0.00	0	0.00	0	0	4	1.95
IV	17	9.29	4	20	0	0.00	0	0	21	10.24
TOTAL	183	89.27	20	9.76	1	0.49	1	0.49	205	100

En donde: **FNS:** Familiar no sugiere nada; **SADPC:** Familiar, sugiere herencia autosómica dominante de penetración completa; **SADPI:** Familiar, sugiere herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta; **tipo I:** duplicación de pulgar o primer orjejo; **tipo II:** pulgar trifalángico; **tipo III:** polidactilia del dedo índice y **tipo IV:** o polisindáctilia.

Factores de Riesgo en PPA

Edad materna y paterna

Se registró la edad materna de 231 de los casos y 229 de los controles. El promedio de la edad materna fue mayor en los casos (25.27 años) que en los controles con (24.13 años), se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambas edades (P 0.041) (Tabla 13). Se calculó el riesgo de edad materna por quinquenios, en un rango de 30-34 años incremento el riesgo con un OR de 1.87 con diferencias significativa (Tabla 14). En los subsiguientes quinquenios se encontró un OR entre 1.99-2.99, pero no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 14). Por lo que se valoró la edad de riesgo mayor de 30 años como factor de riesgo para PPA con un OR de 2.13 con un IC 95% de 1.33-3.41 (P 0.0014) (Tabla 18).

La edad paterna se registró en 223 de los casos y 224 de los controles, el promedio de los casos fue de 28.17 años y el promedio de los controles fue de 27.6 años, no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos (P 0.458) (Tabla 13). De la misma forma de la edad materna se calculó el riesgo de la edad paterna en mayores de 30 años en donde se encontró una OR de 1.21 con IC 95% de 0.81-1.80, no se encontró diferencias estadísticamente significativas (P 0.345) (Tabla 18).

Tabla 13. Edad paterna y materna en PPA en casos y controles.

Variable	Casos	Controles	P
Edad materna			
Valores	231	229	
Media	25.27	24.13	
Mínimo	15	15	0.041
Máximo	45	41	
Desviación Estándar	6.709	5.408	
CI 95%	24.4 - 26.14	23.42 - 24.83	
Edad Paterna			
Valores	223	224	
Media	28.17	27.6	
Mínimo	15	17	0.458
Máximo	56	69	
Desviación Estándar	8.323	7.106	
CI 95%	27.07 - 29.27	26.67 - 28.54	

Tabla 14. Edad materna por quinquenios en PPA en casos y controles.

Rango de edad	Casos	Controles	OR	IC 95%	P
15-19	59	52	1.17	0.76-1.79	0.478
20-24	59	77	0.68	0.45-1.01	0.058
25-29	52	67	0.70	0.46-1.07	0.099
30-34	35	20	1.87	1.04-3.34	0.034
35-39	23	12	2	0.97-4.12	0.056
40-44	2	1	1.99	0.18-22.13	0.568
45-50	1	0	2.99	0.12-73.76	0.319

Escolaridad materna y paterna

Se comparó aquellos progenitores que llegaron hasta un nivel educativo hasta la primaria con aquellos que tienen un nivel educativo superior. En la educación materna se encontró 47.16% en los casos y de un 52.86% de los controles. En la educación paterna se encontró que el 45.87% presentaban educación hasta primaria, mientras que el 49.08% de los controles tenía esta educación. La escolaridad materna ni la paterna demostraron diferencias estadísticamente significativas (P 0.261 y 0.565, respectivamente) (Tabla 18).

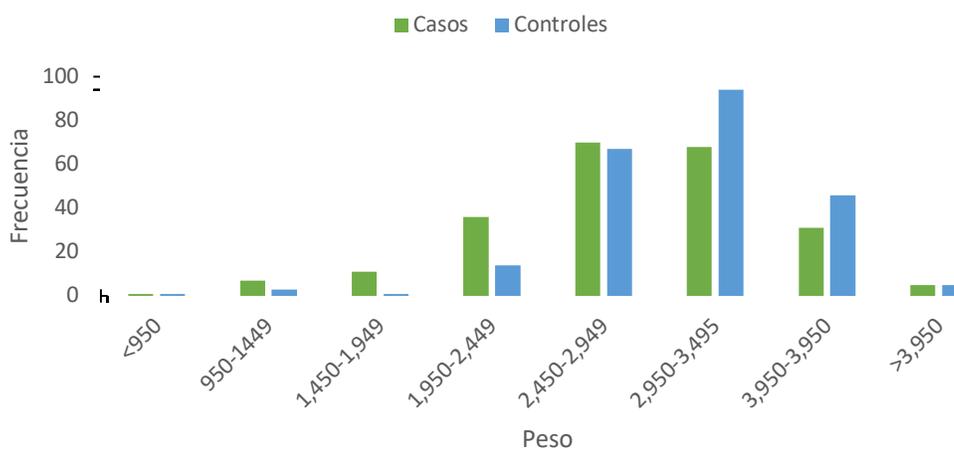
Medidas antropométricas

Para la comparación de medidas antropométricas únicamente se analizaron los recién nacidos a término, con un total de 161 casos y 218 controles. El promedio de peso fue de 3,004 g y el de controles de 3,135 g con una diferencia estadísticamente significativa (P 0.018) (Tabla 15). La distribución del peso en casos y controles se muestra en la Gráfica 2 en donde se observan mayor predominancia del peso en los grupos por debajo de los 3,000 g.

El promedio de la talla fue de 49.12 cm en casos y 49.76 de los controles. El promedio del perímetro cefálico fue de 34.26 cm en casos y 34.4 cm de los controles. Tanto la talla y el perímetro cefálico no mostraron diferencias significativas entre casos y controles (Tabla 15).

Tabla 15. Medidas antropométricas de PPA en casos y controles.

Variable	Casos	Controles	P
Peso			
Valores	161	218	
Media	3004	3135	
Mínimo	1600	1100	0.018
Máximo	4200	4400	
Desviación estándar	540.4	502	
CI 95%	2920 - 3088	3068 - 3202	
Talla			
Valores	161	216	
Media	49.12	49.74	
Mínimo	23	10	0.134
Máximo	56	58	
Desviación estándar	3.907	4.536	
CI 95%	48.51 - 49.73	49.13 - 50.35	
Perímetro cefálico			
Valores	158	210	
Media	34.26	34.4	
Mínimo	31	27	0.935
Máximo	38	41	
Desviación estándar	1.552	1.562	
CI 95%	34.02 - 34.61	34.18 - 34.61	



Gráfica 2. Distribución del peso de PPA en casos y controles.

Factores maternos

Exposición a enfermedades agudas

Se consideró la información sobre enfermedades en el primer trimestre de la gestación, tanto en casos como en controles. La influenza fue la infección aguda más frecuente encontrándose en el 7.43% de los casos y 5.21% de los controles con un OR de 1.46, no mostró diferencia estadísticamente significativa (P 0.509) (Tabla 18).

Exposición a enfermedades crónicas

Un total de 3.07% de madres del grupo de casos tenían diabetes y ninguna del grupo de control dando un OR de 15.47 (IC 95% de 0.88-272.7) mostrando diferencia estadísticamente significativa (P 0.022). De las madres el 2.63% de los casos y 0.44% de las madres de los controles tenían epilepsia, no mostró diferencia estadísticamente significativa (P 0.451) (Tabla 18).

Dentro de los casos de fetos con PPM, se analizó la frecuencia de aquellas malformaciones en las cuales la diabetes durante el embarazo se ha asociado como factor de riesgo. De seis casos de polidactilia preaxial múltiple, se encontró cuatro con paladar hendido. Meningocele, pie equinovaro e hidrocefalea se encontró en un solo caso. Un caso tuvo el fenotipo de embriopatía diabética (Tabla 16).

Tabla 16. Malformaciones asociadas a diabetes materna en casos con PPM.

Caso	Paladar Hendido	Meningocele	Pie Equinovaro	Hidrocefalea	Fetopatía Diabética	Polidactilia Preaxial
1	+	+	+	+		+
2	+					+
3					+	+
4	+					+
5						+
6	+					+
	4/6	1/6	1/6	1/6	1/6	6/6

Exposición a factores físicos

En la exposición materna a factores físicos se registró exposición a radioterapia en 0.93% de los casos y 1.79% en los controles. No se demostró tener una diferencia estadísticamente significativa (P 0.714) (Tabla 18).

Exposición a factores químicos

Los antibióticos fueron utilizados por 3.19% de las madres de los casos y 2.66% de las madres de los controles representando un OR de 1.21 (IC 95% de 0.36-4.06, P 1.000). En cambio, los antieméticos y antiespasmódicos en el 0.53% en las madres de los controles y por ninguna madre de los casos (Tabla 18).

Abortos

El aborto presentó en el 13.48% de los casos y 10.92% de los controles con un OR de 1.27, esta diferencia no se encontró estadísticamente significativa (IC 95% de 0.73-2.23, P 0.487) (Tabla 18).

Metrorragia

El sangrado en el primer trimestre de embarazo se encontró se en 7.59% de los casos y 4.87% de los controles con un OR de 1.61 (IC 95% 0.58-43.35%), no mostró diferencia estadísticamente significativa (P 0.317) (Tabla 18).

Orden de gestación y paridad

El 8.73% de los casos fueron en un orden de gestación de 5 o mayor en el caso de los controles fue de 4.80% de los controles. No mostró ser un factor de riesgo con un OR de 1.90 (IC 95% de 0.89-4.06, p0.137). Sin embargo, en el caso de la paridad mayor o igual a 5 se presentó en el 8.33% de los casos y 2.64% de los controles mostrando ser un factor de riesgo con una OR de 3.35 (IC 95% de 1.31-8.55, P 0.014) (Tabla 18).

Gemelaridad

En el caso de embarazo gemelar se encontró un 2.16% de los casos y 0.44% de los controles. Esto resulto en un OR de 5.02. Sin embargo, esta diferencia no mostro diferencia estadísticamente significativa (P 0.224) (Tabla 18).

Consanguinidad

La consanguinidad se encontró en el 1.78% de los casos y 0.44% de los controles con un OR de 4.11 (IC de 95% de 0.46 - 37.07, p 0.361), no mostro ser significativamente diferente.

Familiar malformado

Se investigó dentro de las familias de los casos y los controles la presencia de algún familiar con alguna malformación. Se encontró haber una mayor proporción en los casos (23.53%) que en los controles (2.67%) con un OR de 8.82 (IC 95% de 3.68 – 21.17) siendo estadísticamente significativa (P <0.0001) (Tabla 18).

Factores Ambientales

Altitud

Los datos se obtuvieron en relación con la ubicación geográfica del hospital donde se atendió el nacimiento (INEGI), la variación en la altitud a nivel del mar fue de 10 a 2,623m, agrupados en 2 categorías: menor o igual a 1,500 m y mayor de 1,500 m. En esta muestra se encontró que a menor o igual a 1,500 m se cuenta con 79 casos con una prevalencia de 2.09 por 10,000 RNV y 152 casos a una altitud mayor a 1,500 m con una prevalencia de 2.00 en 10,000 RNV (Tabla 17). Al comparar la frecuencia de la PPA entre las diferentes altitudes no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 18).

Tabla 17. PPA y altitud (metros sobre el nivel de mar).

Altitud	Casos	RNV	Prevalencia*
<1,500 m	79	377,534	2.09
>1,500 m	152	761,076	2.00
Total	231	1,138,610	2.03

* Prevalencia por 10,000 RNV

Trabajo periconcepcional materno y paterno

Se investigó si trabajos con riesgo a exposición a ciertos factores ambientales (proceso de producción de la industria, proceso de la construcción o proceso de la producción agropecuaria) pueden participar como factor de riesgo en la presencia de PPA. En el caso de la madre el 4.78% de los casos y 2.46% de los controles realizaban este tipo de trabajo, con un OR 1.99 (IC 95% de 0.47-1.06, P 0.095). En el caso del padre el 33.33% de los casos y 41.35 de los controles realizaban estos tipos de trabajos. Tanto el trabajo periconcepcional paterno y materno no mostraron diferencias estadísticamente significativas (P 0.095 y 0.209 respectivamente). Se encontró que los padres que trabajaban en un proceso de producción de la industria tenían un factor protector para PPA encontrando un OR de 0.47 con IC de 95% de 0.25 a 0.88 con P de 0.016 (Tabla 18).

En la tabla 18 se ordenaron las variables analizadas por su OR de forma decreciente. Se agruparon aquellos con OR>2, OR entre 1 – 1.99 y aquellos con OR < 1. Se observó a la diabetes con mayor OR, seguido de pariente malformado, gemelaridad, consanguinidad, paridad mayor a 5 y edad materna. Solamente las variables pariente malformado, paridad mayor a 5 y edad materna demostraron ser estadísticamente significativa.

Tabla 18. Variantes analizadas como posible factor de riesgo para PPA.

Factor	Casos	Controles	OR	IC 95%	P
	%	%			
Diabetes	3.07	0.00	15.47	0.88 - 272.7	0.022
Familiar malformado	23.53	2.67	8.82	3.68 - 21.17	<0.0001
Generalidad	2.16	0.44	5.02	0.58 - 43.35	0.224
Consanguinidad	1.78	0.44	4.11	0.46 - 37.07	0.361
Paridad ≥ 5	8.33	2.64	3.35	1.31 - 8.55	0.014
Edad Materna	26.41	16.84	2.13	1.33 - 3.41	0.0014
Trabajo Materno					
Periconcepción	4.78	2.46	1.99	0.67 - 5.93	0.209
Orden de gestación ≥ 5	8.73	4.80	1.90	0.89 - 4.06	0.137
Metroragia	7.59	4.87	1.61	0.73 - 3.51	0.317
Influenza o gripe	7.43	5.21	1.46	0.62 - 3.42	0.509
Abortos previos	13.48	10.92	1.27	0.73 - 2.23	0.487
Edad Paterna	34.08	29.91	1.21	0.81 - 1.80	0.345
Antibióticos	3.19	2.66	1.21	0.36 - 4.03	1.000
Altitud ≤ 1500	0.021	0.020	1.05	0.80 - 1.38	0.790
Escolaridad paterna	45.87	49.08	0.88	0.60 - 1.28	0.565
Escolaridad materna	47.16	52.86	0.80	0.55 - 1.15	0.261
Trabajo Paterno					
Periconcepción	33.33	41.35	0.71	0.47 - 1.06	0.095
Epilepsia	2.63	4.37	0.59	0.21 - 1.66	0.451
Radiación	0.93	1.79	0.51	0.09 - 2.84	0.714
Antiemético/antiespasmódico	0.00	0.53	0.33	0.014 - 8.24	0.998

Polidactilia Preaxial Múltiple

De los 57 casos de polidactilia preaxial con múltiple MC, 14 casos presentaban características compatibles con algún síndrome genético reconocido y 44 casos no se identificó algún síndrome. Dentro de los que se encontró un síndrome reconocido los más frecuente fue el síndrome de Down con 21.43% de los casos, síndrome de Patau con 14.29% y VACTER con 14.24% (Tabla 19). Dentro de los 44 casos de polidactilia sin síndrome identificado, se encontró que la MC más frecuentemente asociada se encontraban dentro del grupo de fistula traqueoesofágica, atresia y estenosis esofágica con el 15.91%, en segundo lugar, fueron dentro de los grupos de orejas supranumeraria, labio y paladar hendido y pie varo congénito con 13.64% cada uno de ellos. Y con un porcentaje de 9.09% de los casos fue anomalías de oído que causan deterioro de la audición, microtia, atresia y estenosis de intestino grueso, recto y del conducto anal e hipospadias. Las demás MC se presentaron en bajo porcentaje (Tabla 20)

Tabla 19. Síndromes genéticos identificados en 57 casos de PPM.

Enfermedad	n	%
Síndrome de Down	3	21.43
Síndrome de Patau	2	14.29
VACTER	2	14.29
Síndrome de Goldenhar	1	7.14
Acondrogenesia tipo II	1	7.14
Orofaciodigital	1	7.14
Pterigión múltiple	1	7.14
Hiperplasia Suprarenal Congénita	1	7.14
Towns Brockes	1	7.14
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	1	7.14
Total	14	100

Tabla 20. Malformaciones observadas en 44 pacientes con polidactilia preaxial que no conforman entidad sindrómica.

Malformación	n	%
Fistula traqueoesofagica, atresia y estenosis esofágica	7	15.91
Oreja supranumeraria	6	13.64
Labio hendido con paladar hendido	6	13.64
Pie varo congénito	6	13.64
Anomalías de oído que causan deterioro de la audición	4	9.09
Microtia	4	9.09
Atresia y estenosis del intestino grueso, recto y del conducto anal	4	9.09
Hipospadias	4	9.09
Anomalia de reducción del miembro inferior	3	6.82
Espina bifida sin hidrocefalia	2	4.55
Hidrocefalia	2	4.55
Exoftalmos	2	4.55
Otras anomalías del oído	2	4.55
Otras anomalías específicas de la cara o del cuello	2	4.55
Otras anomalías de la nariz	2	4.55
Otras anomalías del intestino	2	4.55
Anomalías del cráneo, cara y maxilares	2	4.55
Pie valgo congénito	2	4.55
Otras anomalías del miembro superior incluso la cintura escapular	2	4.55
Otras anomalías del miembro inferior incluso la cintura pelviana	2	4.55
Otras anomalías tegumentarias	2	4.55
Hemangioma	1	2.27
Oreja supernumeraria	1	2.27
Microcefalia	1	2.27
Anfotalmia	1	2.27
Comunicación Interventricular	1	2.27
Anomalías de la válvula pulmonar	1	2.27
Otras anomalías no especificadas del corazón	1	2.27
Labio hendido sin paladar hendido	1	2.27
Atresia y estenosis del intestino delgado	1	2.27
Anomalías del cuello del útero, de la vagina y de los genitales externos femeninos	1	2.27
Criotorquidia	1	2.27
Anomalia por reducción del miembro superior	1	2.27
Anomalías de la piel	1	2.27
Anomalías congénitas múltiples así descritas	1	2.27

Discusión

Debido al hecho de que hay un gran número de genes que son factores genéticos envuelto en el desarrollo de las extremidades y que solamente algunos de ellos han sido reconocidos como causales de polidactilia, es de gran importancia la búsqueda de factores de riesgo adicionales a los ya descritos. El presente trabajo reporta 288 casos de PPA en México. Esta cohorte establece atributos claves epidemiológicos de la polidactilia en la población mexicana y resalta la extraordinaria heterogeneidad clínica.

Prevalencia

La prevalencia de polidactilia entre los años de 1978 a 2010 en México fue de 2.53 por 10,000 RNV nacidos vivos que se encuentra dentro de los valores anteriormente reportados en la literatura. Esta prevalencia no ha mostrado una variación significativa dentro de este periodo de tiempo. Se ha observado que la prevalencia de polidactilia es más frecuente a nivel embrionario que la prevalencia observada en infantes (66).

Existe una gran variabilidad de la polidactilia en las diferentes razas, especialmente en la población negra donde la frecuencia de polidactilia es cerca de 10 veces más alta que la que se encuentra en otros grupos étnicos (67). En raza negra se observó que la polidactilia postaxial ocurre con una incidencia de 135 por 10,000 contra 0.8 por 10,000 para la polidactilia preaxial (67). La alta frecuencia de polidactilia en negros americanos es el resultado de un incremento de la polidactilia post axial tipo B. La polidactilia preaxial tiene una incidencia similar entre negros americanos y blancos (67). En contra parte, en una muestra de la India y China, la polidactilia preaxial fue más frecuente que la reportada entre blancos o negros americanos (30). Es bien sabido que en japoneses y chinos es más frecuentes la polidactilia preaxial en manos y en negros más frecuente la polidactilia postaxial de pies (30, 67, 68).

En América, Bingle y cols. en 1975 reportaron la prevalencia de polidactilia de 24 por 10,000 y de polidactilia preaxial tipo 1 de 2.5 por 10,000 (69). Esta relativa alta frecuencia de la polidactilia preaxial en los indios americanos y los chinos quizás refleje un origen común Mongólico. Castilla et al en 1999 reporto un promedio de prevalencia de polidactilia preaxial tipo 1 de 1.62 por 10,000 en 10 países de Latinoamérica, únicamente encontró una alta prevalencia en Bolivia (3.37 por 10,000) (56). Por lo que la prevalencia de polidactilia preaxial en México es mayor al promedio de países latinoamericanos, similar a lo reportado en indoamericanos, pero menor a los países con alta incidencia como Bolivia. Así que la diferencia prevalencia de polidactilia es reflejo de la diferencia en la constitución genética entre los diferentes grupos raciales

Aislado y múltiple

Además de la forma aislada de la polidactilia puede ocurrir como parte de un síndrome genético algunos de los cuales son autosómico dominante, autosómico recesivo o como parte de una cromosomopatía como las trisomías 13, 18 y 21 (70). Dentro de la polidactilia preaxial el 80.20 % se encuentra de forma aislada y el 19.80% asociada a otras malformaciones. Porcentaje similar al estudio realizado en Argentina en donde la polidactilia se presentó acompañado a otra malformación en el 22.22%, principalmente sindáctila (56). Este porcentaje cambia en polidactilia de pie en donde el 63.7% era aislado y 36.3% con otra malformación (56). La polidactilia preaxial tipo I de acuerdo con el catálogo de McKusick's (OMIM) es reconocido principalmente como una malformación aislada. Castilla y cols. encontró en 1998 que la polidactilia preaxial tipo I con otra malformación se encontraba presente en el 20% del total de polidactilias (71).

Dentro de las malformaciones en donde se reconoció un síndrome característico se encontró al síndrome de Down con 21.43%, síndrome de Patau con 14.29% y VACTER con 14.24%. En estudios previos, la polidactilia preaxial se encontró de los casos con polidactilia con malformaciones múltiple encontraron el 74.7% no tenían un diagnóstico de sospecha, 12.4% con síndrome de Down, 2.3% con la asociación VATER y 9.6% de otros 15 diagnósticos (56). El síndrome de Down no solamente está asociado a polidactilia preaxial sino también tiene una asociación negativa para polidactilia post axial. (71) En trisomía 18 las anomalías por reducción son más frecuentes que las polidactilias (72). La enfermedad monogénica más frecuente asociada a polidactilia es al síndrome de Holt-Oram (72). Holt-Oram está asociado tanto con polidactilia polidactilia como anomalías de reducción de miembros.

Encontramos los grupos de MC asociadas a polidactilia eran fistula traqueoesofágica, atresia y estenosis esofágica con 15.91%. en segundo lugar, fueron dentro de los grupos de orejas supranumeraria, labio y paladar hendido y pie varo congénito con 13.64% cada uno de ellos. Y con un porcentaje de 9.09% de los casos fue anomalías de oído que causan deterioro de la audición, microtia, atresia y estenosis de intestino grueso, recto y del conducto anal e hipospadias. Existe una asociación de la polidactilia preaxial con atresia esofágica (71). La malformación más frecuente encontrada en embriones con polidactilia preaxial fue la holoprosencefalia (20/26) y el paladar hendido (4/26) (66).

Tipo

La clasificación de Temtamy y McKusick de 1978 clasifico la PPA en cuatro categorías tomando en cuenta no solamente la caracterización anatómica, sino también el modo de transmisión genética (29). En esta muestra de RNV en México, la PPA más frecuente fue el tipo I (duplicación del pulgar) que representó el 85.99% de los casos, el segundo en frecuencia fue el tipo IV (polisindactilia) con el 10.15%

de los casos y los tipos menos frecuentes fueron el tipo II (pulgar trifalángico) y el tipo III (polidactilia de dedo índice) con 1.93% de los casos cada uno de ellos.

Dentro del programa de registro de malformaciones de California, se pudo realizar la comparación entre los distintos tipos de polidactilia y las razas. La única variabilidad significativa encontrada fue para la polidactilia de pulgar, con una alta tasa en asiáticos americanos (pero no para polidactilia de primer orjeo) y para el pulgar trifalángico con frecuencia en caucásicos americanos que en otras razas (72). Dentro de la clasificación de Wassel la polidactilia tipo IV y la tipo I representan la forma más común y la más rara de todas, respectivamente (73). Lapidus y cols. sugiere que el pulgar trifalángico representa un remanente de la base de una falange incompletamente duplicada de la falange distal del pulgar (74).

Lateralidad

En los casos de PPA, la mano fue más frecuentemente afectada (82.27%) que el pie (16.36%). En la mano el lado derecho fue predominantemente afectado mientras que el pie lo fue el lado izquierdo. La afección bilateral fue más frecuentemente observada en manos (6.36%) que en pies (3.18%). Castilla y cols. en 1997 propone a la polidactilia de manos como entidad distinta a la polidactilia de pies (75). Esta predominancia de la lateralidad fue similar en la PPA tipo I. En el tipo II principalmente afecto mano izquierdo, pie izquierdo y ambos pies. En el tipo III lo que cambio fue la predominancia de lateralidad preferentemente pie derecho y en el tipo III la afección bilateral se encontró en la misma proporción en manos y pies. Ha sido reportado anteriormente que en las malformaciones preaxiales de extremidad, incluyendo malformaciones de reducción de miembros, son más frecuentes en las extremidades superiores que las inferiores (72). Un dato interesante, es que la mayoría de las malformaciones de extremidad son bilaterales en una proporción de 35% o mayor, la excepción es la polidactilia con una afección bilateral en menos del 10% (72). En nuestra cohorte el 9.54% de las PPA fueron bilaterales.

Sexo

El hombre es más frecuentemente afectado que la mujer con una razón de 1.33. Esta predominancia en cuanto el sexo ha sido constante entre la lateralidad y tipo. Únicamente se vio invertida cuando se encuentra afectado ambos pies o en el tipo IV de PPA (polisindáctilia), donde la mujer es la más frecuentemente afectada. En las malformaciones preaxiales en general siempre es más frecuentemente afectado el hombre que la mujer (72). Esta observación contrasta con los hallazgos de Froset y Baird (76), los cuales encontraron un exceso de mujeres entre los infantes con defectos de preaxiales del miembro inferior pero con un exceso de hombres en extremidad superior (77).

Modo de herencia

Un gran cuerpo de literatura científica implicados en factores genéticas en la etiología de polidactilia preaxial (54, 78-80). Se ha propuesto que la PPA puede ser explicada en la mayoría de los casos con un modelo de gen dominante con penetrancia incompleta o con herencia multifactorial con un modelo de umbral con efecto aditivo (56). En nuestro estudio el 89.57% de los casos de PPA fueron esporádicos y el 10.04% eran familiares. Dentro de estos de los familiares se encontró que casi en su totalidad no tenían un modo de herencia definido. Castilla y cols. encontró que solamente el 36% de 176 probandos con polidactilia tenían otro familiar con la misma afección (36). En un estudio Polaco, el 11% de todos los casos de PPA tipo I son familiares (60). Mientras que en un estudio de Utah, ninguno de los 94 hermanos de 32 propósitos con duplicación del primer dígito (pulgares o primer orjejo) fueron afectados con esta anomalía (81). Por la baja frecuencia de familiares afectados, se sugiere que factores poligénicos o factores externos son responsable de la polidactilia.

Una forma de investigar los componentes de una enfermedad genética es mediante la agregación familiar. La agregación familiar reporta la frecuencia de diferentes tipos de polidactilia que ocurre dentro de una misma familia. Por ejemplo, una polidactilia de pulgar, un pulgar trifalángico, o una duplicación del primer orjejo quizá puedan segregarse dentro una misma familia, segregando con un gen causal dentro de una familia. Muchas veces, dentro una sola familia no solo segrega un solo tipo de polidactilia sino la combinación de varios con distinta gravedad de los mismos. Este efecto pleiotrópico de una mutación causal puede ser explicado por la presencia de factores modificadores ambientales que alteran la expresión de cada defecto genético (82, 83).

El componente hereditario de la PPA cambia entre cada uno de los tipos. Comparado con otros tipos de polidactilia, la PPA tipo I tiene baja recurrencia familiar (36, 68). La PPA tipo I tiende a ser más frecuente esporádico que la PPA tipo II y tipo IV (56). El riesgo de recurrencia en un familiar de primer grado en PPA tipo I es del 1%, lo cual ajusta mejor que una herencia multifactorial (56). Otra evidencia que apoya al modelo multifactorial es la baja concordancia entre gemelos monocigotos. En cambio, el PPA tipo IV (pulgares trifalángicos) se ha demostrado una asociación entre varios genes causales. La triplicación del pulgar y el pulgar trifalángico son más prevalentes en población con mutaciones en 7q36 (84). El mejor ejemplo de esta asociación genética es en la región sureste de Holanda donde se encontró el 8% de los casos de triplicación del pulgar y en el 16% con pulgar trifalángico (85, 86).

Hasta el momento la contribución de los factores genéticos es difícil de demostrar. Obtener una figura de riesgo necesita de una adecuada muestra de familiares de primer, segundo y tercer grado. La ocurrencia de diferentes tipos anatómicos dentro de la misma familia complica la tabulación de la figura de riesgo. Nuestra muestra de los casos familiares un modo de herencia definido hace poco informativo esta muestra.

Factores de riesgo

Más ligera evidencia puede demostrar el efecto teratógeno como se demostró muchas publicaciones farmacológicas sobre la talidomida. Muchos niños fueron afectados con malformaciones en extremidades y/o oídos subsecuentes a la ingesta de talidomida por las madres durante el embarazo. Principalmente son malformaciones de tipo de reducción de miembro, sin embargo, cuando la mano está presente una de las malformaciones reportadas es la polidactilia preaxial tipo I. Poswillo ha demostrado que los defectos de la extremidad son generados por el daño del primer y segundo arco branquial por la formación de un hematoma durante el periodo de desarrollo en el ratón y la marmosete (un primate) (87).

Avances recientes en la genética humana conducen a un descubrimiento exitoso de etiología molecular comprendiendo muchos tipos severos de polidactilia familiar (54, 78-80, 88). Sin embargo, la etiología PPA esporádica es hasta el momento desconocida. La contribución de la genética y de los factores ambientales no es claro. Nuestro entendimiento de factores ambientales juega un importante papel en la determinación de este fenotipo.

Edad materna avanzada

Robert y cols. en 1997, observo riesgo estadísticamente significativo en madres adolescentes y un indicativo, pero no significativo, exceso de riesgo en madres de mayores de 35 años malformaciones preaxiales de extremidad (72). Proponen que este incremento ligero para malformaciones preaxiales de madres mayores a los 35 años sea debido a una falta de identificación de trisomías (72). Nosotros observamos un incremento del riesgo de presentar PPA a partir de los 30 años con un OR 2.13, pero no observamos que hubiera un riesgo incrementado en las madres adolescencia. En el estudio realizado por Bellovits y cols. las madres menores de 24 años mostraban presentar menor casos de polidactilia que lo esperado del promedio de los afectados, mientras que en madres mayores de 24 años se tenían más casos que el promedio. Sin embargo el grupo de casos de polidactilia no mostró tener una desviación de la distribución con respecto al grupo de referencia (89). Efecto de la edad materna al observar en una muestra de embriones, después de excluir el efecto de la paridad. La edad de los casos de las madres fue ligeramente más alta que la esperada, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (66).

Educación paterna disminuida

También se ha sugerido que la educación paterna baja incrementa el riesgo de PPA tipo I (60). El nivel de educación representa otro marcador de nivel socioeconómico y es inversamente correlacionado con otros comportamientos que afecta la salud como el fumar o uso de alguna droga (63, 64). Sin embargo, en nuestro estudio no

encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los padres del grupo de casos con los controles.

Bajo peso al nacer

El peso ajustado por la edad gestacional de los casos fue menor (3,004g) comparado con el peso de los controles (3,135g), esta diferencia resulto ser significativa. Esta disminución en el peso ya ha sido descrita por Bellovits en un estudio en Hungría en el año 2003, lo asocio como un buen marcador para daño por teratógenos (89). Materna-Kirylyuk y cols. demostraron que el riesgo para PPA tipo I disminuye en aproximadamente 31% con cada 500 g extras en el peso corporal (60). Este riesgo visto por el bajo peso encontrado en las formas esporádicas de PPA tipo I no se entró en las formas familiares (56, 60). El bajo peso es correlacionado con muchos factores ambientales y socio económicos como el desempleo y el bajo estatus socioeconómico (61, 62).

Infección de vías aéreas superiores

La influenza fue la infección aguda más frecuente, esta se encontró con mayor frecuencia en las madres de los casos de PPA asilada que los controles con OR de 1.46, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el estudio de Materna-Kirylyuk las infecciones de las vías respiratorias superiores durante el primer trimestre de embarazo fueron asociados con un incremento de PPA tipo I esporádico con 4.1% de los casos contra el 1.7% de los controles demostrando ser una diferencia estadísticamente significativa (60).

Diabetes Mellitus materna

La diabetes durante el primer trimestre del embarazo es sabido que es un factor de riesgo para la presencia de polidactilia (55, 58). En nuestro estudio se encontró que el 3.07% de los casos tenían madre con diabetes durante el primer trimestre del embarazo, pero no se encontró en ningún caso de los controles. Esta diferencia dio un OR de 15,47, el más alto de este estudio, sin embargo, no demostró ser estadísticamente significativa. En hijos de madres diabéticas el riesgo de presentar malformaciones esqueléticas, labio y paladar hendido, defectos del tubo neural y anomalías cardiacas incrementa de cuatro a siete veces comparado de hijos de madres no diabéticas (58). Los defectos asociados a la diabetes materna son múltiples y no específicos, a expresión de la recesión caudal de los cuales el 50% ocurre en madres diabéticas (90). En nuestra cohorte, de seis casos de polidactilia preaxial múltiple, se encontraron que 4 tenían paladar hendido. Meningocele, pie equinovaro e hidrocefalea se encontró en un solo caso. Un caso tuvo el fenotipo de embriopatía diabética. Adam y cols. propone a la polidactilia de primer orjejo como marcador teratógeno de la hiperglucemia en el primer trimestre de embarazo (91).

Epilepsia materna

En cuestión de epilepsia en los casos se encontró un 2.63% de las madres de los casos con PPA y solamente 0.44% de las madres de los controles con una OR 1.46%, esta diferencia no demostró ser estadísticamente significativa. En un estudio realizado por Materna-Kirylyuk demostraron la epilepsia se encontraban en el 1.7% de los casos y en el 0.3% de los controles, encontrando esta diferencia estadísticamente significativa (60).

Antecedentes de abortos previos

La frecuencia de abortos fue mayor en casos de PPA con respecto a controles con OR de 1.27, sin embargo, esta diferencia no resultó ser significativa. En el estudio realizado por Shiota en embriones con polidactilia encontraron que el 23.8% de los embriones con polidactilia la madre tenían el antecedente de al menos un aborto previo mientras que en el grupo de los controles se encuentra en el 15.2% de las madres con abortos previos, la diferencia no fue significativa (66).

Metrorragia

El sangrado transvaginal en el primero trimestre se encontró ser más frecuente en casos PPA (7,59%) que en los controles (10,92%) con OR de 1,61, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En el estudio de Orioli y Castilla en la muestra de Bolivia y Perú, donde la prevalencia de polidactilia era más frecuente que en los otros países latinoamericanos, se encontró un exceso de la frecuencia de sangrado transvaginal (56).

Paridad aumentada

Otros factores de riesgo asociados con PPA tipo I esporádica incluyeron el orden bajo tanto de embarazo y el orden al nacimiento (60). En nuestro estudio encontramos que el orden de gestación mayor a 5 fue más frecuente en casos de PPA (8.73%) que en controles (4.80%) con OR de 1.90, esta diferencia no mostró tener una diferencia estadísticamente significativa. En cambio, la paridad por arriba de 5 mostró se encontró una mayor frecuencia en los casos de PPA que en los controles con un OR de 3.35 con diferencia estadísticamente significativa.

Embarazo gemelar

El análisis de la frecuencia de malformaciones en gemelos es de gran utilidad para la investigación de factores ambientales intrauterino. Los embarazos gemelares crean una condición especial para los fetos con un espacio estrecho en el útero, un periodo de gestación corto y un bajo peso al nacimiento. El 2% de todos nacimientos son múltiples, así que un embarazo múltiple cada 100 nacimientos. En el estudio realizado por ninguno de los gemelos con polidactilia fue afectados, así que esta malformación tiene una incidencia discordante (60). En nuestro estudio se encontró

que el 2.16% de los casos afectados son gemelos mientras únicamente en el 0.44% de los controles mostrando un OR de 5.02 sin embargo esta diferencia no resulto ser significativa. El hecho que la polidactilia envuelto en gemelos es no heredable, y es significativamente más frecuente que los niños nacidos de embarazos simples, hace probable que el ambiente intrauterino tenga una influencia considerable en el desarrollo de los fetos.

Otro familiar malformado

La presencia de otro familiar con malformaciones congénitas fue más frecuente en los casos (25.53%) que en los controles (2.67%), mostrando uno de los OR más grande entre los factores de riesgos estudiados en el presente trabajo (8.82), siendo la diferencia estadísticamente significativa. Otro estudio realizado en México en el estado de Guadalajara del mismo registro de malformaciones (RYVEMCE) pero solamente enfocado a esa región, reporto la presencia de otro familiar malformado en 46.6% de los casos y 11.11% de los controles con OR de 7.0 y con diferencia estadísticamente significativa (41).

Altitud

En el estudio de Orioli y Castilla, se encontró a Bolivia como uno de los países con mayor prevalencia de polidactilia preaxial en Latinoamérica (3.31 por 10,000). Se propuso que esta alta prevalencia podía ser causado por la altitud, ya que la población andina de este país se encuentran a una altitud promedio de 4,000 m sobre el nivel del mar (56). En nuestro estudio la prevalencia de los casos de PPA en hospitales que se encuentra a una altitud menor de 1,500 m (2,09 por 10,000 RNV) no mostro diferencia con la prevalencia de los hospitales por arriba de los 1,500m sobre el nivel del mar (2.00 por 10,000 RNV), por lo que no se pudo corroborar esta hipótesis.

Otras variables analizadas

La edad paterna, la escolaridad paterna, la radiación, el uso de antibióticos, el uso de antieméticos y el trabajo periconcepcional tanto paterno como materno, no mostraron representar un factor de riesgo para la presencia de PPA en este estudio. Aunque han demostrado ser factores importantes el desarrollo de otros tipos de malformaciones, en ningún estudio de polidactilia han demostrado que estas variables representen un factor de riesgo.

Limitaciones del estudio

Aunque el RYVEMCE contienen información de los nacidos vivos y nacidos muertos, una limitación es que únicamente se utilizan los datos de los recién nacidos vivos. Otra limitación es una propiedad intrínseca del estudio, los datos que pueden ser susceptible a ser subestimados o mal diagnosticados. Por ejemplo, hay una posibilidad que para algunas formas de polidactilia como el tipo IV con una

expresión incompleta o sin presencia de sindactilia, pueda ser mal clasificada como polidactilia tipo I. La expresión mínima de la polidactilia tipo I es la duplicación de la falange distal, que se caracteriza clínicamente como engrosamiento del pulgar. A veces estas formas mínimas no son diagnosticadas hasta etapas posteriores en donde estudios radiográficos son realizados. Por último, aunque el RYVEMVCE es un registro con una amplia cobertura en México, el gran grado de mestizaje dentro del país, ciertas etnias no son representadas por el presente estudio por lo que los resultados no pueden ser generalizados.

Conclusiones

La prevalencia de polidactilia en México fue de 2.53 por 10,000 RNV que se encuentra por arriba del reportado en Latinoamérica, pero dentro de lo reportado a nivel mundial. Esta prevalencia no ha mostrado tener diferencias a través del tiempo.

El modo de presentación de la polidactilia preaxial más frecuente es la forma aislada (80%) en nuestra muestra.

Utilizando la clasificación de Temtamy y Mc Kusick, el tipo de polidactilia más frecuente es el tipo I (85.99%), el tipo IV (10.15%) es el segundo en frecuencia y el tipo III y IV son los más raros (1.93% cada uno) que concuerda con lo reportado en la literatura.

La PPA es más frecuente unilateral (89.1%) que bilateral (9.54%). Esta localiza más frecuente en manos (82.17%) que en pies (16.16%). En la mano, afecta más a mano derecha (51.38%) que izquierda (40.88%) y en el pie el izquierdo (41.67%) que el derecho (38.89%). Esta predominancia de lateralidad es respetada en la PPA tipo I, pero difiere en los demás tipos de polidactilia. La lateralidad del tipo I se ha mostrado similar en varias razas.

El sexo predominantemente afectado es el masculino (razón H:M 1.33) y esto se ha mantenido independientemente del tipo, la lateralidad y las distintas razas. Únicamente en la afección de ambos pies y la PPA tipo IV se encontró mayor afección en mujeres, con una razón H:M de 0.75 y 0.91 respectivamente.

La mayoría de los casos fue de presentación esporádica (89.57%) y el resto se presentó como casos familiares (10.04%). La mayoría de los casos familiares pueden ser explicados por un modo de herencia multifactorial, esto por la falta de un modo de herencia mendeliano definido, la baja frecuencia de recurrencia en hermanos y la discordancia que hay entre gemelos.

Los factores de riesgo que mostraron tener significancia estadísticamente significativa son el bajo peso al nacer, otro familiar malformado (OR 8.82), paridad mayor a 5 (OR 5.02) y edad materna igual o mayor de 30 (OR 2.13). El peso bajo al nacer ha sido reproducible a lo largo de varios estudios. En otro familiar malformado solo se ha demostrado su asociación con la PPA en un estudio que utiliza el mismo registro de malformaciones. Con respecto a la paridad y la edad materna hay discordancia entre los distintos estudios dentro de la literatura.

Dentro de los factores de riesgo reportados en la literatura y que no encontramos con diferencia significativa en este estudio es la educación paterna disminuida y la epilepsia.

La diabetes mellitus es reconocido como factor de riesgo para polidactilia, sin embargo, a pesar de ser el OR (15.47) más alto dentro de las variables analizadas,

no encontramos diferencias significativas. Sin embargo, la polidactilia se observa más frecuente en madres diabéticas.

Otras variantes que fueron más frecuentes en los casos que en los controles y que están propuestos en la literatura como factores de riesgo pero que no obtuvieron diferencia estadísticamente significativa fueron: diabetes (OR 15.47), gemelaridad (OR 2.16), metrorragia (OR 1.67), influenza (OR 1.46), abortos previos (OR 1.27), antibióticos (OR 1.21) y altitud (OR 1.05).

Otras variables reportadas en la literatura como factores de riesgo pero que no mostraron tener mayor frecuencia en casos que en controles fueron: escolaridad paterna (OR 0.88) y epilepsia (OR 0.59).

Solamente el empleo paterno en proceso de la industria mostró ser un factor protector (OR 0.47, IC 95% 0.25 – 0.88, P 0.016).

El presente trabajo resalta la importancia de tener registro de MC claro para poder analizar potenciales factores de riesgo en defecto del desarrollo raros como la polidactilia.

Bibliografía

1. Kumar, Praveen, Burton BK. *Congenital Malformations: Evidence-Based Evaluation and Management*. 2008.
2. Mai CT, Kucik JE, Isenburg J, Feldkamp ML, Marengo LK, Bugenske EM, et al. Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013;97(11):709-25.
3. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol*. 2010;686:349-64.
4. Serenius F, Winbo I, Dahquist G, Kallen B. Cause-specific stillbirth and neonatal death in Sweden: a catchment area-based analysis. *Acta Paediatr*. 2001;90(9):1054-61.
5. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG*. 2010;117(3):245-57.
6. Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J. Congenital defect rates among spontaneous abortuses: twenty years of monitoring. *Teratology*. 1989;39(4):325-31.
7. Del Castillo Ruiz V, Uranga Hernández R, Zafra de la Rosa G. *Genética Clínica: Manual Moderno*; 2012.
8. Stevenson R, Hall J. *Human Malformations and Related Anomalies*. 2nd ed: Oxford University Press; 2006.
9. Jones, Lyons K, Jones MC, Campo Md. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation: Elsevier Health Sciences*; 2013.
10. Thompson MW, Roderickm RM, Huntington FW. *Thompson & Thompson Genética en medicina*. 5º ed. España: Masson; 2005.
11. Weinhold B. Environmental Factors in Birth Defects: What We Need to Know. *Environ Health Perspect*. 1172009. p. A440-7.
12. Little KJ, Cornwall R. Congenital Anomalies of the Hand--Principles of Management. *Orthop Clin North Am*. 2016;47(1):153-68.
13. Choi M, Sharma S, Louie O. Congenital hand abnormalities. In: Thome H, Beasley R, Aston S, Gurtner G, Spear S, editors. *Grabb and Smith's plastic surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 856-63.
14. Vlahovic A, Haxhija. *Pediatric and Adolescent Plastic Surgery for the Clinician*. Switzerland: Springer Nature; 2017.
15. Guo B, Lee SK, Paksima N. Polydactyly: a review. *Bull Hosp Jt Dis* (2013). 2013;71(1):17-23.
16. Malik S. Polydactyly: phenotypes, genetics and classification. *Clin Genet*. 2014;85(3):203-12.
17. Buck-Gramcko D. Congenital malformations of the hand and forearm. *Chir Main*. 2002;21(2):70-101.
18. Faust KC, Kimbrough T, Oakes JE, Edmunds JO, Faust DC. Polydactyly of the hand. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2015;44(5):E127-34.
19. Oda T, Pushman AG, Chung KC. Treatment of common congenital hand conditions. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):121e-33e.
20. Dobyns JH, Lipscomb PR, Cooney WP. Management of thumb duplication. *Clin Orthop Relat Res*. 1985(195):26-44.

21. Tada K, Yonenobu K, Tsuyuguchi Y, Kawai H, Egawa T. Duplication of the thumb. A retrospective review of two hundred and thirty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1983;65(5):584-98.
22. Townsend DJ, Lipp EB, Jr., Chun K, Reinker K, Tuch B. Thumb duplication, 66 years' experience--a review of surgical complications. *J Hand Surg Am.* 1994;19(6):973-6.
23. Hirthler MA, Hutchison RL. Polydactyly in the Southwest: art or anatomy-a photo essay. *Hand (N Y).* 2012;7(4):464-8.
24. Barsky A. Congenital anomalies of the hand. *J Bone Joint Surg Am.* 1951(33A):35-63.
25. Kalikian H, Doumanian A. Congenital anomalies of the hand. *J Bone Joint Surg Am.* 1957(39A):1002-19.
26. Van Wyhe RD, Trost JG, Koshy JC, Pederson WC. The Duplicated Thumb: A Review. *Semin Plast Surg.* 2016;30(4):181-8.
27. Swanson AB. A classification for congenital limb malformations. *J Hand Surg Am.* 1976;1(1):8-22.
28. Wassel HD. The results of surgery for polydactyly of the thumb. A review. *Clin Orthop Relat Res.* 1969;64:175-93.
29. Temtamy SA, McKusick VA. The genetics of hand malformations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1978;14(3):i-xviii, 1-619.
30. Handforth JR. Polydactylism of the hand in southern Chinese. *Anat Rec.* 1950;106(2):119-25.
31. Hoviud S. Congenital hand IV: disorders of differentiation and duplication. . In: Negligan P, editor. *Plastic Surgery.* St Louis: Elsevier, Saunders; 2013. p. 603-33.
32. Tonkin MA. Thumb duplication: concepts and techniques. *Clin Orthop Surg.* 2012;4(1):1-17.
33. Wood VE. Polydactyly and the triphalangeal thumb. *J Hand Surg Am.* 1978;3(5):436-44.
34. Hefner R. Hereditary polydactyly: associated with extra phalanges in the thumb *J Hered* 1940;31:25-7.
35. B.S. M. Five generation of polydactylism. *J Hered.* 1935;26(141).
36. Castilla E, Paz J, Mutchinick O, Munoz E, Giorgiutti E, Gelman Z. Polydactyly: a genetic study in South America. *Am J Hum Genet.* 1973;25(4):405-12.
37. Lee CC, Park HY, Yoon JO, Lee KW. Correction of Wassel type IV thumb duplication with zigzag deformity: results of a new method of flexor pollicis longus tendon relocation. *J Hand Surg Eur Vol.* 2013;38(3):272-80.
38. Engelhardt TO, Baur EM, Pedross F, Piza-Katzer H. Supporting the collateral ligament complex in radial polydactyly type Wassel IV. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(1):104-12.
39. Oberg KC, Feenstra JM, Manske PR, Tonkin MA. Developmental biology and classification of congenital anomalies of the hand and upper extremity. *J Hand Surg Am.* 2010;35(12):2066-76.
40. Stevenson AC, Johnston HA, Stewart MI, Golding DR. Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. *Bull World Health Organ.* 1966;34 Suppl:9-127.

41. Perez-Molina JJ, Alfaro-Alfaro N, Lopez-Zermeno MC, Garcia-Calderon MA. [Polydactyly in 26,670 consecutive births. The clinical characteristics, prevalence and risk factors]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993;50(11):803-8.
42. Riddle RD, Tabin C. How limbs develop. *Sci Am.* 1999;280(2):74-9.
43. Laufer E, Nelson CE, Johnson RL, Morgan BA, Tabin C. Sonic hedgehog and Fgf-4 act through a signaling cascade and feedback loop to integrate growth and patterning of the developing limb bud. *Cell.* 1994;79(6):993-1003.
44. Al-Qattan MM. Preaxial polydactyly of the upper limb viewed as a spectrum of severity of embryonic events. *Ann Plast Surg.* 2013;71(1):118-24.
45. Talamillo A, Bastida MF, Fernandez-Teran M, Ros MA. The developing limb and the control of the number of digits. *Clin Genet.* 2005;67(2):143-53.
46. Biesecker LG. What you can learn from one gene: GLI3. *J Med Genet.* 2006;43(6):465-9.
47. Kornak U, Mundlos S. Genetic disorders of the skeleton: a developmental approach. *Am J Hum Genet.* 2003;73(3):447-74.
48. Li H, Wang CY, Wang JX, Wu GS, Yu P, Yan XY, et al. Mutation analysis of a large Chinese pedigree with congenital preaxial polydactyly. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(5):604-10.
49. Daluiski A, Yi SE, Lyons KM. The molecular control of upper extremity development: implications for congenital hand anomalies. *J Hand Surg Am.* 2001;26(1):8-22.
50. Biesecker LG. Polydactyly: how many disorders and how many genes? 2010 update. *Dev Dyn.* 2011;240(5):931-42.
51. Ozalp T, Coskunol E, Ozdemir O. [Thumb duplication: an analysis of 72 thumbs]. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2006;40(5):388-91.
52. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 2017 [Available from: <https://www.omim.org/>].
53. Firt H. Desk Reference Clinical Genetics. First Edition ed: Oxford University Press; 2005.
54. Lettice LA, Heaney SJ, Purdie LA, Li L, de Beer P, Oostra BA, et al. A long-range Shh enhancer regulates expression in the developing limb and fin and is associated with preaxial polydactyly. *Hum Mol Genet.* 2003;12(14):1725-35.
55. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Cereijo A. Preaxial polydactyly of feet in infants of diabetic mothers: epidemiological test of a clinical hypothesis. *Am J Med Genet.* 1992;42(5):643-6.
56. Orioli IM, Castilla EE. Thumb/hallux duplication and preaxial polydactyly type I. *Am J Med Genet.* 1999;82(3):219-24.
57. Man LX, Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(1):301-8.
58. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61(2):85-95.
59. Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet.* 1992;29(10):716-23.
60. Materna-Kirylyuk A, Jamsheer A, Wisniewska K, Wieckowska B, Limon J, Borszewska-Kornacka M, et al. Epidemiology of isolated preaxial polydactyly type I:

data from the Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM). *BMC Pediatr.* 2013;13:26.

61. Gissler M, Merilainen J, Vuori E, Hemminki E. Register based monitoring shows decreasing socioeconomic differences in Finnish perinatal health. *J Epidemiol Community Health.* 2003;57(6):433-9.

62. Reime B, Ratner PA, Tomaselli-Reime SN, Kelly A, Schuecking BA, Wenzlaff P. The role of mediating factors in the association between social deprivation and low birth weight in Germany. *Soc Sci Med.* 2006;62(7):1731-44.

63. Merline AC, O'Malley PM, Schulenberg JE, Bachman JG, Johnston LD. Substance use among adults 35 years of age: prevalence, adulthood predictors, and impact of adolescent substance use. *Am J Public Health.* 2004;94(1):96-102.

64. Redonnet B, Chollet A, Fombonne E, Bowes L, Melchior M. Tobacco, alcohol, cannabis and other illegal drug use among young adults: the socioeconomic context. *Drug Alcohol Depend.* 2012;121(3):231-9.

65. Cooney WP, Wolf J, Holtkamp K, Dobyns JH. Congenital duplication of the thumb. *Handchir Mikrochir Plast Chir.* 2004;36(2-3):126-36.

66. Shiota K, Matsunaga E. A genetic and epidemiologic study of polydactyly in human embryos in Japan. *Japanese journal of human genetics.* 1978;23(2):173-92.

67. Woolf CM, Myriantopoulos NC. Polydactyly in American negroes and whites. *Am J Hum Genet.* 1973;25(4):397-404.

68. Miura T, Nakamura R, Horii E. Congenital hand anomalies in Japan: a family study. *J Hand Surg Am.* 1990;15(3):439-44.

69. Bingle GJ, Niswander JD. Polydactyly in the American Indian. *Am J Hum Genet.* 1975;27(1):91-9.

70. Pfeiffer RA, Santelmann R. Limb anomalies in chromosomal aberrations. *Birth Defects Orig Artic Ser.* 1977;13(1):319-37.

71. Castilla EE, Lugarinho R, da Graca Dutra M, Salgado LJ. Associated anomalies in individuals with polydactyly. *Am J Med Genet.* 1998;80(5):459-65.

72. Robert E, Harris J, Kallen BA. The epidemiology of preaxial limb malformations. *Reprod Toxicol.* 1997;11(5):653-62.

73. Al-Qattan MM. The distribution of the types of thumb polydactyly in a Middle Eastern population: a study of 228 hands. *J Hand Surg Eur Vol.* 2010;35(3):182-7.

74. W LP. Triphalangeal thumb. Report of six cases. *J Surg Gynecol.* 1943;77(178).

75. Castilla EE, da Graca Dutra M, Lugarinho da Fonseca R, Paz JE. Hand and foot postaxial polydactyly: two different traits. *Am J Med Genet.* 1997;73(1):48-54.

76. Froster UG, Baird PA. Congenital defects of lower limbs and associated malformations: a population based study. *Am J Med Genet.* 1993;45(1):60-4.

77. Froster UG, Baird PA. Upper limb deficiencies and associated malformations: a population-based study. *Am J Med Genet.* 1992;44(6):767-81.

78. Ray AK. A pedigree with bilateral preaxial polydactyly from India. *J Genet Hum.* 1987;35(4):267-74.

79. Gurnett CA, Bowcock AM, Dietz FR, Morcuende JA, Murray JC, Dobbs MB. Two novel point mutations in the long-range SHH enhancer in three families with triphalangeal thumb and preaxial polydactyly. *Am J Med Genet A.* 2007;143A(1):27-32.

80. Radhakrishna U, Bornholdt D, Scott HS, Patel UC, Rossier C, Engel H, et al. The phenotypic spectrum of GLI3 morphopathies includes autosomal dominant preaxial polydactyly type-IV and postaxial polydactyly type-A/B; No phenotype prediction from the position of GLI3 mutations. *Am J Hum Genet.* 1999;65(3):645-55.
81. Woolf CM, Woolf RM. A genetic study of polydactyly in Utah. *Am J Hum Genet.* 1970;22(1):75-88.
82. Radhakrishna U, Multani AS, Solanki JV, Shah VC, Chinoy NJ. Polydactyly: a study of a five generation Indian family. *J Med Genet.* 1993;30(4):296-9.
83. Graham JM, Jr., Brown FE, Hall BD. Thumb polydactyly as a part of the range of genetic expression for the first web space hypoplasia. *Clin Pediatr (Phila).* 1987;26(3):142-8.
84. Zguricas J, Snijders PJ, Hovius SE, Heutink P, Oostra BA, Lindhout D. Phenotypic analysis of triphalangeal thumb and associated hand malformations. *J Med Genet.* 1994;31(6):462-7.
85. Zuidam JM, Ananta M, Hovius SE. Triplicated thumbs: a rarity? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(9):1078-84.
86. Zuidam JM, Selles RW, Ananta M, Runia J, Hovius SE. A classification system of radial polydactyly: inclusion of triphalangeal thumb and triplication. *J Hand Surg Am.* 2008;33(3):373-7.
87. Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1973;35(3):302-28.
88. Fujioka H, Ariga T, Horiuchi K, Otsu M, Igawa H, Kawashima K, et al. Molecular analysis of non-syndromic preaxial polydactyly: preaxial polydactyly type-IV and preaxial polydactyly type-I. *Clin Genet.* 2005;67(5):429-33.
89. Bellovits O. Genetical and epidemiological studies of polydactyly in Hungary. *Anthropol Anz.* 2003;61(4):413-9.
90. Duncan PA, Shapiro LR, Klein RM. Sacroccocygeal dysgenesis association. *Am J Med Genet.* 1991;41(2):153-61.
91. Adam MP, Hudgins L, Carey JC, Hall BD, Coleman K, Gripp KW, et al. Preaxial hallucal polydactyly as a marker for diabetic embryopathy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(1):13-9.

Anexo I. Hospitales pertenecientes al RYVEMCE en el periodo de 1978 a 2010

El RYVEMCE es coordinado en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

1. Hospital de Tijuana, SSA, BCN
2. Hospital "José María Salvatierra", SSA, La Paz, BCS
3. Hospital General "Dr. Manuel Gea González", SSA, CdMx
4. Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes", SSA, CdMx
5. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", SSA, CdMx
6. Hospital de la Mujer, SSA, CdMx
7. Hospital Materno Infantil Cuajimalpa, SSA, CdMx
8. Hospital General Regional de Iztapalapa "Dr. Juan Ramón de la Fuente", SSA, CdMx
9. Hospital "Dr. Fernando Quiroz", ISSSTE, CdMx
10. Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, CdMx
11. Hospital General "Dr. Darío Fernández Fierro", ISSSTE, CdMx
12. U.M.F. Hospital General de Zona No. 8, IMSS, CdMx
13. Hospital General de Chihuahua, SSA, Chihuahua
14. Hospital Universitario "Dr. Joaquín del Valle Sánchez", Torreón, Coahuila
15. Hospital General de Zona, IMSS Torreón, Coahuila
16. Hospital Clínica 16 IMSS Torreón, Coahuila
17. Hospital General de Pachuca, SSA, Hidalgo
18. Hospital General de Occidente, SSA, Guadalajara, Jalisco
19. Nuevo Hospital Civil Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", SSA, Guadalajara, Jalisco
20. Hospital "Valentín Gómez Farías", ISSSTE, Guadalajara, Jalisco
21. Hospital Civil de Guadalajara, SSA, Guadalajara, Jalisco
22. Hospital General de Occidente, SSA, Guadalajara, Jalisco ←
23. Hospital General de Cuernavaca "Dr. José G. Parres", SSA, Morelos
24. Hospital Civil "Dr. Aurelio Valdivieso", SSA, Oaxaca
25. Hospital Universitario, SSA, Puebla
26. Hospital Gineco-Obstetricia, IMSS, Puebla
27. Hospital Universitario, SSA, Puebla
28. Hospital Gineco-Obstetricia, IMSS, Puebla
29. Hospital General de Chetumal, SSA, Quintana Roo
30. Hospital General "Ignacio Moreno Prieto", SSA, SLP
31. Hospital General "Dr. Norberto Treviño Zapata" de Ciudad Victoria, Tamaulipas
32. Hospital Gineco-Obstetricia de Santa Ana Chiautempan, SSA, Tlaxcala
33. Hospital Civil "Dr. Luis F. Nachón" Xalapa, Veracruz
34. Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz, SSA, Veracruz
35. Hospital Gineco-Obstetricia de la Universidad Veracruzana, SSA, Veracruz
36. Hospital Agustín O'Horan, SSA, Mérida, Yucatán
37. Clínica Hospital, ISSSTE, Zacatecas
38. Hospital General, SSA, Zacatecas