



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE
MICROTIA/ANOTIA AISLADA EN UNA
MUESTRA DE RECIEN NACIDOS DE LA
POBLACIÓN MEXICANA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:

GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. MARIA IRMA OLVERA ALVAREZ

TUTOR DE TESIS:

DR. OSVALDO M. MUTICHINICK BARINGOLTZ

COTUTOR DE TESIS:

TS. LEONORA LUNA MUÑOZ



MÉXICO, D.F. JULIO 2014



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 LEON ROSALES

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA.
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK BARINGOLTZ

**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GENÉTICA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

TS. LEONONA LUNA MUÑOZ

**INVESTIGADORA EN CIENCIAS MÉDICAS "A"
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por realizar el Milagro de Caná en mi vida, convirtiendo el agua en el mejor vino.

A mi familia: A mi amado Padre que me sigue guiando desde el Cielo, a mi Madre que es el pilar y la paz para la familia, a mi Hermana cuyo esfuerzo y apoyo silencioso le agradeceré siempre, a mi sobrina Fati por traer la alegría a nuestras vidas y ser nuestro motor, a Lorenzo Antonio Alvarez Estrada por las correcciones en mi redacción y por ser un primo único, a toda la familia: “el logro de uno es el logro de todos”.

Al Dr. Osvaldo M. Mutchinick B., por ser un maestro ejemplar, por enseñar, escuchar, guiar, motivar y comprometerse con cada uno de sus alumnos.

A Leonora Luna por todas las horas que me regaló para apoyarme en el análisis estadístico, por las charlas acerca de la vida, por su buena actitud.

A Adolfo Aguayo por estar siempre dispuesto a ayudar y orientarme en la realización de mi tesis.

A mis colegas y amigos cuya motivación ha sido vital para mí: Angélica, Blanca, Catalina, Dione, Dorian, Edith, Emilia, Ernesto, Fernando, Gabriela, Israel, Leticia y Paulina.

A Julio: por la paciencia, el amor, el apoyo y la fe ciega que tiene siempre en mí.

A mis amigos de toda la vida que es difícil enumerar aquí.

A todo el personal del Departamento de Genética, por su interés en la Ciencia, en el bienestar de los Pacientes y en la formación académica y humana de los Alumnos.

A los Pacientes, por su colaboración, participación desinteresada y confianza que depositan en nosotros como médicos.

**ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE MICROTIA/ANOTIA AISLADA EN UNA
MUESTRA DE RECIEN NACIDOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA.**

ÍNDICE

Antecedentes.....	Página 1
Justificación.....	Página 23
Objetivos.....	Página 23
Material y métodos.....	Página 24
Resultados.....	Página 28
Discusión.....	Página 47
Conclusión.....	Página 56
Bibliografía.....	Página 59

ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE MICROTIA/ANOTIA AISLADA EN UNA MUESTRA DE RECIEN NACIDOS DE LA POBLACIÓN MEXICANA

ANTECEDENTES

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 anormal¹, 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 las anomalías cromosómicas asociadas con el retardo mental, los errores innatos del metabolismo y otros defectos moleculares, por lo tanto las MC pueden evidenciarse al momento del nacimiento o en la vida postnatal.² De hecho, de todas las malformaciones congénitas diagnosticadas en el primer año de vida, aproximadamente el 60% se identifican en el primer mes de vida extrauterina y el 80% se diagnostica dentro de los primeros 3 meses.¹

CLASIFICACIÓN DE LAS MALFORMACIONES.

Hay diversas formas de clasificar a las MC. Por sus consecuencias médicas:

- 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 el autoestima y la adaptación social.² Este tipo de malformaciones tienen una incidencia de 2 al 3% de los nacidos vivos, siendo más alta la frecuencia en nacidos muertos, aproximadamente del 15-20%. Las MC mayores se consideran letales si causan muerte fetal o infantil en más de 50% de los casos.¹ Algunos ejemplos de MC mayores son holoprosencefalia, paladar hendido y coloboma.
- MC menores: estas malformaciones afectan de forma leve el fenotipo, respetan la función del órgano o tejido y son de fácil reparación quirúrgica con restitución íntegra.² Se ha reportado que 14% de los recién nacidos tienen al menos una anomalía menor, estas se definen como variantes normales cuando ocurren con una frecuencia mayor o igual al 4% en la población general, mientras que se consideran MC menores cuando se presentan en menos del 4%.¹ Ejemplos de MC menores son pliegue palmar transversal, sindactilia y pliegue epicanto.

Por características clínicas:^{1,4}

- MC aisladas: involucran un solo órgano o región corporal, usualmente son de etiología multifactorial por lo que el riesgo de recurrencia es bajo. Se pueden citar como ejemplos la polidactilia postaxial aislada y la microtia aislada.
- MC múltiples
 - Síndrome: combinación de malformaciones congénitas que ocurren con un patrón específico y tienen una etiología en común, si bien puede haber variabilidad clínica o etiología desconocida. Algunos ejemplos son el síndrome de Oliver, el síndrome de Ehlers Danlos, el síndrome de Li-Fraumeni y el síndrome orofaciodigital.
 - 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. Por citar algunas están, la asociación VACTERL, la asociación microgastria-anomalía de reducción de miembros, la asociación PHACE y la asociación MURCS.
 - Secuencia: 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. La etiología de la mayoría de las secuencias se desconoce. Ejemplos son la secuencia de Pierre Robin, el síndrome de Moebius y la secuencia de Potter.
 - 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. Aquí se pueden mencionar el complejo malformativo de holoprosencefalia, la displasia mesodérmica axial y la pentalogía de Cantrell.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MC.

Las causas de las malformaciones congénitas pueden ser secundarias a procesos patológicos innatos, extrínsecos o alguna combinación de los dos.³

Existen muchas causas de malformaciones congénitas (Tabla 1), entre las que podemos destacar causas multifactoriales (malformaciones como labio y paladar

hendido, cardiopatías congénitas, entre otros), causas genéticas que pueden ser cromosómicas (por alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas, como síndrome de Down por trisomía del cromosoma 21 y síndrome de Patau por trisomía del cromosoma 13) o por mutación en un gen(es) específico(s) con herencia mendeliana clásica autosómica dominante (acondroplasia, síndrome de Marfan), autosómica recesiva (síndrome de Smith Lemli Opitz, fibrosis quística) o ligada al cromosoma X (síndrome de Lowe, Hemofilia A), así como herencia no clásica por delección de genes contiguos (síndrome velocardiofacial, síndrome de Smith Magenis), por defectos en la impronta (síndrome de Angelman, síndrome de Prader Willi), herencia mitocondrial (MELAS, neuropatía óptica hereditaria de Leber) y los trastornos genómicos (asociados a CNV). 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,⁵ si bien se considera que la mayoría podrían deberse a la interacción entre factores genéticos y ambientales.⁶

TABLA 1: ETIOLOGÍA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

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

Las MC en conjunto, representan un problema de salud pública mundial, tienen una prevalencia del 2%, sin tomar en cuenta los defectos no visibles al nacimiento que se han estimado en un 0.5 a 1% de los nacimientos.⁷ En países en vías de desarrollo, donde se ha logrado disminuir las tasas de mortalidad infantil a menos de 20 por cada mil infantes, se encuentran dentro de las 4 principales causas de muerte, junto con los problemas de nutrición, los accidentes y la muerte súbita; en países desarrollados, alrededor del 25% de las muertes en la infancia se deben a malformaciones congénitas.⁷

En la Figura 1 se muestran las frecuencias de defectos al nacimiento en el 2001 a nivel mundial.⁶

Las MC son más frecuentes en países de bajos recursos, las causas probables son la pobreza, la desnutrición, polución, la frecuencia de consanguinidad, las diferencias en la edad materna y la calidad de los servicios de salud.

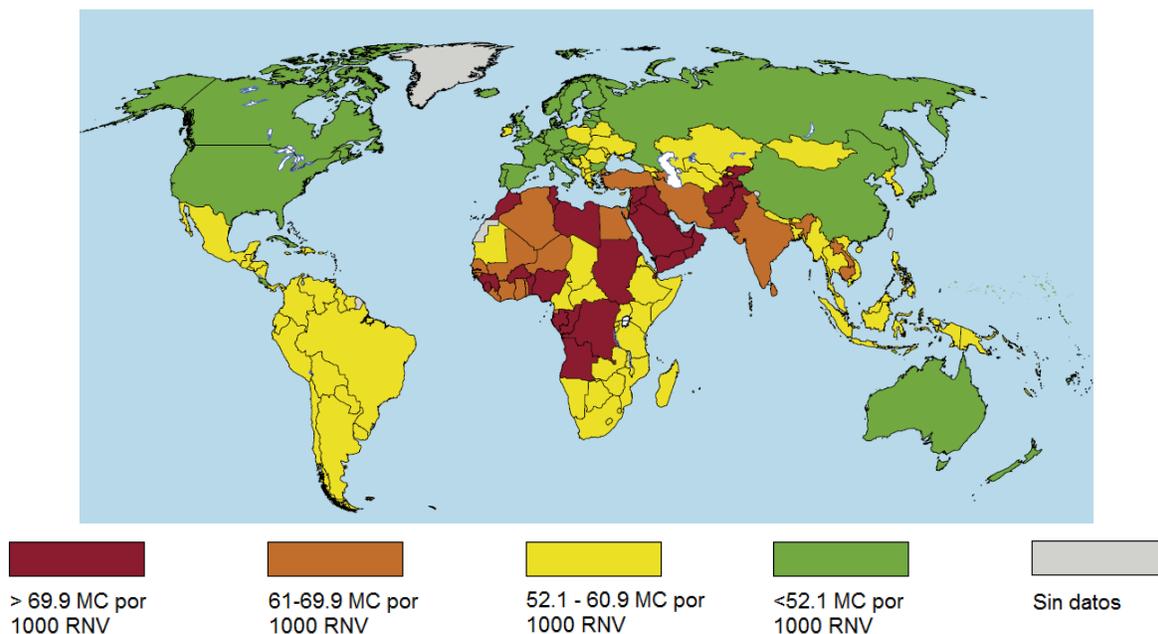


Figura 1. Mapa de las frecuencias de malformaciones congénitas a nivel mundial.

En cuanto al panorama en México, de acuerdo al INEGI del total de 590,693 muertes registradas durante el 2010, sin tomar en cuenta sexo ni grupo de edad, 9,527 se debieron a malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas.⁸

Tomando solo el grupo de menores de 1 año de edad, de 29,050 muertes registradas en el 2010, 6,808 se debieron a malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, quedando las principales causas de mortalidad de la siguiente forma:⁸

1^{er} lugar: Dificultad respiratoria del recién nacido y otros trastornos respiratorios.

2^{do} lugar: Malformaciones congénitas del sistema circulatorio.

3^{er} lugar: Influenza y neumonía.

En el grupo de niños y niñas entre 1 y 4 años de edad, de 5,682 defunciones, 886 se debieron a malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas, las principales causas de muerte registradas fueron:⁸

1^{er} lugar: Accidentes (de tráfico de vehículos de motor).

2^{do} lugar: Malformaciones congénitas del sistema circulatorio.

3^{er} lugar: Tumores malignos (leucemias).

En el grupo de niños y niñas de 5 a 14 años, de 6,297 decesos registrados, 380 fueron por malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas. Las principales causas de muerte en este grupo fueron:⁸

1^{er} lugar: Accidentes (de tráfico de vehículos de motor).

2^{do} lugar: Tumores malignos (leucemias).

3^{er} lugar: Malformaciones congénitas del sistema circulatorio.

Las MC son un problema importante de salud pública, tanto por la mortalidad, como por su morbilidad a largo plazo, que pueden llegar a limitar la calidad de vida y la productividad del individuo afectado, por este motivo se han implementado Programas de Vigilancia de MC, entre las que destacan:

- Instituto Internacional para la Vigilancia e Investigación de Defectos de Nacimiento o por sus siglas en inglés ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research): Fundado en 1974, en el 2004 adoptó su nombre actual, estableciéndose oficialmente. En él participan 44 programas de vigilancia distribuidos en todo el mundo.⁹
- Programa de Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas o EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies): Se inició en 1979, contiene 43 registros de 23 países, estudia más de 1.7 millones de nacimientos por año, cubriendo el 29% de la población de nacimientos en Europa.¹⁰

Las principales diferencias entre estos programas de vigilancia son la población estudiada (población general o reportes de Hospitales), investigación activa o pasiva, la fuente de información (una o varias), si registran o no los abortos y los periodos en los que se realiza la evaluación (en el periodo perinatal o años después).¹¹

El programa mexicano de Registro Y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas o RYVEMCE es un estudio colaborativo que

se fundó en 1977, cuyo propósito es investigar con un enfoque epidemiológico diversos aspectos de las MC en una muestra de la población mexicana.¹² Forma parte del ICBDSR desde 1980. Hasta la fecha han colaborado diversos Hospitales localizados en 11 entidades de la República Mexicana⁹ incluyendo el Distrito Federal (Tabla 2).

TABLA 2: HOSPITALES PARTICIPANTES EN EL RYVEMCE.

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA, México D.F.
Instituto Nacional de Perinatología, SSA, México, D.F.
Hospital General de México, SSA, México, D.F.
Hospital de la Mujer, SSA, México, D.F.
Hospital Fernando Quiroz, ISSSTE, México, D.F.
Hospital 20 de noviembre, ISSSTE, México, D.F.
U.M.F. Hospital General de Zona No. 8, IMSS, México, D.F.
Hospital General Iztapalapa, SSA, México, D.F.
Hospital Materno Infantil Cuajimalpa, SSA, México, D.F.
Hospital General “Dr. Darío Fernández”, ISSSTE, México, D.F.
Hospital Gineco-Obstetricia, IMSS, Puebla.
Hospital Universitario, SSA, Puebla.
Hospital Universitario, SSA, Torreón, Coahuila.
Hospital Clínica No. 18, IMSS, Torreón, Coahuila.
Hospital General de Zona No. 16, IMSS, Torreón, Coahuila.
Hospital General de Occidente, SSA, Guadalajara, Jalisco.
Hospital Civil de Guadalajara, SSA, Guadalajara, Jalisco.
Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, SSA, Guadalajara, Jalisco.
Hospital “Valentín Gómez Farías” ISSSTE Guadalajara, Jalisco.
Clínica Hospital del ISSSTE, Zacatecas.
Hospital General, SSA, Zacatecas.
Hospital Civil, SSA, Oaxaca.
Hospital O’Horan, SSA, Mérida, Yucatán.
Hospital General “Ignacio Morones Prieto”, SSA, San Luis Potosí.
Hospital Gineco-Obstetricia Santa Ana Chiautempan, SSA, Tlaxcala.
Hospital Gineco-Obstetricia de la Universidad Veracruzana, SSA, Veracruz.
Hospital Civil “Dr. Luis F. Nachón” Xalapa, Veracruz.
Centro de Especialidades Médicas de Veracruz , SSA, Veracruz.
Hospital General de Ciudad Victoria, SSA, Tamaulipas.
Hospital General de Pachuca, SSA, Hidalgo.
Hospital General de Chetumal, SSA, Quintana Roo.
Hospital General de Cuernavaca, SSA, Morelos.
Hospital General de Chihuahua, SSA, Chihuahua.
Hospital de Tijuana. SSA, Tijuana, Baja California Norte.
Hospital “José María Salvatierra”, SSA, La Paz, Baja California Sur.

El RYVEMCE es un estudio multicéntrico, en el cual se consignan datos en un formulario especialmente diseñado para obtener información acerca de los aspectos reproductivos, genéticos, clínicos y ambientales de los recién nacidos que presentan alguna malformación externa mayor o menor, incluyendo también algunas malformaciones internas fácilmente identificables. Los objetivos del

RYVEMCE son conocer las prevalencias de las diferentes malformaciones de forma actualizada, usar la información para detectar factores de riesgo y mantener un sistema de monitoreo para poder detectar el efecto de teratógenos ambientales.¹²

MALFORMACIONES DEL OÍDO EXTERNO

Las malformaciones del oído externo ocurren en al menos el 20% de los recién nacidos. Las anomalías estructurales menores más frecuentes son los hoyuelos y los apéndices auriculares con una frecuencia de 5-6 por cada 1000 nacidos vivos¹, otras anomalías comunes son la microtia, la atresia del conducto auditivo externo, la implantación baja y la rotación posterior de los pabellones auriculares.

La **MICROTIA** es una malformación congénita que involucra un espectro de anomalías, se expresa en grados, desde disminución de tamaño del pabellón auricular con morfología normal, o ausencia de estructuras auriculares (con o sin atresia del canal auditivo), hasta la anotia (ausencia completa del tejido auricular).^{9,13} Se considera microtia si la longitud del pabellón auricular (de la parte más superior del hélix hasta la punta del lóbulo) es menor a 30mm (en promedio mide de 35-36mm en los recién nacidos a término),¹⁴ aunque comúnmente se establece el diagnóstico de microtia por observación.¹⁵



Figura 2. Fotografías de casos con microtia en diferentes grados

Los **APÉNDICES PREAURICULARES** son montículos accesorios que contienen tejido cartilaginoso cubierto de piel. Usualmente se localizan frente al trago, aunque pueden extenderse en un trayecto hacia al ángulo de la boca, el 90% se presenta de forma unilateral.^{1,13}



Figura 3. Fotografía de paciente con apéndices preauriculares

Las **FISTULAS AURICULARES** son pequeñas invaginaciones con fondo ciego, de localización anterior a la inserción del hélix, también pueden localizarse en el trago, son bilaterales en el 20% de los casos, pueden ser familiares y son dos veces más comunes en las mujeres que en los hombres.^{2,13}



Figura 4. Fotografía de paciente con fístula auricular.

La **IMPLANTACIÓN BAJA Y LA ROTACIÓN POSTERIOR DE LOS PABELLONES AURICULARES** frecuentemente ocurren juntos, debido a una falla en la morfogénesis, conservando la posición de la vida fetal.^{1,4}



Figura 5. Pabellones auriculares de implantación baja y rotados hacia atrás.

En la **ATRESIA DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO (CAE)**, el canal auditivo externo se observa muy pequeño por otoscopia o se encuentra totalmente ausente. Se acompaña de microtia en el 90% de los casos, mientras que en el 10% se puede encontrar el pabellón auricular normal, en cuyo caso se diagnostica la atresia a la edad de 3 años aproximadamente.^{13,16}

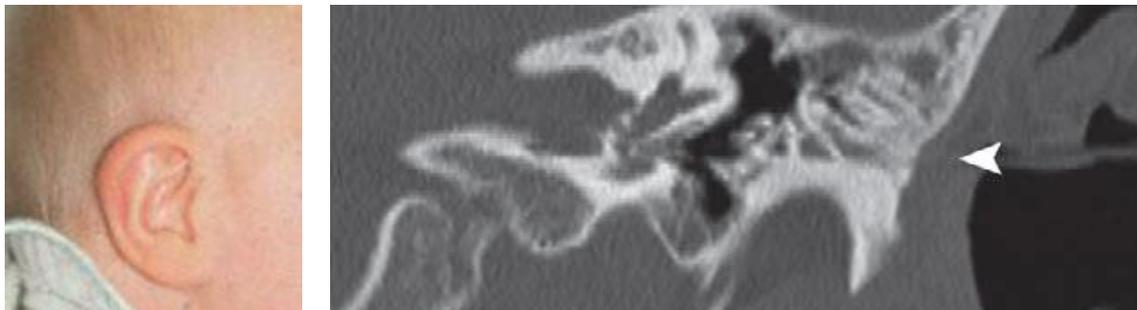


Figura 6. Fotografía de paciente con atresia de conducto auditivo externo, al lado una TAC que lo demuestra.

DESARROLLO EMBRIOLÓGICO DEL OÍDO EXTERNO.

El oído externo deriva del tejido mesenquimatoso del 1° y 2° arcos faríngeos, estas estructuras a su vez se componen de células mesenquimatosas derivadas de células de la cresta neural, las cuales son un grupo de células pluripotenciales que se originan de la porción dorsal del tubo neural (cerebro medio caudal y de rombómeros). En la región craneal, la señalización recíproca entre células de la cresta neural (ectomesénquima), el endotelio y el ectodermo craneofacial tienen un papel importante en la morfogénesis de las estructuras faciales¹⁵. El patrón antero posterior de cada arco faríngeo está determinado por la identidad, a través de la migración de células de la cresta neural, ya que existen 2 poblaciones, una no neuronal que contribuirá a la formación del esqueleto craneofacial y la población neuronal encargada de la formación de nervios y ganglios.²⁷

El oído externo se compone por el pabellón auricular, el conducto auditivo externo y las capas externas de la membrana timpánica.²⁵ En el segundo mes, a cada lado de la primera hendidura faríngea se desarrollan 3 tubérculos auriculares (6 en total) que crecen y se fusionan para formar el pabellón auricular, posteriormente con el desarrollo de la mandíbula, migran desde su posición original en la base del cuello hasta su localización definitiva a ambos lados de la cabeza a nivel de los ojos (Figura 7).²⁵

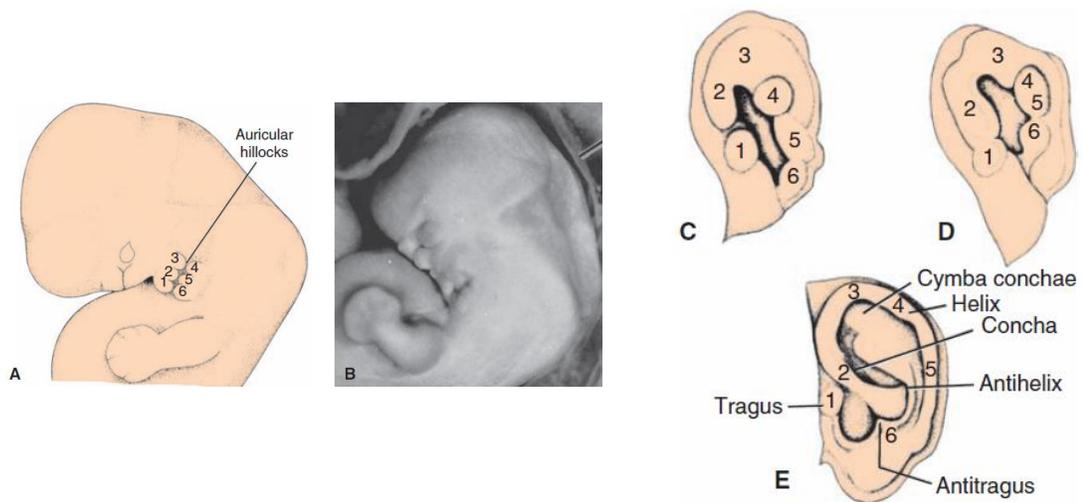


Figura 7. Desarrollo embriológico del pabellón auricular.

En este sentido, se puede entender la frecuencia de las malformaciones en el pabellón auricular, ya que la fusión de los tubérculos auriculares es complicada, además de las alteraciones durante la migración.

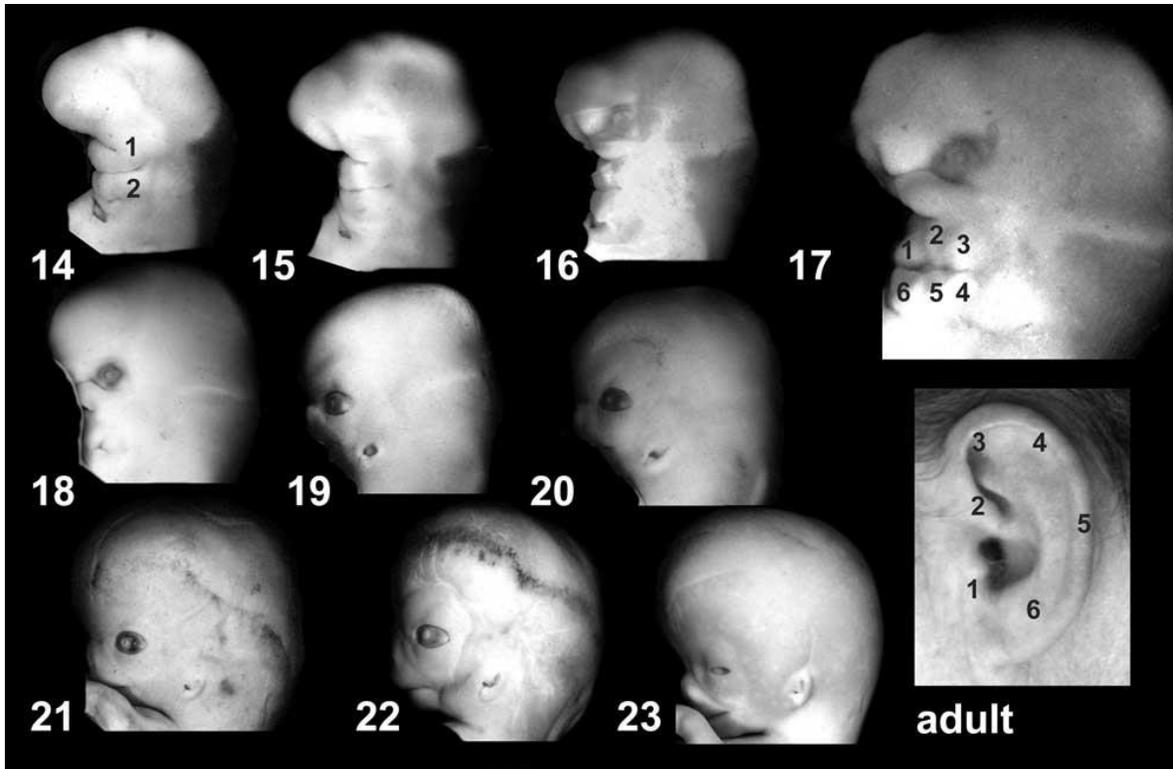


FIGURA 8. Imágenes de embrión humano desde la 5° hasta la 8° sdg y un oído de adulto, muestra el desarrollo de los tubérculos auriculares y la migración del oído.⁴⁴

Las fositas auriculares ocurren por un desarrollo anormal de los tubérculos auriculares, mientras que los apéndices son secundarios a tubérculos accesorios.²⁶

El conducto auditivo externo se forma al final del 2° mes de gestación, invaginando de la porción dorsal de la primera hendidura faríngea.^{25,26}

A inicios del tercer mes, prolifera el tejido ectodérmico del meato auditivo formando una masa sólida denominada tapón meatal, que aproximadamente en la semana 28 desaparece, formando un túnel que extiende el conducto auditivo externo hasta la membrana timpánica, además el revestimiento epitelial del piso del canal auditivo participa en la formación del tímpano. Si este tapón meatal permanece ocasionará sordera congénita.^{25,26}

Finalmente, la membrana timpánica está compuesta de un revestimiento epitelial ectodérmico en el fondo del conducto auditivo, un revestimiento epitelial endodérmico de la caja timpánica y una capa intermedia de tejido conectivo que forma el estrato fibroso.²⁶

MICROTIA/ ANOTIA (M/A)

La microtia/anotia (M/A) es una malformación con una extrema variabilidad en la expresión clínica, que puede ocurrir de forma aislada o acompañada de otras malformaciones, en cuyo caso podría formar parte de un síndrome, secuencia o asociación genética. Se estima que el 20 al 40% de los casos de microtia, se acompañan de otras malformaciones.¹⁹

Las malformaciones más comúnmente asociadas a microtia/anotia son las anomalías vertebrales, macrostomía, microsomía hemifacial, labio con paladar hendido (LPH), anomalías renales, anomalías cardíacas, microftalmia, holoprosencefalia y polidactilia.^{15,19} La mayoría de esas anomalías están asociadas a síndrome oculo aurículo vertebral (OAVs).^{19,20}

Se ha llegado a sugerir que la M/A, así como los apéndices preauriculares con microsomía hemifacial o los tragos accesorios múltiples, son la expresión mínima del OAVS de etiología heterogénea^{19,20} ya que tanto el oído externo, el oído medio, la mandíbula y las vértebras cervicales derivan del primer y segundo arcos branquiales.²⁰

Del 2.9 al 33.8% de los pacientes con M/A presentan una forma hereditaria, se han reportado familias con microtia de herencia autosómica dominante (AD), autosómica recesiva (AR) y multifactorial, sin embargo la mayoría ocurren de forma aislada.^{19,21,22,23} En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en México, se analizaron genealogías de los pacientes con M/A, encontrando que el 66.2% de los casos era esporádico, el 28.3% presentaba segregación compatible con herencia AD y el 5.5% una forma de herencia AR, las anomalías de los familiares iban desde apéndices, fistulas auriculares o microsomía hemifacial, hasta microtia.¹⁹

En cuanto a lateralidad, del 77 al 93% de los casos son unilaterales, con predominio del lado derecho.^{15,19,20}

Las anomalías asociadas a M/A que se pueden detectar en oído por estudios paraclínicos son esclerosis del hueso mastoides, huesecillos malformados, atresia del conducto auditivo externo, colesteatoma en el oído medio e hipoacusia conductiva,²⁰ más del 90% de los pacientes con microtia tienen pérdida de audición en el lado afectado¹³ y el 17.6% de los oídos contralaterales aparentemente normales tienen hipoacusia conductiva o mixta de leve a moderada (21-70dB).²⁰

Existen diversas clasificaciones de M/A, propuestas para uniformar criterios diagnósticos, estandarizar la recolección de datos o proponer estrategias de tratamiento.

La primera clasificación la realizó Hermann Marx en 1926 y fue modificada por Aguilar y Jahrsdoerfer en 1988 (Tabla 3, Figura 9).^{15,17}

TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE MARX PARA MICROTIA

Grado	Descripción
MICROTIA GRADO I	Pabellón auricular anormal con puntos de referencia identificables.
MICROTIA GRADO II	Pabellón auricular anormal sin puntos de referencia identificables.
MICROTIA GRADO III	Apéndice auricular muy pequeño o anotia.
MICROTIA IV	Anotia



Figura 9. Fotografías de pacientes con microtia que ejemplifican la clasificación de Marx.

Tanzer describió la reconstrucción estándar de la microtia, con cartílago autólogo de la costilla en 1970, posteriormente, basado en un enfoque quirúrgico propuso una clasificación de microtia en 1978 (Tabla 4).^{15,18}

TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE TANZER PARA MICROTIA

Grado	Descripción
MICROTIA TIPO 1	Anotia
MICROTIA TIPO 2	Pabellón auricular completamente hipoplásico (microtia) a) con atresia del conducto auditivo externo b) sin atresia del conducto auditivo externo
MICROTIA TIPO 3	Hipoplasia del tercio medio de la aurícula
MICROTIA TIPO 4	Hipoplasia del tercio superior de la aurícula a) oído retraído b) criptotia c) hipoplasia del tercio superior completo
MICROTIA TIPO 5	Pabellones auriculares prominentes

Otras clasificaciones como la de Blair Rogers en 1974, la de Hilko Weerda en 1988 y la de Hunter en 2009 son poco usadas debido a su complejidad.^{15,18}

En los estudios sobre microtia por gravedad (clasificación de Marx), la microtia grado I es la más frecuente, seguida por los grado II, III y grado IV.²⁴ Pocos estudios han explorado la relación entre el grado de microtia y las manifestaciones asociadas, un estudio realizado en China por Lei Jin, encontró que la audición se deteriora conforme incrementa el grado de microtia, con diferencias significativas entre el grado I y el III ($p < 0.005$).²⁰ El estudio de Luquetti en Sudamérica reportó que las anomalías cuya frecuencia aumenta con la severidad de la microtia son LPH, macrostomía, anomalías de reducción de miembros y defectos renales.²⁴

ETIOPATOGENIA Y GENÉTICA DE MICROTIA/ANOTIA.

La M/A puede ser causada por la combinación o interacción de factores genéticos y ambientales. Los factores ambientales de riesgo serán abordados más adelante, en cuanto a la contribución genética en los casos de M/A, la evidencia se basa en diversos hechos: la concordancia alta entre gemelos monocigotos con respecto a los dicigotos (38.5% contra 4.5% respectivamente); los casos familiares reportados con forma de herencia AR o AD; los antecedentes familiares en un 3-34% de los casos de microtia; los síndromes asociados a microtia en los que se ha identificado ya un gen responsable y los modelos animales en donde se han investigado genes específicos cuyas mutaciones producen M/A.¹⁵

La etiopatogenia es muy heterogénea, se han propuesto diversas hipótesis, la más aceptada de ellas es la alteración de las células de la cresta neural¹⁵, así pues ya sea por apoptosis previa a la migración en los arcos faríngeos o por alteración de la diferenciación de células de la cresta neural después de su llegada

a los mismos, estos mecanismos se han asociado a diversos síndromes craneofaciales.¹⁵

En el caso del ácido retinoico, aunque no se conoce el mecanismo molecular exacto, se sabe que en modelos animales los efectos tóxicos de 13-cis ácido retinoico involucran la isomerización a trans-ácido retinoico, el efecto directo de 13-cis ácido retinoico y al 4-oxo metabolito²⁷, que al parecer interrumpen la vía de señalización de la endotelina, que a su vez regula la expresión de los genes *Hox* encargados de determinar la identidad posicional de las células de la cresta neural, en modelos murinos la inactivación de *Hoxa1* resulta en hipoplasia de pabellones auriculares y anomalías del oído medio e interno, los mutantes compuestos *Hoxa1/Hoxb1* presentan anotia, mientras que el ratón knockout *Hoxa2* presenta microtia con tejido rudimentario sin forma definida, se sabe que *Hoxa2* se requiere para definir la identidad del segundo arco faríngeo (que incluye los pasos iniciales de la formación del pabellón auricular).¹⁵ En seres humanos se describió un síndrome autosómico recesivo, con variantes patogénicas homocigotas de *HOXA1*, en cuatro familias de Arabia Saudita y una de Turquía, caracterizado por alteración de la mirada horizontal, retraso motor, problemas cardiacos, autismo, hipoacusia neurosensorial profunda y defectos del oído externo. En una familia de Irán se identificó una mutación homocigota en *HOXA2*, con un fenotipo caracterizado por microtia bilateral (tipo II de Marx), sordera prelingual y paladar hendido.²⁸

Se conoce que la hiperglicemia causa estrés oxidativo y regulación a la baja de *Pax3*, que codifica para un factor de transcripción responsable del desarrollo, sobrevida y migración de células de la cresta neural en modelos murinos.^{15,29} Otros factores como el tabaco y el alcohol causan estrés oxidativo pero no se han establecido como factores de riesgo para microtia.²⁹

Otro factor estudiado es la altitud, se hipotetiza que la hipoxia crónica asociada a una gran altitud perjudica la adaptación vascular de la madre al embarazo y eleva los niveles circulantes de catecolaminas y cinasas inflamatorias, sin embargo los efectos de la hipoxia en el embrión en desarrollo no están bien entendidos,¹⁵ se sabe que la placenta es capaz de adaptarse a la hipoxia hipobárica crónica incrementando la capacidad de intercambio gaseoso a través de la reducción del grosor de la membrana vellosa, un dato clave ha sido el reconocimiento de las interacciones con la susceptibilidad genética, como algunos alelos en el locus del TGF- α (factor de crecimiento transformante alfa) con el tabaquismo o la hipoxia hipobárica descritas en la etiología de hendiduras orofaciales, estos polimorfismos se han descrito en diversas poblaciones de Sudamérica.³⁰

Los efectos de la talidomida podrían incluir regulación a la baja de *Fgf8* y *Bmp*. En la vía de FGF, podemos mencionar a *Fgf1*, *Fgf2*, *Fgf3*, *Fgf8* y *Fgf10*, que tienen varios papeles en el desarrollo del pabellón auricular, en modelos murinos la mutación de alguno de estos genes da como resultado microtia y atresia de conductos auditivos externos; los genes BMP, especialmente *Bmp5*, están más relacionados al crecimiento que a un patrón temprano de diferenciación y formación del oído externo, por lo que la mutación da como resultado microtia en modelos murinos,¹⁵ también se ha corroborado su participación en la microtia humana, en un estudio realizado por Wu Jinfang en Jiangsu China, se encontró la mutación de sentido erróneo 196TTT>ACA en *Bmp5* que resultó en un cambio de fenilalanina a treonina en cuatro pacientes y en ningún control.²²

Otro de los genes estudiados en el ser humano, es *Gsc* que codifica para el factor de transcripción Goosecoide, cuya organización está altamente conservada en vertebrados, es un blanco de la señalización de endotelina, que se expresa en el mesénquima faríngeo alrededor de la primera hendidura branquial y que se ha relacionado con el desarrollo del oído medio y externo,¹⁵ en el estudio de Wu Jinfang se encontraron mutaciones en *Gsc* en 8 pacientes, 6 de ellos con la misma mutación C>T en la posición 97 del exón 2 y 2 pacientes con la mutación A>G en la posición 125 del exón 3 con un cambio de ácido glutámico por glutamina.²²

Es importante mencionar también a *BAPX1* miembro de la familia de factores de transcripción NK-2, que tiene un papel importante en la regulación de los elementos estructurales en el oído medio, se han identificado alteraciones en la expresión de *BAPX1* en fibroblastos en el 40% de los pacientes con síndrome OAV.²⁸

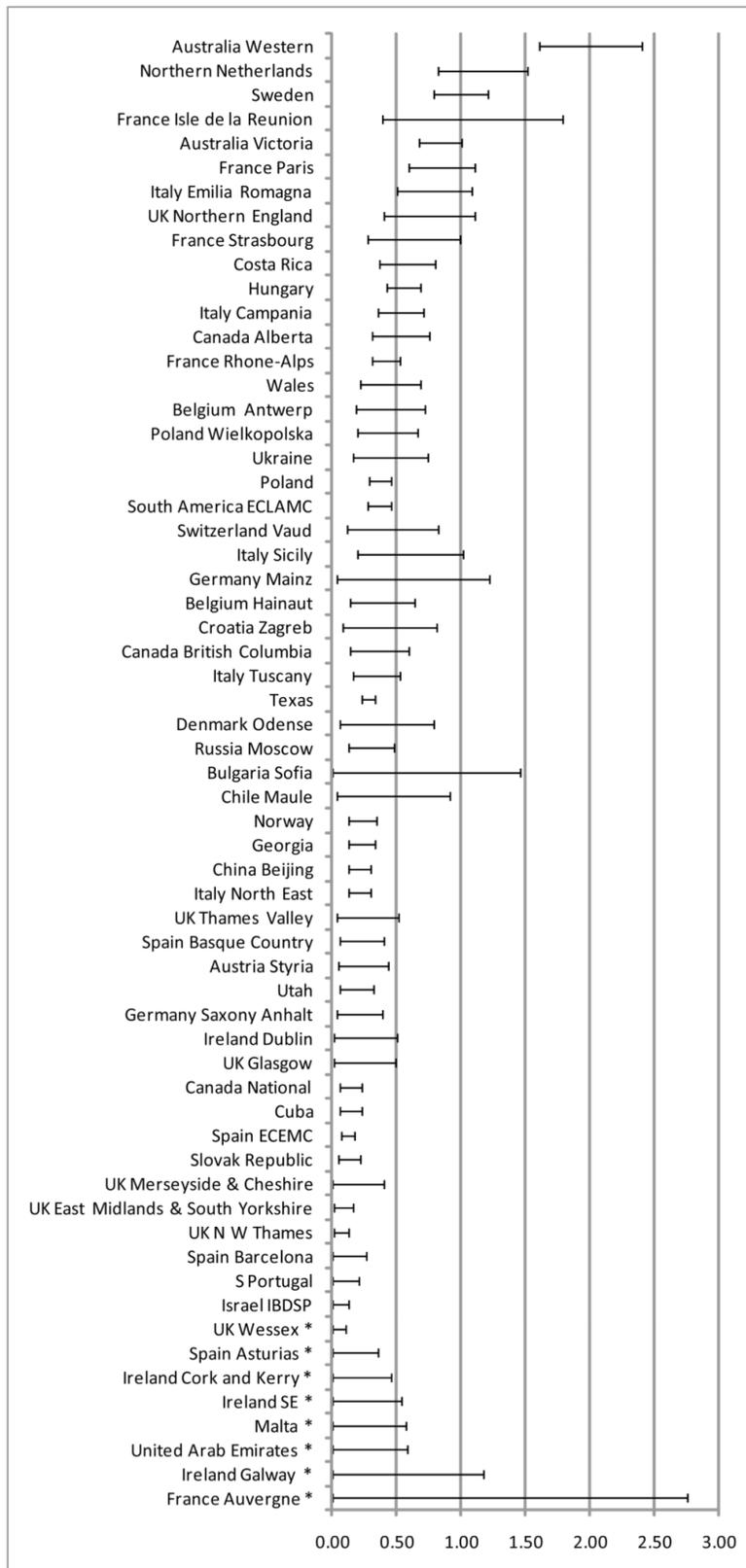
TABLA 5. GENES CANDIDATOS EN LA PATOGENIA DE MICROTIA^{15,28}

GEN	FENOTIPO EN RATÓN	FENOTIPO EN HUMANOS
<i>Bmp5</i>	Microtia	4 pacientes con microtia
<i>Chuk (Ikka)</i>	Anotia	Dos casos sin anomalías del oído
<i>Cyp26b1</i>	Microtia	No reportado
<i>Dlx5/Dlx6</i>	Anotia	No reportado
<i>Edn1</i>	Microtia / atresia de CAE/ oído medio ausente	No reportado
<i>Ednra</i>	Microtia	No reportado
<i>Eya1</i>	Anotia	30% con anomalías del CAE
<i>Fgf8</i>	Microtia / anomalías del oído medio	No reportado
<i>Fgf10</i>	Microtia	No reportado
<i>Frem2</i>	Anotia	No reportado
<i>Gsc</i>	Microtia / atresia de CAE/ anomalías del oído interno	8 pacientes con microtia

<i>Locus Hfm</i>	Microtia/ anotia/ atresia de CAE/ anomalías del oído medio	No identificado
<i>Hoxa1</i>	Microtia / anomalías del oído medio e interno	Oídos deformes, asociado a otras alteraciones
<i>Hoxa1/Hoxb1</i>	Anotia	No reportado
<i>Hoxa2</i>	Anotia	Microtia I y II, asociado a otras alteraciones.
<i>Hox2.2</i>	Microtia	No reportado
<i>Irf6</i>	Anotia	No reportado
<i>Pax8</i>	Anotia/ Microtia / atresia de CAE/ anomalías del oído medio e interno	No reportado
<i>Prrx1/Prrx2</i>	Microtia / anomalías del oído medio e interno	No reportado (PMX1 en humanos)
<i>Prkra</i>	Microtia / anomalías del oído medio	No reportado
<i>Rar</i>	Microtia / anotia	No reportado
<i>Sall1</i>	Sin defectos en oído	Microtia I-II, apéndices preauriculares
<i>Six1/ Six4</i>	Anotia	No reportado
<i>Tbx1</i>	Microtia / anotia/ anomalías del oído medio e interno	Microtia I (poco frecuente)
<i>Tcfap2a</i>	Anotia	No reportado
<i>Tcof1</i>	Pabellones auriculares acopados/ anomalías del oído medio	Microtia/ atresia de CAE
<i>Wnt5a</i>	Microtia	No reportado

EPIDEMIOLOGIA DE MICROTIA/ANOTIA

La frecuencia de M/A no sindrómica varía considerablemente entre diferentes poblaciones (Figura 10), se ha estimado desde 0.8 hasta 17.4 casos en 10,000 nacimientos, encontrándose la mayor prevalencia en Latinoamérica, con una prevalencia reportada por el ECLAMC de 3.7 casos de microtia en 10,000 nacimientos³¹, con frecuencias como la de Ecuador con 17.4 casos en 10,000 nacimientos¹¹, Chile con 8.7 casos en 10,000 nacimientos³², Colombia con 6.4 casos por 10.000 nacimientos, Venezuela con 3.8 casos en 10,000 nacimientos³¹ y México con 6.7 casos en 10,000 nacimientos.¹⁹ De hecho, la prevalencia de microtia es 3 a 8 veces mayor en Chile y Ecuador que lo reportado a nivel mundial de 1 en 5600 nacimientos.^{11,20} En Norteamérica se ha reportado una frecuencia de 2 a 3 casos de microtia por 10,000 nacimientos³³, en China se reporta una frecuencia de 1.40 en 10,000 nacimientos, en Italia de 1.46 en 10,000 y en Finlandia de 0.83 a 1.15 en 10,000.^{21, 34}



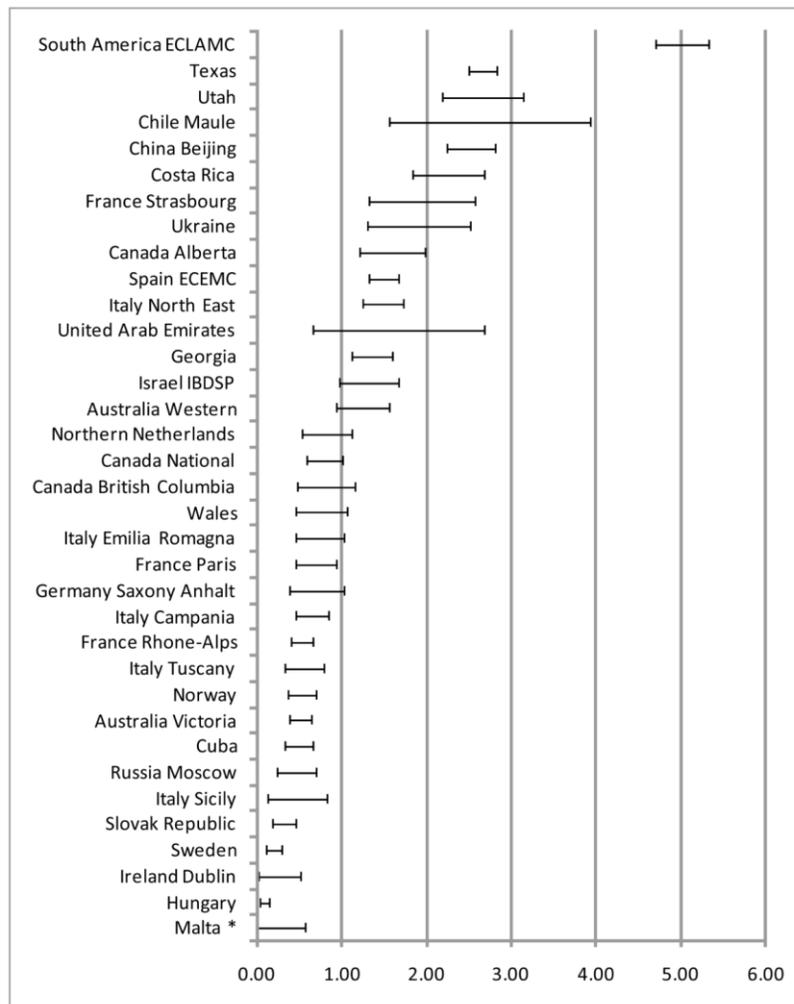


Figura 10. Prevalencia (por 10,000 nacimientos) de M/A en diferentes países de acuerdo a los Programas de Vigilancia de Malformaciones Congénitas.¹¹

Hay que considerar que estas diferencias en la frecuencia de M/A en parte pueden deberse a la variación en los criterios de inclusión de los diferentes estudios, la definición de sus casos, su población de estudio, que puede ser la población general o población incluida en programas de Vigilancia en Hospitales.¹⁵

Si clasificamos el tipo de M/A, la microtia aislada tiene una frecuencia de 0.63 en 10,000 nacimientos, mientras la microtia acompañada de otra malformación menor o mayor tiene una frecuencia de 1.53/10,000 nacimientos aproximadamente.³⁵

FACTORES DE RIESGO PARA MICROTIA/ANOTIA

Como se mencionó anteriormente, existe mucha variación en cuanto a la frecuencia de M/A, sin embargo, existen variaciones reportadas de forma consistente, como la raza o etnicidad, siendo más frecuente la microtia en hispanos, asiáticos y americanos nativos que los blancos no hispanos y los afroamericanos.^{11,15,21,24} En un estudio realizado por Gary M. Shoud et al. en California se compararon blancos no hispanos con hispanos, asiáticos y personas de raza negra, encontrando riesgos relativos de 3 hasta 7 veces mayores en los blancos no hispanos.³⁵

Hay pocos estudios concluyentes sobre la relación del ambiente y la M/A, en el estudio de Qing-guo Zhang et al. realizado en China se observó como un factor de riesgo significativo vivir en la ciudad en comparación con la zona rural, así como vivir en un área industrializada con exposición a contaminantes.²²

Se ha relacionado una mayor altitud sobre el nivel de mar (asnm) con diversas malformaciones como paladar hendido, atresia anal, bandas de constricción, cardiopatías y M/A³⁰, se mencionó anteriormente se hipotetiza que la hipoxia crónica asociada a una gran altitud tiene un papel relevante en la patogenia.

En cuanto a edad paterna, los estudios al respecto son contradictorios, el estudio llevado a cabo por Qing-guo Zhang et al. encontró que la edad paterna tenía una tendencia a ser más joven en los casos de M/A que en los controles²²; en otro estudio llevado a cabo en Quito por Castilla y Orioli se identificó la edad paterna avanzada como factor de riesgo para M/A³⁶, mientras que en un análisis basado en el IPIMC (Registro de Defectos Congénitos Multicéntrico Italiano) no se encontró asociación entre M/A no sindrómica y edad paterna²³.

Para edad materna sucede algo similar, el estudio de John Harris et al. con datos de Francia, Suecia y California, el riesgo para M/A aislada o múltiple incrementó en el grupo de 40 años o más en comparación con el grupo de 15 a 19 años, los autores sugieren que estas diferencias podrían deberse en parte a la presencia de trisomías no identificadas³⁷; en el trabajo de Qing-guo Zhang et al. no se encontraron cambios significativos en las edades de las madres de los casos y los controles²²; mientras que en el estudio de Forrester et al. en Hawaii se observó una distribución en “U”, ya que la frecuencia de M/A declinaba conforme aumentaba la edad materna, siendo la frecuencia más baja en el rango de edad de 25 a 29 años, para posteriormente incrementarse.³³ Debido a la no concordancia de resultados entre los diferentes estudios, la relación con edad materna no está bien establecida.

En el estudio de John Harris et al., se encontró mayor riesgo de M/A en paridad igual o mayor a 4³⁷, mientras que el estudio de Mastroiacovo et al. encontró que los malformados múltiples con microtia tenían más probabilidad de tener antecedente de madre primípara comparado con microtia aislada o controles²³, en otro estudio llevado a cabo por Gary Shaw et al. con datos del Programa de Monitorización de Malformaciones Congénitas de California, el análisis mostró incremento de riesgo a partir de la paridad 4, pero este riesgo desapareció cuando se ajustó el análisis para otros factores estudiados.³⁵

En los estudios realizados por Chen Ma et al.³⁸ y Van Bennekom et al.²⁹ basados en el NBDPS (Estudio Nacional de Prevención de Malformaciones Congénitas) de Estados Unidos, se observó una mayor frecuencia de embarazos múltiples en las madres de los casos con M/A que las madres de los controles.

En cuanto a la relación con el nivel educativo de los progenitores, el estudio llevado a cabo por Gary Shaw et al., encontró que la prevalencia de M/A no aislada fue más elevada en hijos de madres con escolaridad menor a 12 años³⁵, el estudio de Qing-guo Zhang et al. detectó diferencias estadísticamente significativas en el nivel de educación de los progenitores, siendo más común la escolaridad menor o equivalente a secundaria entre los casos comparado con los controles.²² En el estudio de Mastroiacovo et al. no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre microtia aislada, microtia no aislada y controles para nivel educativo materno.²³

Se ha estudiado la relación de M/A con las enfermedades maternas durante el embarazo, en el estudio realizado por Paput László et al. en Hungría se observó mayor frecuencia de influenza, enfermedades del tracto urinario y otitis media en las madres de los casos con M/A que en las madres de los controles sanos y que las madres de controles malformados (con malformaciones diferentes a microtia).³⁹ En el mismo estudio también se analizaron diversas enfermedades crónicas maternas incluyendo diabetes mellitus, epilepsia, migraña, hipertensión esencial, hipotensión primaria, flebitis/tromboflebitis, venas varicosas en extremidades inferiores, hemorroides, constipación, entre otras, sin embargo no se encontró un riesgo mayor para anomalías del oído.³⁹

Entre los trabajos que han estudiado el papel de la diabetes materna en las MC, están el realizado en México con datos del RYVEMCE, donde se identificó microtia con una frecuencia de 9.4% de los hijos de madres diabéticas.⁴⁰ El estudio de Raymond Wang et al. realizado en España, encontró que el OAVs se presenta con mayor frecuencia en hijos de madres con diabetes gestacional y pregestacional tipo 1 y 2 que en madres sanas.⁴¹ El estudio de Van Bennekom et al. encontró que en los casos con M/A no sindrómica, se diagnosticó diabetes

mellitus 1, 2 y gestacional con mayor frecuencia que en los controles sanos.²⁹ Actualmente se sugiere que la diabetes materna mal controlada interfiere con la migración de las células de la cresta neural cefálicas, dando como resultado las diferentes anomalías del oído.⁴¹

En el estudio de Van Bennekom et al., se encontró que en los casos de M/A no sindrómica, ya fuera aislada o no, se encontraba una mayor proporción de madres con hipertensión diagnosticada previamente al embarazo que en el grupo control.²⁹

En el estudio de Chen Ma et al., al comparar con mujeres con IMC normal, las mujeres obesas tenían 1.26 veces más riesgo de tener un hijo con M/A.³⁸ La obesidad materna se ha identificado como un factor de riesgo para defectos del tubo neural, entre otras malformaciones, se especula que las mujeres obesas tienen un pobre control glicémico con respecto a las mujeres no obesas como resultado de resistencia a la insulina, explicando parte de la patogenia de los defectos en las células de la cresta neural.²⁹

En cuanto a factores nutricionales como el consumo materno de ácido fólico, En el estudio de Forrester et al. que se realizó en Hawaii, se analizó la frecuencia de la microtia por periodos de tiempo de acuerdo a la prefortificación o fortificación obligatoria, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos periodos de tiempo.³³ Por otro lado, el estudio de Chen Ma et al. encontró que el consumo periconcepcional de suplementos vitamínicos con ácido fólico reducía el riesgo de M/A aislada en mujeres no obesas, además el consumo de suplementos con ácido fólico fue independiente del nivel de ácido fólico en la dieta.³⁸ Los mismos autores realizaron otro trabajo en el que analizaron la alimentación de las madres de niños con M/A y se compararon con la dieta de las madres de controles sanos, encontrando que los factores asociados a riesgo elevado de M/A eran el consumo bajo de carbohidratos y de ácido fólico.⁴²

En el análisis sobre la exposición tóxica en el embarazo, existe una asociación fuerte con exposición a teratógenos como ácido retinoico, talidomida y mofetil micofenolato con las MC.^{15,24} El 13 cis ácido retinoico es un potente teratógeno que causa diversas malformaciones como microcefalia, anomalías del arco aórtico, micrognatia, microtia, entre otras; en el estudio realizado por Qing-guo Zhang et al. se encontró que el 4.13% de las madres de los casos tenían antecedente de consumo de vitamina A, mientras que en el grupo control no se encontró este antecedente,²² esta relación observada, ha sido consistente con los estudios en modelos animales, en donde la microtia/anotia es la anomalía más frecuente asociada a ácido retinoico y una de las teorías es que la exposición induce una migración anormal de células de la cresta neural en el embrión del

mono, por alteración de la expresión normal de los genes reguladores de dicha migración, tales como *Hoxa-2*, receptores de *Eph*, y sus ligandos.²⁷ Otras de las sustancias que son causas potenciales de microtia son el Tiamazol usado para el tratamiento de hipertiroidismo que tiene un efecto indirecto sobre la organogénesis temprana al interferir con las funciones endócrinas en el primer trimestre²² y el alcohol, estudios clínicos y en animales sugieren que alteran la migración de las células de la cresta neural, sin embargo no se ha establecido una asociación clara de estas sustancias con la microtia.^{15,29}

En la misma línea de exposición a tóxicos, se encuentran los estudios sobre exposición laboral, en el trabajo de Qing-guo Zhang et al. se encontró que en el 33.07% de los casos de microtia existía el antecedente de exposición a químicos de granja, metales pesados y rayos X, a diferencia de los controles, donde ocurrió exposición sólo en el 9.09%.²²

En cuanto a la exposición a tabaquismo durante el embarazo, se han propuesto mecanismos para el desarrollo y migración anormal de las células de la cresta neural como el estrés oxidativo, sin embargo, dentro de los estudios realizados, no se ha encontrado ninguna diferencia significativa en el hábito tabáquico entre los casos de M/A y los controles sanos.^{23,29,39}

En cuanto a los factores relacionados al recién nacido, si bien algunos estudios como el de Mastroiacovo et al. no reportaron asociación entre el sexo del producto y la presencia de M/A²³, la mayoría de los estudios realizados reportan una mayor proporción de hombres afectados, con una relación aproximada de 2:1 (hombres: mujeres).^{19,35,37}

Se ha estudiado el factor de peso al nacer, ya sea menor, igual o mayor a 2,500g, encontrando una mayor proporción de peso bajo al nacimiento en las series de malformaciones congénitas.³⁰ El estudio de Mastroiacovo et al., encontró que comparados con los controles, los casos de M/A aislados tenían un peso más bajo al nacimiento, siendo más evidente esta diferencia en el sexo femenino.²³ Esta mayor frecuencia de peso bajo al nacer también fue encontrada por Makoto Yamauchi et al.⁴³ y por Forrester.³³

En el estudio de Forrester et al. también se encontró que la M/A era más común en edades gestacionales menores a 38 semanas.³³ Otros estudios, como el de Castilla y Orioli no han encontrado diferencias significativas con respecto a los controles no malformados.³⁶

JUSTIFICACIÓN

En México la frecuencia estimada de M/A no sindrómica es de uno en 1500 nacimientos, considerándose un problema de salud pública con repercusiones psicosociales y funcionales, desde los efectos psicológicos negativos relacionados a la estética, hasta el aspecto funcional en el caso de la hipoacusia que afecta la calidad de vida y la adaptación social de los afectados, todo esto aunado a los gastos médicos que generan los procedimientos diagnósticos y terapéuticos para el Sistema de Salud.

La caracterización de una muestra de recién nacidos mexicanos con M/A aislada, analizando sus características sociodemográficas, clínicas y sus antecedentes perinatales, es un paso importante para la identificación de los factores de riesgo, el entendimiento de la etiopatogenia de la malformación, así como la generación de conocimientos que puedan ser la base para estudios posteriores sobre este tema. Además, los estudios epidemiológicos de las malformaciones, basados en datos fidedignos de una muestra representativa, permiten vigilar las frecuencias sobre el tiempo para identificar potenciales agentes teratógenos, influir sobre los programas de Salud Pública en los lugares de mayor prevalencia y tomar medidas de prevención necesarias.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la prevalencia de M/A aislada en una población de recién nacidos vivos mexicanos e identificar los posibles factores de riesgo ambientales, genéticos, reproductivos y socioeconómicos asociados a la ocurrencia de la misma.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar la frecuencia de M/A aislada en una muestra de recién nacidos de la población mexicana, así como la prevalencia por periodo de tiempo y por región del país.

Identificar los factores de riesgo asociados a M/A aislada, incluidos los factores ambientales, genéticos, perinatales, maternos, paternos y socioeconómicos.

Describir las características clínicas de la M/A aislada y reconocer las malformaciones menores más frecuentemente asociadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y analítico, de casos y controles. La recolección de datos es retrolectivo.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra analizada se obtuvo de la base de datos del RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas), del periodo comprendido entre 1978 y 2012, en el que se registraron 1,167,285 nacimientos distribuidos en 18 Estados y el Distrito Federal.

El RYVEMCE es un estudio multicéntrico de casos y controles, que se basa en la recopilación y análisis de datos provenientes de 58 hospitales que colaboran, en los que se examina al recién nacido malformado y al recién nacido inmediato sano del mismo sexo llenando una ficha especialmente diseñada para obtener información referente a antecedentes perinatales, datos antropométricos y descripción de las malformaciones en el recién nacido, antecedentes heredofamiliares, aspectos genéticos, sociodemográficos, maternos y ambientales.

Por cada caso se incluyó un control pareado por sexo, edad y hospital de nacimiento.

Criterios de Inclusión.

Caso. RNV (Recién Nacido Vivo) de cualquier sexo con M/A codificados por el RYVEMCE con la clave 7442, de presentación uni o bilateral, con o sin la presencia de malformaciones congénitas menores.

Control. Corresponde al siguiente RNV sano, pareado por sexo, fecha y lugar de nacimiento.

Criterios de Exclusión.

Recién nacidos con M/A que hayan nacido muertos.

Recién nacidos con M/A asociada a cromosomopatías, síndromes genéticos o secuencias, así como los casos de M/A asociada a una o más malformaciones congénitas mayores.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se caracterizó la muestra con el empleo de estadística descriptiva, usando pruebas paramétricas y no paramétricas.

TABLA 6. VARIABLES ESTUDIADAS

	Definición	Unidad de medida	Tipo
Periodo de tiempo	Periodo de tiempo analizado desde 1978 al 2012 dividido por quinquenios.	Quinquenio	Nominal
Sexo del recién nacido	Características fenotípicas, incluidas las de los genitales externos que conducen a la asignación de una identidad sexual.	Masculino/ Femenino	Dicotómica
Edad gestacional	Pretérmino: embarazo de 20 a 36.9 semanas de gestación (SDG) calculadas a partir de la fecha de última menstruación (FUM) hasta el parto. A término: Embarazo de 37 a 43SDG calculadas a partir de la FUM hasta el parto.	Pretérmino/ A término	Dicotómica
Peso	Peso al nacimiento del recién nacido	Kilogramos	Dimensional
Talla	Talla al nacimiento del RN malformado o control	Centímetros	Dimensional
Perímetro cefálico	Circunferencia cefálica al nacimiento del RN malformado o control	Centímetros	Dimensional
Tipo de parto	Mecanismo por el cual se llevó a cabo la expulsión del producto de la concepción	Espontáneo, fórceps, cesárea u otras	Nominal
Paridad	Número de partos que ha tenido la madre del niño, sin contar los <20SDG.	1/2/3/≥4	Dimensional discreta
Nacimiento	Simple: producto único de la gestación Múltiple: 2 o más productos de la gestación	Simple/ múltiple	Dicotómica
Edad materna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de la madre hasta el nacimiento de niño	Años	Dimensional
Edad paterna	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del padre hasta el nacimiento de niño	Años	Dimensional

Cambio de paternidad (CDP)	Si la madre del recién nacido tuvo otros hijos con una o más parejas distintas.	Con CDP/ sin CDP	Dicotómica
Enfermedad aguda	Si la madre del recién nacido presentó alguna enfermedad aguda durante el embarazo	No especificado (N.E.) Ninguna Hepatitis Influenza o gripe Varicela Otra o más de una Contacto con agente infeccioso	Nominal
Enfermedad crónica	Si la madre del recién nacido presentó alguna enfermedad crónica durante el embarazo	N.E. Ninguna Asma Diabetes Enf. cardiaca Enf. renal Cancer Tbc Sida Epilepsia Otra o más de una	Nominal
Metrorragia	Hemorragia vaginal, procedente del útero, no asociada al ciclo menstrual	N.E./ SI/ NO	Nominal
Escolaridad materna/ paterna	Nivel máximo de estudios terminado por la madre y por el padre	Sin escolaridad/ <12años/ ≥12años	Ordinal
Nivel socioeconómico	Estructura jerárquica basada en en la acumulación de capital económico y social	1 a 8	Ordinal
Factores físicos	Si la madre del recién nacido se expuso a algún agente físico en el embarazo	N.E. Ninguno Traumatismo severo Radiografía no abdominopelviana Radiografía abdominopelviana Estuvo en sala de rayos Otro o mas de uno	Nominal
Factores químicos	Si la madre utilizo en el embarazo algún medicamento	N.E. Ninguno Antibiótico Antieméticos/antiespasmódicos Hormonas Anovulatorios Otro o mas de uno	Nominal

Altitud	Si la madre tiene su domicilio en una zona <2000m o ≥2000m sobre el nivel del mar (msnm)	<2000 msnm o ≥2000 msnm	Dicotómica
Consanguinidad	Relación que existe entre las personas que tienen al menos un ascendiente en común.	N.E. / SI / NO	Nominal

En el caso de las variables dicotómicas u ordinales, se estimaron las razones de momios (RM) para las diferentes comparaciones entre casos y controles, empleando la prueba de X^2 o exacta de Fisher.

En el caso de variables nominales, se usó la prueba de X^2 y se determinaron sus intervalos de confianza al 95%.

Para las variables numéricas continuas se emplearon medidas de tendencia central, así como la prueba t de Student.

En todos los casos se aceptó una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

PREVALENCIA DE MICROTIA/ANOTIA (M/A)

De un total de 1,167,285 recién nacidos vivos (RNV) examinados, se identificaron 824 casos de M/A, de ellos se incluyeron en el análisis 649 casos que tuvieron M/A aislada (78.8%), excluyéndose 146 casos que presentaron M/A asociada a otras malformaciones congénitas mayores (17.7%) y 29 casos con síndromes cromosómicos o génicos (3.5%). La prevalencia de M/A aislada fue de 1 en 1,799 RNV o de 5.56 por 10,000 RNV, siendo mayor en el sexo masculino que en el femenino (X^2 5.77, $p= 0.0016$, RM 1.21, IC95% 1.03-1.42, Tabla 7).

TABLA 7. PREVALENCIA POR 10,000 DE MICROTIA/ANOTIA AISLADA POR GENERO EN RECIEN NACIDOS VIVOS

SEXO	NACIMIENTOS	N	P x 10,000	IC95%
MASCULINO	596880	363	6.08	5.47-6.74
FEMENINO	570211	286	5.02	4.45-5.63
TOTAL	1167285	649	5.56	5.01-6.00

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE M/A AISLADA

De los 649 casos de analizados, en 413 se especificó el grado de la M/A aislada, mientras que en 236 casos sólo se consignó M/A no especificándose el grado o descripción de la misma. Se observó que el grado de microtia más frecuente fue el I, seguido del II, III y IV (Tabla 8). Se encontró una mayor proporción de RNV femeninos en el grupo de microtia grado IV o anotia (X^2 5.02, $p= 0.025$, RM 2.19, IC 1.09-4.5), mientras que en el resto de los grados no se encontró diferencia estadísticamente significativa (DES) para género.

TABLA 8. FRECUENCIA DE M/A POR GRADO Y GENERO

GRADO	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	n	%	n	%	N	%
GRADO I	90	40.00	84	44.68	174	42.13
GRADO II	77	34.22	54	28.72	131	31.72
GRADO III	42	18.67	23	12.23	65	15.74
GRADO IV	16	7.11	27	14.36	43	10.41
TOTAL	225	100.00	188	100.00	413	100.00

El análisis de lateralidad se realizó en 604 casos en los que esta característica fue especificada (Tabla 9), descartándose 45 casos en que esta no fue consignada. Se observó una mayor frecuencia de M/A derecha que izquierda (χ^2 71.00, $p= 0.000001$, RM 2.94, IC 95% 2.26-3.81).

TABLA 9. FRECUENCIA DE M/A POR LATERALIDAD

LATERALIDAD	N	%
DERECHA	329	54.47
IZQUIERDA	192	31.79
BILATERAL	83	13.74
TOTAL	604	100.00

El análisis de M/A por grado y lateralidad (Tabla 10), mostró una mayor frecuencia de lateralidad derecha en los grados II, III y IV que en el grado I y a la inversa una mayor frecuencia de lateralidad izquierda en el grado I que en el grado II, III y IV (χ^2 4.25, $p= 0.039$, RM 1.66, IC 95% 1.02-2.69).

TABLA 10. FRECUENCIA DE M/A POR GRADO Y LATERALIDAD

	DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	N	%
GRADO I	75	36.41	58	48.74	26	42.62	174	42.13
GRADO II	67	32.52	32	26.89	24	39.34	131	31.72
GRADO III	38	18.45	18	15.13	6	9.84	65	15.74
GRADO IV	26	12.62	11	9.24	5	8.20	43	10.41
TOTAL	206	100.00	119	100.00	61	100.00	413	100.00

Al comparar la distribución de frecuencias para el sexo masculino de lateralidad derecha versus izquierda y sexo femenino de lateralidad derecha versus izquierda, no se encontraron DES en ninguno de los dos casos (Tabla 11), al comparar la distribución de frecuencias por grado para el sexo masculino versus femenino no hubo DES en lateralidad derecha ni izquierda.

TABLA 11. FRECUENCIA DE M/A POR GRADO, LATERALIDAD Y GENERO

	N.E.		DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	N	%	N	%
MASCULINO										
GRADO I	8	57.14	36	34.29	32	43.24	14	43.75	90	40.00
GRADO II	5	35.71	35	33.33	25	33.78	12	37.50	77	34.22
GRADO III	1	7.14	24	22.86	12	16.22	5	15.63	42	18.67
GRADO IV	0	0.00	10	9.52	5	6.76	1	3.13	16	7.11
TOTAL	14	100.00	105	100.00	74	100.00	32	100.00	225	100.00
FEMENINO										
GRADO I	7	53.85	39	38.61	26	57.78	12	41.38	84	44.68
GRADO II	3	23.08	32	31.68	7	15.56	12	41.38	54	28.72
GRADO III	2	15.38	14	13.86	6	13.33	1	3.45	23	12.23
GRADO IV	1	7.69	16	15.84	6	13.33	4	13.79	27	14.36
TOTAL	13	100.00	101	100.00	45	100.00	29	100.00	188	100.00

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS CON M/A AISLADA.

Se consignó la variable peso en 514 casos y 525 controles, se estratificó por duración de gestación en pretérmino (20 a 36.9 SDG) o a término (≥ 37 SDG). Se encontró una mayor frecuencia de nacimientos pretérmino en los casos que en los controles (X^2 4.52, $p=0.034$, RM 1.57, IC 95% 1.04-2.40), sin diferencias significativas entre ambos géneros (Tabla 12).

TABLA 12. EMBARAZO PRETÉRMINO EN CASOS Y CONTROLES POR GENERO

	MASCULINO		FEMENINO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
M/A	31	56.36	35	62.50	66	59.46
CONTROL	24	43.64	21	37.50	45	40.54
TOTAL	55	100.00	56	100.00	111	100.00

El análisis de peso al nacimiento mostró una mayor frecuencia de peso bajo en los casos de M/A aislada tanto para RNV masculinos (X^2 8.42, $p= 0.004$, RM 2.15, IC 95% 1.27-3.71), como para RNV femeninos (X^2 12.17, $p= 0.0005$, RM 2.63, IC 95% 1.50-4.75).

El grupo de RNV a término se estratificó en dos grupos: peso bajo al nacer (<2500 gramos) y peso normal al nacimiento (≥ 2500 g). Se encontró una mayor frecuencia de peso bajo al nacer en RNV masculinos con M/A que en RNV masculinos control (χ^2 4.28, $p= 0.04$, RM 2.91, IC 95% 1.06-9.21), no observándose DES para el sexo femenino (Tabla 13). En RNV pretérmino no fue posible realizar el análisis de peso al nacimiento al no disponer de todos los datos necesarios para estratificar el peso acorde a las semanas de gestación.

TABLA 13. PESO EN CASOS CON M/A Y CONTROLES, POR GÉNERO EN NACIDOS A TÉRMINO

	MASCULINO						FEMENINO						TOTAL			
	<2500		≥ 2500		TOTAL		<2500		≥ 2500		TOTAL		<2500		≥ 2500	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%
M/A	16	72.73	243	47.83	259	48.78	11	73.33	179	46.61	190	47.62	27	72.97	422	47.31
CONTROL	6	27.27	265	52.17	272	51.22	4	26.67	205	53.39	209	52.38	10	27.03	470	52.69
TOTAL	22	100.00	508	100.00	531	100.00	15	100.00	384	100.00	399	100.00	37	100.00	892	100.00

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en lateralidad con respecto a peso y género (Tabla 14).

TABLA 14. FRECUENCIA DE M/A POR LATERALIDAD, GÉNERO Y PESO

	MASCULINO						FEMENINO						TOTAL					
	<2500		≥ 2500		Total		<2500		≥ 2500		Total		<2500		≥ 2500		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
DERECHA	23	50.00	157	54.14	180	53.57	23	47.92	126	57.53	149	55.81	46	48.94	283	55.60	329	54.56
IZQUIERDA	15	32.61	97	33.45	112	33.33	16	33.33	63	28.77	79	29.59	31	32.98	160	31.43	191	31.67
BILATERAL	8	17.39	36	12.41	44	13.10	9	18.75	30	13.70	39	14.61	17	18.09	66	12.97	83	13.77
TOTAL	46	100.0	290	100.0	336	100.0	48	100.0	219	100.0	267	100.0	94	100.0	509	100.0	603	100.0

En el análisis de las medias de peso, talla y perímetro cefálico (Tabla 15), se observaron DES en varones nacidos a término encontrando menor peso en los casos en comparación con los controles (prueba de U Mann-Whitney $p= 0.004$), en mujeres nacidas pretérmino para peso, siendo menor en casos que en controles (prueba de U Mann-Whitney $p=0.025$) y en mujeres nacidas pretérmino para talla, siendo menor la talla en los casos que en los controles (prueba de U Mann-Whitney $p= 0.001$).

**TABLA 15. MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS DE CASOS Y CONTROLES
ESTRATIFICANDO EN NACIDOS A TÉRMINO Y PRETÉRMINO POR GENERO**

Sexo	Edad Gestacional		M/A			CONTROL			p
			N	Media	DE	N	Media	DE	
Masculino	Pretérmino	PESO	30	2480.00	615.55	24	2520.83	489.88	0.930
		TALLA	30	47.60	3.93	24	48.33	2.90	0.335
		PCEF	29	32.76	2.25	24	32.63	2.00	0.899
	Término	PESO	259	3093.82	436.82	271	3216.97	411.15	0.004
		TALLA	254	50.02	2.67	266	50.31	2.32	0.141
		PCEF	248	34.41	1.71	261	34.59	1.78	0.430
Femenino	Pretérmino	PESO	35	2131.43	716.11	21	2590.48	706.33	0.025
		TALLA	35	44.40	4.41	21	48.19	3.47	0.001
		PCEF	35	31.26	2.69	21	32.57	2.20	0.098
	Término	PESO	190	3097.89	484.35	209	3082.78	377.86	0.706
		TALLA	188	49.76	2.85	207	49.79	2.01	0.702
		PCEF	182	34.31	1.93	202	34.27	1.24	0.561

En cuanto al grado de microtia, no se encontraron DES en los nacidos pretérmino ni en los nacidos a término, tampoco se observaron DES en gravedad de la M/A de acuerdo a peso bajo o peso normal en los RNV a término (Tabla 16).

TABLA 16. GRADO DE MICROTIA EN NACIDOS PRETÉRMINO Y A TÉRMINO.

	PRETERMINO				TERMINO				TOTAL	
			<2500		≥2500		TOTAL			
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
GRADO I	13	35.14	5	35.71	120	44.61	125	44.17	36	39.13
GRADO II	12	32.43	6	42.86	79	29.37	85	30.04	34	36.96
GRADO III	7	18.92	0	0.00	47	17.47	47	16.61	10	10.87
GRADO IV	5	13.51	3	21.43	23	8.55	26	9.19	12	13.04
TOTAL	37	100.00	14	100.00	269	100.00	283	100.00	92	100.00

El análisis de grado de M/A en nacidos pretérmino y a término por género no mostró DES (Tabla 17).

TABLA 17. FRECUENCIA DE M/A POR GRADO Y GÉNERO EN NACIDOS PRETÉRMINO Y A TÉRMINO.

GENERO/ GRADO	PRETERMINO		TERMINO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
MASCULINO						
GRADO I	9	45.00	62	40.26	71	40.80
GRADO II	5	25.00	51	33.12	56	32.18
GRADO III	6	30.00	30	19.48	36	20.69
GRADO IV	0	0.00	11	7.14	11	6.32
TOTAL	20	100.00	154	100.00	174	100.00
FEMENINO						
GRADO I	4	22.22	63	50.81	67	47.18
GRADO II	7	38.89	31	25.00	38	26.76
GRADO III	2	11.11	17	13.71	19	13.38
GRADO IV	5	27.78	13	10.48	18	12.68
TOTAL	18	100.00	124	100.00	142	100.00

En análisis de lateralidad por género en nacidos pretérmino y a término tampoco reveló DES (Tabla 18).

TABLA 18. LATERALIDAD DE M/A POR GÉNERO EN NACIDOS PRETÉRMINO Y A TÉRMINO.

GENERO/ LATERALIDAD	PRETERMINO		TERMINO		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
MASCULINO						
N.E.	2	6.45	17	6.56	19	6.55
DERECHA	17	54.84	127	49.03	144	49.66
IZQUIERDA	9	29.03	82	31.66	91	31.38
BILATERAL	3	9.68	33	12.74	36	12.41
TOTAL	31	100.00	259	100.00	290	100.00
FEMENINO						
N.E.	2	5.71	12	6.32	14	6.22
DERECHA	15	42.86	103	54.21	118	52.44
IZQUIERDA	13	37.14	50	26.32	63	28.00
BILATERAL	5	14.29	25	13.16	30	13.33
TOTAL	35	100.00	190	100.00	225	100.00

CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGENITORES DE CASOS Y CONTROLES

En el análisis de la edad materna y paterna, se observó un promedio de edad mayor en los progenitores de los casos que en los progenitores de los controles, siendo estas DES (Tabla 19).

TABLA 19. DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE CASOS Y CONTROLES PARA EDAD MATERNA Y PATERNA

	M/A			CONTROL			Diferencia de medias	P
	N	Media	DE	N	Media	DE		
EDAD MATERNA	647	25.04	6.5	642	24.26	6.0	0.78	0.024
EDAD PATERNA	625	28.19	7.8	620	27.36	7.0	0.83	0.048

Con el propósito de saber si estas DES se encontraban en algún grupo etéreo específico, se estratificaron las edades materna y paterna en intervalos de 10 años (Tabla 20 y 23). Se observó una tendencia al aumento de la frecuencia de M/A a mayor edad materna, sin embargo no se encontraron DES al estratificar por grado de microtia (Tabla 21) ni por lateralidad (Tabla 22).

TABLA 20. GRUPOS ETARIOS MATERNOS DE CASOS Y CONTROLES

EDAD MATERNA	M/A		CONTROL		TOTAL	
	n	%	N	%	n	%
<20	138	21.33	147	22.90	285	22.11
20-29	352	54.40	366	57.01	718	55.7
30-39	141	14.53	121	18.85	262	20.32
≥40	16	2.47	8	1.25	24	1.86
Total	647	50.19	642	49.8	1289	100.00

TABLA 21. FRECUENCIA DE M/A POR GRADO Y EDAD MATERNA

GRADO	N.E.	%	<20	%	20-29	%	30-39	%	>40	%	TOTAL	%
GRADO I	0	0.00	34	35.79	96	42.29	39	49.37	5	50.00	174	42.34
GRADO II	1	50.00	34	35.79	71	31.28	23	29.11	2	20.00	131	31.87
GRADO III	0	0.00	19	20.00	35	15.42	9	11.39	2	20.00	63	15.33
GRADO IV	1	50.00	8	8.42	25	11.01	8	10.13	1	10.00	43	10.46
TOTAL	2	100.00	95	100.00	227	100.00	79	100.00	10	100.00	411	100.00
CONTROL	7		147		366		121		8		649	

TABLA 22. FRECUENCIA DE M/A POR LATERALIDAD Y EDAD MATERNA

EDAD MATERNA	N.E.		DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL		TOTAL		CONTROL	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%
N.E.	0	0.00	0	0.00	2	1.04	0	0.00	2	0.33	7	1.08
<20	5	11.11	67	20.36	48	25.00	18	21.69	133	22.02	147	22.65
20-29	26	57.78	184	55.93	102	53.13	40	48.19	326	53.97	366	56.39
30-39	11	24.44	71	21.58	39	20.31	20	24.10	130	21.52	121	18.64
>40	3	6.67	7	2.13	1	0.52	5	6.02	13	2.15	8	1.23
Total	45	100.00	329	100.00	192	100.00	83	100.00	604	100.00	649	100.00

Se registraron las frecuencias de los grupos etarios paternos en casos y controles (Tabla 23), al estratificar en dos categorías (Tabla 24) se encontró una mayor frecuencia de M/A en el grupo de edad paterna ≥ 40 años, siendo esta una DES (χ^2 4.39, $p= 0.036$, RM 1.65, IC95% 1.03-2.65). Los resultados no mostraron diferencias al analizar las frecuencias por grado de microtia (Tabla 25) ni lateralidad (Tabla 26).

TABLA 23. GRUPOS ETARIOS PATERNOS DE CASOS Y CONTROLES

EDAD PATERNA	M/A		CONTROL		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
<20	52	8.32	52	8.39	104	8.35
20-29	345	55.2	365	58.87	710	57.02
30-39	171	27.36	169	27.26	320	25.71
≥ 40	57	9.12	34	5.48	91	7.31
Total	625	100.00	620	100.00	1245	100.00

TABLA 24. EDAD PATERNA EN CASOS Y CONTROLES, ESTRATIFICADA EN DOS CATEGORÍAS

EDAD PATERNA	N.E.		DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL		TOTAL		CONTROL	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%	N	%
<40 AÑOS	36	80.00	291	88.45	170	88.54	71	85.54	532	88.08	586	90.29
≥ 40 AÑOS	6	13.33	28	8.51	15	7.81	8	9.64	51	8.44	34	5.24
Total	45	100.00	329	100.00	192	100.00	83	100.00	604	100.00	649	100.00

TABLA 25. FRECUENCIA DE M/A POR GRADO Y EDAD PATERNA

GRADO	N.E.	<20		20-29		30-39		>40		TOTAL	%	
		%		%		%		%				
GRADO I	3	17.6	16	44.4	95	42.8	45	43.3	15	44.1	174	42.1
GRADO II	8	47.1	10	27.8	73	32.9	29	27.9	11	32.4	131	31.7
GRADO III	4	23.5	4	11.1	35	15.8	18	17.3	4	11.8	65	15.7
GRADO IV	2	11.8	6	16.7	19	8.6	12	11.5	4	11.8	43	10.4
TOTAL	17	100.0	36	100.0	222	100.0	104	100.0	34	100.0	413	100.0
CONTROL	29		52		365		169		34		649	

TABLA 26. FRECUENCIA DE M/A POR LATERALIDAD Y EDAD PATERNA

EDAD PATERNA	N.E.	LATERALIDAD						CONTROL				
		DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL		TOTAL				
		n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	
N.E.	3	6.67	10	3.04	7	3.65	4	4.82	21	3.48	29	4.47
<19	3	6.67	29	8.81	14	7.29	6	7.23	49	8.11	52	8.01
20-29	20	44.44	175	53.19	114	59.38	36	43.37	325	53.81	365	56.24
30-39	13	28.89	87	26.44	42	21.88	29	34.94	158	26.16	169	26.04
>40	6	13.33	28	8.51	15	7.81	8	9.64	51	8.44	34	5.24
Total	45	100.00	329	100.00	192	100.00	83	100.00	604	100.00	649	100.00

Se examinó también el nivel socioeconómico de los progenitores (Tabla 27), el cual fue estimado a partir de la escolaridad materna, paterna y el trabajo paterno, al analizar la varianza entre casos y controles no hubo DES.

TABLA 27. DESVIACIÓN ESTÁNDAR Y DIFERENCIA DE MEDIAS ENTRE CASOS Y CONTROLES PARA NIVEL SOCIOECONÓMICO

	N	M/A		N	CONTROL		Diferencia de medias	p
		Media	DE		Media	DE		
NIVEL SOCIOECONOMICO	594	3.91	1.4	580	3.98	1.3	-0.07	0.364

Se analizó la escolaridad materna (Tabla 28) y paterna (Tabla 29), estratificando el nivel de educación por número de años de estudio en 3 grupos. No se encontraron DES entre casos y controles para escolaridad materna (RM 1.32, p=0.23) ni paterna (RM 0.89, p=0.46).

TABLA 28. ESCOLARIDAD MATERNA EN CASOS Y CONTROLES

ESCOLARIDAD	M/A		CONTROL	
	n	%	n	%
SIN ESCOLARIDAD	54	8.48	42	6.55
<12 años	478	75.04	497	77.54
≥12 años	105	16.48	102	15.91
Total	637	100	641	100

TABLA 29. ESCOLARIDAD PATERNA EN CASOS Y CONTROLES

ESCOLARIDAD	M/A		CONTROL	
	n	%	n	%
SIN ESCOLARIDAD	33	5.42	28	4.72
<12 años	439	72.09	419	70.66
≥12 años	137	22.5	146	24.62
Total	609	100	593	100

ASPECTOS REPRODUCTIVOS.

Para la variable cambio de paternidad no se observaron DES entre casos y controles (Tabla 30).

TABLA 30. CAMBIO DE PATERNIDAD EN RECIÉN NACIDOS DE MADRES MULTIPARAS

CAMBIO DE PATERNIDAD	M/A		CONTROL	
	N	%	n	%
CON CDP	58	14.57	40	11.33
SIN CDP	340	85.43	313	88.67
TOTAL	398	100.00	353	100.00

El tipo de resolución del embarazo más frecuente (Tabla 31) tanto en los casos de M/A aislada como en los controles, fue el espontáneo seguido por la cesárea sin mostrar DES.

TABLA 31. TIPO DE RESOLUCIÓN DE EMBARAZO

TIPO DE PARTO	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%
N.E.	8	1.23	9	1.39	17	1.31
ESPONTANEO	390	60.09	429	66.10	819	63.10
FORCEPS	24	3.70	10	1.54	34	2.62
CESAREA	225	34.67	200	30.82	425	32.74
OTRO	2	0.31	1	0.15	3	0.23
TOTAL	649	100	649	100	1298	100

Llama la atención una mayor frecuencia de uso de fórceps en el grupo de M/A aislada comparando con los controles (χ^2 5.09, $p=0.02$, RM 2.45, IC 95% 1.11-5.53). No hubo DES al analizar lateralidad y tipo de parto (Tabla 32).

TABLA 32. LATERALIDAD DE M/A POR TIPO DE RESOLUCIÓN DE EMBARAZO

TIPO DE PARTO	M/A								TOTAL		CONTROL	
	N.E.		DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL		n	%	n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%				
N.E.	1	2.22	4	1.22	2	1.04	1	1.20	8	1.23	9	1.39
ESPONTANEO	29	64.44	195	59.27	114	59.38	52	62.65	390	60.09	429	66.10
FÓRCEPS		0.00	13	3.95	10	5.21	1	1.20	24	3.70	10	1.54
CESÁREA	15	33.33	116	35.26	65	33.85	29	34.94	225	34.67	200	30.82
OTRO		0.00	1	0.30	1	0.52		0.00	2	0.31	1	0.15
TOTAL	45	100.00	329	100.00	192	100.00	83	100.00	649	100.00	649	100.00

En cuanto al análisis por orden de paridad (Tabla 33), en madres multíparas la paridad ≥ 3 confiere un riesgo aumentado para M/A aislada (χ^2 7.83, $p=0.005$, RM 1.41; IC95% 1.11-1.81). Cuando se compara la frecuencia de M/A en primíparas contra el total de multíparas (Tabla 34) también se observa este riesgo incrementado (χ^2 6.50, $p=0.01$, RM 1.34; IC95% 1.07-1.68).

TABLA 33. FRECUENCIA DE M/A POR ORDEN DE PARIDAD

TOTAL DE HIJOS	M/A		CONTROLES		TOTAL		RM	IC95%	P
	n	%	n	%	N	%			
1	246	38.26	292	45.34	538	41.80			
2	176	27.37	178	27.64	354	27.51	1.17	0.89-1.55	0.271
3	106	16.49	83	12.89	189	14.69	1.52	1.07-2.15	0.017
4+	115	17.88	91	14.13	206	16.01	1.50	1.07-2.10	0.017
TOTAL	643	100.00	644	100.00	1287	100.00			

TABLA 34. FRECUENCIA DE M/A POR PARIDAD EN CASOS Y CONTROLES

PARIDAD	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	N	%
PRIMIPARAS	246	38.26	293	45.50	539	41.88
MULTIPARAS	398	61.90	353	54.81	751	58.35
TOTAL	644	100.16	646	100.31	1290	100.23

El análisis de lateralidad de M/A en primíparas y múltiparas (Tabla 35), mostró que la M/A bilateral es más frecuente en madres con 4 o más hijos que en primíparas (X^2 8.55, $p= 0.003$, RM 2.72, IC 95% 1.34-5.49). De igual manera hubo más madres múltiparas en los casos con M/A bilateral que con lateralidad derecha (X^2 5.40, $p= 0.02$, RM 1.96, IC 95% 1.11-3.55) e izquierda (X^2 6.37, $p= 0.01$, RM 2.16, IC 95% 1.18-4.04).

TABLA 35. FRECUENCIA DE M/A POR PARIDAD EN CASOS Y CONTROLES

NUMERO DE HIJOS	N.E.	M/A						TOTAL		CONTROL		
		DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL		n	%	n	%	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
N.E.	1	2.22	2	0.61	2	1.04	1	1.20	6	0.92	5	0.77
1	12	26.67	132	40.12	81	42.19	21	25.30	246	37.90	292	44.99
2	11	24.44	89	27.05	49	25.52	27	32.53	176	27.12	178	27.43
3	10	22.22	50	15.20	34	17.71	12	14.46	106	16.33	83	12.79
4+	11	24.44	56	17.02	26	13.54	22	26.51	115	17.72	91	14.02
TOTAL	45	100.00	329	100.00	192	100.00	83	100.00	649	100.00	649	100.00

Otra variable reproductiva estudiada fue el antecedente de metrorragia durante el embarazo (Tabla 36), que se presentó con mayor frecuencia en los casos de M/A aislada, con un 8.7% contra un 4.84% de los controles (χ^2 6.75, $p=0.009$, RM 1.85, IC95% 1.15-2.99). No se encontraron DES en lateralidad de M/A con respecto a la presencia de metrorragia (Tabla 37).

TABLA 36. FRECUENCIA DE METRORRAGIA EN CASOS Y CONTROLES

METRORRAGIA	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	N	%	n	%	N	%
N.E.	4	0.62	10	1.56	14	1.09
SI	56	8.70	31	4.84	87	6.77
NO	584	90.68	600	93.60	1184	92.14
TOTAL	644	100.00	641	100.00	1285	100.00

TABLA 37. FRECUENCIA DE LATERALIDAD DE M/A Y METRORRAGIA

METRORRAGIA	M/A								TOTAL	CONTROL		
	N.E.		DERECHA		IZQUIERDA		BILATERAL					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N.E.	0	0.00	2	0.61	1	0.52	1	1.23	4	0.62	10	1.56
SI	6	13.33	26	7.98	17	8.90	6	7.41	55	8.55	30	4.69
NO	39	86.67	298	91.41	173	90.58	74	91.36	584	90.82	600	93.75
TOTAL	45	100.00	326	100.00	191	100.00	81	100.00	643	100.00	640	100.00

ASPECTOS GENÉTICOS

Se analizó el antecedente de consanguinidad sin encontrar diferencias estadísticas entre casos y controles (Tabla 38).

TABLA 38. FRECUENCIA DE CONSANGUINIDAD EN CASOS Y CONTROLES

CONSANGUINIDAD	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
N.E.	17	2.62	19	2.93	36	2.74
SI	5	0.77	7	1.08	12	0.91
NO	627	96.61	623	95.99	1266	96.35
TOTAL	649	100.00	649	100.00	1314	100.00

En cuanto al tipo de nacimiento (Tabla 39), se encontró una mayor frecuencia de RNV productos de embarazo múltiple en casos que en controles (X^2 6.08, $p=0.014$, RM 4.05, IC95% 1.26-14.40).

TABLA 39. FRECUENCIA POR TIPO DE NACIMIENTO EN CASOS Y CONTROLES

NACIMIENTO	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
SIMPLE	622	97.49	630	99.37	1252	98.43
MULTIPLE	16	2.51	4	0.63	20	1.57
TOTAL	638	100.00	634	100.00	1272	100.00

De los antecedentes heredofamiliares, en la muestra de pacientes con M/A el 82.74% no tuvieron ningún familiar afectado y el 17.26% tuvieron al menos un familiar con una o más malformaciones, mientras que en el grupo control sólo el 4.62% tenían al menos un familiar con presencia de una o más malformaciones, esta diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (X^2 51.87, $p<0.0001$, RM 4.30, IC 95% 2.78-4.69).

Entre las 160 malformaciones reportadas en 107 familias de los casos de M/A (Tabla 40 y 41), se encontró una mayor frecuencia de M/A (28.48%) de las cuales diez se acompañaron con atresia del conducto auditivo. Otras malformaciones frecuentes fueron las óticas que incluyeron apéndices auriculares, fistulas auriculares/preauriculares y malformaciones no especificadas del oído (20.89% en conjunto) y labio hendido con o sin paladar hendido (5.7%).

Al analizar las 158 malformaciones presentes en familiares de casos, se encontró microtia en 45 individuos procedentes de 34 familias, no se encontraron DES en la frecuencia de las malformaciones en familiares tomando en cuenta el grado de parentesco con los casos (Tabla 40).

TABLA 40. MALFORMACIONES PRESENTES EN FAMILIARES, ESTRATIFICADO POR GRADO DE PARENTESCO

MALFORMACION	1er grado		2do grado		3er grado		≥4to grado		Desconocido		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Microtia/anotia	8	21.05	15	30.00	9	20.00	13	56.52	0.00		45	21.05
Otras malformaciones	30	78.95	35	70.00	36	80.00	10	43.48	2	100.00	113	71.52
Total	38	100.00	50	100.00	45	100.00	23	100.00	2	100.00	158	100.00

No se encontraron DES en la frecuencia o tipo de malformaciones en los familiares afectados al analizar por grado o lateralidad de la M/A en los casos (Tabla 41 y 42).

TABLA 41. FAMILIAS CON M/A DE ACUERDO AL GRADO DE MICROTIA DEL CASO

MALFORMACION	I		II		III		IV		N.E.		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
M/A	8	34.78	5	33.33	7	36.84	2	33.33	12	27.27	34	31.78
Otras malformaciones	15	65.22	10	66.67	12	63.16	4	66.67	32	72.73	73	68.22
Total	23	100.00	15	100.00	19	100.00	6	100.00	44	100.00	107	100.00

TABLA 42. NÚMERO DE FAMILIAS CON MALFORMACIONES DE ACUERDO A LATERALIDAD DE M/A EN LOS CASOS

MALFORMACION	DER		IZQ		BILAT		NE		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
M/A	16	28.57	13	39.39	4	40.00	1	100.00	34	34.00
Otras malformaciones	40	71.43	20	60.61	6	60.00	0	0.00	66	66.00
Total	56	100.00	33	100.00	10	100.00	1	100.00	100	100.00

Por otro lado, en los controles hubo un total de 34 malformaciones en 34 familias, entre las más frecuentes se reportaron labio hendido con o sin paladar hendido (0.77%), polidactilia (0.77%) y pie equinovaro (0.62%), no se reportaron M/A ni otras malformaciones del oído.

EXPOSICIÓN MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

Exposición a enfermedades agudas.

Se analizó la información sobre enfermedades agudas en el primer trimestre del embarazo (Tabla 43), no observándose DES entre casos y controles.

TABLA 43. FRECUENCIA DE ENFERMEDADES AGUDAS DEL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN EN MADRES DE CASOS Y CONTROLES

ENFERMEDADES AGUDAS	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Influenza	49	9.30	40	7.29	88	8.32
IVU	37	7.02	26	4.74	47	4.44
Vaginitis	10	1.90	9	1.64	18	1.70
Cefalea	5	0.95	3	0.55	8	0.76
Otras	24	4.55	11	2.00	35	3.31
N.E.	2	0.38	11	2.00	13	1.23
Ninguna	400	75.90	449	81.79	849	80.25
Total	527	100.00	549	100.00	1058	100.00

Exposición a enfermedades crónicas.

Entre las enfermedades crónicas de las madres, la más frecuente fue diabetes afectando a un 1.56% del total de mujeres embarazadas, las enfermedades que mostraron una prevalencia mayor en el grupo de madres de casos fueron diabetes, asma y epilepsia, aunque no se encontraron DES (Tabla 44).

TABLA 44. FRECUENCIA DE ENFERMEDADES CRÓNICAS EN MADRES DE CASOS Y CONTROLES

ENFERMEDADES CRÓNICAS	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Diabetes	13	2.02	7	1.09	20	1.56
Asma	6	0.93	2	0.31	8	0.62
Cardiopatía	6	0.93	4	0.62	10	0.78
Hipertensión arterial	5	0.78	3	0.47	8	0.62
Epilepsia	4	0.62	1	0.16	5	0.39
Otras	23	3.58	16	2.49	39	3.04
N.E.	8	1.25	13	2.02	21	1.63
Ninguna	577	89.88	597	92.85	1174	91.36
Total	642	100.00	643	100.00	1285	100.00

Exposición a factores físicos.

Los factores físicos no mostraron DES entre las madres de los casos y las madres de los controles (Tabla 45).

TABLA 45. FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN A FACTORES FÍSICOS EN EL PRIMER TRIMESTRE EN CASOS Y CONTROLES

FACTORES FÍSICOS	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
Radioterapia	4	0.62	6	0.92	10	0.77
Radiografía no abdominopélvica	2	0.31	0	0.00	2	0.15
Radiografía abdominopélvica	2	0.31	4	0.62	6	0.46
Otros	10	1.54	4	0.62	14	1.08
N.E.	4	0.62	12	1.85	16	1.23
Ninguno	596	91.83	595	91.68	1191	91.76
Total	649	100.00	649	100.00	1298	100.00

Exposición a factores químicos.

Entre los factores químicos a los que estuvieron expuestas las madres durante el primer trimestre de la gestación (Tabla 46), los tratamientos tópicos vaginales fueron administrados con mayor frecuencia en el grupo de madres de casos siendo esta observación estadísticamente significativa (χ^2 4.74, $p=0.030$, RM 9.07, IC95% 1.20-403.47), sólo se observó tendencia en el grupo de madres de los casos para la exposición a antibióticos/antiparasitarios, analgésicos y hormonales.

TABLA 46. FRECUENCIA DE EXPOSICIÓN A FACTORES QUÍMICOS EN MADRES DE CASOS Y CONTROLES

FACTORES QUÍMICOS	M/A		CONTROLES		TOTAL	
	n	%	n	%	N	%
Vitaminas	70	11.99	68	11.60	138	11.79
Antibióticos y antiparasitarios	46	7.88	36	6.14	82	7.01
Analgésicos	21	3.60	13	2.22	34	2.91
Hormonas	15	2.57	6	1.02	21	1.79
Tópicos vaginales	8	1.37	1	0.17	9	0.77
Anticonvulsivos	3	0.51	0	0.00	3	0.26
Otros	24	4.11	15	2.56	39	3.33
N.E.	17	2.91	16	2.73	33	2.82
Ninguno	380	65.07	431	73.55	811	69.32
Total	584	100.00	586	100.00	1170	100.00

ASPECTOS GEOGRÁFICOS

Prevalencia de M/A aislada por altura sobre el nivel del mar.

Se analizó la prevalencia por altitud sobre el nivel del mar del lugar donde se atendió el nacimiento, agrupándose en dos categorías (Tabla 47). Se encontró una mayor prevalencia de M/A aislada a una altura mayor o igual a dos mil metros sobre el nivel del mar en comparación a una altura menor a los dos mil metros sobre el nivel del mar, esta diferencia fue estadísticamente significativa (χ^2 6.51, $p=0.011$, RM 1.22, IC95% 1.04-1.43).

TABLA 47. PREVALENCIA DE M/A POR ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

ASN	NACIMIENTOS	N	P X 10,000	IC95%
<2000	629350	317	5.04	4.50-5.62
≥2000	537935	332	6.17	5.53-6.87
Total	1167285	649	5.56	5.21-6.08

No se encontraron DES para altura sobre el nivel del mar al estratificar por grado de microtia (Tabla 48) ni por lateralidad (Tabla 49).

TABLA 48. FRECUENCIA DE M/A POR GRADO Y ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

GRADO	0-999		1000-1499		1500-1999		2000-2499		2500+		TOTAL	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	N	%
GRADO I	11	35.48	50	45.05	27	38.57	86	43.43	0	0.00	174	42.13
GRADO II	6	19.35	30	27.03	30	42.86	64	32.32	1	33.33	131	31.72
GRADO III	7	22.58	25	22.52	6	8.57	25	12.63	2	66.67	65	15.74
GRADO IV	7	22.58	6	5.41	7	10.00	23	11.62	0	0.00	43	10.41
TOTAL	31	100.00	111	100.00	70	100.00	198	100.00	3	100.00	413	100.00

TABLA 49. FRECUENCIA DE M/A POR LATERIDAD Y ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

Lateralidad	0-999		1000-1499		1500-1999		2000-2499		2500+		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
N.E.	5	8.47	11	7.14	4	3.85	25	7.60	0	0.00	45	6.93
DERECHA	25	42.37	74	48.05	56	53.85	171	51.98	3	100.00	329	50.69
IZQUIERDA	21	35.59	48	31.17	34	32.69	89	27.05	0	0.00	192	29.58
BILATERAL	8	13.56	21	13.64	10	9.62	44	13.37	0	0.00	83	12.79
TOTAL	59	100.00	154	100.00	104	100.00	329	100.00	3	100.00	649	100.00

Prevalencia de M/A aislada por zonas geográficas.

Se analizaron las prevalencias de M/A, en base a la ubicación del hospital donde se atendió el nacimiento, asignándose 3 regiones geográficas basadas en datos de la CONAPO (Tabla 50). La Región Centro tuvo un riesgo menor de RNV con M/A que la Región Sur (χ^2 4.31, $p= 0.038$, RM 0.82, IC 95% 0.67-0.99), la Región Norte tuvo un riesgo menor de RNV con M/A que la Región Centro (χ^2 5.798, $p= 0.016$, RM 1.31, IC 1.05-1.64) y la Región Sur tuvo un riesgo mayor que la Región Norte (χ^2 13.52, $p=0.0002$, RM 1.61, IC 1.24-2.08).

TABLA 50. PREVALENCIA DE M/A POR REGIONES GEOGRÁFICAS

REGION	NACIMIENTOS	N	P X 10,000	IC95%
CENTRO	710357	398	5.6	5.07-6.18
SUR-SURESTE	213763	147	6.88	5.90-8.18
NORTE	243165	104	4.28	3.49-5.18
Total	1167285	649	5.56	5.21-6.08

Prevalencia en el tiempo de M/A aislada por quinquenios.

Al analizar la prevalencia en el tiempo de M/A aislada por quinquenios (Tabla 51) se encontró una tendencia cambiante, con una prevalencia mínima de 4.45 casos por 10 mil nacimientos en el quinquenio 93-97 a una prevalencia máxima de 7.26 por 10 mil en el quinquenio 08-12; sin embargo al realizar la prueba de correlación de Pearson, no se encontró DES, incluso por quinquenios móviles (Figura 11).

TABLA 51. PREVALENCIA POR 10,000 DE M/A POR QUINQUENIOS EN RNV

QUINQUENIO	NACIMIENTOS	n	P x 10,000	IC95%
78-82	154617	91	5.89	4.74-7.23
83-87	157782	102	6.46	5.27-7.85
88-92	248933	129	5.18	4.44-6.29
93-97	256086	114	4.45	3.71-5.39
98-02	137070	80	5.84	4.82-7.51
03-07	127345	71	5.58	4.42-7.12
08-12	85452	62	7.26	5.56-9.30

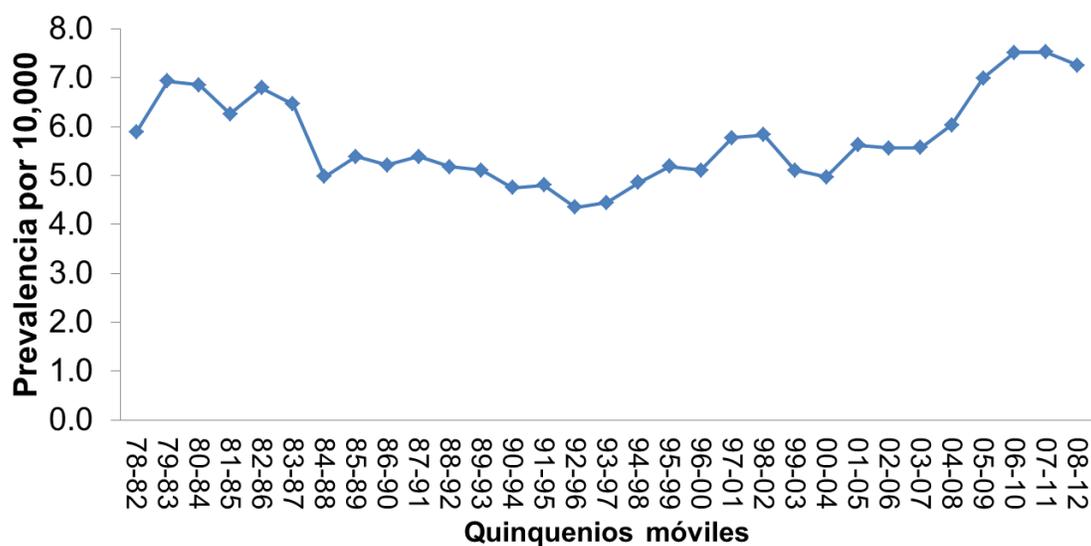


FIGURA 11. PREVALENCIA POR 10,000 DE M/A POR QUINQUENIOS MOVILES EN RECIEN NACIDOS VIVOS

DISCUSIÓN

PREVALENCIA

La M/A aislada es una de las malformaciones más frecuentes en nuestro país, en el presente trabajo de la muestra estudiada de 1,167,285 recién nacidos vivos mexicanos se encontró una prevalencia de 1 en 1,799 nacidos vivos o de 5.56 en 10,000 nacidos vivos (Tabla 7), encontrándose dentro de lo reportado previamente en la literatura para Latinoamérica, donde se han observado las mayores frecuencias, que van desde Venezuela con una prevalencia de 3.8 casos en 10,000 nacimientos³¹, hasta Ecuador con 17.4 casos en 10,000 nacimientos¹¹, en el caso de México las estimaciones previas han sido alrededor de 6.7 casos en 10,000 nacimientos⁹, tomando en cuenta RN vivos y muertos.

En el presente estudio se encontró una mayor proporción de afectados con M/A aislada en RNV masculinos que en femeninos (55.93% vs 44.07%, χ^2 5.77, $p=$ 0.0016, RM 1.21, IC95% 1.03-1.42, Tabla 7), lo que coincide con la mayoría de los estudios previos como el de Yamauchi et al. en Japón, que encontró una preponderancia del sexo masculino (relación hombre:mujer de 3:2)⁴³; el estudio de Forrester et al. en Hawaii que reportó una menor frecuencia de M/A en los productos femeninos (4.61% en hombres, 2.93% en mujeres, RR 0.64 IC95% 0.43-0.93)³³; el estudio llevado a cabo por Harris et al. en (con datos obtenidos de Registros en Francia, Suecia y California), donde la predominancia de sexo masculino en M/A fue mayor en microtia aislada (relación hombre: mujer 1.66: 1) que en microtia con anomalías múltiples (relación hombre: mujer 1.24: 1)³⁷ y el estudio sobre microtia en Sudamérica basado en el ECLAMC (periodo 1982-2011) que encontró que de los 1194 casos de M/A aislada analizados, el 56.6% eran hombres.⁵³

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

En cuanto a las características morfológicas de la M/A, se observó que el grado de microtia más frecuente fue el I (42.13%), seguido del II (31.72%), III (15.74%) y IV (10.41%), lo que coincide con estudios previos como el de realizado en Sudamérica por Luquetti donde se encontró la microtia grado I con mayor frecuencia (40.4%), seguida del grado II (26%), III (21.9%) y IV (11.6%).²⁴

En el presente estudio se analizó también el grado de M/A aislada por sexo. Si bien en el análisis de prevalencias, la anotia no mostró DES en el sexo femenino al comparar con el masculino (4.74 por 10,000 RNV femeninos, IC 95% 3.12-6.89 versus 6.68 por 10,000 RNV masculinos, IC 95% 1.53-4.35, χ^2 2.88, $p=$ 0.09, RM 1.77, IC 95% 0.92-3.43), cuando se analizaron las proporciones, se observó una mayor proporción significativa de RNV femeninos en el grupo de microtia grado IV

o anotia (X^2 5.02, $p= 0.025$, OR 2.19, IC 1.09-4.5, Tabla 8). En el resto de los grados de microtia no se encontraron DES para prevalencia o proporción entre géneros. Para esta información no hay reportes en la literatura hasta el momento con los cuales pudieran compararse los resultados, si bien probablemente exista una mayor susceptibilidad en mujeres para presentar anotia, la realidad es que se trata de un fenómeno difícil de explicar que merece mayor análisis.

Respecto a lateralidad de la M/A, se observó mayor frecuencia de microtia derecha (54.47%) que de microtia izquierda (31.79%) o bilateral (13.74%, Tabla 9), lo cual coincide con estudios previos que reportan que del 77 al 93% de los casos son unilaterales, con predominio de M/A del lado derecho (aproximadamente 60% de los casos unilaterales).^{15,19,20} Existen algunas teorías que tratan de explicar la asimetría corporal izquierda/derecha (ID), se acepta que se requieren tres fases principales, en la primera la simetría bilateral se rompe y el eje ID está orientado respecto a los ejes dorsoventral y anterior-posterior, en el segundo las diferencias ID producidas en el primer paso se traducen en la expresión diferencial de los genes en los lados izquierdo y derecho, en el último paso la expresión génica asimétrica lleva a cambios en el comportamiento celular, como la migración que determina la asimetría corporal del eje ID y de cada una de las estructuras bilaterales.⁵²

En el análisis de M/A por grado y lateralidad se encontró una mayor frecuencia de lateralidad derecha en los grados II, III y IV (RM 1.66, IC 95% 1.02-2.69, X^2 4.25, $p= 0.039$, Tabla 10), Este hallazgo podría deberse a que la M/A derecha requiere de menor predisposición genética e interacción ambiental para su presentación, por lo que se esperarían encontrar formas más graves de microtia con lateralidad derecha como se observa en el presente estudio.

CARACTERÍSTICAS DE LOS RECIÉN NACIDOS.

Se observó una mayor frecuencia de nacimientos pretérmino en los casos que en los controles (X^2 4.52, $p=0.034$, RM 1.57, IC 95% 1.04-2.40, Tabla 12), en coincidencia con el estudio de Forrester et al., que encontró que la M/A era más común a edades gestacionales menores a 38 semanas (RR 2.27, IC95% 1.49–3.40)³³; a diferencia del estudio de Castilla et al que no mostró DES entre RNV pretérmino y a término.³⁶

En este estudio se encontró una mayor frecuencia de peso bajo al nacer en casos de M/A versus controles, esto tanto para RNV masculinos (X^2 8.42, $p= 0.004$, RM 2.15, IC 95% 1.27-3.71), como para RNV femeninos (X^2 12.17, $p= 0.0005$, RM 2.63, IC 95% 1.50-4.75), sin embargo al tomar en cuenta el tiempo de gestación, sólo se encontraron DES en RNV masculinos a término con M/A que

presentaron un peso menor al nacer en comparación con los RNV masculinos a término sanos (X^2 4.28, $p= 0.04$, RM 2.91, IC 95% 1.06-9.21, Tabla 13). Estos resultados concuerdan con el estudio de Mastroiacovo et al. realizado en Italia, donde los casos de M/A aislados tenían un peso más bajo al nacimiento que los controles (3300g contra 3148g), si bien, a diferencia de nuestro estudio, el peso bajo fue más evidente en el sexo femenino (diferencia de 184g, $p=0.008$) que en el masculino (diferencia de 122g, $p= 0.08$)²³; también el estudio de Yamauchi et al., (diferencias de la media del peso en los casos contra los controles $p<0.005$)⁴³ y el estudio de Forrester et al. (peso <2500g: frecuencia de microtia de 10.61% y peso ≥ 2500 g: frecuencia de microtia de 3.17%, RR: 3.35, IC95% 2.04-5.30)³³ concuerdan con los resultados del presente estudio.

Otra medida antropométrica que mostró DES, fue la talla en mujeres nacidas pretérmino, siendo menor la talla en los casos que en los controles (media de 44.40cm vs 48.19cm respectivamente, prueba de U Mann-Whitney $p= 0.001$, Tabla 15), no encontramos datos disponibles en la literatura para comparar estos hallazgos.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PROGENITORES

Al analizar edad materna se observó un aumento de la frecuencia de M/A a mayor edad materna, sin demostrarse DES (Tabla 20). En la literatura no hay mucha concordancia al respecto, en el estudio de Harris et al. que comprendía 3 Registros de Malformaciones Congénitas (Registro de Rhone-Alps/Auvergne de Francia, el Registro Nacional de Suecia y el CBDMP o Programa de Monitorización de Defectos Congénitos de California), la RM estratificada por programa, raza, año de nacimiento y paridad, incrementó de 0.87 en el grupo de 15 a 19 años a 1.41 en el grupo de edad de 40 años o mayor⁷; en cambio en el estudio de Qing-guo Zhang et al. realizado en China no mostró DES (edad media 26.95 +/- 4.39 años en casos contra 27.07 +/- 3.07 años en controles)²²; mientras que el estudio de Forrester et al. de M/A en fetos y recién nacidos vivos, encontró una distribución en "U" (≤ 19 años con frecuencia de 3.47 casos en 10,000 nacimientos, 20-24 años de 4.27/10,000, 25-29 años de 2.96/10,000, 30-34 años de 3.89/10,000, 35-39 años de 4.84/10,000 y ≥ 40 años de 4.17/10,000).³³

En el presente estudio se observó una mayor frecuencia de M/A en el grupo de edad paterna ≥ 40 años, en comparación con la edad <40 años siendo estas DES (X^2 4.39, $p= 0.036$, RM 1.65, IC95% 1.03-2.65, Tabla 24), concordando con el estudio realizado por Castilla et al. donde se identificó la edad paterna avanzada como factor de riesgo para microtia³⁶; pero difiriendo con el estudio de Qing-guo Zhang et al.²² donde se encontró que la edad paterna era más joven en los casos de microtia que en los controles.

En cuanto al nivel de escolaridad de los progenitores, no se encontraron DES (Tabla 28 y 29), lo que concuerda con el estudio de Mastroiacovo et al.²³ y contrasta con los trabajos de Shaw et al., que encontró una prevalencia de M/A elevada en hijos de madres con escolaridad menor a 12 años (12años RR 1.3 IC95% 0.9-1.9, >12años RR 0.9 IC95% 0.5-1.5 en microtia aislada)³⁵ y de Qingguo Zhang et al., que detectó que la escolaridad menor o equivalente a secundaria era más común en los progenitores de casos con microtia que en los progenitores de los controles (RM 5.249, IC95% 2.46- 11.18 para padres y RM 3, IC95% 1.67 a 5.38 para madres).²²

ASPECTOS REPRODUCTIVOS.

En este estudio se encontró una mayor frecuencia de uso de fórceps en el grupo de M/A aislada comparando con los controles (3.70 vs 1.54, X^2 5.09, $p=0.02$, RM 2.45, IC 95% 1.11-5.53, Tabla 31), sin embargo no se encuentran antecedentes sobre el tipo de resolución del embarazo y microtia en la literatura.

Otro resultado de la presente investigación, fue el riesgo incrementado significativamente para M/A en madres multíparas en comparación con las madres primíparas (X^2 6.50, $p=0.01$, RM 1.34; IC95% 1.07-1.68, Tabla 34), siendo más evidente la diferencia a partir de la paridad 3 (X^2 7.83, $p=0.005$, RM 1.41; IC95% 1.11-1.81, Tabla 33). Hallazgo también reportado por Harris et al., quienes estratificando por programa, raza y edad materna, encontraron que al comparar con las primíparas, la RM en la paridad 2 era de 0.96, para paridad 3 de 0.95, y para paridad de 4 o mayor de 1.17.³⁷ El estudio de Shaw et al. mostró incremento de riesgo a partir de la paridad 4 (RR 1.3 IC95% 0.9-2.1 en microtia aislada y RR 1.6 IC95% 1.2-2.1 en microtia no aislada), perdiendo significancia cuando se ajustó para otros factores estudiados (RR 1.1 IC 95% 0.6-1.9 en microtia aislada y RR 1 IC95% 0.7-1.5)³⁵. El estudio del ECLAMC también reportó un riesgo alto de microtia para madres multíparas comparado con las primíparas (RM 1.5, IC 95% 1.2–1.8).⁵³ Una de las hipótesis dada por los autores es que existe una correlación entre multiparidad e intervalos intergenésicos cortos (<6 meses) que pueden ocasionar depleción de nutrientes que a su vez incrementen el riesgo de malformaciones congénitas, sin embargo no ha sido comprobado.⁵³

En el presente estudio se encontró además que la microtia bilateral es más frecuente en madres con más de 4 hijos que en primíparas (X^2 8.55, $p= 0.003$, RM 2.72, IC 95% 1.34-5.49, Tabla 35) y que hay más madres multíparas en los casos con microtia bilateral que con lateralidad derecha (X^2 5.40, $p= 0.02$, RM 1.96, IC 95% 1.11-3.55) o izquierda (X^2 6.37, $p= 0.01$, RM 2.16, IC 95% 1.18-4.04), relación que no se había determinado anteriormente por ningún estudio.

El antecedente de metrorragia durante el primer trimestre del embarazo se presentó con mayor frecuencia en los casos de M/A aislada que en los controles (8.7% vs 4.84%, χ^2 6.75, $p=0.009$, RM 1.85, IC95% 1.15-2.99, Tabla 37). Algunos estudios retrospectivos y prospectivos han estudiado la relación entre metrorragia y malformaciones congénitas, los autores coinciden en que es poco probable que haya una relación causal, más bien atribuyen esta asociación a la incapacidad del útero para seguir adelante con la expulsión de un embrión con una malformación preexistente⁴⁵. Sin embargo debe considerarse que M/A aislada no es una de las malformaciones congénitas más frecuentemente observadas en abortos espontáneos. Se sabe que la metrorragia durante los tres primeros meses de embarazo se corresponde con las tasas más altas de muerte fetal⁴⁶, en un intento por establecer la causa Gellé et al.⁴⁷ analizó 187 embarazos en los que había ocurrido metrorragia en el primer trimestre, se estudiaron los cambios en los niveles hormonales en la orina y la relación entre estos niveles y el pronóstico fetal, encontrando que la deficiencia de estrógenos era más frecuente que la deficiencia lútea y que mientras más grave era la deficiencia de estrógenos, se relacionaba con mayor frecuencia con deficiencia grave de progesterona, sin embargo el número de malformaciones fetales no fue más elevado en las pacientes que habían presentado metrorragia que en las pacientes con embarazo normal.

Nuestros resultados muestran una mayor frecuencia de embarazos múltiples en casos con M/A que en controles (2.51 vs 0.63, χ^2 6.08, $p=0.014$, RM 4.05, IC95% 1.26-14.40, Tabla 39). En el estudio de Shaw et al., se encontró una prevalencia de M/A de 0.63 por 10,000 nacimientos simples y de 0.17 por 10,000 nacimientos múltiples, sin embargo, dada la muestra pequeña de casos múltiples, no se llegó a una conclusión.³⁵ Dos estudios basados en el NBDPS (Estudio Nacional de Prevención de Malformaciones Congénitas), reportan una mayor frecuencia de embarazos múltiple en madres de casos con M/A no sindrómica que en madres de controles, uno fue realizado por Chen Ma et al. (4.3% madres de casos vs. 2.5% madres de controles)³⁸ y el otro por Van Bennekom et al. (4.4% en M/A de cualquier tipo vs 2.6% en controles, RM 2.5, IC95% 1.5-4.2).²⁹ Artunduaga et al. realizó un estudio con pares de gemelos de Centros de Reconstrucción de Microtia de Estados Unidos, Ecuador y Colombia, encontrando una concordancia para M/A de 38.5% para gemelos monocigóticos y 4.5% para gemelos dicigóticos, mencionando que el genotipo compartido en gemelos monocigóticos aumenta el riesgo de malformaciones auriculares por un factor aproximado de 30. Estos resultados indican que hay una contribución genética considerable en las malformaciones del oído externo.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

En este análisis, el 17.26% de los casos tuvieron al menos un familiar con una o más malformaciones contra el 4.62% del grupo control. De las malformaciones en familiares de los casos el 21.05% correspondió a M/A (Tabla 40), mientras que en el grupo control no se encontró ningún caso de M/A. Al analizar la genealogía de los casos, se encontró que del total de M/A en sus familiares, el 21.05% correspondió al parentesco de primer grado, 30% al de segundo grado, 20% al de tercer grado y el 56.52% al equivalente o mayor al cuarto grado sin mostrar DES (Tabla 40). En el estudio realizado por Paput et al., se encontró una baja frecuencia de microtia aislada en padres (2.54%) y hermanos (1.14%) de los casos con M/A aislada.¹⁴ Otros reportes indican que del 2.9 al 33.8% de los pacientes con microtia presentan una forma hereditaria.^{19,21,22,23} Un estudio en México encontró que el 66.2% de los casos de M/A era esporádico, el 28.3% presentaba segregación compatible con herencia AD y el 5.5% una forma de herencia AR, si bien se tomaron en cuenta anomalías desde apéndices, fistulas auriculares o microsomía hemifacial hasta microtia.¹⁹ Paput et al. también encontró mayor frecuencia de antecedentes familiares con M/A en los casos de microtia bilateral en comparación con la microtia unilateral (27.3% vs 2.3%)¹⁴, sin embargo dicha relación no se observó en el presente estudio (Tabla 41).

EXPOSICIÓN MATERNA EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO.

Entre los factores químicos asociados a M/A descritos en la literatura, están el ácido retinoico, la talidomida y el mofetil micofenolato^{15,24}, otras sustancias probablemente asociadas son el tiamazol y el alcohol.^{15,29} En la presente investigación se analizaron los factores químicos a los que las madres estuvieron expuestas en el primer trimestre, solamente se encontraron DES en el uso de tratamientos tópicos vaginales (incluidos antibióticos, antiparasitarios y antimicóticos), que fueron administrados con mayor frecuencia en madres de casos que en madres de controles (1.37% vs 0.17%, χ^2 4.74, $p=0.030$, RM 9.07, IC95% 1.20-403.47, Tabla 46). Es difícil que se trate de una relación causal directa de tratamiento tópico vaginal y M/A, muy probablemente se deba a una asociación casual. No se encontró una relación estadísticamente significativa con otros factores químicos, probablemente por el número reducido de madres expuestas, tal como se observó en el caso de uso de anticonvulsivos (sólo 3 casos consignados).

Otros factores que en el presente estudio no mostraron asociación con M/A, son las enfermedades maternas agudas durante el embarazo (Tabla 43). El estudio de Paput et al. encontró que el 22.6% de las madres de RNV con malformaciones del oído habían tenido algún cuadro de influenza a diferencia del

19.2% de las madres de los controles sanos (RM 4.9 IC95% 1.4-9.3), además se observó una mayor frecuencia en madres de casos que en madres de controles, de enfermedades del tracto urinario (9.0% casos vs 6.0% controles, RM 1.5, IC 95% 1.1–2.2) y de otitis media (1.1% casos vs 0.2% controles, RM 5.2, IC 95% 1.6–28.3).³⁹ En el estudio basado en el ECLAMC también se observó que las mujeres que habían presentado resfriados durante su embarazo tenían un mayor riesgo de tener hijos con M/A (4.2% casos vs 1.9% controles, RM 2.2, IC 95% 1.2–3.9).⁵³

En cuanto a las enfermedades crónicas maternas, no encontramos un riesgo mayor para M/A en ninguna de las enfermedades estudiadas incluyendo diabetes mellitus, epilepsia, migraña, hipertensión esencial, entre otras (Tabla 44), lo que difiere de estudios previos como el de Van Bennekom et al. que observaron en las madres de los casos de microtia no sindrómica, mayor frecuencia de diabetes mellitus 1 y 2 que en las madres de los controles sanos (RM 7.2 IC95% 3.9-13.1).²⁹ El estudio de Chen Ma basado en el NBDPS, encontró una mayor frecuencia no estadísticamente significativa de obesidad materna en casos que en controles.³⁸

Otros factores que no se estudiaron en el presente trabajo fueron el consumo de alcohol y tabaco, algunos trabajos han encontrado alguna relación causal como el estudio de Luquetti et al. con datos del ECLAMC, que encontró el antecedente de tabaquismo en el 23.8% de los casos con M/A contra el 16.6% de los controles (RM 1.7, IC 95% 1.1–2.6) y el antecedente de consumo de alcohol en el embarazo en el 24.2% de los casos contra el 18.6% de los controles (RM 1.4, IC 95% 0.9–2.1).⁵³ Otros trabajos que han estudiado estos factores no han encontrado ninguna asociación estadísticamente significativa.^{23,29} Se postulan algunas teorías del efecto de estas drogas sobre el riesgo de malformaciones congénitas, se postula que el consumo de nicotina causa estrés oxidativo a su vez relacionado a alteraciones de la cresta neural, así mismo, el alcohol podría interferir en la migración de las células de la cresta neural.

ASPECTOS GEOGRÁFICOS.

Se ha mencionado que la altitud sobre el nivel de mar (snm) mayor a 2000 metros representa un factor de riesgo para malformaciones congénitas, Castilla et al. reportó un RR de 3.21, IC95% 2.35–4.79 para M/A y un RR 2.09, IC95% 1.86–2.36 para apéndices preauriculares.³⁰ En el presente estudio también se encontró una mayor prevalencia estadísticamente significativa de microtia aislada a una altura mayor o igual a 2000msnm en comparación a una altura menor a 2000msnm (X^2 6.51, $p=0.011$, RM 1.22, IC95% 1.04-1.43, Tabla 47). Se ha hipotetizado que la hipoxia crónica asociada a una gran altitud perjudica la

adaptación vascular de la madre al embarazo y eleva los niveles circulantes de catecolaminas y cinasas inflamatorias¹⁵. También se ha reconocido una mayor susceptibilidad genética en la etiología de otras malformaciones como las hendiduras orofaciales, donde el gen *TGF- α* (factor de crecimiento transformante alfa) interacciona con el tabaquismo o la hipoxia hipobárica.³⁰

En relación a posibles variaciones regionales, la región Sur de nacimiento mostro una mayor prevalencia de M/A que las regiones Centro y Norte siendo estas DES (Tabla 50), Estas diferencias podrían deberse a factores étnicos, económicos o ambientales. El estudio de Aase et al. en Nuevo México mostró una prevalencia de M/A 8 veces mayor en población amerindia que en población caucásica, asiática o de raza negra⁴⁹. Esta observación concuerda con el trabajo de Shaw et al., donde se compararon blancos no hispanos con hispanos, asiáticos y personas de raza negra, encontrando riesgos relativos elevados para M/A en hispanos y asiáticos (hispanos RR 4.6 IC95% 3.5-12.1, asiáticos RR 3.2 IC95% 1.4-7.4.³⁵ . En cuanto a factores ambientales, hay pocos estudios concluyentes, en el estudio de Qing-guo Zhang et al. realizado en China se observó como un factor de riesgo significativo para M/A vivir en la ciudad en comparación con la zona rural, así como vivir en un área industrializada con exposición a contaminantes²², lo que no concuerda con nuestros resultados, ya que en la región Sur del país se observó la mayor prevalencia de M/A, siendo la de menor desarrollo industrial, con un atraso en todos los indicadores industriales incluyendo participaciones en población, número de establecimientos, productividad en mano de obra, productividad industrial, transformación industrial y uso de materias primas con mayor grado de procesamiento previo.⁵⁰ Parece tener un mayor peso el nivel socioeconómico de las regiones, esquematizado en el mapa de niveles socioeconómicos (Figura 12) cuyos principales indicadores son Infraestructura, calidad de la vivienda, hacinamiento, salud, educación y empleo, que ubican a la Región Norte con un nivel socioeconómico mayor, seguido por la Región Centro y la Región Sur comparativamente con un evidente rezago socioeconómico.⁵¹

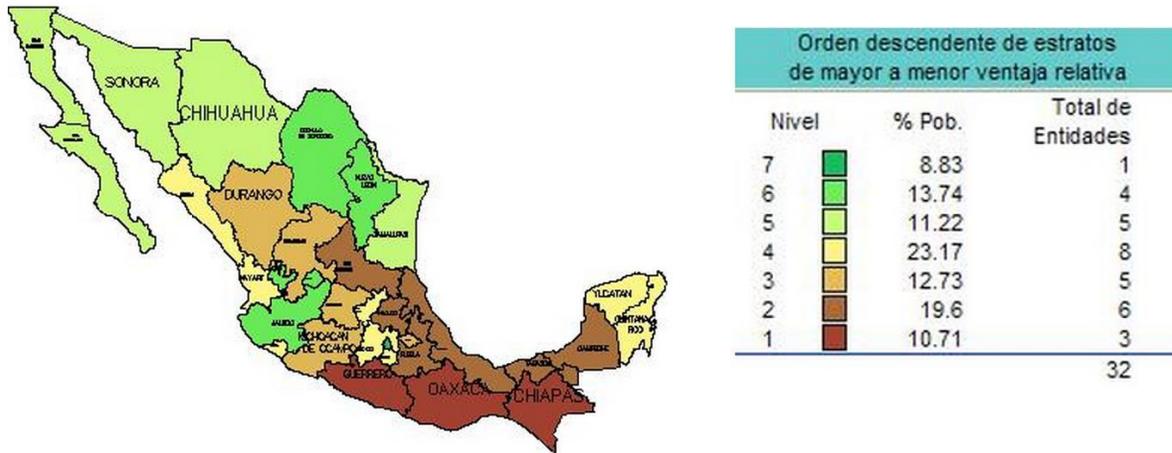


Figura 12. Mapa de niveles socioeconómicos en México, Informe de Pobreza en México 2012.

CONCLUSIONES

1. GENERALIDADES.

El Análisis de una muestra de RNV mexicanos realizado en el presente trabajo mostró que la M/A aislada es una malformación congénita común, observándose una prevalencia de 5.56 por 10,000 RNV, hasta el momento el enfoque médico para M/A es quirúrgico y de rehabilitación, por lo que vale la pena realizar estudios epidemiológicos de esta malformación, como el presente, para caracterizarla y reconocer los factores de riesgo asociados.

2. GÉNERO, LATERALIDAD Y GRADO

Al describir M/A en esta muestra encontramos resultados similares a lo ya reportado en la literatura, es decir, que se presenta con mayor frecuencia en varones (relación hombre:mujer 1.27:1), que es más común la M/A derecha (54.47%) que izquierda (31.79%) o bilateral (13.74%) y en cuanto a gravedad, el grado I (42.13%) es el más común, seguido del II (31.72%), III (15.74%) y IV (10.41%). Lo que aporta de nuevo este análisis con respecto a lo existente en la literatura es el análisis de grado de M/A aislada por sexo, en donde se observó una mayor proporción de RNV femeninos en el grupo de microtia grado IV o anotia (X^2 5.02, $p=$ 0.025, OR 2.19, IC 1.09-4.5, Tabla 8), mientras que en el resto de los grados no se encontró DES.

Otro resultado no observado anteriormente en los estudios sobre M/A, fue la mayor frecuencia de lateralidad derecha en los grados II, III y IV y a la inversa, una mayor frecuencia de lateralidad izquierda para microtia grado I (RM 1.66, IC 95% 1.02-2.69, X^2 4.25, $p=$ 0.039), que lleva a un planteamiento acerca de la menor o mayor predisposición genética e interacción ambiental necesarios para que se presente microtia derecha o izquierda respetivamente.

3. CARACTERIZACIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS

Se describieron las características propias de los RNV con M/A, encontrando en concordancia con la literatura una mayor frecuencia de nacimientos pretérmino en los casos que en los controles (X^2 4.52, $p=$ 0.034, RM 1.57, IC 95% 1.04-2.40) y una mayor frecuencia de peso bajo al nacer en casos versus controles, tanto en RNV masculinos (X^2 8.42, $p=$ 0.004, RM 2.15, IC 95% 1.27-3.71), como en RNV femeninos (X^2 12.17, $p=$ 0.0005, RM 2.63, IC 95% 1.50-4.75). Además se realizaron estimaciones no consideradas por otros autores, como la estratificación en RNV a término y RNV pretérmino, lo que arrojó resultados interesantes, ya que al tomar en cuenta el tiempo de gestación, sólo se encontraron DES para peso en RNV masculinos a término con M/A que presentaron un peso menor al nacer en

comparación con los RNV masculinos a término controles (X^2 4.28, $p= 0.04$, RM 2.91, IC 95% 1.06-9.21), así como para talla en mujeres nacidas pretérmino, siendo menor la talla en los casos que en los controles (media de 44.40cm vs 48.19cm respectivamente, prueba de U Mann-Whitney $p= 0.001$).

4. EDAD DE LOS PROGENITORES

En cuanto a las características de los progenitores, no se observaron DES para edad materna, mientras que sí se encontró una mayor frecuencia de casos con M/A en el grupo de edad paterna ≥ 40 años, en comparación con la edad < 40 años (X^2 4.39, $p= 0.036$, RM 1.65, IC95% 1.03-2.65). No se encontraron DES para nivel socioeconómico ni para escolaridad de los progenitores.

5. FACTORES OBSTÉTRICOS

Otros hallazgos no reportados previamente en la literatura, que vale la pena considerar en futuros análisis, fue la mayor frecuencia de uso de fórceps en el grupo de M/A aislada comparando con los controles (3.70 vs 1.54, X^2 5.09, $p=0.02$, RM 2.45, IC 95% 1.11-5.53), así como el antecedente de metrorragia durante el primer trimestre del embarazo que se presentó con mayor frecuencia en los casos de M/A aislada que en los controles (8.7% vs 4.84%, X^2 6.75, $p=0.009$, RM 1.85, IC95% 1.15-2.99), en estos dos factores, si bien no parecen tener una relación causal con M/A, se deben tomar en cuenta ciertas consideraciones, ya que el uso de fórceps no es un procedimiento obstétrico frecuente y en el caso de la metrorragia que se asocia a amenaza de aborto, la M/A no es una de las malformaciones congénitas más frecuentemente observadas en abortos espontáneos.

Otros resultados de la presente investigación que coinciden con los reportes previos, fueron el riesgo incrementado para M/A en madres multíparas en comparación con las madres primíparas (X^2 6.50, $p=0.01$, RM 1.34; IC95% 1.07-1.68) y la mayor frecuencia de embarazos múltiples en madres de casos que en madres de controles (2.51 vs 0.63, X^2 6.08, $p=0.014$, RM 4.05, IC95% 1.26-14.40). Las nuevas aportaciones del presente estudio, fueron los resultados del análisis de paridad y lateralidad de la M/A, siendo la microtia bilateral más frecuente en madres con más de 4 hijos que en primíparas (X^2 8.55, $p= 0.003$, RM 2.72, IC 95% 1.34-5.49), así como el hallazgo de una mayor frecuencia de madres multíparas en los casos con M/A bilateral que en los casos con M/A derecha (X^2 5.40, $p= 0.02$, RM 1.96, IC 95% 1.11-3.55) o izquierda (X^2 6.37, $p= 0.01$, RM 2.16, IC 95% 1.18-4.04).

6. ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

La búsqueda intencionada de malformaciones congénitas en otros familiares se considera de vital relevancia para el asesoramiento genético, el presente análisis mostró que el 17.26% de los casos tuvieron al menos un familiar con una o más malformaciones menores o mayores contra el 4.62% del grupo control, con la relevancia de que el 21.05% de las malformaciones en familiares de los casos correspondieron a M/A, mientras que en el grupo control no se encontró ningún caso, por lo que los resultados apoyan el hecho de que los antecedentes familiares de M/A son un factor de riesgo asociado a esta malformación.

7. EXPOSICIÓN MATERNA DURANTE EL EMBARAZO

De las exposiciones maternas estudiadas, incluyendo factores físicos, químicos, enfermedades maternas agudas y crónicas no se encontraron asociaciones significativas con M/A, solamente se encontró asociación muy probablemente casual con el uso de tratamientos tópicos vaginales que fueron administrados con mayor frecuencia en madres de casos que en madres de controles (1.37% vs 0.17%, X^2 4.74, $p=0.030$, RM 9.07, IC95% 1.20-403.47).

8. FACTORES GEOGRÁFICOS

En cuanto a los factores geográficos, se observaron resultados interesantes, como la mayor prevalencia de microtia aislada a una altura mayor o igual a 2000msnm en comparación a una altura menor a 2000msnm (X^2 6.51, $p=0.011$, RM 1.22, IC95% 1.04-1.43), que coincide con lo reportado previamente en la literatura, así como la mayor prevalencia estadísticamente significativa de M/A en la Zona Sur de México, en comparación con la región Centro y Norte, considerando que la región Sur es la menos desarrollada, con un menor índice de industrialización y mayores indicadores de pobreza, lleva a plantear una asociación entre esas características económicas, sociodemográficas y étnicas con la M/A, que sería importante estudiar en futuros trabajos sobre este tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar, Praveen, and Barbara K. Burton. "Congenital malformations: evidence-based evaluation and management." (2008).
2. Del Castillo Ruiz, V., Uranga Hernández, R., and Zafra de la Rosa, G. *Genética Clínica*. El Manual Moderno (2012).
3. Stevenson, Roger E., and Judith G. Hall. *Human malformations and related anomalies*. Oxford University Press, USA, 2006.
4. Jones, Kenneth Lyons, Marilyn Crandall Jones, and Miguel del Campo. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Elsevier Health Sciences, 2013.
5. Thompson, Margaret W., Roderick R. McInnes, and Huntington F. Willard. *Thompson & Thompson Genética en medicina* 5°ed. Masson, España, 2005.
6. Weinhold, Bob. "Environmental factors in birth defects: what we need to know." *Environmental health perspectives* 117.10 (2009): A440.
7. Mutchinick, O. "Epidemiología de las malformaciones congénitas." *Gac Med Mex* 131 (1996): 152-160.
8. INEGI. Mortalidad. Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido, 2011.
9. ICBDMMS. Congenital Malformations Worldwide. A Report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Amsterdam: Elsevier Science Publishers.
10. European Surveillance of Congenital Anomalies *Website*.
11. Luquetti, Daniela Varela, Emanuele Leoncini, and Pierpaolo Mastroiacovo. "Microtia-anotia: A global review of prevalence rates." *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 91.9 (2011): 813-822.
12. Mutchinick, O. "Programa de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas". *Salud pública de Mexico* 30 (1988): 88.
13. Reardon, William. *The bedside dysmorphologist*. Oxford University Press, 2007.
14. Paput, László, Andrew E. Czeizel, and Ferenc Bánhidly. "Possible multifactorial etiology of isolated microtia/anotia—A population-based study." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 76.3 (2012): 374-378.

15. Luquetti, Daniela V., et al. "Microtia: Epidemiology and genetics." *American Journal of Medical Genetics Part A* 158.1 (2012): 124-139.
16. Kelley, Peggy E., and Melissa A. Scholes. "Microtia and congenital aural atresia." *Otolaryngologic Clinics of North America* 40.1 (2007): 61-80.
17. Luquetti, Daniela V., et al. "Interrater Reliability of a Phenotypic Assessment Tool for the Ear Morphology in Microtia." *American Journal of Medical Genetics Part A* 161 (2013): 1264–1272.
18. Fernández, Hernán Arango, et al. "Colocación de implantes óseos integrados en región mastoidea para habilitación auricular protésica: Presentación de un caso clínico." *Revista Odontológica Mexicana* 11.4 (2007): 201-206.
19. Llano-Rivas, Isabel, et al. "Microtia: a clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City." *Archives of medical research* 30.2 (1999): 120-124.
20. Jin, Lei, et al. "Clinical analysis based on 208 patients with microtia (especially reviewed oculo-auriculo-vertebral spectrum, hearing test, CT scan)." *The Turkish journal of pediatrics* 52.6 (2010): 582-587.
21. Wu, Jinfang, et al. "Epidemiological analysis of Microtia: A retrospective study in 345 patients in China." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 74.3 (2010): 275-278.
22. Zhang, Qing-guo, et al. "Environmental and genetic factors associated with congenital microtia: A case-control study in Jiangsu, China, 2004 to 2007." *Plastic and reconstructive surgery* 124.4 (2009): 1157-1164.
23. Mastroiacovo, Pierpaolo, et al. "Epidemiology and genetics of microtia-anotia: a registry based study on over one million births." *Journal of medical genetics* 32.6 (1995): 453-457.
24. Luquetti, Daniela V., et al. "Preferential associated anomalies in 818 cases of microtia in South America." *American Journal of Medical Genetics Part A* 161 (2013):1051-1057.
25. Carlson, Bruce M. *Human Embryology and Developmental Biology*. 3° ed. Mosby Inc, 2004.
26. Sadler, Thomas W. *Langman's medical embryology* 12°ed. Wolters Kluwer Health, 2012.

27. Wei, Xin, et al. "Pathogenesis of retinoic acid-induced ear malformations in a primate model." *Teratology* 60.2 (1999): 83-92.
28. Alasti, Fatemeh, and Guy Van Camp. "Genetics of microtia and associated syndromes." *Journal of medical genetics* 46.6 (2009): 361-369.
29. Van Bennekom, Carla M., et al. "Vasoactive exposures during pregnancy and risk of microtia." *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 97.1 (2013): 53-59.
30. Castilla, Eduardo E., Jorge S. Lopez-Camelo, and Hebe Campaña. "Altitude as a risk factor for congenital anomalies." *American journal of medical genetics* 86.1 (1999): 9-14.
31. García-Reyes, Juan Camilo, et al. "Epidemiología y factores de riesgo para microtia en Colombia." *Acta Otorrinolaringológica Española* 60.2 (2009): 115-119.
32. Nazer, Julio, Guillermo Lay-Son, and Lucia Cifuentes. "Prevalence of microtia and anotia at the maternity of the University of Chile Clinical Hospital]." *Revista médica de Chile* 134.10 (2006): 1295-1301.
33. Forrester, Mathias B., and Ruth D. Merz. "Descriptive epidemiology of anotia and microtia, Hawaii, 1986–2002." *Congenital anomalies* 45.4 (2005): 119-124.
34. Suutarla, Samuli, et al. "Microtia in Finland: comparison of characteristics in different populations." *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 71.8 (2007): 1211-1217.
35. Shaw, Gary M., et al. "Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989–1997." *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 70.7 (2004): 472-475.
36. Castilla, Eduardo E., and Ieda M. Orioli. "Prevalence rates of microtia in South America." *International journal of epidemiology* 15.3 (1986): 364-368.
37. Harris, John, B. Källén, and Elisabeth Robert. "The epidemiology of anotia and microtia." *Journal of medical genetics* 33.10 (1996): 809-813.
38. Ma, Chen, et al. "Association of microtia with maternal obesity and periconceptional folic acid use." *American Journal of Medical Genetics Part A* 152.11 (2010): 2756-2761.
39. Paput, László, Andrew E. Czeizel, and Ferenc Bánhidly. "Maternal diseases and risk of isolated ear abnormalities in their children." *Cent Eur J Public Health* 19.3 (2011): 170-176.

40. Arteaga, Jazmín, Leonora Luna, and Osvaldo M. Mutchinick. "Diabetes, embarazo y defectos al nacimiento." *Revista de investigación clínica* 60.2 (2008): 107-114.
41. Wang, Raymond, Maria Luísa Martínez-Frías, and John M. Graham Jr. "Infants of diabetic mothers are at increased risk for the oculo-auriculo-vertebral sequence: A case-based and case-control approach." *The Journal of pediatrics* 141.5 (2002): 611-617.
42. Ma, Chen, et al. "Association of microtia with maternal nutrition." *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 94.12 (2012): 1026-1032.
43. Yamauchi, Makoto, et al. "Clinical and genetic analysis of microtia in Japan." *Journal of plastic surgery and hand surgery* 46.5 (2012): 330-334.
44. Hill, M.A. (2014) Embryology External ear stages-14-23-adult.jpg. Retrieved from //embryology.med.unsw.edu.au
45. Kalter, Harold, and Josef Warkany. "Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention (First of two parts)." *New England journal of medicine* 308.8 (1983): 424-31.
46. Rumeau-Rouquette, Claude, M. Kaminski, and J. Goujard. "Prediction of perinatal mortality in early pregnancy." *Journal of Perinatal Medicine-Official Journal of the WAPM* 2.3 (1974): 196-207.
47. Rumeau-Rouquette, C., J. Goujard, and C. Etienne. "The relationship between metrorrhagia at the beginning of pregnancy and congenital malformations. Results of a prospective survey of 9525 pregnancies." *Gynécologie et obstétrique* 70.5 (1971): 557.
48. Artunduaga, M. A., Quintanilla-Dieck, M. D., Greenway, S., Betensky, R., Nicolau, Y., Hamdan, U., & Seidman, J. G. (2009). A classic twin study of external ear malformations, including microtia. *New England Journal of Medicine*, 361(12), 1216-1218.
49. Aase, J. M., and R. E. Tegtmeier. "Microtia in New Mexico: evidence for multifactorial causation." *Birth defects original article series* 13.3A (1976): 113-116.
50. Unger, Kurt, and Luz Consuelo Saldaña. "Industrialización y progreso tecnológico: una comparación entre las regiones de México." *Estudios Sociológicos* (1999): 633-682.
51. Consejo Nacional de Evaluación de la Política de Desarrollo Social. Informe de pobreza en México, 2012. México, DF: CONEVAL, 2013.

52. Vandenberg, Laura N., and Michael Levin. "A unified model for left–right asymmetry? Comparison and synthesis of molecular models of embryonic laterality." *Developmental biology* 379.1 (2013): 1-15.

53. Luquetti, Daniela V., et al. "Risk factors and demographics for microtia in South America: A case–control analysis." *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 97.11 (2013): 736-743.