



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**EPIDEMIOLOGÍA DE MICROFTALMIA Y ANOFTALMIA  
EN UNA MUESTRA DE RECIÉN NACIDOS EN LA  
POBLACIÓN MEXICANA (1978-2007)**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:**

**GENÉTICA MÉDICA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. LENNY NADIA GALLARDO ALVARADO**



**INCMNSZ**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. OSVALDO M. MUTCHINICK BARINGOLTZ**

**CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. AGOSTO DE 2016**



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.

## INDICE GENERAL

	<b>PÁGINA</b>
<b>I. ANTECEDENTES</b>	<b>7</b>
I.1 Anatomía del ojo	7
I.2 Embriología del ojo	9
I.3 Anomalías congénitas del ojo	15
I.4 Definiciones de anoftalmia y microftalmia	18
I.5 Antecedentes históricos	20
I.6 Prevalencia de Anoftalmia/Microftalmia	21
I.7 Tipos de Anoftalmia/Microftalmia	23
I.8 Diagnósticos Diferenciales	26
I.9 Etiología	26
I.10 Causas hereditarias	27
I.11 Causas no hereditarias	37
<b>II. JUSTIFICACIÓN e HIPOTESIS</b>	<b>42</b>
<b>III. OBJETIVOS</b>	<b>43</b>
<b>IV. MATERIAL Y METODOS</b>	<b>44</b>
IV.1 Diseño del estudio	44
IV.2 Población de estudio	45
IV.3 Criterios de selección de la muestra	46
IV.4 Recolección de la información	46
IV.5 Definiciones Operacionales	47
IV.6 Análisis estadístico	48
<b>V. RESULTADOS</b>	<b>49</b>
V.1 Análisis De Malformados Múltiples Con A/M	60
<b>VI. DISCUSIÓN</b>	<b>64</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b>	<b>74</b>
<b>VIII. REFERENCIAS</b>	<b>76</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

	PÁGINA
<b>Tabla 1.</b> Prevalencia por 10,000 recién nacidos vivos en diferentes países	21
<b>Tabla 2.</b> Revisión de la literatura de A/M en sus diferentes presentaciones	25
<b>Tabla 3.</b> Síndromes asociados con anoftalmia	31
<b>Tabla 4.</b> Síndromes asociados con microftalmia	32
<b>Tabla 5.</b> Frecuencia de anoftalmia/microftalmia en RNV malformados	50
<b>Tabla 6.</b> Frecuencia de síndromes o secuencias asociados a A/M	50
<b>Tabla 7.</b> Frecuencia de lateralidad en RNV con A/M	50
<b>Tabla 8.</b> Distribución por sexo entre casos y controles	51
<b>Tabla 9.</b> Frecuencia de Presentación de RN con Anoftalmia/microftalmia	52
<b>Tabla 10.</b> Frecuencia de tipo parto en RNV con A/M y en RNV controles sanos	52
<b>Tabla 11.</b> Edad materna por quinquenios en casos y controles	53
<b>Tabla 12.</b> Edad paterna por quinquenios en casos y controles	53
<b>Tabla 13.</b> Orden de gestación en los diferentes grupos de estudio y sus controles	56
<b>Tabla 14.</b> Frecuencia de metrorragia en los diferentes grupos de estudio y sus controles	56
<b>Tabla 15.</b> Frecuencia de enfermedades agudas	58
<b>Tabla 16.</b> Frecuencia de enfermedades crónicas	58
<b>Tabla 17.</b> Frecuencia de agentes químicos	59
<b>Tabla 18.</b> Frecuencia de anomalías congénitas asociadas a A/M	60
<b>Tabla 19.</b> Frecuencia de asociación entre el sexo del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M	61
<b>Tabla 20.</b> Frecuencia de asociación entre el peso al nacimiento del malformado múltiple y la presencia de anomalías diferentes a A/M	61
<b>Tabla 21.</b> Frecuencia de asociación entre las semanas de gestación del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M	62
<b>Tabla 22.</b> Frecuencia de asociación entre el edad materna y paterna del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M	62
<b>Tabla 23.</b> Frecuencia de asociación entre las enfermedades agudas que presentó la madre durante el embarazo de malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M	63
<b>Tabla 24.</b> Frecuencia de asociación entre la presencia de enfermedades crónicas en la madre del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M	63
<b>Tabla 25.</b> Frecuencia de asociación entre la exposición de la madre del malformado múltiple a agentes físicos y la presencia de anomalías deferentes a A/M	63

## ÍNDICE DE FIGURAS

	<b>PÁGINA</b>
<b>Figura 1.</b> Anatomía del Ojo	8
<b>Figura 2.</b> Embriología del Ojo	10

## ABREVIATURAS:

**A/M:** Anoftalmia/Microftalmia.

**EUROCAT:** European Surveillance of Congenital Anomalies

**OMIM:** Online Mendelian Inheritance in Man

**RYVEMCE:** Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas

“La privación de la visión en etapas tempranas de la vida pueden causar un gran impacto psicosocial, educacional y efectos económicos no solo en los niños afectados sino también en sus familias y la comunidad”

WHO 1992

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi tutor y maestro con muchísimo cariño, gracias doctor Mutchinick por todo lo que aprendí.

A Yev, Leo y especialmente a Bety, siempre conté con ustedes.

Al Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, fue mi segundo hogar.

A mi familia que tanto quiero.

y a los miembros del RYBEMCE que trabajan día a día con el único interés de apoyar a la investigación en México.

Gracias por todo

## **I. ANTECEDENTES**

Las malformaciones congénitas llamadas también anomalías congénitas o trastornos congénitos, forman parte del grupo de defectos estructurales o funcionales que ocurren durante la vida intrauterina y se detectan durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida.

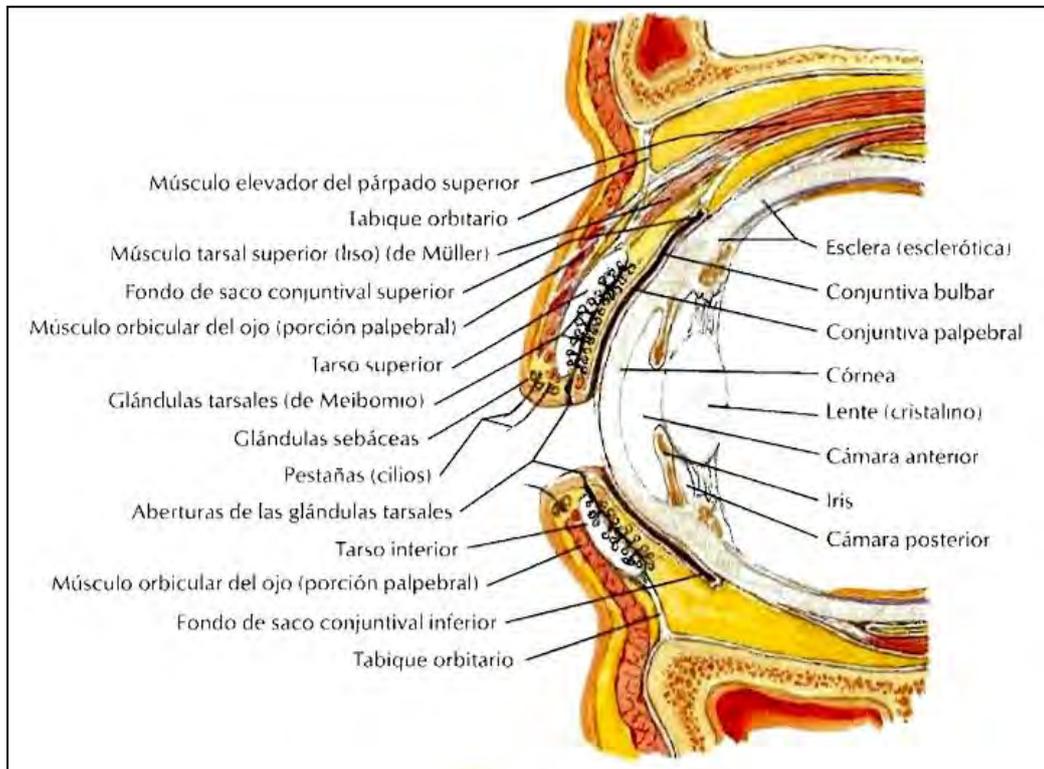
Son una importante causa de morbi-mortalidad y discapacidad infantil, impactando no solo en los afectados, si no también en sus familias, los sistemas de salud y la sociedad. Pueden tener un origen genético, infeccioso o ambiental, aunque en la mayoría de los casos resulta difícil identificar su causa.

Las anomalías congénitas del ojo son entidades raras, asociadas a causas multifactoriales.

La Anoftalmia/Microftalmia (A/M) es una malformación congénita del ojo, causada por diferentes etiologías que puede presentarse como un defecto aislado, asociada a otras malformaciones o formando parte de un síndrome o secuencia malformativa. Puede ser unilateral o bilateral.

### **I.1 Anatomía del ojo**

El globo ocular tiene forma esférica y está constituido por tres capas: externa, media e interna. La capa externa, formada por tejido conjuntivo, en la parte anterior se encuentra la córnea (porción transparente), en la posterior se ubica la esclerótica de color blanquecino y opaca. La curvatura de la córnea tiene un radio un poco menor que el resto de la capa externa (8 mm = 43 dioptrías). En la periferia de la córnea, la capa externa, se continúa con la esclerótica (limbo esclerocorneal). Por detrás de la córnea se encuentra la cámara anterior del ojo, ocupada por el humor acuoso, la cual limita hacia atrás con el iris y el cristalino (Moore, Persaud, and Torchia 2008; Friedman and Kaiser 2007).



**Fig. 1. Anatomía del Ojo (Netter 2006).**

La capa media está formada por la coroides, una membrana esponjosa de color café oscuro, que contiene principalmente vasos sanguíneos.

En la parte anterior del ojo, la coroides se une al cuerpo ciliar, que se continúa con el iris, que le da a los ojos su color y que en su parte anterior presenta la pupila. El canal de Schlemm se encuentra en el ángulo formado por la superficie posterior de la córnea y la superficie anterior del iris, es ahí donde filtra y drena el humor acuoso (Mitchell and Sharma 2009).

La cámara posterior está limitada hacia adelante por el iris, en la periferia por los procesos ciliares (donde se forma el humor acuoso) y por detrás el cristalino. El

cristalino se encuentra entre la cámara posterior y el vítreo, está suspendido del cuerpo ciliar por unas finas fibras (la zónula). El espacio posterior del cristalino se encuentra ocupado por el vítreo (Friedman and Kaiser 2007).

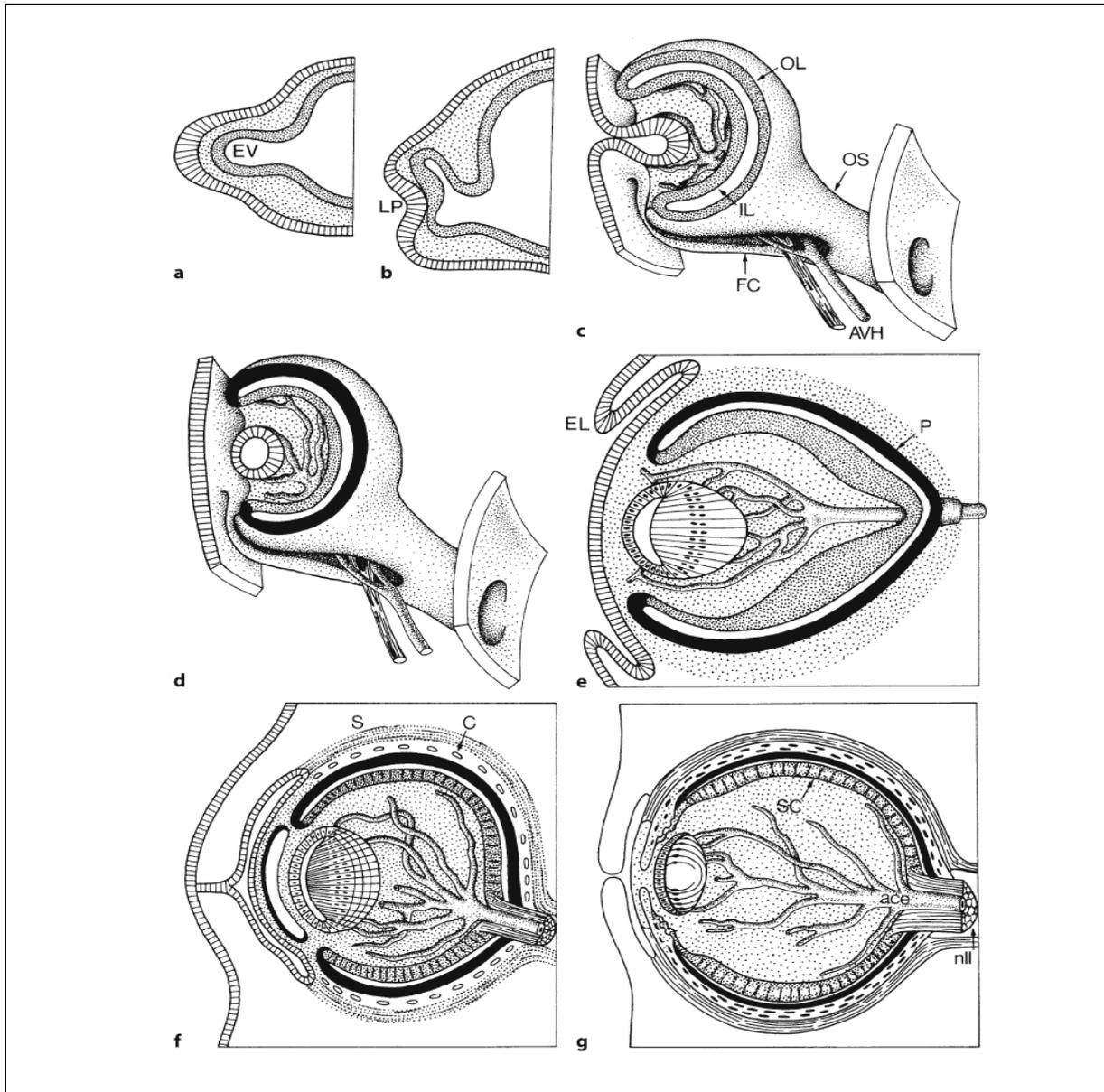
La capa interna está formada por la retina la cual está constituida por varias capas de células, una de ellas nerviosas, que contiene los foto-receptores (conos y bastones), cuyos axones forman las fibras nerviosas de la retina que se unen en la papila para formar el nervio óptico, el cual conecta a la retina con la corteza cerebral occipital (Friedman and Kaiser 2007; Forrester 2007).

La longitud máxima axial del ojo es de 17.0 mm en promedio en neonatos y 23.8 mm en adultos. El 90% del crecimiento postnatal del ojo se produce dentro de los primeros 3 años de vida. El 60% de crecimiento del segmento posterior se desarrolla en la etapa prenatal (Moore, Persaud, and Torchia 2008).

## **I.2 Embriología del Ojo**

El desarrollo del ojo inicia en el día 22 después de la fecundación, a partir del neuroectodermo (cerebro anterior) se desarrolla la retina, iris, cuerpo ciliar, nervio óptico y los músculos extraoculares. Del ectodermo (superficial de la cabeza) derivan el cristalino, párpados, conjuntiva, la córnea y epitelio de las glándulas lagrimales. Del mesodermo se forman la capa vascular, la capa fibrosa, los músculos oculares del iris y tejido conjuntivo y vascular del mismo, el cuerpo ciliar, la coroides y la esclerótica. El esfínter y músculos dilatadores del iris se desarrollan a partir del ectodermo. (Moore, Persaud, and Torchia 2008; Friedman and Kaiser 2007)

El ojo inicia su desarrollo con la formación de los surcos ópticos en ambos lados del extremo craneal de los pliegues neurales que forman la vesícula del cerebro anterior (Fig2).



**Fig. 2. Embriología del ojo.** Desarrollo del ojo humano en la cuarta (a), quinta (b), sexta (c), séptima (d), octava (e) y novena (f) semana y en el séptimo mes (g) del desarrollo. *ace* a. retina central, *AVH* Vena y arteria hialoidea, *C* coroides, *EL* párpado, *EV* vesicular ocular, *FC* fisura coroidea, *IL* capa interna, *LP* plácoda del cristalino, *nll* nervio óptico, *OL* capa externa, *OS* tallo óptico, *P* capa de pigmento de la retina, *S* esclera, *SC* estrato cerebral de la retina (Donkelaar et al. 2006)

El mesénquima vecino entra en contacto con el ectodermo lo que induce a la formación de las vesículas ópticas y los tallos ópticos. Por señales que actúan en

las vesículas ópticas se forman las plácodas del cristalino, las cuales se invaginan dando lugar a la fovea del cristalino, esta se fusiona posteriormente para originar la vesícula del cristalino. Las copas ópticas son estructuras de doble pared que convergen alrededor del cristalino. Las cisuras ópticas (coroides) se desarrollan en la superficie ventral de las copas y a lo largo del tallo óptico (Schoenwolf and Larsen 2009).

Los vasos hialoideos provienen del mesénquima, luego degeneran sus porciones distales y forman la arteria y la vena central de la retina (Mitchell and Sharma 2009; Moore, Persaud, and Torchia 2008; Donkelaar et al. 2006).

Durante la embriogénesis se formarán las siguientes estructuras (Fig. 2):

**a) La retina:** se desarrolla a partir de las paredes de la copa óptica, el epitelio pigmentario de la retina constituye la capa externa de la copa óptica y la retina neural la capa interna de la copa óptica, formada por el neuroepitelio (conos y bastones fotorreceptores) y los cuerpos celulares de neuronas (células bipolares y ganglionares) (Carlson 2009). El espacio intraretiniano separa la retina durante el periodo embrionario y fetal temprano (cavidad original de la copa óptica), el epitelio pigmentario fija la coroides. La retina neural se invierte por invaginación de la vesícula óptica, las partes sensibles a la luz se encuentran adyacentes al epitelio pigmentario. Los axones de las células ganglionares crecen en dirección proximal en la pared del tallo óptico, hacia el cerebro formando el nervio óptico. La irrigación está dada por la arteria embrionaria (Rogers 2010). Al nacer la agudeza óptica es de 20/600 debido a que la mielinización del nervio óptico no es completa, esta termina en la décima semana de vida (Carlson 2009).

**b) El cuerpo ciliar:** la porción pigmentada deriva de la capa externa de la copa óptica y se continúa con el epitelio pigmentado de la retina. La porción no pigmentada representa la prolongación anterior de la retina neural, el músculo ciliar tiene como función el enfoque del cristalino; y el tejido conjuntivo deriva del mesénquima (Martini, Timmons, and Tallitsch 2008).

**c) El iris:** se desarrolla en la parte anterior del borde de la copa óptica, cubre al cristalino parcialmente, se continúa con el epitelio en doble capa del cuerpo ciliar, con el epitelio pigmentario de la retina y la retina neural. La pigmentación ocurre en los primeros meses de vida, la concentración y distribución de las células que contienen pigmento, se encuentran dentro del tejido conjuntivo laxo, esponjoso y vascular (cromatóforos), la superficie posterior del iris es azul. Los músculos dilatadores y esfínter de la pupila se desarrollan a partir del ectodermo de la copa óptica y el tejido conjuntivo vascular a partir del mesénquima (Rogers 2010)

**d) El cristalino:** la vesícula del cristalino se forma a partir del ectodermo superficial, la pared anterior es epitelio cuboide que origina el epitelio anterior del cristalino, la pared posterior contienen los núcleos de las células cilíndricas que son células epiteliales transparentes que originan las fibras primarias del cristalino y duran toda la vida, crecen y obliteran la cavidad de la vesícula del cristalino. La zona ecuatorial (borde del cristalino), divide en polo anterior y posterior del cristalino, las células cuboides pierden su núcleo, se forman a partir de la pared posterior de la vesícula y forman las fibras secundarias. Se unen a las fibras primarias por sus lados externos. La irrigación está a cargo de las arterias hialoideas durante el periodo embrionario (Carlson 2009). En el periodo fetal es avascular y se nutre por el humor acuoso (cámara anterior) y vítreo. El cristalino

durante su desarrollo está recubierto por capa mesenquimatosa avascular llamada túnica avascular del cristalino que forma la membrana pupilar en la porción anterior, la cual desaparece en el periodo fetal. La cápsula de cristalino es una membrana basal engrosada (estructura laminar), que produce el epitelio anterior del cristalino y sus fibras (Martini, Timmons, and Tallitsch 2008).

**e) Conducto hialoideo:** indica el sitio inicial de la arteria hialoidea (Martini, Timmons, and Tallitsch 2008).

**f) Cuerpo vítreo:** se encuentra dentro de la capa óptica, se denomina humor vítreo y es una masa avascular de la copa óptica. (Martini, Timmons, and Tallitsch 2008)

**g) Cámara anterior del ojo:** es el espacio en hendidura en el mesénquima, entre el cristalino y la cornea. Se origina a partir del ectodermo superficial (parte anterior de la cornea, epitelio escamosos estratificado no queratinizante) y del mesodermo (mesénquima) (Schoenwolf and Larsen 2009). Induce al ectodermo superficial para que se desarrolle hacia el epitelio de la cornea y conjuntiva, el mesénquima forma la sustancia propia de la cornea (mesotelio de la cámara anterior). Delante de la cámara anterior se encuentra un tejido conjuntivo fibroso, denso y epitelio escamoso simple, forman el endotelio corneal (sustancia propia) (Rogers 2010).

**h) Cámara posterior:** es el espacio mesenquimatoso detrás del iris y delante del cristalino, comunica ambas cámaras al desaparecer la membrana pupilar y formarse la pupila (Martini, Timmons, and Tallitsch 2008).

**i) Coroides:** es la capa vascular interna del mesénquima que rodea la copa óptica. Se continúa con la piaracnoides, vaina interna del nervio óptico. Hacia la

semana 15 de gestación aparecen los vasos coroideos que luego se diferencian en arterias y venas en la semana 16 (Carlson 2009).

**j) Esclerótica:** Es la capa fibrosa externa que se forma por condensación del mesénquima externo de la coroides, se continúa con la dura madre, vaina externa del nervio óptico. Cuando aumenta la presión del LCR se produce edema de papila óptica y retardo en el retorno venoso de la retina, debido a la relación de la vainas del nervio óptico con las meninges y el espacio subaracnoideo (Martini, Timmons, and Tallitsch 2008).

**k) Párpados:** constituidos por dos pliegues ectodérmicos superficiales, tienen núcleos de mesénquima, se fusionan en la semana 10 y forman un saco conjuntival anterior a la cornea para volver a separarse en la semana 26 de gestación. El saco conjuntival recubre los párpados y la esclerótica (Schoenwolf and Larsen 2009).

**l) Pestañas y glándulas:** Se forman a partir del ectodermo superficial (Schoenwolf and Larsen 2009)

**m) Tejido conjuntivo y placas tarsales:** El tejido conjuntivo es el mesénquima de los párpados en desarrollo (Carlson 2009).

**n) Músculo orbicular de los párpados:** deriva del mesénquima del segundo arco branquial, está innervado por el VII par craneal (Martini, Timmons, and Tallitsch 2008).

**o) Glándulas lagrimales:** Ubicadas en el ángulo supero-externo de las órbitas, se desarrollan a partir de yemas sólidas del ectodermo superficial, se ramifican y canalizan para formar los conductos y alvéolos, terminan su desarrollo en la 6ta semana después del nacimiento (Schoenwolf and Larsen 2009) .

### I.3 Anomalías congénitas del ojo

Las anomalías congénitas del ojo son entidades raras, asociadas a causas multifactoriales (Bardakjian and Schneider 2011).

La mayoría se producen por defectos en el cierre de la fisura óptica que ocurren en la sexta semana del desarrollo describiéndose como los más importantes:

**a) Afaquia congénita:** es un trastorno ocular caracterizado por la ausencia parcial o total del cristalino, por falta de formación de la plácoda del cristalino en la 4<sup>ta</sup> semana o por falta de inducción del cristalino por la vesícula óptica.

**b) Aniridia congénita:** se define como la ausencia de casi todo el iris, causada por la detención del desarrollo del borde de la copa óptica hacia la 8<sup>va</sup> semana del desarrollo embrionario, puede acompañarse de glaucoma. La mayoría de los casos son esporádicos, pero existen algunos reportes de casos que sugieren un modo de herencia autosómico dominante.

**c) Anofalmia:** en esta patología no se desarrolla el globo ocular, puede estar acompañada de otras anomalías craneo cerebrales graves. El desarrollo se detiene en la 4<sup>ta</sup> semana del desarrollo y no se forma vesícula óptica. Puede ser secundaria a alteraciones en el desarrollo del cerebro anterior.

**d) Catarata congénita:** es un trastorno progresivo del cristalino caracterizado por la pérdida de transparencia, se produce por un defecto entre la cuarta a la séptima semana del desarrollo embrionario, durante la formación de las fibras primarias. Se describen modos de herencia autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, entre otras causas se encuentran teratógenos como la rubéola, la galactosemia

congénita (segunda semana de nacimiento) por acumulación de la galactosa y lesión del cristalino.

**e) Ciclopia:** es una anomalía del desarrollo que se caracteriza por la fusión de las órbitas en una cavidad única que contiene un ojo, debido a supresión de estructuras cerebrales. Se describe como el grado más severo de holoprosencefalia y además está asociado a un modo de herencia autosómico recesivo.

**f) Coloboma de iris:** es un defecto congénito (fisura inferior) que se produce por falta de cierre de la cisura óptica y compromete la parte inferior del iris, puede incluir el cuerpo ciliar y la retina. Se sugiere que el coloboma es parte del fenotipo de A/M<sup>11</sup>

**g) Criptoalnos:** es una anomalía del desarrollo caracterizada por una fusión completa de los párpados, generalmente asociada a una formación defectuosa o ausencia del globo ocular, el ojo está cubierto de piel, el globo ocular es pequeño, defectuoso y no se desarrolla cornea ni conjuntiva. Ausencia de cisura palpebral, además tienen carencia de pestañas, cejas y defectos oculares múltiples. Se describen formas autosómicas recesivas (ej. síndrome de criptoftalmus; OMIN 123570)

**h) Desprendimiento congénito de retina:** Separación entre la retina y la coroides en la parte posterior del ojo, el desprendimiento congénito se debe a la separación de las capas pigmentada y neural de la retina o por falta de fusión de las capas de la copa óptica, debido a un ritmo desigual de crecimiento del las 2 capas de la copa óptica. Puede ser parcial o total

**i) Glaucoma congénito:** es una forma poco frecuente de glaucoma que afecta a lactantes y a niños pequeños debido a un cierre congénito del ángulo iridocorneal por una membrana que obstruye el flujo del humor acuoso y eleva la presión intraocular. El proceso es progresivo, generalmente bilateral, y puede lesionar el nervio óptico.

**j) Persistencia de la membrana pupilar:** es una alteración en el periodo fetal temprano debido a la persistencia de bandas de tejido conjuntivo sobre la pupila. Se domina completa cuando además existe atresia congénita de pupila.

**k) Persistencia de la arteria hialoidea:** La porción distal de la arteria hialoidea degenera normalmente, si esto no pasa da lugar a un vaso no funcional y se puede formar un quiste, generalmente se asocia con microftalmia.

**l) Ptosis congénita del párpado:** Caída del párpado uno o bilateral, por debilidad congénita o adquirida del músculo elevador o por parálisis del tercer par craneal. Se produce por falta de desarrollo o un desarrollo anormal del músculo elevador del párpado, también puede presentarse por una lesión prenatal o desarrollo anormal de la rama superior del nervio motor ocular común (III.) Si el músculo recto está comprometido el recién nacido no puede mover las órbitas, se describe un patrón de herencia autosómico dominante.

**m) Microftalmia:** Se define como ojo pequeño, a veces se presenta acompañado de hendiduras faciales, puede ser parte de un síndrome. Es una malformación mayor por detención del crecimiento del ojo después o antes de la formación de la vesícula óptica (cuarta semana). Si el defecto ocurre antes del cierre de la cisura óptica (quinta semana) es más severo. Si el defecto ocurre en la 8va semana de

desarrollo embrionario o durante el periodo fetal temprano se produce microftalmia simple.

**n) Disgenesia del segmento anterior** Incluyen un espectro de anomalías del desarrollo corneal, del iris, del ángulo iridocorneal y del cuerpo ciliar.

**o) Anomalía de Axenfeld-Rieger:** embriotoxon posterior con bandas de tejido del iris que forman un puente entre ángulo iridocorneal, combinado con un espectro de defectos centrales de iris.

**p) Anomalía de Peters:** opacificación circunscrita a la parte central de la cornea.

**q) Esclerocornea:** opacidad y vascularización de porciones normalmente transparentes de la cornea.

**r) Disgenesia del segmento posterior:** incluyen anomalías como malformación congénita del humor vítreo, malformación congénita de la retina, malformación congénita del disco óptico, malformación congénita de la coroides y otras malformaciones menores del segmento posterior.

## **ANOFTALMIA/MICROFTALMIA**

### **I.4 Definiciones**

**Anoftalmia:** Ausencia completa del globo ocular. Ausencia de tejido orbital dentro de la órbita, histológicamente se puede observar neuroectodermo residual (Verma and Fitzpatrick 2007).

Se clasifica en tres grupos:

a) Anoftalmia primaria: Causada por una falla en el desarrollo del globo ocular.

b) Anoftalmia secundaria: debida a falla en el desarrollo del tubo neural que influye de manera indirecta en el desarrollo del globo ocular.

c) Anoftalmia degenerativa: Por causas externas que provocan la degeneración el tejido una vez ya formado (Friedman and Kaiser 2007)

**Microftalmia:** Se define como ojo pequeño, longitud axial del ojo menor a dos desviaciones estándar de la media poblacional y de la edad. Diámetro corneal <10mm, diámetro anteroposterior del ojo <20mm (Bardakjian, Weiss, and Schneider 1993). Usualmente se observan anexos normales (parpados, conjuntiva y aparato lagrimal).

Se considera que ambos defectos son parte de un mismo proceso que va desde el rango de anoftalmia verdadera, anoftalmia clínica y microftalmia severa (Evans and Bird 1996).

Weiss y colaboradores (Weiss et al. 1989) describen una cohorte de niños con microftalmia en la que la longitud del segmento anterior era relativamente normal, mientras que la longitud del segmento posterior mostraba al menos una disminución de la longitud siempre menor de dos desviaciones estándar para la media de la edad.

De acuerdo a la apariencia anatómica del ojo y la severidad de la reducción de la longitud axial total se clasifica en:

**a) Microftalmia simple:** Ojo anatómicamente intacto excepto por una longitud axial reducida. Nanofthalmia es un tipo de microftalmia simple en que además se describe microcórnea (diámetro axial <8mm) y 8 dioptrías de hipermetropía. Se encuentra en el 15% de los individuos afectados (Weiss et al. 1989). El glaucoma de ángulo cerrado es común en pacientes con nanofthalmia.

**b) Microftalmia grave:** Se define como un globo ocular con un diámetro corneal menor a 4mm y una longitud axial total menor a 10mm al nacimiento o menor 12mm después del año de edad (Weiss et al. 1989). Mediante tomografía computarizada o resonancia magnética se puede observar remanentes de tejido ocular, nervio óptico y músculos extraoculares. Puede confundirse con anoftalmia “anoftalmia clínica” (Weiss et al. 1989).

**c) Microftalmia compleja:** Microftalmia (leve, moderada, severa) asociada a otras alteraciones en el ojo que pueden incluir disgenesia del segmento anterior y/o posterior. Algunos centros de vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas toman a los defectos del cierre de la fisura óptica (i.e coloboma) como parte del espectro anoftalmia/microftalmia (Weiss et al. 1989).

## **1.5 Antecedentes históricos**

El primer caso publicado de anoftalmia unilateral fue en febrero de 1910, en 1914 se publicó una revisión donde se describía anoftalmia bilateral y desde entonces se proponían causas ambientales, hereditarias o degenerativas.

En 1926 se divulgó un amplio artículo de revisión acerca de microftalmia aislada, en 4 casos reportados, donde se describía un globo ocular rudimentario asociado con quistes retineales.

Deutschmann atribuida todas las malformaciones congénitas a procesos inflamatorios, pero nada sugería que los casos reportados se debieran a este aspecto, se propuso una nueva teoría que sugería arresto del desarrollo normal por agentes externos, además que se observó también que la consanguinidad podía influir en el desarrollo de este defecto (H.Triepel y Cecchelto, Van Duyse).

## I.6 Prevalencia

Se estima una prevalencia general al nacimiento de 1 a 14 por 100,000. No existe variación significativa entre poblaciones (Kallen, Robert, and Harris 1996).

Entre el 3.2 al 11.2 el de los niños con ceguera tienen microftalmia.

Con datos combinados de diferentes registros (Francia, Suiza y California) se estima una prevalencia de 1.5 por 10,000 (Kallen and Tornqvist 2005; Shaw et al. 2005; EUROCAT 2002). En un periodo de 16 años en Escocia establecieron una prevalencia para su población de 19 por 100,000 (Morrison 2002). En Inglaterra la prevalencia reportada es de 1.0 por 10,000 (Dolk et al. 1998).

El programa ampliado de monitorización de defectos al nacimiento de California informa una prevalencia de 0.4 por 10,000 entre 1989 a 1997 (Shaw et al. 2005).

**Tabla 1. Prevalencia por 10,000 recién nacidos vivos en diferentes países**

<b>País/Ciudad</b>	<b>Periodo De Estudio</b>	<b>Total De A/M</b>	<b>Prevalencia X 10,000rn</b>	<b>Referencia</b>
<b>Inglaterra</b>	1988-1994	449	1.0	Busby, et al 1998
<b>Escocia*</b>	1981-1997	198	1.9	Morrison, et al 2002
<b>Canadá</b>	1991-1999	409	1.2	Lowry, et al 2004
<b>Alberta</b>	1991-2001	60	1.4	Lowry, et al 2004
<b>USA</b>		224	1.09	Källén, et al 1996
<b>California</b>	1989-1997		0.4	Källén, et al 1996
<b>Suiza</b>	1973-2001	201	0.92	Källén, et al 1996
<b>Italia</b>		111	1.18	Spagnolo, et al 1994
<b>Francia</b>		177	1.25	Källén, et al 1996
<b>España</b>		240	0.21	Bermejo y Martínez Frías, 1998
<b>Hawái</b>	1986-2001	96	3.21	Forrester, et al 2006

\*incluyeron coloboma

El registro de anomalías congénitas del estado de Alberta, Canadá (Lowry et al. 2005), registra una prevalencia de 1.4 por 10.00 (1991-2001). Durante ese periodo

de tiempo se presentaron 60 casos de anoftalmia/microftalmia de los cuales el 33.3% tenían etiología cromosómica, 21.6% formaban parte de un síndrome o asociación reconocida, 26.6% asociados a otras malformaciones congénitas extraoculares, 8.3% asociadas a otras malformaciones oculares y 10% se presentó de manera aislada. En 1999 la prevalencia en Alberta y en Canadá aumento de manera significativa (2.4 y 1.87 por 10,000 respectivamente), sin embargo después en un análisis epidemiológico minucioso no se encontró relación con causas ambientales. La prevalencia de A/M aislada o asociada a otras malformaciones oculares se estimó en 0.2 por 10,000 nacidos vivos (Lowry et al. 2005).

Hawái reporta una prevalencia de 3.21 por 10.000, 96 casos entre 1986 y 2001, la frecuencia de casos aislados fue de 5.2%, 24% presentaban alguna anomalía cromosómica (Forrester and Merz 2006).

El EUROCAT working group reporta en el 2002 una prevalencia general en Europa de 1 a 3 en 10.000, de los cuales 9.4% es anoftalmia, y 88.5 % microftalmia (EUROCAT 2002). En Hungría la prevalencia es de 0.48 por 10,000(1980-2002). China (1988-1992) reporta A/M en 382 recién nacidos vivos de un total de 3.246.408 malformados. Con una prevalencia de 1.18 por 10.000.

Se cree que la prevalencia real del A/M es mayor que la registrada, además de la discrepancia que existen entre diferentes centros de referencia como criterios diagnósticos diferentes, o definiciones diferentes. Morrison y cols., utilizando un modelo de recaptura propone que la verdadera prevalencia de A/M puede ser tan alta como 3.0 por 10,000(Morrison et al. 2002).

La inclusión o exclusión de síndromes cromosómicos hacen una enorme diferencia en las cifras de prevalencia. A/M es un componente de al menos 40% de los casos de trisomía 13.

Hungría reporta una frecuencia de 56 casos de A/M aislada en el periodo de 1980-2002. Respecto a la asociación A/M y catarata congénita, una asociación frecuente, se estima que 1.5 millones de niños están ciegos por esta causa, de los cuales 1.3 millones (87%) viven en países en desarrollo.

### **I.7 Tipos de Anoftalmia/Microftalmia de acuerdo a su presentación (cuadro clínico)**

a) **Simple:** Defecto único. Los pacientes afectados con este tipo de anomalía pueden perder la visión debido a anomalías en el segmento posterior que incluyen pliegues papilomas maculares, hipoplasia macular, edema quístico macular y efusión de la úvea.

b) **Acompañada de múltiples malformaciones:** Incluyen casos de anoftalmia/microftalmia asociadas a otras malformaciones que no encajan en ningún síndrome conocido y que además no se conoce la causa, se calcula que del 73 al 80% de los pacientes con anoftalmia/microftalmia presentan otras malformaciones mayores asociadas (Evans and Bird 1996). De las cuales 47% son auditivas, 42.5% del SNC, 42.2% del sistema osteomuscular y 30.6% anomalías genitourinarias. La anoftalmia unilateral o bilateral se reporta en asociación con encefalocele basal y otras anomalías del SNC (heterotopia primaria de la sustancia gris, agenesia del cuerpo calloso), hendiduras oronasales con ausencia del septum nasal y columnela, hipertelorismo ocular y retraso mental y del desarrollo.

La A/M de tipo unilateral o bilateral se reporta en combinación con varios defectos al nacimiento incluyendo anomalías renales y del aparato genitourinario, corazón, oídos (incluye pérdida de la audición), vertebrales, del cerebro, retraso en el desarrollo y autismo (Verma and Fitzpatrick 2007; Kallen, Robert, and Harris 1996).

c) **Síndromes:** Aproximadamente 1/3 de los individuos con anoftalmia/microftalmia presentan esta característica como parte de un síndrome o secuencia malformativa.

El peso, la talla, el perímetro cefálico y las semanas de gestación están disminuidas en la mayoría de los casos con o sin anomalías cromosómicas.

**Tabla 2. Revisión de la literatura de A/M en sus diferentes presentaciones**

Investigador y área	Rango por 10,000 Recién Nacidos (y % de casos)					
	Periodo de estudio	Población	A/M	A/M aislada	A/M múltiple	A/M síndrome o secuencia
Clementi y col (noreste de Italia)	1981-89	368,256	0.6 (A)	0.11(9.1)	0.54 (90.9)	0.22 (36.3)
Morrison y col (Escocia)	1981-96	NE	1.9 (A/M/ C)	NE	32.8 (NE)	NE
Bermejo y col (España)	1980-95	1,124,654	2.14	0.2 (9.6)	1.93 (90.4)	0.48 (22.5)
Dolk y col (Inglaterra)	1988-94	4,538,790	1.0	NE	NE	NE
Robert, in Källén y col (este central de Francia)	1978-93	1,422,575	11.24	2.18 (17.5)	7.24 (58.2)	3.02 (24.3)
Källén, in Källén y col (Suiza)	1973-93	2,191,790	0.92	3.33 (36.3)	5.16 (56.2)	0.68 (7.5)
Harris, in Källén y col (California)	1985-92	2,054,842	2.3	3.70 (16.1)	12.6 (54.9)	6.62 (28.9)
Stoll y col (Strasbourg, Francia)	1979-88	131,760	2.1	NE	NE	NE
Spagnolo y col (Italia)	1986-90	940,615	1.18	0.40 (34.2)	0.45(38.7)	0.32 (27.0)
Lowry y col (Alberta, Canadá)	1991-2001	427,960	1.4	0.14 (10.0)	1.14(81.7)	0.47 (33.3)
Estudio actual (México)	1978-2007	1,082,555	1.55	0.40(26.2)	0.64(41.1)	0.50(32.7)

## I.8 Diagnósticos diferenciales

La microftalmia debe diferenciarse de la microcórnea con globo ocular de tamaño normal y la anoftalmia de la microftalmia severa, criptoftalmos y de quistes oculares.

**a) Criptoftalmos:** Es una malformación congénita en la que los párpados están completamente fusionados, se asocia frecuentemente un mal desarrollo de la cornea y con A/M. Usualmente es bilateral y se asocia con otras malformaciones, se describe un patrón de herencia autosómico recesivo (Bardakjian, Weiss, and Schneider 1993).

**b) Ciclopi:** Ciclopi (total) y sinoftalmia (parcial), son los diferentes grados de fusión de la vesícula óptica.

**c) Quistes oculares:** Quistes de tejido neuroglial que provocan la pérdida de la estructura ocular normal porque ocupan el espacio donde se desarrolla el ojo.

## I.9 Etiología

La etiología es compleja y multifactorial, puede generarse por una falla en el desarrollo o regresión de la vesícula óptica en útero.

Se describen causas cromosómicas (translocaciones, duplicaciones, deleciones), monogénicas (*SOX2*, *PAX6*, *OTX2*, *CHX10*, *RAX*, *FOE3*), ambientales como infecciones adquiridas en el primer trimestre del embarazo, deficiencia de vitamina A, exposición a rayos X, solventes, talidomida, idantoina, LSD, consumo de alcohol por la madre durante el embarazo y causas no conocidas (Evans and Bird 1996; Verma and Fitzpatrick 2007).

Mann (Mann 1966) sugería como causa la falla en el desarrollo del tubo neural anterior (anoftalmia posterior) o la falta de desarrollo en el surco óptico y la vesícula

óptica (anofthalmia primaria), una tercera categoría, anofthalmia consecutiva o degenerativa, se desarrollaría por degeneración de la vesícula óptica después de su formación (ojo abortado).

Weiss y su grupo proponen como patogénesis de la microftalmia simple a la disminución en el tamaño de la fosa óptica, que altera los proteoglicanos en el vítreo lo cual conlleva una disminución de la presión del globo ocular y a una producción anormal de factores del crecimiento. Mientras que la producción secundaria inadecuada de vítreo resulta en el desarrollo de microftalmia compleja.

En los casos de microftalmia asociada a quistes se cree que resultan de falla en el cierre de la fisura óptica (Weiss et al. 1989)

### **I.10 Causas hereditarias**

Pueden ser anomalías cromosómicas o desórdenes monogénicos, los cuales a su vez se clasifican en sindrómicos y no sindrómicos.

Se describen patrones de herencia autosómico dominante y recesivo además de ligado al X.

La mayoría de los casos familiares son bilaterales, sin embargo existen reportes de casos familiares unilaterales.<sup>12</sup>

Existen más de 150 síndromes genéticos asociados a A/M (Morrison et al. 2002; Winter, Donnai, and Crawford 1981; Wiltshire et al. 2003; Bardakjian and Schneider 2011)

Algunos reportes sugieren que los casos en los A/M asociada a coloboma presentan un patrón de herencia autosómica recesiva (Vogt, Puhos, and Czeizel 2005).

#### **a) Genes asociados**

#### **SOX2**

Se define como el gen causal más importante de anoftalmia/microftalmia, se encuentra en 3q26.3 y se han reportado que mutaciones puntuales con pérdida de función se asocian entre el 10 al 20 % de los casos de anoftalmia/microftalmia severa bilateral (Fantès et al. 2003; Gonzalez-Rodriguez et al. 2010).

Mutaciones en estado heterocigoto que causan pérdida de función se traducen en síndrome de anoftalmia, esófago-genital (Ragge et al. 2005).

### ***PAX6***

Ubicado en 11q13, la mutación heterocigota con pérdida de función en este gen es causa de aniridia (Villarroel et al. 2008)

*PAX6*, fue el primer gen implicado en anoftalmia (Glaser et al. 1994), aunque es una causa extremadamente rara, se describe un posible rol cooperativo con *SOX2*, (Mauri et al. 2015) refieren que ambos genes enlazan a un elemento regulador de la inducción del cristalino en pollos lo que sugiere que la falla en la inducción del cristalino está involucrada en la génesis de anoftalmia/microftalmia, ambos genes también están involucrados en malformaciones del SNC (Yang et al. 2014; Wen et al. 2008).

### ***FOXE3***

Ubicado en 1q32, asociado a afaquia primaria, la mutación en este gen se observó en 3 hermanos con anoftalmia, se cree que el fenotipo es secundario a agenesia del cristalino (Jimenez et al. 2011).

### ***OTX2***

Ubicado en 14q22, implicado en la diferenciación retineal (Bovolenta et al. 1997). Las mutaciones heterocigotas con pérdida de función explican un amplio rango de malformaciones oculares desde anoftalmia/microftalmia a anomalías de la retina,

es común además la asociación de este gen con malformaciones del SNC (Wyatt et al. 2008; Jimenez et al. 2011).

### **RAX**

Ubicado en 18q21, explica el 2% de los casos de anoftalmia hereditaria (Lequeux et al. 2008; Williamson and FitzPatrick 2014).

### **CHX10**

Ubicado en 14q24.3, representa el 2% de los casos de microftalmia aislada.

La mutación en estos últimos dos genes se describen con un modo de herencia autosómico recesivo (Williamson and FitzPatrick 2014).

### **PITX3**

Codifica para un factor de transcripción que contiene un homeodominio esencial para el desarrollo normal del ojo (Sakazume et al. 2007). Las mutaciones puntuales de este gen en estado heterocigoto producen cataratas, microftalmia (Bremond-Gignac et al. 2010; Aldahmesh et al. 2011). Produce además malformaciones cerebrales si ambos alelos están mutados. El mecanismo de producción de las malformaciones antes descritas debe a una aparente pérdida de función total o parcial del gen (Bidinost et al. 2006).

#### **b) Anomalías cromosómicas asociadas con A/M:**

Las deleciones y translocaciones aparentemente balanceadas sirven para identificar regiones cromosómicas donde se encuentran posibles genes candidato para anoftalmia/microftalmia (Williamson and FitzPatrick 2014).

#### **Deleciones:**

**Delección de 2q31:** en este sitio se encuentra un sitio frágil (FRAG2). Se postula que esta delección puede que juegue un importante papel en el desarrollo del ojo y sus anexos pues se han descrito alteraciones como microftalmia bilateral,

coloboma de iris, opacidad corneal, coloboma coroido retineal y blefarofimosis (Gambrelle et al. 2007; Dimitrov et al. 2011).

**Delección de 7p15.1-p2.1:** asociada a anoftalmia, criptoaltos, labio hendido bilateral, atresia de coanas y paladar hendido unilateral (Hoover-Fong et al. 2003).

**Delección de 15q12.15:** asociada a formas de microftalmia autosómica dominante (Michon et al. 2004)

**Delección de 14q32:** asociada a formas de microftalmia autosómicas recesivas (Bessant et al. 1999)

**Delección de Xq27-28:** asociada a anoftalmia ligada al X (Graham, Redmond, and Nevin 1991)

#### **Aneuploidías:**

**Síndrome de patau- trisomía 13:** es una entidad caracterizada por retraso mental severo más anomalías congénitas múltiples como holoprosencefalia, labio y paladar hendido, polidactilia, defectos cardiacos, anomalías renales, aplasia cutis vertex, ciclopia, probosis, microftalmia y coloboma (Caba et al. 2013). La expectativa de vida media de estos pacientes es de 130 días. El 86% de los afectados fallecen dentro del primer año de vida (Peroos et al. 2012) .

#### **Síndrome de Edwards-trisomía 18**

Síndrome descrito por Edwards y Smith en 1960, la prevalencia es de 1 en 6000-8000, dentro de las manifestaciones clínicas encontradas en más del 50% de estos pacientes se describe la holoprosencefalia y A/M (Jaruratanasirikul and Jinorose 1994).

**Mosaico de trisomía 9:** Relacionado con anoftalmia/microftalmia mas otras anomalías del ojo (Saneto, Applegate, and Frankel 1998).

#### **Rearreglos**

**46,XX,t(1;2)(p31.2;q23):** Microftalmia unilateral con quiste ocular y coloboma del nervio óptico en el ojo contra lateral.

**46,XY,t(8;12)(q22;q21):** Anoftalmia bilateral y displasia frontofacionasal.

**46,XX,inv(2)(p21q31):** Se describe un caso de novo con microftalmia bilateral con cataratas inusuales y nistagmos. El gen *SIX3* se encuentra en esta región.

**46,XY,t(2;6)(q31;q24):** Microftalmia severa bilateral, retraso mental y parálisis cerebral.

c) **Síndromes asociados con anoftalmia:** tabla 3

d) **Síndromes asociados con microftalmia:** tabla 4

Tabla 3. Síndromes asociados con anoftalmia

SÍNDROME	HERENCIA	LOCUS (GEN)	CARACTERISTICAS ADICIONALES
<b>Fryns</b>	AR	No conocido	Hendiduras orofaciales, anomalías uterinas, anomalías de los oídos, defectos del tubo neural, <b>microftalmia.</b>
<b>Lenz microftalmia</b>	LX	Xq27-q28 ( <i>ANOP1</i> ), Xp11.4-p21.2 ( <i>BCOR</i> )	<b>Microftalmia</b> , problemas de aprendizaje, anomalías de los miembros, microcefalia, hendiduras orofaciales, anomalías esqueléticas y dentales, sordera, microgenitalia
<b>Matthew-Wood</b>	AR	15q23-q25.1 ( <i>STRA6</i> )	Hipoplasia pulmonar
<b>Síndrome Oculocerebrocutáneo (Delleman)</b>	AR	No conocido	Quistes orbitales, hipoplasia dermal, malformaciones cerebrales, labio y paladar hendido (15%)
<b>Waardenburg-Anoftalmia</b>	AR	No conocido	Sindactilia/oligodactilia, problemas de aprendizaje, anomalías esqueléticas

AR: Autosómica recesiva; AD: Autosómica dominante; PE: Posiblemente esporádico; LX: Ligado al X; LX-D: Ligado al X dominante; PAD: Probablemente AD; PE: Probablemente esporádico. Modificado de Orphanet Journal of Rare Disease 2007 pg. 2:47

Tabla 4. Síndromes asociados con microftalmia

SINDROME	HERENCIA	LOCUS (GEN)	CARACTERISTICAS ADICIONALES
Síndrome de Aicardi	LAD	Xp22	Agenesia de cuerpo calloso, <b>anoftalmia</b> , anomalías corioretinales, espasmos infantiles, microcefalia, labio y paladar hendido, anomalías vertebrales, anomalías en cerebro, neoplasias, pubertad precoz, problemas de aprendizaje, letal en varones
Arrinia, atresia de coanas y microftalmia	AD	No conocido	Ausencia complete de la nariz, atresia de coanas, paladar hendido
Síndrome braquio-oculo-facial (BOFS)	AD	No conocido	Retraso en el desarrollo, microcefalia, <b>microftalmia</b> , coloboma, malformaciones renales, cataratas, labio y paladar hendido, anomalías dentales, anomalías de los arcos braquiales, defectos en la piel (infra-auricular o cervical)
Síndrome de CHARGE	AD	7q21.11 (semaforin-3E), 8q12.1 ( <i>CHD7</i> )	Coloboma, defectos cardiacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento y desarrollo, anomalías genitales y del oído.
Síndrome Cerebro-oculo-facio-esquelético (COFS)	AR	10q11 ( <i>ERCC6</i> )	Hipotonía, cataratas, microcefalia, malformaciones del cerebro, blefarofimosis, cifoescoliosis, osteoporosis, osteopetrosis, anomalías renales, falla en el desarrollo, flexiones y contracturas
Síndrome de Coloboma-obesidad-hipogenitalismo-retraso mental	AD	No conocido	Cataratas, coloboma, obesidad, hipogenitalismo, problemas de aprendizaje
Dextrocardia con facies inusual	AR	No conocido	Dextrocardia, facies dismórfica, crecimiento normal, <b>anoftalmia</b>
Síndrome Facio-toraco-genital	AR	No conocido	Facies característica, pectus excavatum, micrognatia, anormalidades genitales

AR: Autosómica recesiva; AD: Autosómica dominante; PE: Posiblemente esporádico; LX: Ligado al X; LX-D: Ligado al X dominante; PAD: Probablemente AD; PE: Probablemente esporádico. Modificado de Orphanet Journal of Rare Disease 2007 pg. 2:47

Tabla 4 Síndromes asociados con microftalmia (Continuación)

SINDROME	HERENCIA	LOCUS (GEN)	CARACTERISTICAS ADICIONALES
Hipoplasia Focal Dermal (síndrome de Goltz-Gorlin )	LX-D	Xp22	Atrofia y pigmentación lineal de la piel, papilomas mucomembranosos múltiples, colobomas, anomalías digitales, dientes hipoplásicos, problemas de aprendizaje, letal en varones.
Displasia fronto-nasal	PE	No conocido	Hipertelorismo, desplazamiento lateral del canto interno, defectos en la línea media del hueso frontal, ausencia de cuerpo calloso.
Síndrome GOMBO	AR	3p o 22q	Microcefalia, anomalías digitales retraso en el crecimiento en la pubertad, problemas de aprendizaje
Síndrome de Hallermann-Streiff (Francois discefalico)	PE	No conocido	Cataratas, coloboma, hipotricosis, retraso en el crecimiento postnatal braquicefalia, hipoplasia malar, anomalías dentales, atrofia de la piel, anomalías en los huesos.
Incontinencia Pigmenti	LX-D	Xq28 ( <i>IKBKG</i> )	Cambios en la piel, microcefalia, problemas de aprendizaje, <b>anoftalmia</b> , displasia de retina, anomalías en la vascularización, letal en varones
Síndrome de Kapur-Toriello	AR	No conocido	Coloboma, problemas de aprendizaje, defectos cardiacos congénitos, labio y paladar hendidura, malrotación intestinal, displasia renal
Kenney-Caffey	PAD PLX	No conocido	Talla baja, anomalías óseas, hipocalcemia, hipofosfatemia
Síndrome de Lenz microftalmia	LX	Xq27-q28 ( <i>ANOP1</i> ), Xp11.4-p21.2 ( <i>BCOR</i> )	Problemas , anomalías distales de los miembros, microcefalia, hendiduras orofaciales, anomalías dentales y óseas, sordera, malformaciones genitourinarias, <b>anoftalmia</b> , colobomas

AR: Autosómica recesiva; AD: Autosómica dominante; PE: Posiblemente esporádico; LX: Ligado al X; LX-D: Ligado al X dominante; PAD: Probablemente AD; PE: Probablemente esporádico. Modificado de Orphanet Journal of Rare Disease 2007 pg. 2:47

Tabla 4 Síndromes asociados con microftalmia (Continuación)

SINDROME	HERENCIA	LOCUS (GEN)	CARACTERISTICAS ADICIONALES
<b>Macrosomía con microftalmia, letal Síndrome de Meckel, tipo 1–3</b>	AR	No conocido	Macrosomía, letal en la infancia temprana por infecciones sobreagregadas
	AR	17q23 ( <i>MKS1</i> ), 8q24 ( <i>MKS3</i> ), 11q13 ( <i>MKS2</i> )	Quistes renales, anomalías en el desarrollo del SNC, displasia y quistes de los conductos hepáticos, polidactilia
<b>Microftalmia con catarata</b>	AD	16p13.3	Cataratas congénitas
<b>Microftalmia con quistes, anomalías de los miembros, hendiduras faciales bilaterales</b>	No conocido	No conocido	Características similares pero incompletas al síndrome de Waardenburg optalmo-acromélico / síndrome cerebro-oculonasal/ displasia craniotelencefálica
<b>Síndrome Microftalmia, aplasia dermal, esclerocornea, (MIDAS)</b>	LX-D	Xp22.31	Anomalías cardíacas, atrofia de la piel, defectos lineares de la piel, esclerocornea, quistes orbitales, anomalía de Peter, <b>anoftalmia</b> , letal en varones.
<b>Microcefalia, microftalmia, Ectrodactilia de miembros inferiores, prognatismo. (MMEP)</b>	PAD PE	6q21 ( <i>SNX3</i> )	Microcefalia, Ectrodactilia de los miembros inferiores, prognatismo
<b>Microftalmia con coloboma 2</b>	AD	15q12-q15	Coloboma, micro-córnea. Expresividad variable, anomalía de Peters agenesia del nervio óptico.
<b>Mucopolipidosis III</b>	AR	12q23.3 ( <i>GNPTAB</i> )	Talla baja, opacidad corneal, retinopatía, anomalías óseas, insuficiencia aortica, problemas de aprendizaje, adelgazamiento de la piel

AR: Autosómica recesiva; AD: Autosómica dominante; PE: Posiblemente esporádico; LX: Ligado al X; LX-D: Ligado al X dominante; PAD: Probablemente AD; PE: Probablemente esporádico. Modificado de Orphanet Journal of Rare Disease 2007 pg. 2:47

Tabla 4 Síndromes asociados con microftalmia (Continuación)

SINDROME	HERENCIA	LOCUS (GEN)	CARACTERISTICAS ADICIONALES
<b>Síndrome de Nance-Horan (cataratas- dental)</b>	LX	Xp22.13 ( <i>NHS</i> )	Cataratas, micro-córnea, problemas de aprendizaje, facies alargada y angosta, nariz prominente, acortamiento de los cuartos metacarpianos
<b>Enfermedad de Norrie</b>	LX	Xp11.4 ( <i>NDP</i> )	Displasia y otras anomalías de la retina
<b>Displasia Oculo-auriculo-vertebral displasia (síndrome de Goldenhar )</b>	Esporádico. Algunos casos AD	14q32	Deformidad unilateral del conducto auditivo externo y pabellón auricular, anomalías vertebrales, labio y paladar hendido, sordera, parálisis facial, dermoides epibulbares, coloboma de párpado, síndrome de Duane
<b>Síndrome Oculodentodigital</b>	AD	6q21–23.2 ( <i>GJA1</i> )	Facies característica, microcefalia, sindactilia, hipoplasia y aplasia de las falanges medias, anomalías dentales, glaucoma, cataratas, atrofia óptica.
<b>Displasia Oculo-dento-ósea, recesiva</b>	AR	No conocida	Micro-cornea, displasia de iris persistencia hiperplásica del vítreo, dientes malformados, sindactilia, huesos largos anchos
<b>Síndrome Oculo-facio-cardio-dental (OFCD)</b>	LX-D	Xp11.4 ( <i>BCOR</i> )	Cataratas congénitas, facies alargada y angosta, labio y paladar hendido, anomalías dentales, defectos cardíaco, letal en varones
<b>Síndrome Osteoporosis-pseudoglioma</b>	AR	11q13.4 ( <i>LRP5</i> )	Osteogénesis imperfecta, displasia de retina, persistencia hiperplásica del vítreo, opacidad corneal, glaucoma secundario, pseudoglioma, hipotonía, laxitud de ligamentos
<b>Síndrome Papilorenal (renal coloboma)</b>	AD	10q24.3-q25.1 ( <i>PAX2</i> )	Coloboma, hipoplasia renal
<b>Síndrome de Steinfeld</b>	AD	No conocido	Holoprosencefalia, hipoplasia de los huesos de los brazos, displasia renal, labio y paladar hendido, enfermedad cardíaca, anomalías vertebrales y de las costillas

AR: Autosómica recesiva; AD: Autosómica dominante; PE: Posiblemente esporádico; LX: Ligado al X; LX-D: Ligado al X dominante; PAD: Probablemente AD; PE: Probablemente esporádico. Modificado de Orphanet Journal of Rare Disease 2007 pg. 2:47

Tabla 4 Síndromes asociados con microftalmia (Continuación)

SINDROME	HERENCIA	LOCUS (GEN)	CARACTERISTICAS ADICIONALES
<b>Solitary median maxillary central incisor (SMM1)</b>	AD	7q36 ( <i>SHH</i> )	Incisivo central solitario holoprosencefalia, talla baja con deficiencia de hormona del crecimiento, coloboma, displasia ectodérmica.
<b>Síndrome de Walker-Warburg</b>	AR	9q34.1 ( <i>POMT1</i> ), 14q24.3 ( <i>POMT2</i> ), 19q13.3 ( <i>FKRP</i> ), 9q31 ( <i>FCMD</i> )	Hidrocéfalo, distrofia muscular congénita, displasia de retina, desprendimiento congénito de retina, anomalías de la cámara anterior, catarata, glaucoma, coloboma, anomalía de Peters, persistencia hiperplásica primaria de vítreo, labio y paladar hendido, anomalías genitourinarias, lisencefalia, letal al año de edad
<b>Síndrome Warburg Micro (WARBM)</b>	AR	2q21 ( <i>RAB3GAP</i> )	Micro-cornea, cataratas, reflujo gastroesofágico anormal, atrofia óptica, problemas de aprendizaje, hipotonía troncal, microgenitalia.

AR: Autosómica recesiva; AD: Autosómica dominante; PE: Posiblemente esporádico; LX: Ligado al X; LX-D: Ligado al X dominante; PAD: Probablemente AD; PE: Probablemente esporádico. Modificado de Orphanet Journal of Rare Disease 2007 pg. 2:47

## I.11 Causas no hereditarias:

### Enfermedades agudas

**a) Infección por citomegalovirus:** Es una de las infecciones congénitas más comunes en países en desarrollo, con una incidencia de 0.5 a 2%. Los efectos son variables, pero la mayoría son asintomáticas (Revello et al. 2008). Los signos y síntomas varían desde malformaciones aisladas o defectos múltiples muy severos (Zalel et al. 2008). El tipo de transmisión es vertical de madre a feto, 30 a 40% de los casos de infección congénita se deben a infección materna primaria y menos del 1% por infección secundaria. La seroconversión ocurre en 1 a 4% de las mujeres embarazadas. La mortalidad de los sintomáticos es de aproximadamente 30% (Revello et al. 2008; Zalel et al. 2008)

**b) Rubeola:** El compromiso ocular en la rubeola congénita es de aproximadamente 78%, siendo la catarata y la microftalmia las anomalías más frecuentemente presente y que además están relacionadas con la pobre agudeza visual (Givens et al. 1993)

**c) Toxoplasmosis:** No se tienen frecuencia exacta de la frecuencia de microftalmia en la embriopatía por toxoplasmosis sin embargo se describe esta alteración como una de las manifestaciones mayores siendo la segunda en frecuencia después de la catarata a nivel oftalmológico (McLeod et al. 2012).

**d) Varicela:** Embriopatía por transmisión materna fetal de la infección por virus de varicelas Zoster en el primer trimestre de la gestación (Mazzella et al. 2003). En 1947 Lafore y Lynch reportaron microftalmia como parte de las malformaciones asociadas a la infección por varicela entre las 8 a 20 SDG. Es un padecimiento muy raro se estima una incidencia al nacimiento de 2.8 a 4 por

100,000 RNV, aproximadamente el 2% de los hijos de madre infectadas con este virus entre las 8 a 20 SDG desarrollaran manifestaciones clínicas, siendo las oculares una de las más frecuentes (cataratas, Corioretinitis y microftalmia)<sup>187</sup>

**e) Otros agentes infecciosos:** Se describen además al parvovirus B19, la influenza y el coxackie A9 como causantes de microftalmia si la madre presenta es infectada en el primer trimestre.

**f) Exposición a factores químicos y físicos:** Stoll y colaboradores (1997) reportan en un análisis de malformaciones oculares en 121,479 recién nacidos, que las madres con hijos con malformaciones oculares consumieron mas medicamentos que las que no (Stoll et al. 1997). Otras series reportan que existe asociación sin que haya significancia estadística por el escaso número de casos de A/M y la exposición de madres a alcohol (Brennan and Giles 2014), talidomida (Stromland and Miller 1993) y warfarina (Downie, Mackey, and Vote 2009). La deficiencia de vitamina A también es un factor que últimamente está cobrando importancia (Gilchrist, Taranath, and Gole 2010; Verma and Fitzpatrick 2007; Shaw et al. 2007). El registro de malformados de Alberta-Canadá reporta pocos casos de A/M asociada a Benzoimidazoles y abuso de solventes (Lowry et al. 2005).

**g) Benomyl:** Es un tipo de benzoimidazol, pesticida. En 1994 se reportó una posible asociación entre este pesticida (Spagnolo et al. 1994). Estudios en Inglaterra, Italia y Noruega demostraron que la relación no es estadísticamente significativa (Bianchi et al. 1994). Y en una reunión de “The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems” se llegó al consenso de no existe asociación causal definitiva (Castilla 1994).

**h) Hipertermia:** Existen casos reportados de hipertermia relacionados con A/M y otras malformaciones asociadas (Hornby et al. 2002). Estudios en ratas con hipertermia mostraron anomalías en los sistemas de conducción de señales nerviosas y a/M a 43 grados al día 9 (Webster, Germain, and Edwards 1985).

**i) Población:** No existen diferencias entre poblaciones en todos los reportes publicados de diferentes países.

**j) Sexo:** En los diferentes estudios no se reportan diferencias estadísticamente significativas.

**k) Peso y edad gestacional:** Respecto al peso y la edad gestacional la mayoría de los reportes coinciden en que existe relación estadísticamente significativa entre peso bajo, parto pretérmino y A/M. En promedio el peso es de 2.718 y SDG 36 semanas, Hungría reporta edad gestacional de 37 semanas en recién nacidos con A/M aislada. Hawái describe asociación estadísticamente significativa entre RN con A/M y otras malformaciones con peso bajo, menos de 2.500 gr (RR 10.18 IC 95% 6.55-15.70) y una edad gestacional menor de 38 sdg (RR 5.24 IC95% 3.40-8.09).

**l) Presentación y tipo de parto:** No existen reportes sobre la asociación de la presentación del niño al momento del parto ni el tipo de parto y la frecuencia de A/M.

**m) Nacimiento simple o múltiple:** El registro Nacional de Malformados de Virginia reportó un RR de 5.24 (CI95% 2.23-12.29) para malformaciones congénitas en general entre los nacimientos múltiples. Florida (1996-200) encontró un riesgo elevado de A/M en nacimientos múltiples vs simples. Suiza reporta gemelos en los que solo uno está afectado lo que sugiere un rasgo recesivo, pero no se encontró significancia estadística. En otras series se

reportan asociaciones entre microftalmia unilateral gemelos monocigotos. En Inglaterra se reportó una frecuencia de gemelos con A/M de 3.1%, (mayor a lo esperado en la población 2%), sin embargo al dividir estos en homocigotos y heterocigotos no se encontró significancia estadística. El aumento en nacimientos múltiples asociados con A/M fue reportado por diferentes investigadores (Kallen et al 1996, Li et el 2003), sin embargo un número similar de publicaciones reportan ausencia de asociación entre A/M y embarazos múltiples (Doyle et al 1991, Mastroiacovo et al 1999).

**n) Edad materna:** Hungría reporta riesgo significativo de A/M aislada ( $p = 0.007$ ) en madres menores de 24 años (1980-2002) (EUROCAT 2002). Inglaterra reporta que en casos A/M aislada existe tendencia que no alcanza la significancia estadística (Dolk et al. 1998). Existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de A/M mas otras malformaciones en madres mayores de 40 años (Evans and Bird 1996; Forrester and Merz 2006; Kallen and Tornqvist 2005). En los casos de A/M asociados a anomalías cromosómicas se reporta que la edad materna menor se relaciona con mayor riesgo de A/M dentro del espectro del síndrome cromosómico 25.6 vs 30.4 años. También se encontró relación entre A/M y cariotipos anormales en hijos de mujeres más jóvenes (<25 años) comparado con los hijos de aquellas > de 30.4 años (Kallen, Robert, and Harris 1996). Hawái no encontró asociación entre A/M y edad materna (Forrester and Merz 2006) y el EUROCAT 2002 si describe asociación describiendo a menores de 20 años y mayores de 34 asociación débil (EUROCAT 2002).

**o) Factores socioeconómicos:** Se utilizan diferentes variables como indicadores del nivel socioeconómico, entre ellas se analizan la educación,

ocupación, madres solteras y jóvenes. En Hungría se encontró asociación entre A/M aislada y madres solteras, jóvenes, padres agricultores y desempleados, sin embargo no se demostró significancia estadística. En España se demostró asociación de A/M mas otras malformaciones y madres con estudios mayores a 12 años de estudio, ajustando la variable a edad materna (Bermejo y Martínez Frías 1998).

**p) Orden de gestación:** Hungría reporta un riesgo mayor para A/M aislada a partir del 2 hijo ( $p < 0.01$ ). Para los casos de A/M mas otras malformaciones se describe una tendencia de esta malformación después del 2do embarazo pero no se demostró significancia (Vogt, Puho, and Czeizel 2005)

**q) Periodo interconcepcional :** No existen reportes donde se observe asociación entre A/M y esta variable.

**r) Fertilidad materna, abortos previos y metrorragia:** En suiza se reporta una tendencia que no es estadísticamente significativa respecto a la fertilidad materna (Kallen and Tornqvist 2005).

**s) Lateralidad:** El EUROCAT reporta en 64 casos de A/M de los cuales 45.3% fueron bilaterales, 54.7% unilaterales y estos últimos 44.8% la alteración fue del lado izquierdo y 55.2% del lado derecho (EUROCAT 2002).

## JUSTIFICACION

Las malformaciones congénitas de los ojos constituyen una de las mayores causas de discapacidad visual en el mundo.

La prevención de estas malformaciones es un componente importante del programa para la eliminación de las causas prevenibles de ceguera hasta el 2020 de la Organización Mundial de la Salud.

Existen 4.5 millones de personas ciegas en el mundo, se estima de estas 1.4 millones son niños que viven en países en desarrollo. Otros datos indican que el 90% de los niños ciegos del mundo se encuentran en países en desarrollo y de estos 3.5% tienen A/M con prevalencia de ceguera entre los niños con A/M del 60%.

Se describe Anoftalmia/Microftalmia en el 3.2 al 11.2% de los niños ciegos<sup>9</sup>. Diferentes estudios demuestran la importancia del análisis de estas malformaciones, que constituyen el 5.5% de los niños ciegos o con discapacidad visual severa en edad escolar, este aspecto tiene impacto en el paciente, sus familias y la sociedad. En Japón A/M ocupa el tercer lugar al igual que en Inglaterra y Nigeria entre los niños con problemas visuales severos en edad escolar (11.2 %, 6% , 9.3% respectivamente). En Mongolia se reporta que el 14 % de los casos de ceguera en niños se deben a lesiones del todo el globo ocular dentro de las que destaca la microftalmia dentro de las causas más frecuentes. En el este de África A/M es la mayor causa de ceguera y defectos visuales severos en niños en edad escolar y en Indonesia 25 de 171 de los niños con deficiencia visual severa en edad escolar tenían A/M.

En la India se hace hincapié a la importancia de factores perinatales como una de las principales causas de ceguera temprana, 60% los casos de ceguera temprana se atribuyen a factores perinatales de los cuales 47% se conocen y 13 aun no, por lo que se sugieren más estudios etiológicos.

Se piensa que la anoftalmia y microftalmia forman parte de un solo espectro continuo que varía de grave (anoftalmia) a leve (microftalmia simple), pasando por estadios moderados (microftalmia severa, microftalmia compleja) por lo que se las analiza juntas.

Esta malformación congénita puede presentarse de manera aislada, asociada a otras malformaciones o como parte de un síndrome ya conocido.

No existen datos epidemiológicos que evalúen la asociación entre factores socio-demográficos, ambientales y reproductivos en la población mexicana.

La amniocentesis no funciona para diagnóstico prenatal, y el USG requiere de personal especializado.

## **II. HIPOTESIS**

Existen factores socio-demográficos, ambientales y reproductivos asociados a la prevalencia de anoftalmia/ microftalmia en la población mexicana.

## **III. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la prevalencia y características epidemiológicas de la anoftalmia/microftalmia en una muestra de recién nacidos vivos de la población mexicana.

## **IV.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Identificar en recién nacidos vivos con anoftalmia/microftalmia aislada factores de riesgo asociados como peso, semanas de gestación, presentación, tipo de parto, nacimientos múltiples o simples, edad materna, trabajo periconcepcional y educación de los padres como indicadores socioeconómicos, orden gestación, periodo interconcepcional, fertilidad, metrorragia y antecedentes de abortos, exposición de la madre durante el embarazo a factores físicos, químicos, enfermedades crónicas y drogas.
2. Identificar en recién nacidos que presentan anoftalmia/microftalmia, como parte de una malformación múltiple, factores de riesgo ya señalados.
3. Determinar la prevalencia y las características epidemiológicas de los síndromes cromosómicos y no cromosómicos asociados con anoftalmia y microftalmia en una muestra de la población mexicana.
4. Analizar la relación y factores de riesgo de anoftalmia y microftalmia como parte de la secuencia de holoprosencefalia.
5. Comparar la prevalencia y características de anoftalmia/microftalmia con otras poblaciones.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

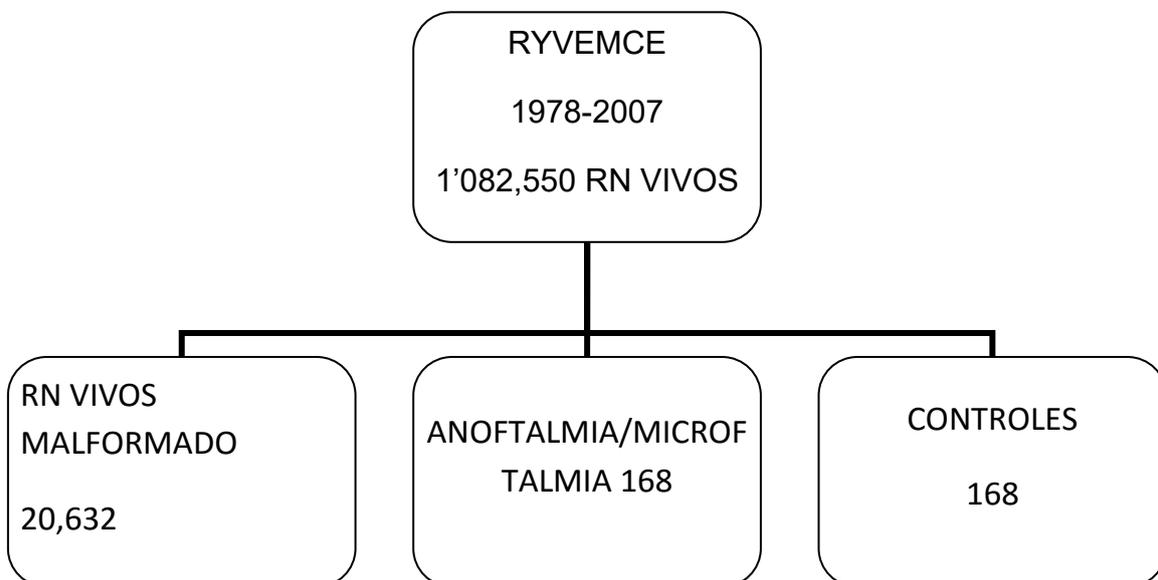
### **IV.1 Diseño del estudio**

Estudio de casos y controles, retrospectivo, transversal, descriptivo, retrolectivo y comparativo.

## IV.2 Población de estudio

La muestra del estudio se obtuvo de la base de datos del RYVEMCE (Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas) el cual constituye un estudio multicéntrico de casos y controles basado en el examen clínico de todos los nacimientos vivos y muertos valorados para la detección de malformaciones congénitas y obtención de información sobre productos malformados y sus respectivos controles sanos.

La información corresponde al periodo de enero de 1978 a diciembre del 2007, con un total de 1'082,550 recién nacidos vivos examinados, observando 20,632 recién nacidos malformados vivos, de los cuales 168 tenían anoftalmia/microftalmia.



La clasificación por fenotipo se realizó en base a guías internacionales para el reporte de anomalías congénitas múltiples.

El análisis del resto de las variables incluyen recién nacidos vivos con anoftalmia/microftalmia aislada con sus respectivos controles, pareados por sexo y lugar de nacimiento.

### **IV.3 Criterios de selección de la muestra**

#### **a) *Criterios de inclusión***

Se incluyeron todos los recién nacidos que presentaron anoftalmia/microftalmia aislada y asociada a otras malformaciones congénitas.

Se incluyeron a los controles de los recién nacidos antes mencionados los cuales están pareados por sexo, lugar y momento de nacimiento.

#### **b) *Criterios de exclusión***

Se excluyeron aquellos recién nacidos con microftalmia /anoftalmia cuyo dato para el análisis de las variables de interés no fue especificado.

### **IV.4 Recolección de la información**

El Programa Mexicano de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de malformaciones Congénitas" está compuesto por un grupo de médicos responsables de la detección de los recién nacidos con defectos congénitos y de la selección de sus respectivos controles en los hospitales participantes formado por pediatras, neonatólogos y médicos genetistas. Existe un grupo coordinador que se encuentra en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán, es el encargado de recibir, revisar, corregir, codificar, procesar y analizar los datos obtenidos.

Los datos se obtienen del examen del recién nacido, de la historia obstétrica y por interrogatorio directo a la madre durante su estancia hospitalaria post parto. Se recoge información de 38 variables repartidas en áreas de información general, datos antropométricos, diagnósticos, datos prenatales y perinatales, exposición periconcepcional de la madre, datos previos a la concepción y datos familiares.

#### **IV.5 Definiciones Operacionales**

**Caso:** El RYVEMCE define como caso a todo RNV O RNM que presente malformaciones congénitas mayores y/o menores detectables al momento del nacimiento.

**Control:** Recién nacido producto del nacimiento siguiente al del malformado, del mismo sexo, no malformado, pero no necesariamente sano.

**Malformación:** Defecto morfológico de los tejidos provocado por un proceso del desarrollo anormal intrínseco. Alteraciones estructurales de órganos ó sistemas.

**Malformación Aislada:** recién nacido con una sola malformación congénita mayor.

**Malformado Múltiple:** recién nacido con dos o más malformaciones mayores que forman un cuadro en el que no se reconoce un patrón malformativo

**Secuencia malformativa:** Múltiples defectos estructurales secundarios a un defecto primario que condiciona la aparición de malformaciones interrelacionadas.

**Asociación:** Grupo de malformaciones que ocurren con una frecuencia mayor de la esperada por el azar.

**Síndrome:** Complejo de signos y síntomas, resultado de diversos errores en la morfogénesis, provocados en su mayoría por una misma etiología.

#### **IV.6 Análisis estadístico**

En la muestra se incluyeron RNV con anoftalmia, microftalmia o ambas malformaciones y sus respectivos controles. De esta base se dividieron los casos de acuerdo a su fenotipo en aislados, múltiples y síndromes.

Se realizó un análisis descriptivo, para mostrar las diferentes frecuencias de cada uno de los fenotipos. Y en las variables continuas además se calculó la mediana y los cuartiles 25 y 75.

Para el análisis de las variables se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas de acuerdo a la distribución que mostraba la población estudiada en cada variable. En el caso de variables continuas se utilizó T de student y U de Mann-Whitney para la comparación de promedios de muestras independientes.

En el análisis de las variables nominales se usó Chi cuadrada con intervalos de confianza al 95%, en caso de obtener valores esperados menores de 5 en más del 20% se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Para la evaluación de factores de riesgo se utilizó la razón de momios con intervalos de confianza al 95%.

El valor de significancia estadística se estableció al 5%.

## V. RESULTADOS

### Prevalencias al nacimiento y distribución por fenotipo

De un total de 1'082,555 recién nacidos examinados se observaron 168 casos con anoftalmia/microftalmia (A/M), que da un prevalencia de 1.55 por 10,000 RNV (tomando en cuenta síndromes y asociaciones), 0.41 por 10,000 RNV con A/M aislada y 1.14 por 10.000 RNV de A/M en malformados múltiples, síndromes o secuencias.

De los 168 casos el 118 (70.2%) presentaba microftalmia, el 45 (26.8%) anoftalmia y el 5 (3%) tenía ambas malformaciones.(Tabla 5)

**Tabla 5. Frecuencia de anoftalmia/microftalmia en RNV malformados**

	Frecuencia (%)			Total
	Aislado	Múltiple	Síndrome/Secuencia	
<b>Anoftalmia</b>	11 (25.0)	21 (30.4)	13 (23.6)	45 (26.8)
<b>Microftalmia</b>	32 (72.7)	45 (65.2)	41 (74.6)	118 (70.2)
<b>Combinado</b>	1 (2.3)	3 (4.3)	1(1.8)	5 (3.0)
Total	44 (26.2)	69 (41.1)	55 (32.7)	168 (100)

Se presentaron diecinueve casos están diagnosticados como Holoprosencefalia, 27 síndromes cromosómicos.

tres probables síndromes autosómicos dominantes, de cuales un caso cumple criterios para síndrome de Goldenhar, otro caso es compatible con síndrome de Holt Oran y un caso de craneosinostosis (pb. Saetre Chossen).

Se reportaron dos casos asociados a bridas amnióticas lo que representa y un caso asociado a citomegalovirus CMV. (Tabla 6)

**Tabla 6. Frecuencia de síndromes o secuencias asociados a A/M**

<b>Síndrome</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
Holoprosencefalia (HP)	19 (34.5)
Trisomía 13 con cariotipo	5 (9.09)
Trisomía 13 sin cariotipo	10 (18.18)
Trisomía 18 con cariotipo	8 (14.5)
Trisomía 18 sin cariotipo	3 (5.45)
Pb Síndrome de Turner	1 (1.81)
Pb Síndrome AD	3 (5.45)
Bridas Amnióticas	2 (3.63)
Embriopatía por CMV	1 (1.81)
Secuencias malformativas	3 (5.45)
<b>Total</b>	<b>55</b>

## **LATERALIDAD**

No existe diferencia significativa entre lateralidad derecha e izquierda en ninguno de los grupos analizados (tabla 7). La mayoría de los casos se presentan de forma bilateral.

**Tabla 7. Frecuencia de lateralidad en RNV con A/M**

	<b>Frecuencia (%)</b>		
	<b>Aislados</b>	<b>Múltiples</b>	<b>Sindrómicos</b>
<b>Derecho</b>	10 (22.7)	8 (11.6)	5 (9.0)
<b>Izquierdo</b>	10 (22.7)	7 (10.14)	5 (9.0)
<b>Bilateral</b>	15 (34.1)	38 (55.1)	25 (45.5)
<b>No especificado</b>	9 (20.5)	16(23.2)	21 (36.5)
<b>Total</b>	<b>44</b>	<b>69</b>	<b>55</b>

## DISTRIBUCION POR GÉNERO

No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución por género. Dos casos presentaron ambigüedad de genitales, uno clasificado como malformado múltiple y el otro como holoprosencefalia. Tabla 8

**Tabla 8. Distribución por sexo entre casos y controles**

	Frecuencia (%)		Total
	masculino	Femenino	
Aislado	20 (45.5)	24 (54.5)	44
Múltiple	37 (54.4)	31 (45.6)	68
síndrome o secuencia	22 (40.0)	32 (58.2)	54
Total casos	79	87	166

## ANÁLISIS DE FACTORES DE RIESGO

### PERINATALES

### PRESENTACIÓN

Para el análisis estadístico se dividió la variable presentación en cefálica y no cefálica, dentro de esta última se incluyeron las presentaciones pélvica, podálica y las clasificadas como otras (transversa), se excluyeron los casos no especificados.

La presentación no cefálica (pélvica, podálica, transversa) es mas frecuente en el grupo de A/M asociado a múltiples malformaciones comparado con sus controles  $X^2$  8.85, p 0.002, RM 0.00 IC 95% 0.0-0.31. En el resto de los grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tabla 9.

### TIPO DE PARTO

El análisis de riesgo relacionado al tipo de parto se realizó dividiendo la variable en parto vaginal (espontaneo y fórceps) y cesárea, En el grupo de los

síndromes existían diferencias estadísticamente significativa, el parto por cesárea era más frecuente en este grupo  $X^2$  4.586, p 0.04 RM de 0.33 IC 95% 0.12-0.92, sin embargo al aplicar la corrección de Yates, la prueba no es significativa. Tabla 10

## NACIMIENTO SIMPLE O MULTIPLE

El análisis de esta variable no mostró diferencias.

**Tabla 9. Frecuencia de Presentación de RN con Anoftalmia/microftalmia**

Presentación	Frecuencia (%)					
	Aislado	Control	Múltiple	Control	Síndrome	Control
<b>Cefálica</b>	32 (88.9)	37 (92.5)	49 (84.5)	66 (100)	37 (80.43)	46(97.9)
<b>Pélvica</b>	3(8.3)	3 (7.5)	6 (10.3)	0 (0.0)	7 (15.2)	1 (2.1)
<b>Otra</b>	1 (2.8)	0 (0.0)	3 (5.2)	0 (0.0)	2 (4.3)	0 (0.0)
<b>Total</b>	36	40	58	66	46	47
<b>N.E</b>	8 (18.2)	4 (9.1)	11 (15.9)	3 (4.3)	9 (16.4)	8 (14.5)

**Tabla 10. Frecuencia de tipo parto en RNV con A/M y en RNV controles sanos**

Tipo de parto	Frecuencia (%)					
	Aislados	Control	Múltiples	Control	Síndrome	Control
<b>Espontaneo</b>	25 (59.5)	30 (68.2)	34 (50.7)	41 (60.3)	23 (44.2)	32 (61.5)
<b>Fórceps</b>	1 (2.4)	1 (2.3)	2 (3.0)	1 (1.5)	2(33.8)	5 (9.6)
<b>Cesárea</b>	16 (38.1)	13 (29.5)	31 (46.3)	26 (38.2)	27 (51.9)	15 (28.2)
<b>Total</b>	42	44	67	68	52	52
<b>N.E</b>	2 (4.5)		2 (2.9)	1 (1.4)	3(5.5)	3 (5.5)

## Edad materna

La media de edad materna fue 26.4 años con una desviación estándar de 7.5

Se realizó un análisis de estimación de riesgo dicotomizando la variable en menores de 30 años y mayores de 30 años. Encontramos diferencias

estadísticamente significativas en el grupo de malformado múltiples p 0.05 RM 0.42 IC 95% 0.17-0.99. tabla 11.

**Tabla 11. Edad materna por quinquenios en casos y controles**

	Edad materna Frecuencia (%)						Total
	< 19	20-24	25-29	30-34	35-40	>40	
<b>Aislado</b>	12 (28.6)	8 (19.0)	10 (23.8)	6 (14.3)	4 (9.5)	2 (4.7)	42
<b>Control</b>	12 (27.3)	12 (27.3)	9 (20.4)	5 (11.4)	6 (13.6)	0 (0.0)	44
<b>Múltiple</b>	17 (24.6)	18 (26.1)	11 (15.9)	13 (18.9)	8 (11.6)	2 (2.9)	69
<b>Control</b>	16 (23.2)	21 (30.4)	20 (29.0)	8 (11.6)	3 (4.3)	1 (1.4)	69
<b>Síndrome o secuencia</b>	6 (17.1)	12 (17.1)	16 (28.6)	6 (11.4)	9 (17.1)	4 (8.6)	53
<b>Control</b>	14 (35.3)	17 (26.5)	13 (20.6)	4 (5.9)	5 (11.6)	0 (0.0)	53

El porcentaje de casos no especificados fue de 2.3% (2).

## Edad paterna

La media de edad paterna en los casos aislados de fue de 29. 8 años con una desviación estándar de 8.6. Encontramos resultados estadísticamente significativos al comparar el grupo de múltiples contra sus controles p 0.04 RM 0.44 IC 95% (0.19-0.89), en el grupo de mayores de 30 años. Tabla 12.

**Tabla 12. Edad paterna por quinquenios en casos y controles**

	<1	20-24	25-29	30-34	35-39	>40	Total
<b>Aislado</b>	4(10.8)	8(21.6)	10(27.0)	4(10.8)	10(27.0)	1(2.7)	37
<b>Control</b>	5(11.4)	11(27.5)	6(15.0)	7(17.5)	10(25.0)	1(2.5)	40
<b>Múltiple</b>	8(12.9)	16(25.8)	10(25.8)	13(21.0)	7(11.3)	8(12.9)	62
<b>Control</b>	6(9.0)	21(31.3)	22(32.8)	12(17.9)	4(6.0)	2(3.0)	67
<b>Síndrome</b>	3(5.9)	10(17.6)	16(32.4)	7(11.8)	6(8.8)	10(23.5)	51
<b>Control</b>	4(9.1)	17(36.4)	14(15.2)	6(15.2)	6(15.2)	5(9.1)	52

Total de NE 1. 7 (15.9%) aislados, 7 (10.1%) múltiples, 2 (5.6%) síndromes, 4 (9.1) control aislados, 2 (2.9%) control múltiples 3 (8.3%) control síndromes.

## **TRABAJO PERICONCEPCIONAL**

En todos los grupos analizados y en sus controles se observó que la mayoría de las madres (77.6%) se dedicaban al hogar. En el caso de los padres se existe mayor heterogeneidad en cuanto a ocupaciones dentro de las destacan vendedores, dependientes y agentes de venta y proceso de producción industrial, construcción y producción agropecuaria.

Para el análisis de riesgo se segmentó la variable ocupación periconcepcional en dos grupos en base a la probabilidad de exposición a agentes teratógenos como pesticidas, solventes, desechos orgánicos, etc. El grupo 1 (bajo riesgo) agrupa las siguientes variables: hogar, oficinistas y administrativos, operadores de equipo de transporte, vendedores dependientes y agentes de venta, servicio público y servicios personales, servicio doméstico, fuerzas armadas, protección y vigilancia, técnicos, trabajadores de enseñanza, profesionistas, estudiantes, arte, espectáculos y deporte, otras ocupaciones, desempleados y empleado no especificados. El grupo 2 (alto riesgo) esta compuesto por: proceso de la producción industrial, proceso de la construcción, proceso de la producción agropecuaria y personal especializado dependiente o independiente.

En ninguno de los casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de los aislados, sus controles el 100% se clasificaron como bajo riesgo ya que todas se dedicaban al hogar. Al comparar el grupo de los aislados contra los múltiples no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ya que todas fueron clasificadas dentro del grupo de bajo riesgo. De igual manera no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de múltiples con sus controles, síndromes y sus controles (solo 3% de los casos de síndromes

pertenecían al grupo de alto riesgo) y tampoco se encontraron diferencias entre los casos de holoprosencefalia y sus controles donde el 100% fueron clasificados como de bajo riesgo.

### **ESCOLARIDAD MATERNA Y PATERNA**

Para el análisis estadístico se utilizó  $X^2$  y se estimó la razón de momios, para esto se dividieron los datos en dos grupos, el grupo 1 correspondía a aquellos padres que cursaron menos de 6 años de escuela y el grupo 2 en aquellos que cursaron más de 6 años es decir que terminaron. No se encontraron diferencias significativas.

Tanto en madres como en padres se observó un predominio de la escolaridad menor a 6 años, el cálculo del promedio entre las madres fue de 55.96 % con escolaridad menor a 6 años y 51.5 % de los padres con escolaridad menor a 6 años.

**Consanguinidad:** no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

### **ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS**

#### **ABORTOS DEL PRIMER TRIMESTRE**

No se encontraron diferencias estadísticas al comparar la frecuencia de abortos entre casos y controles de los diferentes grupos.

#### **EMBARAZO PREVIO**

Al realizar la comparación entre grupos y sus controles se encontró diferencias significativas entre síndromes y sus controles con  $X^2$  4.45, p 0.35, RM 1.45 IC 95%1.012-2.098. tabla 13.

**Tabla 13. Orden de gestación en los diferentes grupos de estudio y sus controles**

	Frecuencia (%)		
	Primer hijo	Tiene hermanos	Total
<b>Aislado</b>	17 (39.5)	26 (60.5)	43
Control	22 (51.2)	21 (48.8)	43
<b>Múltiple</b>	21 (30.9)	47 (69.1)	68
Control	31 (44.9)	38 (55.1)	69
<b>Síndrome</b>	11 (22.9)	43 (77.1)	54
Control	23 (47.1)	30 (52.9)	53

## ESPACIAMIENTO

No encontramos diferencias al analizar esta variable.

## METRORRAGIA

El análisis de riesgo solamente mostro resultados estadísticamente

significativos en el grupos de aislados al compararlo con sus controles con  $X^2$

4.74 p 0.029, RM 0.89 IC 95% 0.807-0.998. Tabla 14.

**Tabla 14. Frecuencia de metrorragia en los diferentes grupos de estudio y sus controles**

	Frecuencia (%)		
	NO	SI	Total
<b>Aislado</b>	35 (89.7)	4 (10.3)	39
Control	44 (100.0)	0 (0.0)	44
<b>Múltiple</b>	57 (86.4)	9 (13.6)	66
Control	61 (91.0)	6 (9.0)	67
<b>Síndrome</b>	48 (97.0)	2 (3.0)	50
Control	52 (100.0)	1 (0.0)	53

## FERTILIDAD MATERNA

No se encontraron diferencias en esta variable.

## **FACTORES AMBIENTALES**

### **ENFERMEDADES AGUDAS**

El análisis de enfermedades agudas como factores de riesgo prenatal para anoftalmia microftalmia se realizó agrupando la variable en aquellos caso que presentaron un enfermedad aguda (independientemente del tipo) y aquellos que no, encontramos significancia estadística al comparar los casos aislados y sus controles y los múltiples con sus controles, ( $X^2$ 4.16, p 0.04, RM 3.78 IC 95% 1.05-15.2 y  $X^2$ 5.9, p 0.01, RM 3.26 IC 95% 1.23-9.09 respectivamente) tabla 15.

### **ENFERMEDADES CRONICAS**

Al igual que análisis de las enfermedades agudas se dicotomizó la variable en aquellos que habían presentado una o más enfermedades crónicas y aquellos que no presentaban estas. Al análisis solo mostró diferencias estadísticamente significativas en la comparación de aislados y sus controles  $X^2$  3.73, p 0.05, RM 0.0 (0.0-0.7) y múltiples contra sus controles  $X^2$  5.5, p 0.01, RM 6.48 (1.3-61.8). tabla 16.

### **AGENTES FÍSICOS Y QUÍMICOS**

Al comparar el grupo de aislados y sus controles respecto a los factores químicos se encontró significancia estadística con  $X^2$  4.08, p 0.04 RM 3.56 IC 95% 1.03-13.16. tabla 17.

El resto de los grupos comparados no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 15. Frecuencia de enfermedades agudas**

Enfermedad	Frecuencia (%)					
	Aislados	Control	Múltiples	Control	Síndrome	Control
Ninguna	22 (62.9)	32 (86.5)	34 (63.0)	50 (84.7)	27 (66.7)	32 (77.8)
Hepatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)
Influenza	3 (8.6)	3 (8.1)	4 (7.4)	2 (3.4)	4 (7.4)	1 (3.7)
Varicela	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otra enfermedad aguda *	9 (25.7)	2 (5.4)	12 (22.2)	5 (8.5)	7 (18.5)	6 (13.9)
contacto con AF <sup>+</sup>	1 (2.9)	0 (0.0)	3 (5.6)	1 (1.7)	2 (3.7)	0 (0.0)
Total	35	37	54	59	27	27
N.E	9 (20.5)	7 (15.9)	15 (21.7)	10 (14.5)	14 (25.0)	16 (25.0)

\* O más de una

+ Agente infeccioso

**Tabla 16. Frecuencia de enfermedades crónicas**

Enfermedad	Frecuencia (%)					
	Aislados	Control	Múltiples	Control	Síndrome	Control
Ninguna	34 (87.2)	42 (95.5)	56 (83.6)	66 (97.1)	50 (91.4)	50 (97.1)
Asma bronquial	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Diabetes	2 (5.1)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
Enfermedad cardíaca crónica	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.9)
Enfermedad renal crónica	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cáncer	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Otra enfermedad crónica*	2 (5.1)	0 (0.0)	6 (9.0)	2 (2.9)	1 (2.9)	1 (2.9)
Total	39	44	67	68	53	53
N.E	5 (11.4)	2 (4.5)	2 (2.9)	1 (1.4)	1 (2.8)	2 (5.6)

\*o más de una

**Tabla 17. Frecuencia de agentes químicos**

	Frecuencia (%)					
	Aislados	Control	Múltiple	Control	Síndrome	Control
Ninguno	19 (57.6)	29 (82.9)	34 (57.6)	41 (73.2)	31 (61.3)	31 (69.0)
Antibióticos	2 (6.1)	0 (0.0)	5 (8.5)	3 (5.4)	2 (3.2)	3 (10.3)
Ansiolíticos	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
Hormonas	1 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	2 (6.5)	1 (3.4)
Otro factor químico*	11 (33.3)	6 (17.1)	18 (30.5)	11 (19.6)	12 (29.0)	7 (17.2)
Anestesia general	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	33	35	59	56	31	29
N.E	11 (25.0)	9 (20.5)	10 (14.5)	13 (18.8)	8(13.9)	15(19.4)

\* O más de uno

## V.1 ANALISIS DE MALFORMADOS MULTIPLES CON A/M

Realizamos un análisis descriptivo de las frecuencias de anomalías asociadas a A/M en malformados múltiples. Son diferentes las malformaciones congénitas que se presentan asociadas a A/M en los casos múltiples, existe una mayor frecuencia de LPH, además de anomalías del sistema osteo-muscular sin embargo no es una asociación estadísticamente significativa.

**Tabla 18. Frecuencia de anomalías congénitas asociadas a A/M**

	Frecuencia (%)	
	No	Si
<b>Anomalías del SNC</b>	40 (58.5)	29 (42.0)
<b>Anomalías congénitas del ojo</b>	56 (81.2)	13 (18.8)
<b>Oído cara y cuello</b>	45 (65.2)	24 (34.8)
<b>Aparato cardiovascular</b>	63 (91.3)	6 (8.7)
<b>Circulatorio</b>	67 (97.1)	2 (2.9)
<b>Respiratorio</b>	53 (76.8)	16 (23.2)
<b>LPH</b>	36 (52.2)	33 (47.8)
<b>Aparato digestivo superior</b>	64 (92.8)	5 (7.2)
<b>Aparato digestivo inferior</b>	65 (94.2)	4 (5.8)
<b>Órganos genitales</b>	58 (84.1)	11 (15.9)
<b>Aparato urinario</b>	66 (95.7)	3 (4.3)
<b>Sistema osteo-muscular</b>	40 (58.0)	29 (42.0)
<b>Miembros</b>	43 (62.3)	26 (37.7)
<b>Otras anomalías del sistema osteo-muscular</b>	54 (78.3)	15 (21.7)
<b>Tegumento</b>	56 (81.2)	13 (18.8)
<b>Otras anomalías congénitas</b>	65 (94.2)	4 (5.8)

Al comparar el género de los casos múltiples y su relación con las diferentes malformaciones se encontraron diferencias significativas respecto a las malformaciones del sistema osteomuscular, malformación que fue más frecuente en varones con  $X^2$  5.4,  $p$  0.02 RM 3.77 IC 95% 1.2-12. Alteraciones en los miembros se encontraron más en mujeres mostrando una tendencia que

no fue significativa  $p = 0.06$  (RM 0.3 IC95%0.1-1.06).

**Tabla 19. Frecuencia de asociación entre el género del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M**

Sexo	Frecuencia (%)			
	Sistema Osteomuscular		Malformaciones en Miembros	
	No	Si	No	Si
Masculino	16 (43.2)	21 (56.8)	27 (73)	10 (27)
Femenino	23 (74.2)	8 (25.8)	15 (48.4)	16 (51.6)
Total	39 (57.4)	29 (42.6)	42 (42)	26 (38.2)

Al comparar el peso con las diferentes malformaciones se encontró asociación entre las anomalías congénitas del ojo que no fueron A/M, que si bien no mostro significancia estadística, si muestra tendencia a la misma  $p = 0.06$  (RM 0.23 IC 95% 0.03-1.05). Las anomalías del sistema respiratorio y labio y paladar hendido mostraron significancia estadística al compararlas con los pesos de los malformados con una  $p$  de 0.04 (RM 0.22 IC 95% 0.05-0.96) y 0.05 (RM .033 IC 95% 0.11-1.0) respectivamente. Tabla 20.

**Tabla 20. Frecuencia de asociación entre el peso al nacimiento del malformado múltiple y la presencia de anomalías diferentes a A/M**

Peso al nacimiento	Frecuencia (%)					
	Anomalías congénitas del ojo		Sistema respiratorio		Labio y paladar hendido	
	No	Si	No	Si	No	Si
<2500	31 (91.2)	3 (8.8)	30 (88.2)	4 (11.8)	22 (64.7)	12 (35.3)
>2500	24 (70.6)	10 (29.4)	22 (64.7)	12 (35.3)	13 (38.2)	21 (61.8)
Total	55 (80.9)	13 (19.1)	52 (76.5)	16 (23.5)	35 (50.5)	33 (48.5)

En el análisis comparativo en búsqueda de asociación entre las semanas de gestación y las malformaciones presentadas por el grupo de malformados múltiples se encontró relación entre las anomalías de SNC ( $p = 0.01$ , RM 0.12

IC95% 0.01-0.71) anomalías del aparato digestivo superior (FISHER) y las anomalías del sistema osteomuscular esta ultimas solamente mostraron tendencia hacia la significancia (p0.06 RM 3.6 IC95% 0.9-15.0).

**Tabla 21. Frecuencia de asociación entre las semanas de gestación del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M**

SDG	Frecuencia (%)					
	Anomalías de SNC		Anomalías del aparato digestivo superior		Anomalías del sistema osteomuscular	
	No	Si	No	Si	No	Si
< 37 sem	16 (88.9)	2 (11.1)	16 (88.9)	2 (11.1)	7 (38.9)	11 (61.1)
≥ 37 sem	15 (50.0)	15 (50.0)	30 (100.0)	0 (0.0)	21 (70.0)	9 (30.0)
Total	31 (64.6)	17 (35.4)	46 (95.8)	2 (4.2)	28 (58.3)	20 (41.7)

SDG. Semanas de gestación

En cuanto a la edad materna y paterna en ambas se encontró asociación con malformaciones en el sistema respiratorio.

**Tabla 22. Frecuencia de asociación entre el edad materna y paterna del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M**

	Frecuencia (%)			
	Edad materna		Edad paterna	
	<35	≥35	< 35	≥ 35
No	43 (72.9)	10 (100.0)	33 (70.2)	15 (100.0)
Si	16 (27.1)	0 (0.0)	14 (29.8)	0 (0.0)
Total	59	10	47	15 (4.2)

Al compararlos la exposición de la madre a agentes externos, como enfermedades agudas, crónicas, agentes físicos y químicos se encontró asociación entre la presencia enfermedades crónicas y anomalías del sistema respiratorio (p 0.05 RM 0.0 IC95% 0-0.8) y anomalías de aparato digestivo superior (p0.03 RM 10.1 1.04-13.1).

**Tabla 23. Frecuencia de asociación entre las enfermedades agudas que presentó la madre durante el embarazo de malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M**

Frecuencia (%)		
Anomalías de congénitas del ojo		
Enfermedades agudas	No	Si
Si	24 (72.7)	9 (27.3)
No	31 (91.2)	3 (8.8)
Total	55 (82.1)	12 (17.9)

**Tabla 24. Frecuencia de asociación entre la presencia de enfermedades crónicas en la madre del malformado múltiple y la presencia de anomalías deferentes a A/M**

Frecuencia (%)				
Anomalías del aparato digestivo superior				
Enfermedades crónicas	Aparato respiratorio		superior	
	No	Si	No	Si
Si	11 (21.6)	0 (0.0)	8 (72.7)	3 (27.3)
No	40 (71.4)	16 (28.6)	54 (96.4)	2 (3.6)
Total	51 (76.1)	16 (23.9)	62 (92.5)	5 (7.5)

La exposición a agentes físicos estuvo relacionada con una mayor frecuencia de LPH y anomalías del aparato digestivo superior

**Tabla 25. Frecuencia de asociación entre la exposición de la madre del malformado múltiple a agentes físicos y la presencia de anomalías deferentes a A/M**

Frecuencia (%)				
Anomalías del aparato digestivo inferior				
Exposición agentes físicos	LPH		inferior	
	No	Si	No	Si
Si	1 (12.5)	7 (87.5)	6 (75.0)	2 (25.0)
No	33 (56.9)	25 (43.1)	56 (96.6)	2 (3.4)
Total	34(51.5)	32 (48.5)	62 (93.9)	4 (6.1)

## DISCUSION

La prevalencia encontrada en nuestro estudio de 1.55 por 10.000 RNV esta dentro de lo reportado en la literatura. Analizando los diferentes datos de sistemas de registros nacionales encontramos que la mayor variación en la prevalencia se debe a que ciertos estudios epidemiológicos no toman en cuenta los casos de A/M asociados a síndromes cromosómicos, recién nacidos muertos, terminaciones voluntarias o espontaneas del embarazo. Morrison y cols, sugieren además que la prevalencia de A/M es aun mayor ya existen muchos casos de microftalmia leve que no se detectan en el nacimiento con un modelo de captura y recaptura (al nacimiento y nueva evaluación dentro de los 5 años) podría obtenerse una prevalencia mas acertada. (Morrison et al. 2002).

en Gales- Inglaterra reporta la menor prevalencia (0.22 por 10,000) y la mayor es de 2.56 por 10,000 en Atlanta-Estados Unidos de Norte América (Shaw et al. 2005), no existen alguna causa contundente de esta variación.

Del total de RN con A/M (168), 45 (26.8%) presentaron anoftalmia, 118 (70.2%) microftalmia y 5 (3.0%) presentaron ambas malformaciones. En Hawái el porcentaje de microftalmia es de 88.5%, anoftalmia de 9.4% y casos combinados de 2.1% (Forrester and Merz 2006) . En Francia la frecuencia de anoftalmia es de 14.28% y 85.7% de microftalmia (Stoll y col), en Italia 29.8% y 70.2% para anoftalmia y microftalmia respectivamente (Spagnolo y col), en Suiza la frecuencia es de 29.4 para anoftalmia y 70.6 para microftalmia 28.6% y 71.4% para anoftalmia y microftalmia respectivamente en USA (Kallen, Robert, and Harris 1996). Busby y col reportan una frecuencia de 20.7% de anoftalmia

y 79.3% de microftalmia (Busby et al. 1998), tampoco se puede establecer una causa relacionada con estas diferencias.

En todos los estudios, incluido el nuestro, la frecuencia de microftalmia es mayor que la de anoftalmia, suponemos que la diferencia de frecuencias es aun mayor debido a que muchos casos de anoftalmia clínica son realmente microftalmia severa y el diagnóstico diferencial se realiza solamente con estudios histopatológicos. Una teoría de la diferencia en frecuencia de presentación es que al ser la anoftalmia el extremo más grave de estas malformaciones, es más probable que esta conlleve otras malformaciones que sean incompatibles con la vida y por lo tanto no lleguen al nacimiento (Kallen, Robert, and Harris 1996). China reporta decremento en la prevalencia de A/M.

Un tercio de los casos de A/M forman parte de un síndrome, dentro de los síndromes encontrados, Holoprosencefalia es el mas común, seguido por los síndromes cromosómicos como trisomía 13 y 18 se presentan, 60-70% de los caso de trisomía 13 reportados en la literatura presentan A/M, el porcentaje es menor en casos de trisomía 18 donde el porcentaje reportado de A/M es de menor al 50%. Existen varios síndromes que presentan A/M causados por alteraciones cromosómicas, deleciones, inserciones y duplicaciones sin embargo en nuestro estudio no es posible clasificarlos debido a que no se realizaron pruebas citogenéticas en búsqueda de estos.

Se describe un caso que cumple con criterios para síndrome de Goldenhar, en cuyo caso la frecuencia de A/M se reporta como hallazgo ocasional. Describimos también un caso compatible con Holt Oram sin antecedentes familiares, y un caso de craneosinostosis (pb. Saetre Chossen) en estos casos

la A/M se presenta con una frecuencia baja (no se encontraron frecuencias). Reportamos dos casos asociados a bridas amnióticas y un caso asociado a CMV. (Tabla 4). La presencia de A/M esta descrita en ambas entidades, en el caso de bridas amnióticas se refiere que solo los casos graves presentan A/M.

Se describen 2 casos que presentaban ambigüedad de genitales, uno fue clasificado como malformado múltiple y el otro como holoprosencefalia, dentro de los síndromes reportados que cursan con ambas anomalías se encuentran el síndrome de Meckel (OMIN 24900), síndrome de Cousin (OMIN 260660), síndrome de Fraser (OMIN 21900), displasia ósea de Gracile (OMIN 602361), síndrome de anomalías congénitas múltiples y cráneo hendido (OMIN 607161), Anemia de Fanconi (OMIN 227650).

Ambos casos se reportaron con micropene y criptorquidia, este dato es común en holoprosencefalia(OMIN 236100), además la asociación encontrada de A/M con *SOX9* y la asociación de este con *SRY* y *BOX9* pueden explicar la presentación de estos casos(OMIN 608160).

En el análisis de los factores de riesgo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variable de edad materna al comparar grupos de múltiples con sus respectivos controles, de manera general el riesgo para A/M sea esta aislada o múltiple aumenta significativamente a una edad materna mayor de 40 años, en nuestro estudio el punto de corte fue de 30 años. Hungría reporta riesgo significativo ( $p < 0.007$  en madres menores de 24 años (1980-2002). otros estudios reportan un riesgo aumentado de A/M después de los 31 años. En los casos aislados y en los síndromes cromosómicos la edad materna no se encontró diferencias estadísticamente significativas.

El análisis de trabajo periconcepcional materno y paterno que fue nuestro indicador de nivel socioeconómico en ninguno de los casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En Hungría se encontró asociación entre A/M aislada y madres solteras, jóvenes, padres agricultores y desempleados, sin embargo no se demostró significancia estadística. Otras series no reportaron asociación, (Inglaterra 1988-1994).

Otra variable usada como indicador de nivel socioeconómico fue la escolaridad materna y paterna. Tanto en madres como en padres se observó un predominio de la escolaridad menor a 6 años, el cálculo del promedio entre las madres fue de 55.96 % con escolaridad menor a 6 años y 51.5 % de los padres con escolaridad menor a 6 años. (Incluye carreras técnicas). En España se demostró asociación de A/M mas otras malformaciones y madres con estudios mayores a 12 años de estudio, ajustando la variable a edad materna (Bermejo y Martínez Frías 1998).

En el análisis de la presentación del producto, al comparar el grupo de los aislados con sus respectivos controles no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, no existen datos en la literatura al respecto y en los registros de otros países no se describe tal asociación.

Al comparar el grupo múltiples contra sus controles se encontraron diferencias significativas,  $p < 0.002$  por lo que inferimos que las presentaciones diferentes a la cefálica (podálica, pélvica) son más comunes en niños con múltiples malformaciones dato no ha sido analizado en otras series.

El parto por cesárea era más frecuente en el grupo de los síndromes  $p < 0.04$  sin embargo al aplicar la corrección de Yates, la prueba no es significativa. Lo cual no coincide con la literatura donde se reporta que los recién nacidos con

malformaciones en general nacen frecuentemente por cesárea. En el análisis del orden de gestación, se encontraron diferencias significativas entre síndromes y sus controles con  $X^2$  4.45, 0.35, RM 1.45 IC 95%1.012-2.098. Sin embargo esta variable puede tener relación con edad materna avanzada. Hungría reporta un riesgo mayor para A/M aislada en el 2 hijo (p 0.01). Y otros estudios reportan mayor riesgo de A/M aislada en el 1er embarazo.

Solamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas al analizar el periodo interconcepcional cuando se comparo el grupo de holoprosencefalia contra los síndromes y contra múltiples p 0.056, p 0.016 Probablemente este análisis presente una asociación espuria.

Para analizar amenazas de aborto se tomo como indicados la metrorragia que mostró resultados estadísticamente significativos en el grupos de aislados al compararlo con sus controles p 0.029 lo que coincide con la literatura que informa que en general los malformados cursan con una mayor frecuencia de amenazas de aborto.

La exposición a factores ambientales in útero y su relación con malformaciones congénitas depende de la dosis. De la población, etapa de gestación y tiempo de exposición.

Al no tener una causa contundente de A/M y al ser esta malformación una de las más frecuentes en niños ciegos, los registros de malformados de diferentes partes del mundo hacen especial hincapié en tratar de dilucidar posibles causas ambientales que influyan en su desarrollo. Sin embargo no se ha demostrado que algún factor ambiental tenga especial influencia en el desarrollo de A/M.

Respecto a las enfermedades agudas, encontramos asociación estadísticamente significativa entre infecciones urinarias del primer trimestre y A/M aislada y A/M más malformados múltiples. Se describe que las infecciones del tracto urinario durante el primer trimestre son un factor crucial en el desarrollo de malformaciones congénitas dependiendo del agente etiológico, en nuestro registro no tenemos una etiología reportada. Últimamente este hecho ha cobrado importancia respecto su relación con la hipertermia la cual esta asociada al desarrollo de A/M.

Al análisis de las enfermedades maternas crónicas, mostró diferencias estadísticamente significativas en la comparación de aislados y sus controles  $X^2$  3.73, p 0.05, RM 0.0 (0.0-0.7) y múltiples contra sus controles  $X^2$  5.5, p 0.01, RM 6.48 (1.3-61.8). Dentro de los casos aislados se describe a una mujer de 17 años con epilepsia en tratamiento con difenilhidantoina. Y en los casos de A/M más malformaciones múltiples se describen 6 casos de diabetes; 4 DM2, 1 DM1 y una aparentemente gestacional. Todas recibieron tratamiento con insulina. Se reportan 3 casos de hipertensión arterial, un caso de asma crónica. En el grupo de holoprosencefalia se reporta el caso de una madre con epilepsia y tratamiento no especificado. Todas estas condiciones han sido reportadas en diferentes publicaciones.

Al comparar el grupo de aislados y sus controles respecto a los factores químico se encontró significancia estadística con p 0.04. La exposición a pesticidas como en Benzoimidazol causa A/M en ratas sometidas a una dosis 1000 veces mayor de la que estima estarían expuestos los agricultores que utilizan este pesticida. Solo se demostró un caso en Italia de una madre expuesta a este producto con un hijo con microftalmia, sin embargo al ser

aislado no tiene significancia estadística.

Es muy difícil analizar factores ambientales debido a que no se puede demostrar al menos por métodos retrospectivos que la exposición a cierto agente sea la causa de la malformación. Bosdanoff et al (Bogdanoff et al. 1972) y Margolis y Martin (Margolis and Martin 1980) reportan casos A/M en hijos de madres que consumieron LSD durante el embarazo. En nuestro reporte existen dos casos de malformados múltiples uno relacionado con el consumo de cocaína durante todo el embarazo y otro con la inhalación de éter 8 horas diarias los primeros 3 meses. En un análisis de factores ambientales y riesgo de malformaciones oculares se demostró que la deficiencia severa de vitamina A (expresada como ceguera nocturna) en madres de niños con A/M y coloboma fue estadísticamente significativa.

Se realizaron diferentes estudios dividiendo la población rural de la urbana para tratar de encontrar algún factor asociado a exposición a pesticidas y su relación con A/M. en el sur de india se demostró una mayor prevalencia de casos de A/M en el área rural con una A/M era el 28.6% de las malformaciones oculares sin embargo también describieron que de estos casos un 25% tenían padres consanguíneos, que sugiere que aun mas que la exposición a pesticidas la herencia AR asociada a endogamia que es más frecuente en poblaciones pequeñas como las rurales tiene un gran peso estadístico en las causas de A/M. Sutcliffe y su grupo (Sutcliffe, Jones, and Woodruff 1998) reportaron 5 casos de A/M relacionados al consumo de carbamazepina sin embargo estos datos no mostraron una asociación estadísticamente significativa y queda la duda si es una asociación. En California (2008) se describe un caso asociado a Mofetil micofenolato (agente inmunosupresor), sin embargo los estudios

asociados a la exposición de inmunosupresores todavía es escasa. Chih ping Chen (El Seiver 2008), reporta una mayor prevalencia de A/M como parte de síndrome por Warfarina. También existen casos 2 aislados asociadas a gentamicina, 1 a analgésicos, 6 padres y 1 madre expuestos a pesticidas.

Contaminantes ambientales en el aire, comida, agua según el EUROCAT son relativamente frecuentes y no tiene distribución regular, también se reporta asociación con la exposición a tabaco, DDT y organofosforados (EUROCAT 2002). Romero et al 1089 california exposición a insecticida en una mujer con M múltiple. Scotitish Home and Health departamento 1988 asociación con incineradores.

Respecto a los factores físicos, no se encontraron deficiencias estadísticamente significativas sin embargo en Hungría de 1349 casos de A/M/C y otras malformaciones óseas múltiples 181 madres reportaron haber tenido influenza con fiebre mayor de 38.5°C con una asociación del 2.8%. Por lo que proponen que dentro de los factores físicos se debe de tomar en cuenta la hipertermia.

El EUROCAT reporta asociación entre hipertermia y el riesgo para A/M (EUROCAT 2002).

De manera independiente se realizó un análisis de los casos de A/M que cursaron además con otras malformaciones ya sean estas oculares o no y que no cumplieran con criterios suficientes para conformar una secuencia o un síndrome

No existe mucha información a cerca de la relación entre A/M y fertilización in vitro, en un estudio se describe que de 47 recién nacidos por fertilización in vitro que presentaban problemas visuales 12 (26%) presentaban microftalmia.

(que representa un 8% de las malformaciones mayores encontradas en estos niños)

En suiza se reporta una tendencia que no es estadísticamente significativa respecto a la fertilidad materna

Son diferentes las malformaciones congénitas que se presentan asociadas a A/M en los casos múltiples, existe una mayor frecuencia de LPH, además de anomalías del sistema osteo-muscular sin embargo no es una asociación estadísticamente significativa. En la provincia de Tajin (china) se reporta una asociación del 87.7 % de A/M y otras malformaciones. Ocupando el primer lugar las malformaciones faciales seguidas del sistema musculoesquelético. Morrison et al reporto 30% de A/M asociada a otras malformaciones y otras series 27%<sup>11p</sup>. 1347% sistema auditivo, 42% SNC, 42.2% musculoesquelético, 30.6% genitourinario, anomalías de miembros y piel. Agenesia pulmonar y defectos de diafragma. 70% alteraciones en ptosis, tricomelia y triquiiasis. Europa 40 al 70% múltiples (stolletal 1992, Chementiel 1996, Bermejo y Martínez Frías 1988). Arabia 71% de los malformados múltiples tenían defectos en el SNC (Jacquemin et al 2000).

Se encontraron diferencias significativas respecto a las malformaciones del sistema osteomuscular, malformación que fue más frecuente en varones con  $X^2$  5.4,  $p$  0.02 RM 3.77 IC 95% 1.2-12. Alteraciones en los miembros se encontraron más en mujeres mostrando una tendencia que no fue significativa  $p$  0.06 (RM 0.3 IC95%0.1-1.06).

Al comparar el peso con las diferentes malformaciones se encontró asociación entre las anomalías congénitas del ojo que no fueron A/M, que si bien no mostro significancia estadística, si muestra tendencia a la misma  $p$  0.06

anomalías del sistema respiratorio y labio y paladar hendido mostraron significancia estadística al compararlas con los pesos de los malformados con una p de 0.04

En el análisis comparativo en búsqueda de asociación entre las semanas de gestación y las malformaciones presentadas por el grupo de malformados múltiples se encontró relación entre las anomalías de SNC (p 0.01 anomalías del aparato digestivo superior (FISHER) y las anomalías del sistema osteomuscular esta últimas solamente mostraron tendencia hacia la significancia (p0.06

En cuanto a la edad materna y paterna en ambas se encontró asociación con malformaciones en el sistema respiratorio (**FISHER**)

Al comparar la exposición de la madre a agentes externos, como enfermedades agudas, crónicas, agentes físicos y químicos se encontró asociación entre la presencia enfermedades crónicas y anomalías del sistema respiratorio (p 0.05 y anomalías de aparato digestivo superior (p0.03)

La exposición a agentes físicos estuvo relacionada con una mayor frecuencia de LPH y anomalías del aparato digestivo superior.

Este es un análisis ampliado de las diferentes características epidemiológicas de A/M en recién nacidos vivos en México, donde podemos observar datos que concuerdan con lo reportado en otros países y nuevos datos como tal y cual los cuales no están reportados en la literatura como factores de riesgo asociados a A/M y que merecen un análisis a largo plazo y más detallado.

## **VI. CONCLUSIONES**

Nuestro estudio reafirma lo reportado por grupos internacionales, respecto a que no existen diferencias en la prevalencia de A/M entre las poblaciones estudiadas.

La gran cantidad de genes asociados, diferentes síndromes con A/M, y factores ambientales, demuestran la heterogeneidad de esta malformación y la complejidad para encontrar causalidad.

El análisis de los malformados múltiples en donde se observa una mayor frecuencia de LPH y malformaciones del sistema osteomuscular, es importante para generar hipótesis sobre una causa común que puede dar lugar al descubrimiento nuevas alternativas tanto genéticas como ambientales que predispongan a A/M.

La Anoftalmia/Microftalmia es un problema de salud pública reconocido por la Organización Mundial de la Salud por lo que se espera que este trabajo contribuya en algo al entendimiento desde el punto de vista epidemiológico de estas malformaciones.

Se debería incluir en el registro la búsqueda de ceguera nocturna en las madres de los recién nacidos con A/M ya que sería un dato indirecto de deficiencia de vitamina A, en la literatura existen pocos casos reportados de madres de niños con A/M y deficiencia severa de vitamina A (posiblemente porque no se busca de manera específica este punto en la mayoría de los registros mundiales de malformados). Hale et al demostró en 1935 que cerdos con deficiencia severa de vitamina A tenían productos con A/M. sin embargo no se han hecho más investigaciones al respecto.

Se sugiere que la deficiencia de vit A también tendría relación con AR.

Dos de las mas importantes formas de reportar las anomalías entre la población son la combinación de el diagnóstico y el registro. Sesgos epidemiológicos. Diagnóstico y confirmación, como se mide la exposición, factores confusores. Tiene poder estadístico

Recordar que la ausencia de evidencia no es evidencia de la ausencia. Y en ausencia de causa genética definida hay que buscar en los factores teratógenos alguna causa que pueda ser prevenible.

## VIII. REFERENCIAS

1. Aldahmesh, M. A., A. O. Khan, J. Mohamed, and F. S. Alkuraya. 2011. Novel recessive BFSP2 and PITX3 mutations: insights into mutational mechanisms from consanguineous populations. *Genet Med* 13 (11):978-81.
2. Bardakjian, T. M., and A. Schneider. 2011. The genetics of anophthalmia and microphthalmia. *Curr Opin Ophthalmol* 22 (5):309-13.
3. Bardakjian, T., A. Weiss, and A. S. Schneider. 1993. Anophthalmia/Microphthalmia Overview. In *GeneReviews(R)*, edited by R. A. Pagon, M. P. Adam, H. H. Ardinger, S. E. Wallace, A. Amemiya, L. J. H. Bean, T. D. Bird, C. R. Dolan, C. T. Fong, R. J. H. Smith and K. Stephens. Seattle (WA).
4. Bessant, D. A., K. Anwar, S. Khaliq, A. Hameed, M. Ismail, A. M. Payne, S. Q. Mehdi, and S. S. Bhattacharya. 1999. Phenotype of autosomal recessive congenital microphthalmia mapping to chromosome 14q32. *Br J Ophthalmol* 83 (8):919-22.
5. Bianchi, F., A. Calabro, E. Calzolari, P. P. Mastroiacovo, G. Petrelli, A. Spagnolo, and R. Tenconi. 1994. Clusters of anophthalmia. No link with benomyl in Italy. *BMJ* 308 (6922):205.
6. Bidinost, C., M. Matsumoto, D. Chung, N. Salem, K. Zhang, D. W. Stockton, A. Khoury, A. Megarbane, B. A. Bejjani, and E. I. Traboulsi. 2006. Heterozygous and homozygous mutations in PITX3 in a large Lebanese family with posterior polar cataracts and neurodevelopmental abnormalities. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 (4):1274-80.

7. Bogdanoff, B., L. B. Rorke, M. Yanoff, and W. S. Warren. 1972. Brain and eye abnormalities. Possible sequelae to prenatal use of multiple drugs including LSD. *Am J Dis Child* 123 (2):145-8.
8. Bovolenta, P., A. Mallamaci, P. Briata, G. Corte, and E. Boncinelli. 1997. Implication of OTX2 in pigment epithelium determination and neural retina differentiation. *J Neurosci* 17 (11):4243-52.
9. Bremond-Gignac, D., P. Bitoun, L. M. Reis, H. Copin, J. C. Murray, and E. V. Semina. 2010. Identification of dominant FOXE3 and PAX6 mutations in patients with congenital cataract and aniridia. *Mol Vis* 16:1705-11.
10. Brennan, D., and S. Giles. 2014. Ocular involvement in fetal alcohol spectrum disorder: a review. *Curr Pharm Des* 20 (34):5377-87.
11. Busby, A., H. Dolk, R. Collin, R. B. Jones, and R. Winter. 1998. Compiling a national register of babies born with anophthalmia/microphthalmia in England 1988-94. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 79 (3):F168-73.
12. Caba, L., C. Rusu, L. Butnariu, M. Panzaru, E. Braha, M. Volosciuc, R. Popescu, M. Gramescu, C. Bujoran, V. Martiniuc, M. Covic, and E. V. Gorduza. 2013. Phenotypic variability in Patau syndrome. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 117 (2):321-7.
13. Carlson, Bruce M. 2009. *Human embryology and developmental biology*. 4th ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier.
14. Castilla, E. E. 1994. Clusters of ophthalmia. No further clues from global investigation. *BMJ* 308 (6922):206.

15. Dimitrov, B., I. Balikova, T. de Ravel, H. Van Esch, M. De Smedt, E. Baten, J. R. Vermeesch, I. Bradinova, E. Simeonov, K. Devriendt, J. P. Fryns, and P. Debeer. 2011. 2q31.1 microdeletion syndrome: redefining the associated clinical phenotype. *J Med Genet* 48 (2):98-104.
16. Dolk, H., A. Busby, B. G. Armstrong, and P. H. Walls. 1998. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England, 1988-94. *BMJ* 317 (7163):905-9; discussion 910.
17. Donkelaar, H. J. ten, Martin Lammens, Akira Hori, and C. W. R. J. Cremers. 2006. *Clinical neuroembryology : development and developmental disorders of the human central nervous system*. Berlin ; New York: Springer.
18. Downie, A. C., D. A. Mackey, and B. J. Vote. 2009. Isolated corneal opacification and microphthalmia: a suspected warfarin embryopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 37 (6):624-5.
19. EUROCAT. 2002. *EUROCAT Report 8: Surveillance of congenital anomalies in Europe 1980-1999*. . Edited by U. o. Ulster., *EUROCAT Central Registry*.
20. Evans, K., and A. C. Bird. 1996. The genetics of complex ophthalmic disorders. *Br J Ophthalmol* 80 (8):763-8.
21. Fantes, J., N. K. Ragge, S. A. Lynch, N. I. McGill, J. R. Collin, P. N. Howard-Peebles, C. Hayward, A. J. Vivian, K. Williamson, V. van Heyningen, and D. R. FitzPatrick. 2003. Mutations in SOX2 cause anophthalmia. *Nat Genet* 33 (4):461-3.
22. Forrester, John V. 2007. *The eye : basic sciences in practice*. 3rd ed. Edinburgh ; New York: Saunders.

23. Forrester, M. B., and R. D. Merz. 2006. Descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia, Hawaii, 1986-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76 (3):187-92.
24. Friedman, Neil J., and Peter K. Kaiser. 2007. *Essentials of ophthalmology*. 1st ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.
25. Gambrelle, J., M. Till, B. Lukusa, F. Beby, N. Mory, L. Sann, L. Kodjikian, J. D. Grange, and G. Putet. 2007. Ocular anomalies associated with interstitial deletion of chromosome 2q31: case report and review. *Ophthalmic Genet* 28 (2):105-9.
26. Gilchrist, H., D. A. Taranath, and G. A. Gole. 2010. Ocular malformation in a newborn secondary to maternal hypovitaminosis A. *J AAPOS* 14 (3):274-6.
27. Givens, K. T., D. A. Lee, T. Jones, and D. M. Ilstrup. 1993. Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. *Br J Ophthalmol* 77 (6):358-63.
28. Glaser, T., L. Jepeal, J. G. Edwards, S. R. Young, J. Favor, and R. L. Maas. 1994. PAX6 gene dosage effect in a family with congenital cataracts, aniridia, anophthalmia and central nervous system defects. *Nat Genet* 7 (4):463-71.
29. Gonzalez-Rodriguez, J., E. L. Pelcastre, J. L. Tovilla-Canales, J. E. Garcia-Ortiz, M. Amato-Almanza, C. Villanueva-Mendoza, Z. Espinosa-Mattar, and J. C. Zenteno. 2010. Mutational screening of CHX10, GDF6, OTX2, RAX and SOX2 genes in 50 unrelated microphthalmia-anophthalmia-coloboma (MAC) spectrum cases. *Br J Ophthalmol* 94 (8):1100-4.

30. Graham, C. A., R. M. Redmond, and N. C. Nevin. 1991. X-linked clinical anophthalmos. Localization of the gene to Xq27-Xq28. *Ophthalmic Paediatr Genet* 12 (1):43-8.
31. Hoover-Fong, J. E., J. Cai, C. B. Cargile, G. H. Thomas, A. Patel, C. A. Griffin, E. W. Jabs, and A. Hamosh. 2003. Facial dysgenesis: a novel facial syndrome with chromosome 7 deletion p15.1-21.1. *Am J Med Genet A* 117A (1):47-56.
32. Hornby, S. J., S. J. Ward, C. E. Gilbert, L. Dandona, A. Foster, and R. B. Jones. 2002. Environmental risk factors in congenital malformations of the eye. *Ann Trop Paediatr* 22 (1):67-77.
33. Jaruratanasirikul, S., and U. Jinorose. 1994. An infant with double trisomy (48,XXX, + 18). *Am J Med Genet* 49 (2):207-10.
34. Jimenez, N. L., J. Flannick, M. Yahyavi, J. Li, T. Bardakjian, L. Tonkin, A. Schneider, E. H. Sherr, and A. M. Slavotinek. 2011. Targeted 'next-generation' sequencing in anophthalmia and microphthalmia patients confirms SOX2, OTX2 and FOXE3 mutations. *BMC Med Genet* 12:172.
35. Kallen, B., E. Robert, and J. Harris. 1996. The descriptive epidemiology of anophthalmia and microphthalmia. *Int J Epidemiol* 25 (5):1009-16.
36. Kallen, B., and K. Tornqvist. 2005. The epidemiology of anophthalmia and microphthalmia in Sweden. *Eur J Epidemiol* 20 (4):345-50.
37. Lequeux, L., M. Rio, A. Vigouroux, M. Titeux, H. Etchevers, F. Malecaze, N. Chassaing, and P. Calvas. 2008. Confirmation of RAX gene involvement in human anophthalmia. *Clin Genet* 74 (4):392-5.

38. Lowry, R. B., R. Kohut, B. Sibbald, and J. Rouleau. 2005. Anophthalmia and microphthalmia in the Alberta Congenital Anomalies Surveillance System. *Can J Ophthalmol* 40 (1):38-44.
39. Mann, Ida. 1966. *Culture, race, climate, and eye disease; an introduction to the study of geographical ophthalmology*. Springfield, Ill.,: C.C. Thomas.
40. Margolis, S., and L. Martin. 1980. Anophthalmia in an infant of parents using LSD. *Ann Ophthalmol* 12 (12):1378-81.
41. Martini, Frederic, Michael J. Timmons, and Robert B. Tallitsch. 2008. *Human anatomy*. 6th ed. San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
42. Mauri, L., A. Franzoni, M. Scarcello, S. Sala, L. Garavelli, A. Modugno, P. Grammatico, M. C. Patrosso, E. Piozzi, A. Del Longo, G. P. Gesu, E. Manfredini, P. Primignani, G. Damante, and S. Penco. 2015. SOX2, OTX2 and PAX6 analysis in subjects with anophthalmia and microphthalmia. *Eur J Med Genet* 58 (2):66-70.
43. Mazzella, M., C. Arioni, C. Bellini, A. E. Allegri, C. Savioli, and G. Serra. 2003. Severe hydrocephalus associated with congenital varicella syndrome. *CMAJ* 168 (5):561-3.
44. McLeod, R., K. M. Boyer, D. Lee, E. Mui, K. Wroblewski, T. Karrison, A. G. Noble, S. Withers, C. N. Swisher, P. T. Heydemann, M. Sautter, J. Babiarz, P. Rabiah, P. Meier, and M. E. Grigg. 2012. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis* 54 (11):1595-605.
45. Michon, L., L. Morle, M. Bozon, L. Duret, J. C. Zech, J. Godet, H. Plauchu, and P. Edery. 2004. Physical and transcript map of the

- autosomal dominant colobomatous microphthalmia locus on chromosome 15q12-q15 and refinement to a 4.4 Mb region. *Eur J Hum Genet* 12 (7):574-8.
46. Mitchell, B. S., and R. Sharma. 2009. *Embryology : an illustrated colour text*. 2nd ed. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone.
47. Moore, Keith L., T. V. N. Persaud, and Mark G. Torchia. 2008. *The developing human : clinically oriented embryology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
48. Morrison, D., D. FitzPatrick, I. Hanson, K. Williamson, V. van Heyningen, B. Fleck, I. Jones, J. Chalmers, and H. Campbell. 2002. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: investigation of genetic aetiology. *J Med Genet* 39 (1):16-22.
49. Netter, Frank H. 2006. *Atlas of human anatomy*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
50. Peroos, S., E. Forsythe, J. H. Pugh, P. Arthur-Farraj, and D. Hodes. 2012. Longevity and Patau syndrome: what determines survival? *BMJ Case Rep* 2012.
51. Persaud, T. V. N. 1990. *Environmental causes of human birth defects*. Springfield, Ill., U.S.A.: C.C. Thomas.
52. Ragge, N. K., B. Lorenz, A. Schneider, K. Bushby, L. de Sanctis, U. de Sanctis, A. Salt, J. R. Collin, A. J. Vivian, S. L. Free, P. Thompson, K. A. Williamson, S. M. Sisodiya, V. van Heyningen, and D. R. Fitzpatrick. 2005. SOX2 anophthalmia syndrome. *Am J Med Genet A* 135 (1):1-7; discussion 8.

53. Revello, M. G., G. Campanini, A. Piralla, M. Furione, E. Percivalle, M. Zavattoni, and G. Gerna. 2008. Molecular epidemiology of primary human cytomegalovirus infection in pregnant women and their families. *J Med Virol* 80 (8):1415-25.
54. Rogers, Kara. 2010. *The eye : the physiology of human perception*. 1st ed, *The human body*. New York: Britannica Educational Pub. in association with Rosen Educational Services.
55. Sakazume, S., E. Sorokina, Y. Iwamoto, and E. V. Semina. 2007. Functional analysis of human mutations in homeodomain transcription factor PITX3. *BMC Mol Biol* 8:84.
56. Saneto, R. P., K. E. Applegate, and D. G. Frankel. 1998. Atypical manifestations of two cases of trisomy 9 syndrome: rethinking development delay. *Am J Med Genet* 80 (1):42-5.
57. Schoenwolf, Gary C., and William J. Larsen. 2009. *Larsen's human embryology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier.
58. Shaw, G. M., S. L. Carmichael, C. Laurent, C. Louik, R. H. Finnell, and E. J. Lammer. 2007. Nutrient intakes in women and risks of anophthalmia and microphthalmia in their offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79 (10):708-13.
59. Shaw, G. M., S. L. Carmichael, W. Yang, J. A. Harris, R. H. Finnell, and E. J. Lammer. 2005. Epidemiologic characteristics of anophthalmia and bilateral microphthalmia among 2.5 million births in California, 1989-1997. *Am J Med Genet A* 137 (1):36-40.
60. Spagnolo, A., F. Bianchi, A. Calabro, E. Calzolari, M. Clementi, P. Mastroiacovo, P. Meli, G. Petrelli, and R. Tenconi. 1994. Anophthalmia

- and benomyl in Italy: a multicenter study based on 940,615 newborns. *Reprod Toxicol* 8 (5):397-403.
61. Stoll, C., Y. Alembik, B. Dott, and M. P. Roth. 1997. Congenital eye malformations in 212,479 consecutive births. *Ann Genet* 40 (2):122-8.
62. Stromland, K., and M. T. Miller. 1993. Thalidomide embryopathy: revisited 27 years later. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 71 (2):238-45.
63. Sutcliffe, A. G., R. B. Jones, and G. Woodruff. 1998. Eye malformations associated with treatment with carbamazepine during pregnancy. *Ophthalmic Genet* 19 (2):59-62.
64. Verma, A. S., and D. R. Fitzpatrick. 2007. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis* 2:47.
65. Villarroel, C. E., C. Villanueva-Mendoza, L. Orozco, M. A. Alcantara-Ortigoza, D. F. Jimenez, J. C. Ordaz, and A. Gonzalez-del Angel. 2008. Molecular analysis of the PAX6 gene in Mexican patients with congenital aniridia: report of four novel mutations. *Mol Vis* 14:1650-8.
66. Vogt, G., E. Puho, and A. E. Czeizel. 2005. A population-based case-control study of isolated anophthalmia and microphthalmia. *Eur J Epidemiol* 20 (11):939-46.
67. Webster, W. S., M. A. Germain, and M. J. Edwards. 1985. The induction of microphthalmia, encephalocele, and other head defects following hyperthermia during the gastrulation process in the rat. *Teratology* 31 (1):73-82.
68. Weiss, A. H., B. G. Kousseff, E. A. Ross, and J. Longbottom. 1989. Complex microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 107 (11):1619-24.
69. 1989. Simple microphthalmos. *Arch Ophthalmol* 107 (11):1625-30.

70. Wen, J., Q. Hu, M. Li, S. Wang, L. Zhang, Y. Chen, and L. Li. 2008. Pax6 directly modulate Sox2 expression in the neural progenitor cells. *Neuroreport* 19 (4):413-7.
71. Wiltshire, E., M. Moore, T. Casey, G. Smith, S. Smith, and E. Thompson. 2003. Fryns "Anophthalmia-Plus" syndrome associated with developmental regression. *Clin Dysmorphol* 12 (1):41-3.
72. Williamson, K. A., and D. R. FitzPatrick. 2014. The genetic architecture of microphthalmia, anophthalmia and coloboma. *Eur J Med Genet* 57 (8):369-80.
73. Winter, R. M., D. Donnai, and M. D. Crawford. 1981. Syndromes of microcephaly, microphthalmia, cataracts, and joint contractures. *J Med Genet* 18 (2):129-33.
74. Wyatt, A., P. Bakrania, D. J. Bunyan, R. J. Osborne, J. A. Crolla, A. Salt, C. Ayuso, R. Newbury-Ecob, Y. Abou-Rayyah, J. R. Collin, D. Robinson, and N. Ragge. 2008. Novel heterozygous OTX2 mutations and whole gene deletions in anophthalmia, microphthalmia and coloboma. *Hum Mutat* 29 (11):E278-83.
75. Yang, C. W., W. C. Chou, K. H. Chen, A. L. Cheng, I. F. Mao, H. R. Chao, and C. Y. Chuang. 2014. Visualized gene network reveals the novel target transcripts Sox2 and Pax6 of neuronal development in transplacental exposure to bisphenol A. *PLoS One* 9 (7):e100576.
76. Zalel, Y., Y. Gilboa, M. Berkenshtat, R. Yoeli, R. Auslander, R. Achiron, and Y. Goldberg. 2008. Secondary cytomegalovirus infection can cause severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31 (4):417-20.

77.OMS | Anomalías congénitas. World Health Organization; [cited 2016  
Jan 31]; Available from:  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>

78. Bardakjian T. Anophthalmia / Microphthalmia Overview. 2014;(2):1–21.