



Universidad Nacional Autónoma de México
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y
DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA

**Análisis de Factores de Riesgo Relacionados a la Displasia del
Desarrollo de la Cadera en un Grupo de Pacientes Mexicanos**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

P R E S E N T A:
JUDIT ANGELICA RAMIREZ ROSETE

TUTORES: DRA. MARGARITA VALDÉS FLORES
DR. ALBERTO HIDALGO BRAVO
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN “LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA”

Ciudad Universitaria, Cd. Mx

mayo 2019



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

	Página
Resumen	4
1. Antecedentes	5
1.1 Definición.....	5
1.2 Anatomía de la articulación de la cadera	5
1.3 Embriología de la articulación de la cadera	6
1.4 Epidemiología de la DDC a nivel Internacional	8
1.5 Epidemiología de la DDC en México	9
1.6 Etiología de la DDC.....	10
1.7 Factores ambientales relacionados con la DDC	10
1.8 Factores genéticos relacionados con la DDC	13
1.9 Herencia multifactorial	13
1.10 Genes relacionados con la DDC	15
1.11 Heredabilidad de la DDC	21
1.12 Diagnóstico.....	23
1.12.1 Diagnóstico clínico	23
1.12.2 Diagnóstico radiológico	28
1.12.3 Diagnóstico ultrasonográfico	30
1.13 Tratamiento	33
1.14 Complicaciones	33
1.15 Metodologías utilizadas para el estudio de enfermedades complejas	35
1.15.1 GWAS y SNP	36
1.15.2 Análisis de ligamiento	37
1.15.3 Variantes en el número de copias	37
1.15.4 Secuenciación de nueva generación	37
2. Planteamiento del problema	39
3. Justificación	39
4. Pregunta de investigación	39
5. Objetivos	40
5.1 Objetivo general	40
5.2 Objetivos particulares	40
6. Material y métodos	41
6.1 Tipo de estudio	41
6.2 Universo de trabajo	41
6.3 Muestreo	41
6.4 Criterios de inclusión	41
6.4.1 Casos	41
6.4.2 Controles	41
6.5 Criterios de exclusión casos y controles	42
6.6 Tamaño de muestra	42
6.7 Descripción de variables	42
6.8 Análisis estadístico propuesto	44
7. Metodología	45
7.1 Aplicación de cuestionario de factores ambientales	45
7.2 Valoración radiológica	45
7.3 Toma de muestra de mucosa oral	45
7.4 Técnica de extracción de ADN por fenol/ cloroformo/ alcohol isoamílico	46
7.5 Cuantificación de ADN	46
8. Resultados	47
9. Discusión	66
10. Conclusiones	71
11. Anexo 1.....	73
12. Anexo 2	75

Agradecimientos y Colaboraciones

1. Al CONACYT con el número de proyecto SALUD-2015-02-262369 por su apoyo en el financiamiento para la realización de éste proyecto.

2. Al CONACYT por su apoyo como parte de sus becarios con número 823645.

3. Al servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación.

- Dra. Margarita Valdés Flores. Subdirectora de Investigación.
- Dr. Alberto Hidalgo Bravo. Médico Adscrito al Servicio de Genética
- Dr. Antonio Miranda. Médico Adscrito al Servicio de Genética
- Alonso Hurtado Vázquez. Médico Pasante del Servicio Social.

4. Al Servicio de Ortopedia Pediátrica del Instituto Nacional de Rehabilitación

- Dr. Ramiro Cuevas Olivo. Médico adscrito al Servicio de Ortopedia Pediátrica.
- Dr. José Antonio Martínez Junco. Jefe del servicio de Ortopedia Pediátrica
- Dr. Sergio Peralta Cruz. Médico adscrito al servicio de Ortopedia Pediátrica
- Dr. Mauricio Mendoza Jiménez. Médico adscrito al Servicio de Ortopedia Pediátrica.
- Dr. Luis Eduardo Loyo Soriano. Médico adscrito al Servicio de Ortopedia Pediátrica
- Dr. Antonio Redón Tavera. Finado.
- Dr. George Benjamin Edgar Sánchez de la Barquera. Médico Residente de Ortopedia Pediátrica.

Análisis de Factores de Riesgo Relacionados a la Displasia del Desarrollo de Cadera en un Grupo de Pacientes Mexicanos

Resumen

La Displasia del Desarrollo de la Cadera (DDC) describe la condición en la cual la cabeza femoral no presenta una relación anatómica normal con el acetábulo, se reporta una prevalencia a nivel internacional de 1.6 a 35 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos (RNV), en México se reporta de 15 por cada 1,000 RNV. Se considera una entidad de origen multifactorial, dentro de los factores ambientales más importantes se encuentran el género femenino, presentación pélvica y la presencia de antecedentes heredofamiliares de DDC, además se han reportado factores genéticos también asociados con la patología. El objetivo de éste estudio es identificar los factores de riesgo relacionados a la presencia de dicha displasia en un grupo de pacientes mexicanos. Para este fin, se recabó un total de 195 pacientes con diagnóstico clínico y caracterización radiológica de DDC y 125 controles, de estos casos el 82.6% de la DDC fueron del género femenino, con relación a los controles el 32.8% fueron femeninos. El análisis reveló una asociación estadísticamente significativa de la DDC con el género femenino OR (Odds Ratio) 9.7 (IC 95% 7.3-20.8; p 0.0001), y con respecto al antecedente de familiares con la enfermedad se obtuvo un OR 3.1 (IC 95% 1.6-5.7; p 0.0001). Por otro lado, la presentación pélvica mostró un OR 2.5 (IC 95% 1.3-4.8; p 0.007) y la presencia de oligohidramnios durante el embarazo un OR 2.2 (IC 95% 1.0-4.7; p 0.036), finalmente se observó una frecuencia mayor de afección de forma bilateral (42%). Por lo que, se concluye que las variables de género femenino, tener antecedentes familiares de la enfermedad y la presentación pélvica son las que se reportan como factores de riesgo asociados a la presencia de DDC lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

1. ANTECEDENTES

1.1 Definición

El término de Displasia del Desarrollo de la Cadera (DDC) describe la condición en la cuál la cabeza femoral presenta una relación anatómica anormal con el acetábulo. La DDC incluye la luxación franca (luxación), la dislocación parcial (subluxación) y la inestabilidad en la que la cabeza femoral entra y sale de la cavidad, además de una serie de anomalías radiológicas que reflejan una formación inadecuada del acetábulo (Committee on Quality Improvement, 2000).

Su severidad varía puede ir desde una displasia acetabular aislada hasta una cadera que está dislocada y sea irreducible (Gulati et al., 2013), siendo la inestabilidad clínica de la cadera el sello tradicional de la enfermedad. Radiológicamente la cabeza femoral se pueden encontrar con inestabilidad articular (Shorter, Hong, & Osborn, 2013). Debido a que muchos de estos hallazgos pueden no estar presentes al nacimiento, el término “desarrollo” refleja con mayor precisión las características biológicas de la enfermedad en comparación con el término “congénita” (Committee on Quality Improvement, 2000); (Gulati et al., 2013).

Se reconoce a una cadera como inestable cuando se pierde la congruencia articular entre la cabeza femoral y el acetábulo, se le denominará cadera subluxada cuando la cabeza femoral es capaz de moverse dentro del acetábulo y cuando la cabeza femoral se mueve fuera del acetábulo se le llamará dislocada y por tanto existe una pérdida completa de contacto de la cabeza femoral con el acetábulo (Committee on Quality Improvement, 2000).

1.2 Anatomía de la articulación de la cadera

La cintura pélvica (cadera) está formada por los dos huesos de la cadera denominados huesos pélvicos o hueso coxal, desde un punto de vista funcional, la pelvis ósea se conecta con los huesos de los miembros inferiores con el esqueleto axial, cada uno de los dos huesos coxales en un recién nacido consta de tres huesos separados llamados, íleon, pubis e ísquion.

El fémur en su extremo proximal se articula con el acetábulo del hueso coxal a través de la cabeza del fémur para formar la articulación de la cadera. Finalmente el acetábulo “fosa de vinagre” es una fosa profunda formada por el ílion, ísquion y pubis, funciona como el cotilo

que acepta la cabeza redondeada del fémur. En conjunto, el acetábulo y la cabeza femoral forman la articulación de la cadera o también llamada articulación coxofemoral. Figuras 1 y 2 (Tortora & Derrickson, 2010).

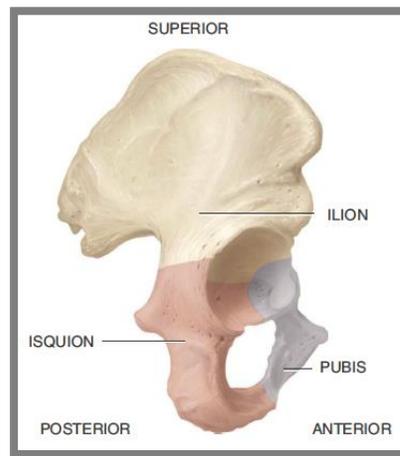


Figura 1. Vista lateral del hueso coxal el cual se conforma de 3 huesos fusionados el ílion, ísquion y pubis. (Adaptada de (Tortora & Derrickson, 2010))

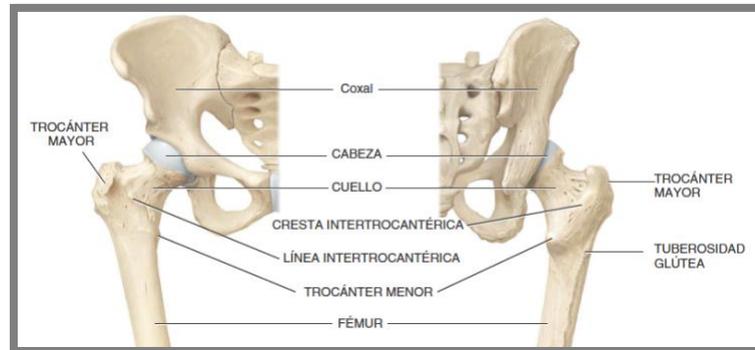


Figura 2. Vista anterior de la articulación coxofemoral, el cual está conformada por la cabeza del fémur y el acetábulo. (Adaptado de (Tortora & Derrickson, 2010))

1.3 Embriología de la articulación de la cadera

El esqueleto se divide en axial y apendicular, este último comprende a la cintura escapular, cintura pélvica y huesos de las extremidades superiores e inferiores, los cuales se originan de tejido mesodérmico, estas células de tejido mesenquimal se organizan en dos apéndices digitiformes, en la séptima semana las células ya están organizadas para formar los dedos y

extremidades inferiores, para que en la décima semana las células mesenquimales se diferencien hacia cartílago hialino llamado también “cartílago rudimentario” (Netter, 1994; Arteaga Martínez & García Peláez, 2013).

Dentro del tejido mesenquimatoso se forma una fisura lo cual permite que las células del cartílago rudimentario entren en contacto entre sí y se de la formación de todas las estructuras articulares, que junto con la contracción de los músculos de la cadera ayudan al desarrollo de esta articulación. (Netter, 1994; Arteaga Martínez & García Peláez, 2013).

Al inicio del desarrollo fetal existe restricción de movimiento ayudando a la fusión del cartílago rudimentario, si esta inmovilización ocurre en etapas finales del desarrollo, aunque la cavidad articular ya se encuentre formada, las estructuras anexas como los ligamentos principalmente, tendrán un desarrollo anormal. Se conoce que una posición concéntrica profunda de la cabeza femoral dentro del acetábulo es necesario para el adecuado desarrollo de la cadera (Netter, 1994; Arteaga Martínez & García Peláez, 2013).

Dentro de cavidad uterina las extremidades inferiores tienden a mantener una misma posición que favorece una luxación de cadera, aunque la estabilidad de la cápsula articular depende de la misma cápsula y ligamentos asociados como lo es el ligamento redondo, si el acetábulo es de menor tamaño respecto a la cabeza femoral existirá inestabilidad articular. (Sandoval, Morelos, Escandón, & Luque, 1993).

Es importante conocer que el núcleo de la cabeza femoral en una radiografía se hace visible habitualmente entre los 4 y 6 meses de vida, cuando no es visible a los 10 meses, se habla de retraso en su aparición.

Se considera que la cadera está en riesgo de dislocarse durante cuatro periodos principalmente (Committee on Quality Improvement, 2000):

- En la 12° semana de gestación: cuando la extremidad inferior del feto gira en sentido medial
- En la 18° semana de gestación: donde los músculos de la cadera se desarrollan

- En las últimas 4 semanas de gestación: ya que las fuerzas mecánicas ejercen un papel importante, por lo que condiciones como oligohidramnios o posición pélvica predisponen a DDC
- Y el periodo postnatal: cuando una posición infantil de pañales aunado a una laxitud ligamentaria, también se asocia con el desarrollo de DDC.

1.4 Epidemiología de la DDC a nivel internacional

La prevalencia de la DDC se ha reportando entre 1.6 a 35 casos por cada 1,000 recién nacidos vivos (RNV), esto en función de la definición y la población estudiada (Shorter et al., 2013; Hundt et al., 2012). La incidencia de un diagnóstico tardío de DDC es menor y se estima es de 1 en 5,000 niños (Pollet, Percy, & Prior, 2017). Sin embargo, la incidencia de todo el espectro de DDC, es sin duda más alto, pero no es conocido debido a la falta de una definición universal (Shaw & Segal, 2016).

Las incidencias más bajas y más altas de DDC se han registrado en el África subsahariana de 0.06 por cada 1,000 RNV y los indios nativos americanos de 76.1 por cada 1,000 RNV (Loder & Skopelja, 2011), esto demuestra una gran diversidad geográfica en la distribución de la DDC, por ejemplo, en población iraní se estima una incidencia de 47 por cada 1,000 RNV considerada relativamente alta (Vafae, Baghdadi, Baghdadi, & Jamnani, 2017).

Sin embargo, la DDC no siempre es detectable al nacimiento, algunos estudios de tamizaje neonatal sugieren una incidencia de 1 en 100 con evidencia de inestabilidad y de hasta 1 a 15 casos por cada 1000 de dislocación de cadera en recién nacidos, también se ha reportado una prevalencia de caderas displásicas pero estables en el 1.3% de la población en general (Rosendahl et al., 2010).

La incidencia es mayor en el género femenino, debido a que las mujeres son susceptibles a la hormona relaxina materna y esto puede contribuir a la laxitud ligamentaria resultando en una inestabilidad de la cadera (Committee on Quality Improvement, 2000). Además, la cadera izquierda está tres veces más relacionada con la enfermedad que la cadera del lado derecho, esto tal vez relacionado con el posicionamiento occipital anterior izquierdo en la mayoría de

los pacientes que tienen una forma de presentación que no es pélvica, siendo en esta posición cuando la cadera izquierda reside posteriormente contra la columna vertebral de la madre y por tanto se limita la abducción de la articulación (Committee on Quality Improvement, 2000). En el Reino Unido se ha reportado una prevalencia del 2% de DDC en niñas con presentación pélvica (Bache, J, & Herron, 2002).

1.5 Epidemiología de la DDC en México

Desde 1962 el Dr. Alonso indicó que 11 de cada 1,000 RNV tenían la cadera luxada (Alonso, 1972), posteriormente se reportó una prevalencia de 2.97 por cada 1,000 (Aguirre-Negrete, García de Alba-García, & Ramírez-Soltero, 1991), en 1995 la doctora Hernández encontró que 2 de cada 1,000 RNV nacen con las caderas luxadas y que 2,6 de cada 1,000 tenían caderas luxables (Hernández-Gutiérrez, Hiramuro, Gutierrez de la O, Angulo-Castellanos, & López-Sosa, 1995). El doctor Beltrán Herrera y el doctor Chávez Rojas, reportan incidencias más bajas de 2 caderas luxadas por cada 1,000 nacidos vivos (Beltrán-Herrera & Iselorio-Albores, 1968; Chávez-Rojas et al., 1969).

En México existe un subregistro de esta patología, ya que los casos no se detectan desde recién nacidos, por lo que se piensa que, en realidad el problema es de proporciones mayores (Cymet-Ramírez et al., 2011), el doctor Luis Gómez Vázquez en 1978 reporta que 40% de los partos recibían atención adecuada y solo el 1% de los niños eran atendidos por neonatólogos; por lo que el problema de DDC era pasado por alto en 95% de los casos (Gómez-Vázquez, 1978); (Cymet-Ramírez et al., 2011).

El último estudio en Mexico reporta una prevalencia de 15 por cada 1,000 RNV, es informada como la malformación congénita que se presenta de forma más común, con una frecuencia mayor a lo reportado en la literatura y como la malformación más comunmente atendida en los servicios de ortopedia pediátrica (Claro-Hernández, Mora-Ríos, Mejía-Rohenes, García-Ramírez, & Hernández-Laredo, 2017).

1.6 Etiología de la DDC

La DDC se considera una enfermedad compleja, con herencia multifactorial por lo que se origina tanto por susceptibilidad genética, como por factores ambientales. Es una entidad con gran heterogeneidad etiológica debido a la presencia de diversos factores genéticos y no genéticos (Li et al., 2013).

Una prueba de heterogeneidad, es la comparación de la frecuencia en familias de casos con la enfermedad además del caso índice y la frecuencia esperada, asumiendo que la probabilidad de DDC en otros miembros de la familia es baja, aleatoria y uniforme de una familia a otra familia, por lo que las familias de casos esporádicos y las familias con casos múltiples deben ser prevalentes en la población (Woolf, Koehn, & Coleman, 1967).

1.7 Factores ambientales relacionados con la DDC

Diferentes metaanálisis revelan la importancia de diferentes factores de riesgo ambientales asociados a la DDC, dentro de estos se encuentran:

- La presentación fetal pélvica reportada con un Odds Ratio (OR) o razón de momios de 5.7 (IC 95% 4.4-7.4), observándose una prevalencia de éste tipo de presentación entre el 1.1% y 6.5%, con una mediana de 4.0% (Hundt et al., 2012). Otro metaanálisis reporta un riesgo relativo (RR) de 3.75 (IC 95% 2.25-6.24) veces mayor a comparación de las presentaciones que no fueron pélvicas (Ortiz-Neira, Paolucci, & Donnon, 2012). La presentación pélvica se observó en el 21.6% de los individuos con DDC en comparación con el 8.3% de los controles (RR= 3.15; IC 95% 2.76-3.59; $p < 0,000001$) considerándose una presentación pélvica decrita como una flexión franca de la cadera y extensión de la articulación de la rodilla (Committee on Quality Improvement, 2000).
- Una historia familiar positiva para DDC aumentó fuertemente el riesgo de DDC con una OR agrupada de 4.8 (IC 95% 2.8-8.2), dentro del cual se ha aplicado diferentes definiciones desde cualquier miembro de la familia hasta solamente considerar a aquellos de primer grado (Hundt et al., 2012), otro estudio observó una asociación mostrando un RR de 1.39 (IC 95% 1.23-1.57) (Ortiz-Neira et al., 2012).

- El género femenino se ha informado como un factor de mayor riesgo de DDC con un OR de 3.8 (IC 95% 3.0-4.6) (Hundt et al., 2012), otro metaanálisis reporta un OR de 2.54 (IC 95% 2.11-3.05) respecto al género masculino (Ortiz-Neira et al., 2012).
- Con relación al peso al nacimiento, se ha informado que el bajo peso al nacer definido como un peso al nacimiento inferior a 2.500 kilogramos (kg) se asoció a un OR de 0.28 (IC 95% 0.24-0.33) (Hundt et al., 2012).
- También el peso al nacimiento pero mayor a 4,5 kg en el 1.3% de los individuos con DDC en comparación con el 1.0% de los controles (RR=1.34, IC 95% 0.86-2.09; p= 0.2) (Stevenson et al., 2009).
- El sentir un chasquido en la cadera durante la exploración física se encontró fuertemente asociado con una OR de 8.6 (IC 95% 4.5-16.6) (Hundt et al., 2012).
- La presencia de oligohidramnios se encontró asociado con mayor frecuencia en niños con DDC aunque esta asociación no es estadísticamente significativa con un OR 2.5 (IC 95% 0.75-8.2) (Hundt et al., 2012).
- Se ha investigado la relación del modo de alumbramiento, cesárea vs parto vaginal, sin embargo, no se encontró una asociación significativa con una OR agrupada de 1.02 (IC 95% 0.35-3) (Hundt et al., 2012). En estudios previos el modo de alumbramiento no se reporta en algunos estudios, sin embargo, también se ha reportado un valor de RR no significativo de 1.22 (IC 95% 0.46-3.23) (Ortiz-Neira et al., 2012)
- La paridad no se asoció con DDC, sin embargo, dos estudios han mostrado una asociación significativa OR de 2.4 (IC 95% 1.6-3.6) sobre todo en niños nacidos de mujeres nulíparas (Hundt et al., 2012). Otro estudio observó que el ser primogénito tiene un RR de 1.44 (p<0,01) (Ortiz-Neira et al., 2012) y otro informó su presencia en el 41.5% (681/1640) en comparación con el 29.6% (4885/16,489) de los controles con un RR:1.71 (IC 95% 1.54-1.9; p<0.000001) (Stevenson et al., 2009).
- En estudios previos se había relacionado como factor de riesgo la presencia de tortícolis y DDC sin encontrar una asociación significativa así como también no se encontró asociación de deformidades en los pies, como metatarso aducto, con una OR agrupada de 3.24 (IC 95% 0.88-11.97) (Hundt et al., 2012) (Vafae et al., 2017).

- La ocurrencia de la DDC significativamente mayor se asocia con una afectación del lado izquierdo de la cadera. El RR al azar para DDC es un poco mayor a 1.5 veces para el lado izquierdo respecto al lado derecho (IC 95%: 1,25-1.90) (Ortiz-Neira et al., 2012).
- Finalmente, se ha descrito que en el 1.9% de los pacientes con DDC eran parte de una gestación múltiple, en comparación con el 2.4% de los controles (RR=0,77; IC del 95% =0,54-1,11; P=0.16) (Stevenson et al., 2009).

En resumen, la evidencia disponible sobre los posibles factores de riesgo asociados a DDC, han encontrado que la presentación pélvica, reportada entre un 2-27% (Bache et al., 2002)(Imrie, Scott, Stearns, Bastrom, & Mubarak, 2010) hacia el final del embarazo en lugar del parto pélvico es uno de los más importantes (Shaw & Segal, 2016), la historia familiar positiva de DDC y el género femenino, el cual corresponde al 75% de los pacientes, son los factores de riesgo más importantes relacionados con esta enfermedad (Shaw & Segal, 2016). El chasquido durante la exploración física se considera un fuerte factor pronóstico y se encontró una asociación significativa entre ser primigesta y la DDC en estudios de casos y controles (Hundt et al., 2012) (Ortiz-Neira et al., 2012) (Shaw & Segal, 2016) además de considerar que el tipo de parto no influye en el riesgo de DDC de acuerdo a si tuvo una presentación pélvica (Hundt et al., 2012).

Investigaciones nacionales han reportado una frecuencia de hasta 3:1 con predominio del género femenino, lo cual es similar con la literatura internacional (Claro-Hernández et al., 2017). Otro factor de riesgo reportado es el hábito de envolver al recién nacido de manera apretada con las extremidades inferiores en extensión y abducción, otros factores con nivel bajo de evidencia y que quedan a nivel de recomendación son, si la madre es menor de 18 años o mayor de 35 al momento de la concepción (Cymet-Ramírez et al., 2011).

En población iraní también la presentación pélvica mostró una correlación más estrecha con DDC, al igual la relación hombre-mujer mostró resultados similares en comparación con otros estudios, en realidad el predominio del género

femenino para la DDC ha sido confirmado, independientemente de las diferencias geográficas y del tipo de población (Vafaei et al., 2017).

Se conoce que durante el desarrollo, el feto recibe estrógenos y progesterona a través de la placenta aunado a que las glándulas suprarrenales del feto también produce progesterona y los ovarios estrógenos, como se describió previamente tienen acción directa en ligamentos. Además los estrógenos y progesterona estimulan en el útero la producción de relaxina, razón por la cual las mujeres presentan mayor grado de laxitud articular. De forma fisiológica un sistema enzimático del hígado fetal convierte los estrógenos y progesterona en productos inactivos que ingresan a circulación materna, la falla de este sistema enzimático lleva a un desequilibrio hormonal y como consecuencia la laxitud ligamentaria especialmente en el género femenino y por tanto conducir a la enfermedad en cadera de forma sintomática (Woolf et al., 1967).

1.8 Factores genéticos relacionados con la DDC

Se considera que la mayoría de los casos de DDC tienen un origen multifactorial y complejo, en este sentido se ha hipotetizado que los factores genéticos desempeñan un papel importante en la etiología de la enfermedad, se reconoce que es probable que el componente sea poligénico (Woolf et al., 1967).

1.9 Herencia multifactorial

Se le llama a la herencia multifactorial a aquella en la cual, el fenotipo es producto de la interacción del efecto acumulado de varios pares de genes con el efecto de influencias importantes del ambiente en donde se desarrolla un individuo (Guizar-Vázquez, 2001).

En 1965, Falconer desarrolló el modelo del umbral con el propósito de explicar las características de la herencia multifactorial. Figura 3.

Las características de la herencia multifactorial son (Guizar-Vázquez, 2001):

- Frecuencia de concordancia: la concordancia se refiere al porcentaje entre gemelos monocigotos y entre gemelos dicigotos que comparten un mismo rasgo. Por lo cual resulta un modelo ideal para determinar la importancia de los factores hereditarios.

- Proporción de afección: La proporción de afección entre padres, hermanos e hijos del caso índice es similar y 10 a 50 veces superior a lo que acontece en la población general.
- Riesgo y grado de parentesco: Al alejarse el grado de parentesco disminuye el riesgo para los parientes.
- Riesgo y gravedad de la malformación: A mayor gravedad de la malformación del caso índice, mayor riesgo para sus parientes.
- Riesgo y género: Si el padecimiento o malformación predomina en un género, el riesgo será mayor para los parientes de sujetos del sexo menos afectado.
- Riesgo y presencia de la afección en otros familiares: La presencia de otros familiares con la misma afección, además del caso índice, alimenta el riesgo para el resto de los parientes, los antecedentes familiares positivos implican un mayor riesgo de recurrencia en la familia.

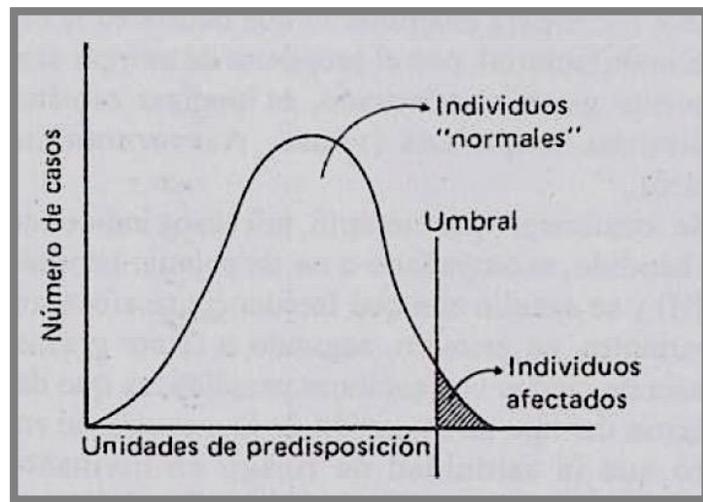


Figura 3. Modelo del Umbral. Adaptado de Guizar-Vazquez, 2001.

1.10 Genes relacionados con la DDC

Diferentes estudios de asociación genética han permitido encontrar varios genes que aparentemente se relacionan con la DDC. Tabla 1 y Figura 4.

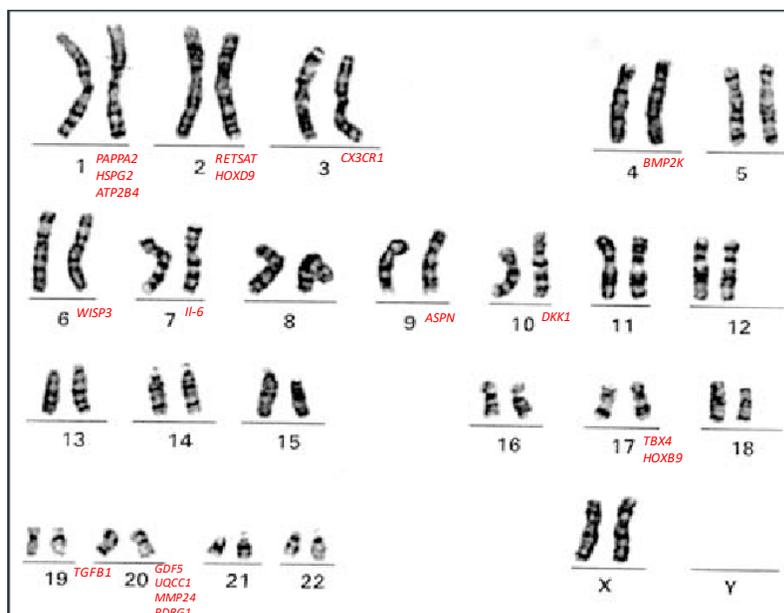


Figura 4. Cariotipo femenino 46, XX. Se representa la localización de los genes asociados a DDC.

En población China Han recientemente se exploró mediante análisis de haplotipos la relación de cinco SNP, rs69306665 río arriba de *WISP3*, rs1022313, rs1230345, rs17073268 en *WISP3* y el SNP rs10456877 río abajo de *WISP3*, los cuales mostraron una diferencia significativa ($p < 0.01$) en la frecuencia de los alelos entre los grupos de caso y control con una proporción de probabilidad similar de 0.71 a 0.77, se identificaron dos haplotipos, el haplotipo AAAAA mostró un OR: 0.763 (IC 95% 0.60-0.98, $p=0.0323$) y el haplotipo GGCGG mostró una diferencia significativa con un OR:1.67 (IC 95% 1.37-2.04, $p=3.67 \times 10^{-7}$), por lo que se concluye que el segundo haplotipo puede ser considerado como un biomarcador para la DDC y el gen *WISP3* se asocia a DDC en población China Han. (Zhang, Yan, Zhang, Yang, & Sun, 2018).

Tabla 1. Genes investigados que guardan asociación con la presencia de DDC.

Gen	Locus	Función	SNP o Variante	OR (IC95%)	Valor de p	Población estudiada	Referencia
<i>WISP3</i>	6q21	Parte de la subfamilia de la vía de señalización <i>WNT1</i> , que pertenece a la familia del factor de crecimiento de tejido conectivo.	rs69306665 rs1022313 rs1230345 rs17073268 rs10456877	1.67 0.763 (1.37-2.04)	< 0.01	China Han	(Zhang et al., 2018)
<i>PAPPA2</i>	1q25.2	Miembro de la familia de las pappalinas, regulador local de la biodisponibilidad del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).	rs726252	2.18 (1.477–3.242)	0.000	China Han	(Jia et al., 2012) (Shi et al., 2014)
<i>DKK1</i>	10q21.1	Miembro de la familia de proteínas dickkopf, papel importante en el desarrollo embrionario y en la formación ósea en adultos.	rs11001560 rs1569198	0.869 (0.649-1.162) 3.032 (2.034-4.519)	0.343 <0.0001	China Han	(Liu et al., 2014)
<i>ASPN</i>	9q22.3	Codifica una proteína extracelular del cartílago miembro de la familia de proteoglicanos ricos en leucina, regula la condrogénesis mediante inhibición de la expresión génica inducida por el TGF- β en cartílago.	Alelo D14	1.83 (1.25-2.68)	0.0016	China Han	(Shi et al., 2011)
<i>GDF5</i>	20q11.22	Codifica para un ligando secretado de la superfamilia de las proteínas TGF- β Regula el desarrollo de numerosos tipos de tejidos y células, incluidos el cartílago y articulaciones entre otros.	rs143384	1.44 (1.34-1.56)	3.55×10^{-22}	Europea (Reino Unido)	(Hatzikotoulas et al., 2018)
<i>UQCC1</i>	20q11.2	Se ha asociado al crecimiento regulado por el factor de crecimiento de fibroblastos	SD	SD	1.86×10^{-10}	Europea (Reino Unido)	(Hatzikotoulas et al., 2018)
<i>MMP24</i>	20q11.2	Miembro de la familia de las metaloproteinasas de matriz, importante en la descomposición de la matriz extracelular	rs12479765	1.33 (1.20-1.47)	3.18×10^{-9}	Europea (Reino Unido)	(Hatzikotoulas et al., 2018)
<i>RETSAT</i>	2p11.2	Es una retinol saturasa	SD	SD	3.70×10^{-8}	Europea (Reino Unido)	(Hatzikotoulas et al., 2018)
<i>PDRG1</i>	20q11.21	Gen codificador de proteínas que desempeña un papel en el plegamiento de proteínas mediado por chaperonas.	SD	SD	1.06×10^{-7}	Europea (Reino Unido)	(Hatzikotoulas et al., 2018)
<i>HSPG2</i>	1p36.12	Codifica para la proteína perlecan, proteína central a la que se unen las tres cadenas de glicosaminoglicanos. Componente de la matriz extracelular	c.3328G>T	SD	SD	Saudí	(Sulman Basit, Albalawi, Alharby, & Khoshhal, 2017a)

ATP2B4	1q32.1	Pertenece a la familia de las ATPasas, codifica para la ATPasa de calcio.	c.2264G>A	SD	SD		(Sulman Basit et al., 2017a)
TBX4	17q23.2	Gen de la familia T-box codifica a factores de transcripción implicados en la regulación de los procesos de desarrollo, se expresa en extremidades inferiores, rol importante en la regulación del desarrollo de las extremidades y especificación de la identidad de las extremidades	rs3744448	0.732 (0.550-0.974)	0.032	China Han	(K. Wang et al., 2010)
TGFBI	19q13.2	Este gen codifica un ligando secretado de la superfamilia de las proteínas TGF-b, los cuales conducen al reclutamiento y activación de factores de transcripción de la familia SMAD que regulan la expresión génica.	rs1800470	1.255 (1.11-1.42)	0.0004	China Han	(Ma et al., 2017a)
IL-6	7p15.3	Codifica a una citocina que tiene función durante la inflamación y maduración de linfocitos B.	rs1800796	0.84 (0.73-0.98)	0.0228	China Han	(Ma et al., 2017a)
CX3CRI	3p22.2	Implicado en la adhesión celular y la migración, se sabe juega un papel importante en la maduración de los condrocitos, se expresa en niveles más altos en células madre mesenquimales.	rs3732378	SD	SD	Americana (Utah)	(Feldman et al., 2013)
BMP2K	4q21.21	Codifica para una citocina que pertenece a la supefamilia de los factores de crecimiento transformante b, con un rol en el desarrollo óseo en la proliferación y diferenciaciones de los osteoblastos en el desarrollo embrionario y fetal.	c.1432_1440delCAGCAGCAG c.1440_1441insCAG	SD	SD	China Han	(Zhao et al., 2017)
HOXB9	17q21.32	Factor de transcripción involucrado en la proliferación y diferenciación celular. Juega un papel importante en el desarrollo de las extremidades.	rs2303486	1.32 (1.02-1.71)	0.037	China Han	(Hao et al., 2014)
HOXD9	2q31.1	Regula el crecimiento, proliferación y diferenciación celular de músculo, también está involucrado en la diferenciación de las células mesenquimales hacia cartilago y hueso nuevo.	rs711819	1.70 (1.01-3.17)	0.045	China Han	(Tian et al., 2012)

*SD = Sin dato

Este gen ha revelado funciones importantes en la formación de cartílago y desarrollo del condrocito mediante la regulación de la expresión del colágeno tipo II y agregano, ayuda a mantener su integridad, por lo que mutaciones en este gen comprometen su función y producen pérdida de cartílago y por lo tanto aparición de enfermedades articulares en esta población. (National Center for Biotechnology Information., 2019)

Otro estudio observó la asociación del polimorfismo C/T rs726252 del gen *PAPPA2*, donde se observó diferencia significativa al comparar el genotipo TT con otros genotipos combinados ($p=0.001$) y el genotipo TT con el genotipo CT ($p=0.000$), no se encontraron diferencias al comparar el genotipo TT con el genotipo CC ($p=0.486$), por lo que marca el primer estudio que observa la asociación de este SNP en el gen *PAPPA2* con la presencia de DDC esporádica en población china han, se encontró una asociación más fuerte en el género masculino (Jia et al., 2012). Ver tabla 1.

Sin embargo, en un estudio posterior, con un mayor tamaño de muestra, no se observó diferencia en la distribución del genotipo o frecuencia alélica, el alelo TT mostró una OR de 0.874 ($p= 0.315$; IC 95% 0.672-1.137), el alelo CC una OR de 1.015 ($p= 0.980$; IC 95% 0.326-3.161) por lo que no se demuestra una asociación con la susceptibilidad a DDC en esta misma población (Shi et al., 2014). Ver tabla 1.

También en esta población, china han, se estudió la asociación de los polimorfismos rs11001560 (OR 0.869, $p=0.343$ IC95%0.649-1.162) y el rs1569198 (OR 3.032, $p < 0.0001$ IC 95%2.034-4.519) en el gen *DKK1*, sobre todo para el segundo SNP se observaron diferencias significativas tanto en la frecuencia de alelos como en la distribución de los genotipos, de forma principal el alelo A considerado como un factor de riesgo responsable del desarrollo de la DDC (Liu et al., 2014). Ver tabla 1.

También en el gen *ASPN* se encontró que el microsatélite con el polimorfismo de repetición D, de los ocho alelos diferentes estudiados (D11-D18), los alelos D13 y D14 fueron los alelos en los cuales se observó diferencias significativas $p=0.00626$, demostrando que el gen *ASPN* es un gen de susceptibilidad para DDC, de forma principal se identificó el alelo D14 como

un alelo de riesgo y el alelo D13 como un alelo al parecer con efecto protector (Shi et al., 2011). Ver tabla 1.

En un estudio reciente se demuestra que polimorfismos autosómicos explican el 55% (6%, $p < 0.0001$) de la heredabilidad de la DDC, además mediante estudio de GWAS se observa que la variante rs143384 (alelo A) ubicado en la región UTR 5' del gen *GDF5* se asocia al desarrollo de la DDC con un OR de 1.57 ($p = 1.72 \times 10^{-14}$, IC 95% 1.3-1.77), y al condicionar el rs143383 al rs143384 el valor de p se vuelve no significativo con una OR 1.51 ($p = 0.61$, IC 95% 1.33-1.70) lo que lleva a pensar que la asociación con el rs143383 no es una señal independiente (Ma et al., 2017b), posterior a esto se hizo un análisis basado en genes para identificar genes que contribuyen con diferentes variantes al desarrollo de DDC, identificando que 5 genes están significativamente asociados a una mayor susceptibilidad, *GDF5* ($p = 9.24 \times 10^{-12}$), *UQCCI* ($p = 1.86 \times 10^{-10}$) de los cuales se analizaron 18 SNP, *MMP24* ($p = 3.18 \times 10^{-09}$) que analizó 17 SNP, *RETSAT* ($p = 3.70 \times 10^{-10}$) que analizó 20 SNP y *PDRG1* ($p = 1.06 \times 10^{-07}$) que analizó 6 SNP (Hatzikotoulas et al., 2018). Ver tabla 1.

Hasta el momento, solo hay un estudio en el cual se reporta evidencia de herencia digénica, en una familia de origen saudí, dentro de los cuales a 5 se les hace estudio molecular de exoma, previo análisis de genes descritos asociados a DDC y se encuentran variantes en los genes *HSPG2* (c.3328 G>T) y *ATP2B4* (c.2264G>A) que se están segregando en la misma familia en los pacientes afectados (Sulman Basit, Albalawi, Alharby, & Khoshhal, 2017b). Ver tabla 1.

Conociendo que *TBX4* es un gen importante en el desarrollo en los animales vertebrados, como un regulador en el crecimiento e identificación de las extremidades posteriores en ratones, se estudiaron dos SNP, rs374438 y rs374448, en este gen, se demostró que no hay asociación significativa entre el primer SNP y la susceptibilidad de DDC, sin embargo, el segundo SNP se asoció a DDC al estratificar la muestra por gravedad después de ajustarlo por género masculino (K. Wang et al., 2010). Ver tabla 1.

También en población china han, se estudio la asociación de los genes *IL-6* y *TGFBI* mediante análisis de asociación, se estudiaron 32 SNP de los cuales dos mostraron significancia el rs1800470 en el gen *TGFBI* (OR 1.255, p = 0.0004) y el rs1800796 en el gen *IL6* (OR 0.84, p = 0.0228) en la asociación con DDC y aunque previamente se había descrito la relación de estos genes con la presentación grave de DDC, se refiere es necesario mayor investigación de estos SNP. (Ma et al., 2017a) Ver tabla 1.

En población americana también mediante un estudio en una familia de Utah de cuatro generaciones y 72 muestras de ADN, se muestra la transmisión de la DDC de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta, hasta el momento el único estudio descrito con este modo de herencia, se identificó una región candidata de 2,61 Mb en 3p22.2 vinculada a la DDC, al encontrar el siguiente SNP rs3732378 en los pacientes con la afectación dentro de la familia (Feldman, Parvizi, Sawan, Erickson, & Peters, 2014). Ver tabla 1.

A través de una familia china han de cuatro generaciones y 37 miembros de la familia, mediante secuenciación de exoma y posterior secuenciación sanger se identificaron dos variantes en estado heterocigoto en el gen *BMPK2* c.1432_1440delCAGCAGCAG y la variante c.1440_1441insCAG localizadas en el exón 11 identificadas como probables causantes de la DDC en esta familia (Zhao et al., 2017). Ver tabla 1.

En el gen *HOXB9* en población china se estudió la asociación de la DDC a dos SNP rs2303486 y el rs8844, en el segundo SNP no se encontró asociación alguna con la enfermedad, sin embargo, en el primer SNP si se observó diferencias significativas en el modelo dominante (TT/AT vs AA; p 0.037), al estratificarlo por género solo se observó diferencia en el modelo dominante en mujeres (p 0.015), y aunque se sabe que este gen desempeña funciones importantes en el desarrollo de las extremidades, es el primer estudio donde se reporta a este gen como candidato para el desarrollo de DDC (Hao et al., 2014). Ver tabla 1.

Se conoce que las familias de los genes homeobox (Hox) codifican a factores de transcripción muy conservados y con implicación sobre todo durante el desarrollo del esqueleto en vertebrados, para determinar si el gen *HOXD9* pudiera desempeñar alguna participación con la DDC, se buscaron dos polimorfismos en este gen, el rs711822 un SNP intrónico y el rs711819 localizado en una región promotora, sin encontrar asociación con el primer SNP, sin embargo, el segundo SNP alcanzó significancia estadística en un modelo dominante (p 0.045, OR 1.79, IC 95% 1.01-3.17) estableciendo la asociación de este SNP y el desarrollo de la DDC en población China Han (Tian et al., 2012). Ver tabla 1.

El gen *USFP2*, se ha descrito asociado a la Displasia de Cadera tipo Beukes (OMIM #142669), enfermedad caracterizada por una severa progresión degenerativa a osteoartritis de la articulación de la cadera en la adultez temprana, con un modo de herencia AD con penetrancia incompleta del 80% y otras manifestaciones clínicas importantes como lo son el acortamiento bilateral, ensanchamiento del cuello femoral, aparición del centro de osificación secundario retrasado, coxa vara, desplazamiento de la cabeza femoral dentro del acetábulo y sobrecrecimiento del trocanter mayor, posterior a esto manifiestan los signos secundarios considerados característicos de la osteoartritis como lo son la esclerosis ósea, formación quística y disminución del espacio articular, lo que finalmente lleva al deterioro rápido de la articulación (Tian et al., 2012).

1.11 Heredabilidad de la DDC

En 1958 Edwards reporta una frecuencia observada entre hermanos de 5.9% (Edwards, 1960), para 1964 se reporta una frecuencia observada entre los hermanos del propósito de 5.7% (Wilkinson, 1963).

Tres años posterior a esto, Woolf reporta a diferencia de los estudios previos una frecuencia de padres afectados del 1.6% y en hermanos del 4.3% con DDC además del caso índice, lo que lleva a la conclusión que no existe un mecanismo genético simple para esta enfermedad (Woolf et al., 1967).

En otro estudio posterior se reporta un riesgo del 6% de desarrollar DDC en una familia con padres sanos y un hijo afectado, del 12% si se presenta un padre afectado y hasta del 36% si se encuentra un padre e hijo afectado (Wynne-Davies, 1970).

Se ha observado un aumento de siete veces en la incidencia, entre hermanos y un aumento de 10 veces en los padres de los probandos a comparación con la población en general (Bjerkreim & van der Hagen, 1974).

En estudios de gemelos se observó que si un gemelo monocigótico tiene DDC, el riesgo para el otro gemelo es del 40% y el riesgo para un gemelo dicigótico es del 3% (Dodinval, 1990)(Tönnis, 1984). Se observa una concordancia del 41% entre los gemelos idénticos frente a 3% en gemelos dicigóticos (Idelberger, 1978).

Respecto al RR reportado para los familiares de primer grado se encontró un RR de 12.1; ($p < 0,000001$), para un subconjunto de familiares de primer grado, como los hermanos, también se encontró un aumento de riesgo considerable (RR 11.85; $p < 000001$) y en primos hermanos también se observó un riesgo aumentado, pero no tan pronunciado (RR 1.74; $p 0.035$) (Stevenson et al., 2009).

La heredabilidad en población asiática está descrita de $83.59 \pm 4.9\%$, la cual al estratificar por género, fue mayor, $91.02 \pm 7.25\%$ para hermanas. Adicionalmente, la contribución de los factores genéticos a la patogénesis de la DDC fue obvia para hermanos varones expresada con una heredabilidad de $78.43 \pm 6.75\%$ (Li et al., 2013).

Estudios previos que examinan la epidemiología de la DDC dentro de las familias, utilizan como metodología el ligamiento y han demostrado que los factores hereditarios contribuyen entre el 50 y el 85% del riesgo total o pasivo para la el desarrollo de la enfermedad dependiendo de la ascendencia de la población. (Li et al., 2013) (Hatzikotoulas et al., 2018).

1.12 Diagnóstico

1.12.1 Diagnóstico clínico

Las caderas de los recién nacidos deben de ser examinados clínicamente después del parto y durante la etapa de lactancia para determinar si estas son estables, inestables o se encuentran dislocadas, ya que una detección temprana puede evitar un retraso en el tratamiento y en consecuencia deformidad de la cadera a largo plazo, alteración en la marcha e incluso artritis temprana de ésta articulación (Shorter et al., 2013).

Durante la exploración física no hay signos patognomónicos para considerar una cadera dislocada, se conoce es importante buscar asimetría de las extremidades, las luxaciones unilaterales son más difíciles de diagnosticar ya que se conserva la simetría, es importante revisar los pliegues de los glúteos o muslos los cuales son asimétricos y fácilmente identificables si se presenta discrepancia en la longitud del miembro y movimiento restringido, especialmente a la abducción de la cadera (Committee on Quality Improvement, 2000). Figura 5.

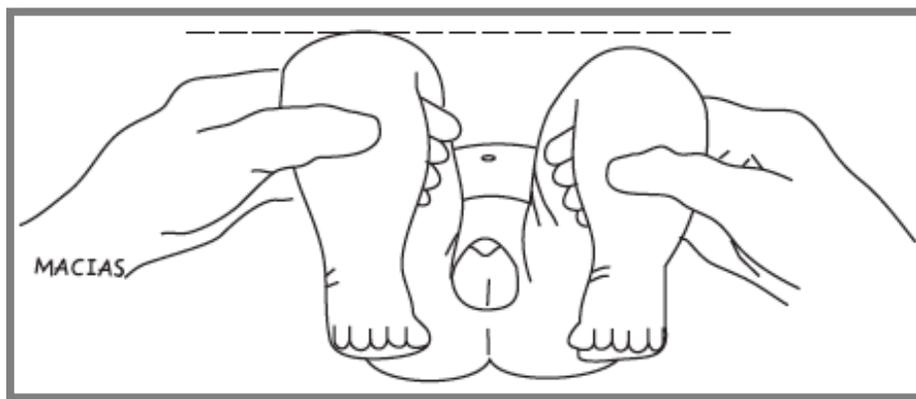


Figura 5. Imágen que muestra la asimetría de las extremidades, en un recién nacido en decúbito supino con caderas y rodillas flexionadas. Adaptada de Delgadillo Avendaño et al., 2006.

De forma normal en un niño en posición supina y pelvis estabilizada, una abducción a 75° y aducción a 30° debe ocurrir fácilmente en niños sin alteraciones. Las dos maniobras para evaluar la estabilidad de la cadera en un recién nacido son las maniobras de Ortolani y Barlow (Gulati et al., 2013):

- La maniobra de Ortolani: provoca la sensación de la cadera dislocada reducida, esta se realiza con el recién nacido en posición supina, el dedo índice y medio del examinador colocados en el trocánter mayor del fémur con el pulgar colocado a lo largo de la cara interna del muslo. La cadera se flexiona a 90° y la pierna se mantiene en rotación neutra, la cadera es por tanto abducida gentilmente mientras la pierna se levanta hacia delante. Con esta maniobra el sentir un “chasquido” es manifestación de que la cabeza del fémur se reduce dentro del acetábulo y por tanto es un signo positivo (Committee on Quality Improvement, 2000). Figura 6.

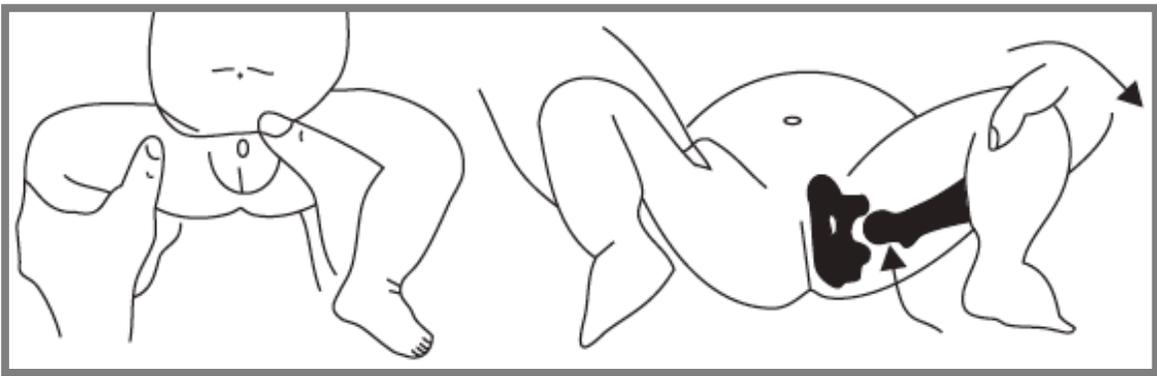


Figura 6. Maniobra de Ortolani: con la cadera en flexión a 90° es abducida gentilmente mientras la pierna se levanta hacia delante. Adaptada de Delgadillo Avendaño et al., 2006.

- La maniobra de Barlow: detecta la cadera inestable al dislocarse del acetábulo. Esta maniobra se realiza con el recién nacido en posición supina y cadera flexionada a 90°, la pierna se aduce suavemente mientras se mantiene presión en dirección posterior en la rodilla. Una sensación de “chasquido palpable o movimiento” se refiere a como la cabeza del fémur se sale del acetábulo hacia posterior, por lo que la convierte en luxada o subluxada (Shaw & Segal, 2016) (Committee on Quality Improvement, 2000). Figura 7.

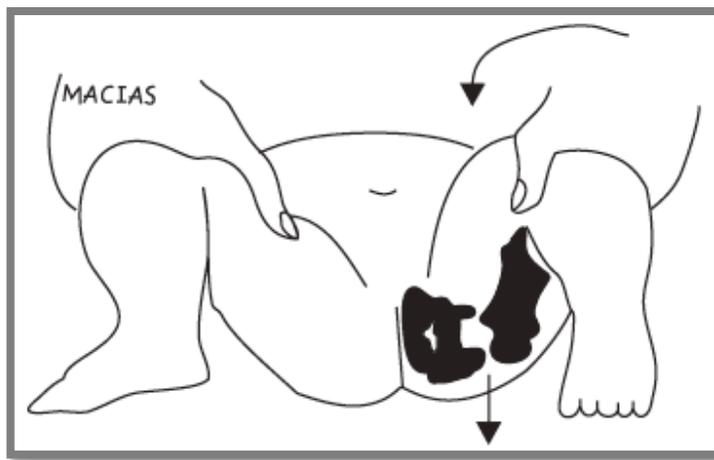


Figura 7. Maniobra de Barlow, la cadera en abducción a 45°, se fija una cadera y se moviliza suavemente en aducción y abducción, se desliza sobre el borde acetabular, empujando con el pulgar el cuello del fémur hacia fuera intentado luxarla. Adaptada de Delgadillo Avendaño et al., 2006.

La maniobra de Ortolani, es la prueba clínica más importante para la detección de la DDC en recién nacidos, en contraste, la maniobra de Barlow tiene menos importancia clínica ya que no tiene valor predictivo comprobado para la futura dislocación de la cadera (Shaw & Segal, 2016).

Sin embargo, un factor importante en el éxito del programa de cribado clínico siempre será la experiencia del examinador. (Shorter et al., 2013) Ver tabla 2.

Tabla 2. Riesgo relativo (RR) y absoluto de encontrar un resultado de examen positivo en el cribado neonatal utilizando los Signos de Ortolani y Barlow (Committee on Quality Improvement, 2000).

Características de los RN	RR de un resultado positivo durante la EF.	Riesgo abosoluto de un resultado positivo por cada 1000 nacimientos con factores de riesgo.
Todos los RN	1.0	11.5
Niños	4.6	4.1
Niñas	1.7	19
Con historia familiar positiva	---	---
Niños	---	64
Niñas	---	32
Con presentación pélvica	7.0	---
Niños	---	29
Niñas	---	133

*RN= Recién nacidos, RR= Riesgo relativo, EF= Exploración física.

De la semana 8 a 12 de edad, la laxitud de la cápsula articular disminuye, aumenta la tensión y las maniobras de Barlow y Ortolani ya no son positivas independientemente de la situación de la cabeza femoral, por lo que a los 3 meses de edad la limitación a la abducción es el signo clínico más fiable asociado a DDC (Committee on Quality Improvement, 2000).

Otros signos importantes en la exploración física dentro de los primeros meses de vida son:

- El signo de Allis Galeazzi: se encuentra presente hasta los 11 meses de edad, es un acortamiento aparente de una extremidad con desigualdad del nivel de rodillas cuando se unen los pies, con el niño en decúbito supino, con las caderas y rodillas flexionadas.

Indica desplazamiento proximal de la cabeza, pero no está presente en una afectación bilateral.

- Con el niño en decúbito supino, la asimetría de los pliegues en glúteos y de los muslos, o en las niñas la desviación de la vulva aparece en un 12% de los casos y se mantiene hasta el tercer mes.
- Signo de pistón: este signo es el que comúnmente se encuentra en los lactantes. Es positivo cuando al niño, colocado en decúbito dorsal se le tracciona el miembro inferior en sentido distal y éste se desplaza con facilidad, pero al soltarlo vuelve a la posición que tenía antes de esta maniobra: repetido varias veces este procedimiento da la idea de un “pistón” funcionando (Delgadillo Avendaño et al., 2006).

Estos signos son de menor valor diagnóstico, ya que en menos de la mitad de los casos se encuentra que la cadera es luxable (Delgadillo Avendaño et al., 2006).

Durante la exploración física pero a partir del inicio de la marcha, los signos clínicos a buscar son (Delgadillo Avendaño et al., 2006):

- Signo de Lloyd Roberts: A causa de la asimetría de la cadera, el niño apoya el pie plano del lado luxado, mientras el lado contralateral flexiona la rodilla.
- Prueba de Tredelenburg: Con el niño en bipedestación, al pedirle que se mantenga apoyado sobre el lado afectado usando un apoyo extra (ej. Mano), debe elevar la pierna no afectada doblando la rodilla. Si la pelvis cae por debajo de una línea horizontal o no se puede mantener estable por 30 segundos la prueba es positiva indicando insuficiencia de los abductores de la cadera.

Se debe tomar con reserva el resultado cuando hay dolor, falta de cooperación del niño, mal equilibrio y en niños menores de cuatro años. (Delgadillo Avendaño et al., 2006)

1.12.2 Diagnóstico radiológico

Una displasia acetabular aislada sin estar luxada o subluxada la articulación, solo puede ser diagnosticada mediante técnicas de imagen, ya que los hallazgos clínicos pueden estar ausentes.

La radiografía de pelvis y cadera se ha utilizado de forma histórica para evaluar a un niño con sospecha de DDC, sin embargo, esta valoración se vuelve útil a partir de los 4 a 6 meses de edad cuando el centro de osificación de la cabeza femoral se desarrolla, siendo su ventaja principal que es de fácil acceso y bajo costo (Committee on Quality Improvement, 2000). La radiografía permite detectar asimetría de la cadera, subluxación y dislocación siempre y cuando se encuentre la displasia presente (Shaw & Segal, 2016).

La radiografía simple anteroposterior en posición neutra sigue siendo el método de examen más utilizado en nuestro país para el diagnóstico de DDC, la radiografía se toma en decúbito dorsal, con los miembros inferiores en extensión, paralelos, con una ligera tracción, simétricos y con las rodillas al cenit (sin rotación interna) y las caderas flexionadas aproximadamente a 30° (Cymet-Ramírez et al., 2011).

Para la interpretación de la radiografía de pelvis, se debe verificar que haya sido tomada de forma correcta, se deben trazar varias líneas que pasan por lugares óseos visibles (Cymet-Ramírez et al., 2011) (Cuevas, 2013):

- Línea de Hilgenreiner, H o Y'-Y': línea horizontal que pasa por los cartílagos trirradiados o cartílago en Y, se traza del punto más distal del hueso iliaco osificado de un lado al punto más distal osificado del iliaco contralateral (Y-Y'). Ver figura 8.
- Línea tangente del acetábulo óseo, partiendo del cartílago trirradiado y dirigida a la parte más inferior y lateral del acetábulo (C). Figura 8.
- Línea de Perkins, AB-CD: línea vertical, perpendicular a la línea de las Ys, que se traza en el punto más lateral del acetábulo osificado, donde termina la porción lateral y anterior del acetábulo (B). Figura 8.

Con éstas líneas se miden ángulos y distancias, primero se debe trazar la línea acetabular o línea de inclinación acetabular, el cual se origina en el punto donde cruzan la línea de las Ys y el fondo acetabular, es la porción más lateral y distal del hueso iliaco y un segundo punto localizado en el borde lateral osificado del acetábulo. Esta línea y las líneas de Hilgenreiner forman el ángulo acetabular, ángulo de inclinación acetabular, índice acetabular o IA (Cuevas, 2013).

Existe una relación entre la línea de Perkins con la metáfisis femoral, si la metáfisis (si aún no ha aparecido el núcleo epifisiario) se divide en tres porciones, normalmente la línea de Perkins debe cruzar la porción media o externa, si dicha línea cae por la porción (interna) de dicha metáfisis hay subluxación y si cae más adentro, la cadera se considera está luxada. Cuando aparece el núcleo de osificación de la cabeza femoral, se relaciona su ubicación con la línea de Perkins y la línea de Hilgenreiner, estas dos líneas forman cuatro cuadrantes en el acetábulo y el núcleo de la cabeza femoral debe estar ubicado en el cuadrante infero-interno (Cymet-Ramírez et al., 2011).

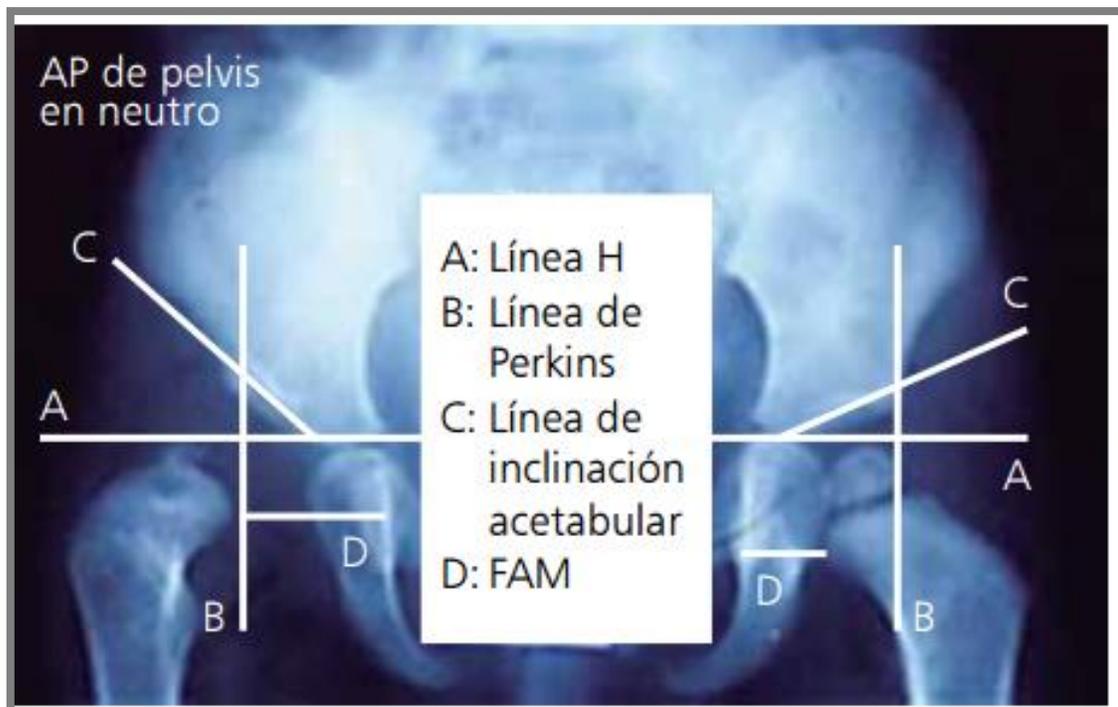


Figura 8. Pelvis en posición Anteroposterior, en la cual se señalan las diferentes líneas a evaluar en una radiografía AP de pelvis. Adaptada de (Cuevas, 2013)

El índice acetabular fue el primero en describirse en 1936 (Cymet-Ramírez et al., 2011) está dado por la línea de Hilgenreiner y la línea tangente del acetábulo, éste ángulo mide 30° en promedio al nacer, se considera patológico (displásico) cuando se encuentra un ángulo mayor de 36° al nacer y mayor de 36° a los 3 meses de edad, este ángulo disminuye de 0.5° a 1° por mes aproximadamente, lo que indica que el acetábulo se sigue desarrollando y que a los 2 años debe estar por lo menos en 20°. Sirve para evaluar la evolución radiológica del acetábulo en los niños y ver la necesidad de un tratamiento quirúrgico en aquellos niños con displasia (Cymet-Ramírez et al., 2011).

Tabla 3. Índice acetabular. Rangos del ángulo para considerar el índice acetabular en niñas y niños Cymet-Ramírez et al., 2011.

Edad (meses)	Niñas				Niños			
	Displasia leve		Displasia grave		Displasia leve		Displasia grave	
	D	I	D	I	D	I	D	I
1-2	36.0	36.0	41.5	41.5	29.0	31.0	33.0	35.0
3-4	31.5	33.0	36.5	38.5	28.0	29.0	32.5	33.5
5-6	27.5	29.5	32.0	34.0	24.5	27.0	29.0	29.5
7-9	25.5	27.0	29.5	31.5	24.5	25.5	29.0	29.5
10-12	24.5	27.0	29.0	31.5	23.5	25.0	27.0	29.0
13-15	24.5	27.0	29.0	31.5	23.0	24.0	27.5	27.5
16-18	24.5	26.0	28.0	30.5	23.0	24.0	26.5	27.5
19-24	24.0	25.5	28.0	30.5	21.5	23.0	26.5	27.0

*D= Derecha, I= Izquierda.

1.12.3 Diagnóstico por ultrasonido

El ultrasonido (USG) en tiempo real se ha establecido como un método preciso para obtener imágenes de la cadera en los primeros meses de vida, permite distinguir el cartílago de la cadera, permite evaluar la estabilidad y las características morfológicas del acetábulo, sin embargo, una desventaja es que estas determinaciones requieren una formación y experiencia de quien realiza el estudio (Committee on Quality Improvement, 2000).

Una gama de técnicas por ultrasonido se han descrito para la detección de la DDC en recién nacidos, una evaluación estática fue la determinada por Graf (Graf, 1984) y una evaluación dinámica la desarrollada por Hacke (Clarke et al., 1985)(Committee on Quality Improvement, 2000). Algunos de ellos usan la medición del grado de cobertura de la cabeza femoral por el acetábulo o la aparición de la articulación de la cadera. Otros métodos ultrasonográficos se concentran en detectar si existe subluxación o dislocación de la cabeza femoral mientras la cadera se encuentra bajo estrés utilizando una maniobra dinámica (Shorter et al., 2013).

La clasificación ultrasonográfica de la DDC más utilizada se hace según “Graf”, la cual mide el ángulo alfa, el beta y el índice de cobertura dinámica (DCI) el cual se refiere a la cobertura ultrasonográfica de la cabeza femoral medido con la cadera en flexión y aducción.

- El ángulo alfa, se va a referir al ángulo entre el techo acetabular y la corteza vertical del íleon.
- El ángulo beta es el ángulo que se forma entre la corteza vertical del íleon y el labrum acetabular, al final lo clasifica en tipo I, II, III y IV, cada uno con subgrados (Gulati et al., 2013).

La articulación de la cadera se clasifica en cuatro tipos básicos y nueve subtipos:

El tipo uno es una configuración normal de la cadera, el tipo dos se subdivide en 4 subtipos, 2a+, 2a-, 2b y 2c. El tipo 2a se considera una cadera fisiológicamente prematura y debe ser objeto de ecografías repetidas, el diagnóstico del tipo 2b solo puede hacerse hasta después de los 3 meses de edad, cualquier tipo de cadera con clasificación 2c debe considerarse con DDC (Vafaei et al., 2017).

El ultrasonido es conocido como una herramienta de detección segura y eficaz para la displasia de cadera en niños especialmente antes de la aparición del núcleo de osificación de la cabeza femoral y se ha recomendado para disminuir la incidencia de displasia de cadera de diagnóstico tardío, sin embargo, las recomendaciones relativas en cuanto al seguimiento radiológico de las caderas consideradas normales mediante ultrasonido son menos claras (Imrie et al., 2010).

En un metaanálisis se reportó que el uso de ultrasonido de forma universal, en comparación con el examen físico solo, dentro de la historia clínica, no se tradujo en una reducción significativa en el diagnóstico tardío de DDC, pero sí se asoció con un aumento significativo en un tratamiento quirúrgico (3,4% vs 1.8%) de los recién nacidos con alguna alteración en cadera (Shorter et al., 2013).

La estrategia actual de los holandeses para un diagnóstico oportuno de la displasia de cadera incluye un examen físico a todos los bebés a los 3 meses de edad por un médico en su centro de salud y detección por ultrasonido a casos con examen físico anormal o factores de riesgo asociados con DDC (historia familiar positiva, presentación pélvica y deformidades posturales o en los pies) (Hundt et al., 2012).

El “American Institute of Ultrasound in Medicine” y el “American College of Radiology” publicaron una orientación común para el desempeño estandarizado de la ecografía de la cadera infantil, el ultrasonido estático muestra la cobertura de la cabeza femoral por el acetábulo cartilaginoso (ángulo alfa) en reposo y la ecografía dinámica demuestra una imagen en tiempo real de las pruebas de Barlow y Ortolani (Shaw & Segal, 2016).

Con solo el cribado clínico, la tasa de dislocación tardía que se informa es entre 0.5-0.8 por cada 1,000 RNV, algunos estudios han sugerido que la evaluación clínica se debe retrasar hasta después del periodo neonatal debido a la alta tasa de estabilización espontánea de las caderas en las primeras 4 semanas de vida. En muchos países la ecografía a la edad de entre 3 y 5 meses aunado a factores de riesgo asociados a DDC ha revelado una disminución en cuanto a caderas luxadas (Gulati et al., 2013).

La Academia Americana de Pediatría el Subcomité en DDC (AAP), estima que aproximadamente el 15% de los casos de DDC no son detectables al nacimiento incluso por examinadores clínicos y ecografistas experimentados. En general, el uso de la ecografía se recomienda como un complemento de la evaluación clínica, es considerada la técnica de

elección para el esclarecimiento de un hallazgo físico, la evaluación de un bebé de alto riesgo y el seguimiento de la DDC ya en tratamiento (Committee on Quality Improvement, 2000).

Se puede decir que los métodos de diagnóstico utilizados para el cribado de DDC, se resumen en el examen clínico que sigue siendo el método más comúnmente utilizado (51%), seguido por el ultrasonido (33%) y la radiografía (16%) (Ortiz-Neira et al., 2012).

1.13 Tratamiento

Idealmente el paciente debe ser tratado con arnés de Pavlik antes de los 6 meses de edad, lo cual trae al paciente excelentes resultados y muy baja tasas de complicaciones ya que la maduración acetabular se acelera si el tratamiento se administra durante las primeras 6 semanas de vida (Rosendahl et al., 2010).

Si el diagnóstico se hace en edades posteriores las intervenciones como la reposición de cadera abierta, osteotomía femoral y osteotomía pélvica serán necesarios (Shaw & Segal, 2016). Se ha demostrado que la vigilancia ecográfica activa de lactantes con caderas estables pero ligeramente displásicas puede reducir el uso de tratamiento con férulas de abducción sin aumentar el riesgo de displasia persistente o más grave (Rosendahl et al., 2010).

Un acetábulo inmaduro se resuelve fisiológicamente durante las primeras semanas de vida por lo que la inclinación acetabular medida por el ángulo alfa alcanza una meseta después de 2 a 3 meses de edad (Rosendahl et al., 2010).

1.14 Complicaciones

Como se comentó previamente, una detección temprana de la DDC tiene el potencial de prevenir a largo plazo una artiritis que culmine en edad adulta con un reemplazo articular de la cadera (Shorter et al., 2013). Además en los pacientes que no son tratados, la cadera displásica se puede deteriorar y subluxar, presentar contracturas musculares, osteoartritis, coxoartrosis juvenil y problemas en la marcha para toda la vida (Pollet et al., 2017) (Hundt et al., 2012).

Se refiere que uno de cada seis niños tratados por DDC desarrollará osteoartritis entre los 45 y 50 años de edad (Pollet et al., 2017), y que hasta el 9% y el 29% de todas las artroplastías primarias de cadera y en personas menores de 60 años, respectivamente, podrían atribuirse a DDC (Hasegawa et al., 1992) Furnes et al., 2001).

Sin tratamiento los niños pueden desarrollar discrepancia del miembro pélvico, alteraciones en la marcha y limitación en la aducción de la cadera, esto puede dar lugar a artritis degenerativa prematura de la cadera, rodilla y espalda baja (Shaw & Segal, 2016).

La necrosis avascular (NAV) de la cadera es el daño potencial más común y severo relacionado a intervenciones quirúrgicas y no quirúrgicas se define como una pérdida del suministro de sangre a la cabeza femoral lo que resulta en un desarrollo de la articulación de la cadera anormal, distorsión de la forma y en algunos casos una morbilidad sustancial (Hundt et al., 2012). Se estima que la tasa de necrosis avascular de la cadera en pacientes con DDC tratados antes de los 2 meses de edad sea de 2.5 por cada 1000 a los dos meses y de 109 en 1000 después de los dos meses, suponiendo que todos los lactantes con resultados de los exámenes positivos son tratados (Committee on Quality Improvement, 2000).

En un metaanálisis se observó que una mayor detección de pacientes con DDC conduce a una mayor intervención, lo cual se ha asociado con el desarrollo de NAV, con una frecuencia que va desde el 5 al 60% después del tratamiento quirúrgico y del 0% al 14% después de un tratamiento no quirúrgico (Shaw & Segal, 2016), e inferior al 1% con el cribado de DDC, la detección temprana y el uso del arnés de Pavlik (Shorter et al., 2013).

La carga de discapacidad es alta, porque las personas más afectadas se vuelven sintomáticos en la adolescencia y adultez joven por lo que la mayoría va a requerir procedimientos de salvamento de la cadera y/o reemplazo articular a edad temprana (Shaw & Segal, 2016).

Un estudio demostró un 4-14% de riesgo por complicaciones después del tratamiento con arnés de Pavlik, sin embargo, el riesgo fue mayor en las caderas que no se reducen mediante un aparato ortopédico (Shaw & Segal, 2016).

Estas observaciones han llevado a los programas de cribado de DDC, incluyendo una ecografía rutinaria de cadera a todos los recién nacidos en países europeos, otra alternativa de cribado está dirigida a que solo los niños con factores de riesgo, con exploración física anormal sean evaluados por ultrasonido (Shorter et al., 2013).

1.15 Metodologías utilizadas para el estudio de enfermedades complejas

Existen diferentes técnicas que han permitido un acercamiento hacia los factores genéticos involucrados en enfermedades genéticas complejas.

Los estudios de asociación son los más comúnmente utilizados y tienen por objetivo detectar asociaciones entre uno o más polimorfismos genéticos, un polimorfismo se define como la presencia de dos o más alelos de cualquier sistema en una población en la que la frecuencia del más raro de ellos no puede explicarse por mutación recurrente y una enfermedad (S. Basit, Hannan, & Khoshhal, 2016) (Guizar-Vázquez, 2001). Figura 9.

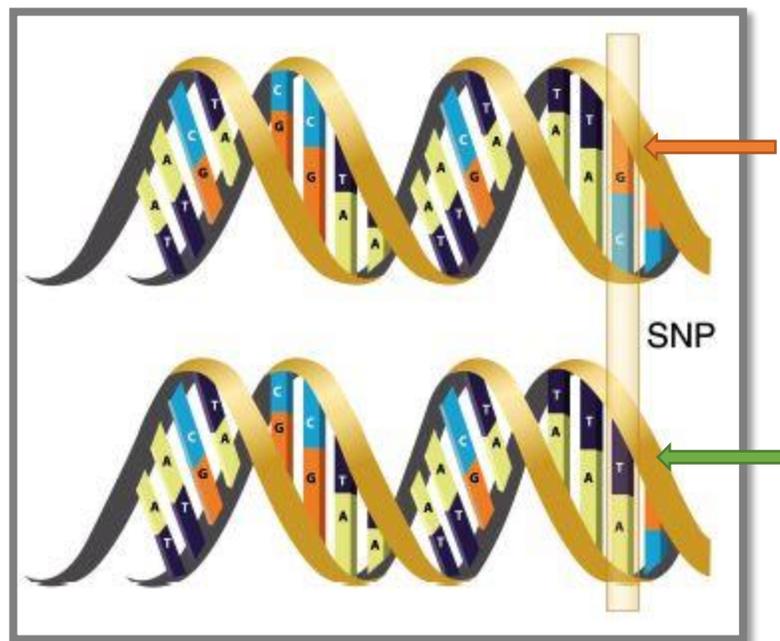


Figura 9. Polimorfismo de un solo nucleótido, tomado de <http://akross.info/?k=St+Clair+DNA++RL193+SNP>

Varias regiones cromosómicas relacionadas con la etiología y patogénesis de la DDC, se ha identificado gracias a los análisis de ligamiento en todo el genoma (GWAS) en grandes familias con DDC y otros estudios de asociación que han también identificado varios genes de susceptibilidad.

El genotipificado de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) y los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) son los métodos más comunes para investigar enfermedades óseas, incluida la DDC, hasta el momento hay pocos estudios que han utilizado dentro de su metodología la secuenciación de nueva generación. En general para el estudio de las enfermedades complejas se utilizan los estudios de asociación genética como una parte importante en el panorama científico ya que añaden una perspectiva única a la comprensión de la patogénesis de la enfermedad, porque, a menudo presentan candidatos únicos como parte de la etiología de la enfermedad. Para la DDC la mayoría de los estudios informan uno o pocos SNP asociados a la enfermedad, el avance en la tecnología permite poner a la secuenciación del ADN como un método de análisis más exhaustivo de las variantes génicas (Peters, 2009).

1.15.1 GWAS

Muchos de éstos estudios de asociación genética se basan en estudios de asociación de genoma completo (GWAS), los cuales, se basan en la afirmación “enfermedades comunes, variantes comunes”, lo cual significa que el factor de riesgo genético para una enfermedad común es la mayoría de veces atribuible a un número pequeño de variantes genéticas comunes. Es una buena técnica que permite el descubrimiento de un gran número de SPN, lo cual permite relacionar cientos de miles de marcadores genéticos (genotipo) a las condiciones clínicas y rasgos medibles (fenotipo) (T.-H. Wang & Wang, 2009).

Dentro de limitaciones se destacan, los resultados falsos positivos y negativos, poca sensibilidad para variantes raras y variantes estructurales, errores de genotipificación, falta de información de la función del gen y posible sesgo debido a una selección inapropiada en los estudios de casos y controles, otra limitación importante es el gran número de tamaño de muestra requerido (T.-H. Wang & Wang, 2009).

Respecto a la DDC su uso fue estadísticamente insignificante en la identificación de variantes de susceptibilidad debido a la dificultad en el reclutamiento de un número suficiente de pacientes, siendo la mayoría de los estudios de casos y controles (S. Basit et al., 2016).

1.15.2 Análisis de ligamiento

Otra metodología es el análisis de ligamiento de genoma completo (Genome Wide Association analysis, GWLA) el cual se ha utilizado ampliamente para identificar regiones cromosómicas que se segregan con el fenotipo de la enfermedad en las familias, al ser la DDC una enfermedad con patrón de herencia multifactorial, la presencia de variantes genéticas causales no necesariamente resulta en la manifestación de la enfermedad y se consideran de penetrancia incompleta, es común encontrar variabilidad fenotípica intrafamiliar, sin embargo, es uno de los tipos de estudio que ha dado resultados prometedores en familias con DDC (S. Basit et al., 2016).

1.15.3 Variantes en el número de copias

Las variantes en el número de copias (copy number variant, CNV) son aberraciones genómicas submicroscópicas que alteran el estado diploide de parte del genoma, ya sea por duplicación o deleción, las CNV se consideran patogénicas cuando cambia el número de copias de genes sensibles a la dosis, si afecta la región codificante o causa fusión génica resultando en la formación de un nuevo gen. Este tipo de rearrreglos se pueden detectar mediante el uso de numerosas plataformas de análisis del genoma como la hibridación genómica comparativa (aCGH), plataformas de genotipado de SNP y herramientas de secuenciación de nueva generación, las CNV ya han sido implicados en enfermedades complejas. Hasta el momento el análisis de CNV en casos esporádicos de DDC, así como en familias no se ha realizado, lo que puede llevar a nuevos hallazgos (S. Basit et al., 2016).

1.15.4 Secuenciación de nueva generación (NGS)

Finalmente, la secuenciación de nueva generación o secuenciación masiva en paralelo se puede utilizar para secuencia todo el genoma o solo la parte codificante, denominada exoma en solo un par de días. Se ha demostrado que la secuenciación de exoma es una potente herramienta costo-efectiva para la detección de variantes de la enfermedad, se ha utilizado

de forma más cotidiana y amplia para identificar la causa genética de varios trastornos, entre ellos la DDC, por lo cual se considera una buena herramienta para la detección de factores genéticos en la DDC. (S. Basit et al., 2016)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La displasia del desarrollo de la cadera es uno de los defectos congénitos más frecuentes en nuestra población. Pocos grupos de investigación en México han abordado esta patología, siendo principalmente enfocados en los factores ambientales a nivel internacional ya existen varios estudios genéticos de asociación que han identificado algunos genes de susceptibilidad como candidatos. En nuestra población no se ha relacionado los factores ambientales con los factores genéticos, por lo que este estudio da la pauta inicial para este fin.

3. JUSTIFICACIÓN

En México la DDC es uno de los defectos al nacimiento más frecuentes, más del 80% de los pacientes se diagnostican y tratan después de los 6 meses de vida por lo que es necesario un diagnóstico y manejo temprano a fin de evitar secuelas, por otro lado, no existe investigaciones encaminadas a identificar y analizar los factores genéticos relacionados con dicho defecto.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo más comunes con relación al desarrollo de la displasia de la cadera en un grupo de pacientes mexicanos con dicha entidad?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Identificar cuáles son los factores de riesgo más importantes asociados a la presencia de displasia de cadera en pacientes mexicanos.

5.1 Objetivos particulares

- Describir factores de riesgo ambientales asociados al desarrollo de cadera en pacientes mexicanos.
- Describir la comparación de frecuencias encontradas entre pacientes con diagnóstico clínico vs diagnóstico clínico y confirmación radiológica.
- Describir la comparación en frecuencias en pacientes con diagnóstico clínico y radiológico entre género femenino y masculino.
- Formar un banco de ADN para realizar estudios moleculares en un futuro.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio

Casos y controles

6.2 Universo de trabajo

Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación valorados por los servicios de Ortopedia Pediátrica y Genética.

6.3 Muestreo

A conveniencia

6.4 Criterios de inclusión

6.4.1 Casos

- Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación.
- Género indistinto.
- De cualquier edad.
- Valorados por el servicio de Ortopedia Pediátrica y Genética
- Con diagnóstico de DDC.
- Con estudios de gabinete.
- Originarios de México con al menos tres generaciones de ancestros nacidos en México.
- Que acepten participar en el estudio.

6.4.2 Controles

- Pacientes del Instituto Nacional de Rehabilitación.
- Género indistinto.
- De cualquier edad.
- Con radiografía de pelvis que demuestre cadera sana.

- Originarios de México con al menos tres generaciones de ancestros nacidos en México.
- Que acepten participar en el estudio.

6.5 Criterios de exclusión casos y controles

- Pacientes con DDC que presenten signos y síntomas adicionales que sugieran entidad sindrómica.
- Hallazgos clínicos y/o radiológicos que sugieran alguna displasia ósea.

6.6 Tamaño de muestra

- Se realizó un estudio de casos y controles independientes con 1 control por caso. Los datos anteriores indican que la probabilidad de exposición entre los controles es de 0.083. Si la probabilidad real de exposición entre los casos es 0.216 (Committee on Quality Improvement, 2000), tendremos que estudiar 112 casos y 112 controles para poder rechazar la hipótesis nula de que la tasa de exposición para casos y controles son iguales a la probabilidad (potencia) de 0.8. La probabilidad de error de Tipo I asociada con esta prueba de esta hipótesis nula es de 0.05. Usaremos una estadística de chi cuadrado no corregida para evaluar esta hipótesis nula.

6.7 Descripción de variables

- Dependiente: Displasia de Cadera
- Variable Independiente: Variables ambientales. Tabla 4.

Tabla 4. Tabla de las variables independientes.

Variable	Tipo	Escala de medición
Género	Cualitativa dicotómica	Femenino/Masculino
Edad	Cuantitativa discreta	Meses
Antecedentes heredofamiliares de displasia de cadera	Cualitativa nominal	No 1º grado 2º grado en adelante
Producto de la primera gestación	Cualitativa dicotómica	Si/No
Presentación durante el embarazo	Cualitativa nominal	Cefálica, pélvica, de cara, transversa, podálica
Envoltura en aducción y extensión	Cualitativa dicotómica	Si/No
Producto y tiempo de gestación	Cualitativa nominal	Término, pretérmino, postérmino
Modo de alumbramiento	Cualitativa dicotómica	Parto/Cesárea
Presencia de oligohidramnios durante el embarazo	Cualitativa dicotómica	Si/No
Embarazo múltiple	Cualitativa nominal	Único, gemelar monocigótico, gemelar dicigótico
Producto macrosómico (Peso >4,000 kg)	Cualitativa dicotómica	Si/ No
Hiperlaxitud familiar	Cualitativa dicotómica	Si/ No
Localización de la DDC	Cualitativa nominal	Derecha, izquierda, bilateral
Severidad de la DDC	Cualitativa nominal	DDC aislada, subluxada, luxada

6.8 Análisis estadístico propuesto

Se realizó estadística descriptiva, las variables cuantitativas se compararon con t de Student y las variables cualitativas on chi-cuadrada.

Para valorar la magnitud del riesgo se realizó regresión logística no condicional de forma univariada y multivariada tomando como variable de interés primario el género.

Para construir los modelos multivariados se ingresaron aquellas variables que en el análisis univariado tuvieran un valor de $p \leq 0.10$ y se eligió como modelo final al mas parsimonioso.

Se reportaron las razones de momios con los intervalos de confianza del 95%. El valor de significancia α fue de 0.05 y el análisis se realizó en el programa estadístico STATA 12.0

7. METODOLOGÍA

7.1 Aplicación de cuestionario de factores ambientales

- Previa aprobación del protocolo por el comité de ética institucional se reclutaron pacientes con diagnóstico confirmado por valoración clínica y radiológica, de displasia del desarrollo de cadera.
- A cada paciente se le realizó un cuestionario acerca de los factores de riesgo ambientales relacionados con la DDC. Ver anexo 1.

7.2 Valoración radiológica

- De los pacientes con diagnóstico de DDC se buscó en el sistema institucional las radiografías anteroposterior de pelvis que se han realizado hasta el momento, se seleccionó la primer radiografía tomada en el instituto y se le midió el índice acetabular para poder ser clasificado en DDC aislada, luxada o subluxada.

7.3 Toma de muestra de mucosa oral

Simultáneamente a la aplicación del cuestionario, a cada paciente se le tomó una muestra de mucosa oral para obtener un banco de ADN relacionado con la enfermedad.

- A cada paciente que cumplió criterios se le tomó una muestra de mucosa oral mediante un cepillado
- Previo a la toma de muestra no se debió haber ingerido algún alimento, masticar chicle o cepillado de dientes mínimo 45 minutos antes de la toma de muestra
- Con la boca abierta se introdujo el cepillo a cavidad oral donde se cepilló mucosa oral de carrillos y encías, mínimo 20 vueltas al cepillo por área
- La muestra se coloca en un tubo de 1.5 ml con 500 µl de buffer de lisis (Tris-EDTA-NaCl-SDS)

Modo de preparación buffer de lisis (50 ml)

Tomar 5 ml de Tris 1M a pH de 7.5

Tomar 1 ml de NaCl a 5M

Tomar 1 ml de EDTA a 0.5 M

Tomar 2.5 de SDS al 20%

Aforar a 50 ml con dH₂O

7.4 Técnica de extracción de ADN por fenol/cloroformo/alcohol isoamílico

- Se suspendió la muestra en 500 µl de solución de lisis celular durante al menos 24 horas.
- Se agregaron 10 µl de RNAsa (10 µg/µl) e incubó a temperatura ambiente por 20 minutos.
- Se centrifugó la muestra por segundos.
- Se agregó 5µl de proteinasa K (20µg/µl) e incubó por 5 horas a 55 °C.
- Se retiró cepillo y agregó la sustancia fenol/cloroformo/alcohol isoamílico (25:24:1) a volumen igual.
- Se mezcló gentilmente para obtener una buena emulsión.
- Se centrifugó a 12,000 rpm durante 10 minutos.
- Se transfirió el sobrenadante acuoso a nuevo tubo y se desechó la fase orgánica.
- Se agregó 0.1 volúmenes del inicial de NaOAc 2M y 2.75 volúmenes del inicial de etanol al 100% y se mezcló gentilmente para precipitar el ADN.
- Se transfirió el botón de ADN a un nuevo tubo y se lavó con 1 ml de etanol al 80%.
- Se decantó el etanol y se secó el botón a temperatura ambiente.
- Finalmente se resuspendió el botón en 50 µl de agua, al menos por 24 horas.

7.5 Cuantificación de ADN

- Se tomaron 2 µl de la muestra de ADN
- Se colocaron en el biodrop el cual es un nano espectrofotómetro, que determina la concentración y pureza del ADN.
- Las muestras con una concentración por arriba de 50 ng/µl y un valor $260/230 \geq 1.7$ y $260/280 \geq 1.8$ se seleccionaron para su posterior secuenciación de nueva generación.

8. RESULTADOS

Se recabó un total de 309 (71.2%) pacientes con diagnóstico clínico de DDC y 125 (28.85%) controles, siendo la edad promedio de la muestra 8.7 años \pm 6.17. La relación de la edad se puede observar en la tabla 5.

Tabla 5. Frecuencia en relación a la edad de los casos y controles dividida por intervalos observando la proporción de individuos por cada uno.

Intervalo de Edad	RN* – 2 años (N/%)	3 – 5 años (N/%)	6 – 10 años (N/%)	11 – 17 años (N/%)	\geq18 años (N/%)
Casos	70 (22.7)	52 (16.9)	93 (30)	83 (26.8)	11 (3.6)
Controles	6 (4.8)	17 (13.6)	45 (36)	54 (43.2)	3 (1.6)

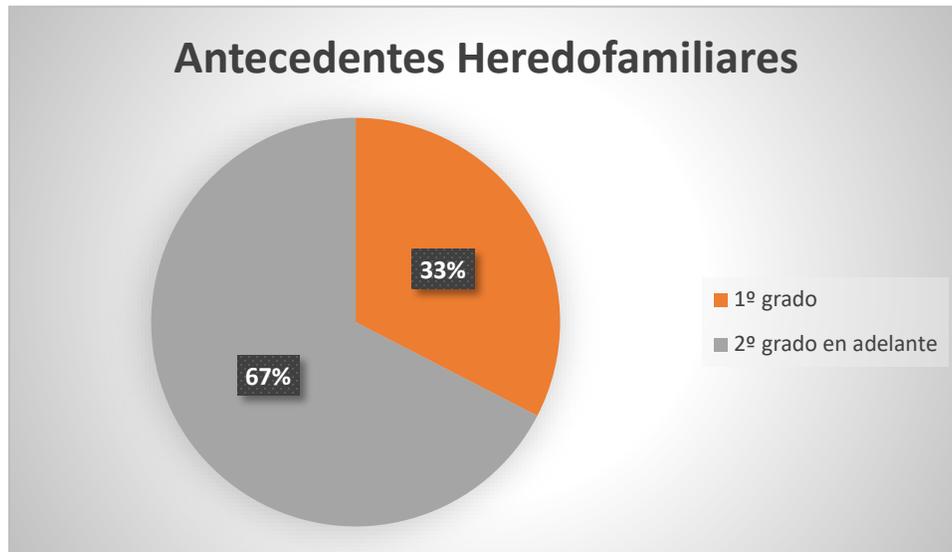
*Recién nacido

- Género

De los pacientes con diagnóstico de DDC que se diagnosticaron clínicamente 85.8% fue del género femenino y 14.2 del género masculino, en comparación con el 32% de femenino en controles y 67.2% del género masculino, se encontró diferencia estadísticamente significativa OR 12.3 (IC 95% 7.3-20.8, p 0.0001). Tabla 6.

- Antecedentes familiares de DDC

El 28.8% de los casos y el 12% de los controles presentó algún familiar ya sea de primer o segundo grado con antecedente de DDC, se observó una asociación estadísticamente significativa, OR 2.96 (IC 95% 1.6 – 5.4, p 0.0001). En la gráfica 1, se observa la relación en los casos en cuanto los familiares de primer y segundo grado.



Grafica 1. Antecedentes Heredofamiliares.

- **Madre primigesta**

El 41.2% fue producto de una madre primigesta, en comparación con los controles que fue un 36%, no se observó ninguna asociación significativa con un OR de 1.24 (IC 95% 0.8 – 1.9, p 0.3). Tabla 6.

- **Embarazo múltiple**

Se observaron seis casos producto de un embarazo múltiple (1.9%), del cual uno fue un embarazo gemelar monocigótico y cinco fueron producto de un embarazo gemelar dicigótico. En los controles se observó solo un caso (0.8%) correspondiente a embarazo múltiple el cual fue un embarazo gemelar monocigótico, se obtuvo un OR de 1.9 (IC 95% 0.2 – 18.9, p0.559). Tabla 6.

- **Semanas de gestación**

Respecto a las semanas de gestación y el momento del alumbramiento el 82.8% (256) nacieron a término, 14.8% (46) pretérmino y el 3% (9) fueron posmaduros. Al tomar la prematurez como factor de riesgo no se observó asociación significativa con OR de 1.7 (IC 95% 0.8-3.7, p 0.134). Tabla 6.

- **Presentación fetal**

En relación con la presentación se encontró que en los casos, el 22.1% fue pélvica, 73.4% cefálica, 3.4% transversa, 0.3% de cara y 0.7% podálica, en comparación con el 0.7% de los controles con presentación pélvica. Gráfica 2.

En referencia solamente con la presentación pélvica se observaron diferencias estadísticamente significativas, con un OR de 2.4 (IC 95% 1.3 – 4.5, p 0.006) considerada como un factor de riesgo asociada la DDC.



Grafica 2. Modo de presentación en los pacientes con DDC

- **Oligohidramnios**

La presencia de oligohidramnios se presentó en el 17.2% de los casos, en los controles fue del 8%, se observó una diferencia estadísticamente significativa con un OR de 2.3 (IC 95% 1.2 – 4.9, p 0.014), señalándolo como un factor de riesgo asociado a la presencia de DDC. Tabla 6.

Tabla 6. Variables de factores ambientales en relación a pacientes con diagnóstico clínico de DDC.

Variable	Casos 309 (71.2%)	Controles 125 (28.8%)	OR	Valor de p
Género			12.3 (7.3-20.8)	0.0001
Femenino	265 (85.8)	41 (32.8)		
Masculino	44 (14.2)	84 (67.2)		
Edad (meses)	98.4 ±75.9	119.8 ±66.9	0.9 (0.9935-0.9990)	0.0063
AHF			2.96 (1.6-5.4)	0.0001
Si	89 (28.8)	15 (12)		
No	220 (71.2)	110 (88)		
Primigesta			1.24 (0.8-1.9)	0.3
Si	127 (41.2)	45 (36.0)		
No	181 (58.8)	80 (64.0)		
Embarazo múltiple			2.4 (0.3-20.7)	0.4
Si	6 (1.9)	1 (0.8)		
No	302 (98.1)	124 (99.2)		
Prematuridad			1.8 (0.9-3.5)	0.1
Si	45 (14.6)	11 (8.8)		
No	263 (85.4)	114 (91.2)		
Presentación pelvica			2.4 (1.3-4.5)	0.006
Si	65 (22.1)	13 (10.7)		
No	228 (77.82)	109 (89.3)		
Modo de alumbramiento			0.8 (0.5-1.2)	0.307
Parto	126 (41.0)	58 (46.4)		
Cesarea	181 (58.9)	67 (53.6)		
Oligohidramnios			2.3 (1.2-4.9)	0.014
Si	52 (17.2)	10 (8.0)		
No	250 (82.8)	115 (92.0)		
Envoltura en aducción y extensión			1.3 (0.9-1.9)	0.215
Si	143 (46.9)	50 (40.3)		
No	162 (53.1)	74 (59.7)		
Hiperlaxitud ligamentaria			0.8 (0.3-1.5)	0.420
Si	29 (9.4)	15 (12.0)		
No	279 (90.6)	110 (88.0)		
Producto macrosómico			0.8 (0.3-2.1)	0.592
Si	11 (3.9)	6 (5.1)		
No	271 (96.1)	112 (94.9)		

Con relación a las variables, edad, envoltura en aducción y extensión en periodo de recién nacido, historia de hiperlaxitud ligamentaria y el ser un producto macrosómico no mostraron diferencias significativas. Tabla 6.

Pacientes con diagnóstico clínico y confirmación radiológica

De los 309 pacientes que se tenían diagnosticados clínicamente a 195 se les confirmó el diagnóstico radiológicamente y se clasificaron.

- Género

Se observó un 82% correspondiente al género femenino y un 34% correspondiente al género masculino con una diferencia significativa, se reporta un OR de 9.7 (IC 95% 7.3 – 20.8, p 0.0001) si se es del género femenino respecto al masculino. Tabla 7.

- Antecedentes familiares de DDC

Respecto a esta variable se encontró que el 29.8% de los casos tenían algún antecedente familiar respecto a los controles que fue del 12%. Se observó una asociación estadísticamente significativa con un OR de 3.1 (IC 95% 1.6 – 5.7, p 0.0001). Tabla 7.

- Presentación fetal

La presentación pélvica se encontró en el 22.7% de los casos y en el 10.7% de los controles, se reconoce un factor de riesgo asociado a la enfermedad, también observado en el presente estudio con un OR de 2.5 (IC 95% 1.3 – 4.8, p 0.007). Tabla 7.

- Oligohidramnios

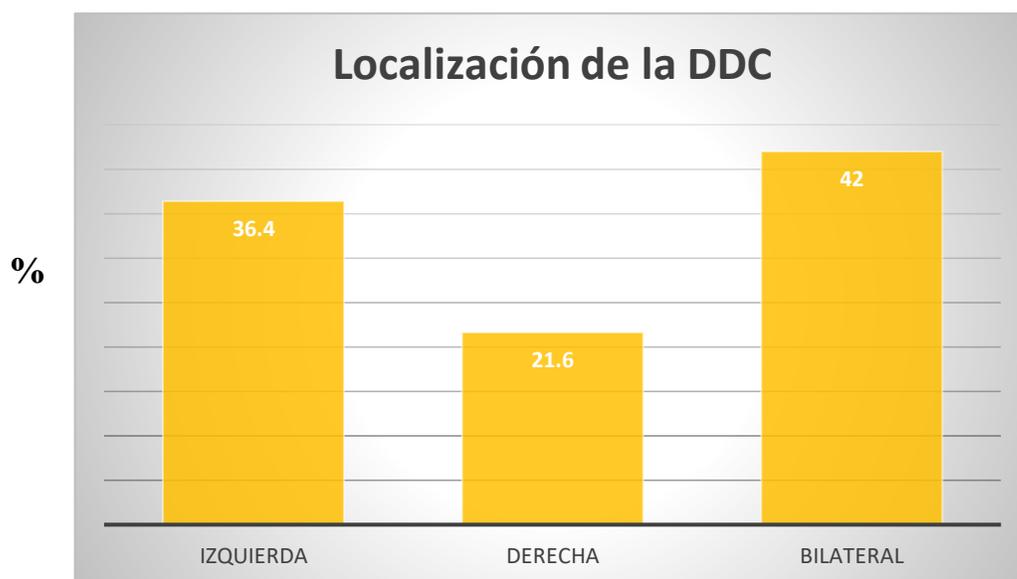
La presencia de oligohidramnios en el 16% de los casos y en el 8% de los controles, con un OR reportado de 2.2 (IC 95% 1.0 – 4.7) observándose asociado pero sin ser significativo. Tabla 7.

Tabla 7. Tabla de la relación de pacientes con diagnóstico clínico y confirmación radiológica de pacientes con DDC

Variable	Casos 195 (60.9%)	Controles 125 (39.1%)	OR	Valor de p
Género			9.7 (7.3-20.8)	0.0001
Femenino	161 (82.6)	41 (32.8)		
Masculino	34 (17.4)	84 (67.2)		
Edad (meses)	97.3 ±70.0	119.8 ±66.9	0.9 (0.9914-0.9986)	0.0046
AHF			3.1 (1.6-5.7)	0.0001
Si	58 (29.8)	15 (12)		
No	137 (70.3)	110 (88)		
Primigesta			1.3 (0.8-2.0)	0.262
Si	82 (42.3)	45 (36.0)		
No	112 (57.8)	80 (64.0)		
Embarazo múltiple			1.9 (0.2-18.9)	0.559
Si	3 (1.5)	1 (0.8)		
No	191 (98.5)	124 (99.2)		
Prematuridad			1.7 (0.8-3.7)	0.134
Si	28 (14.4)	11 (8.8)		
No	166 (85.6)	114 (91.2)		
Presentación pelvica			2.5 (1.3-4.8)	0.007
Si	42 (22.7)	13 (10.7)		
No	143 (77.3)	109 (89.3)		
Modo de alumbramiento			0.9 (0.6-1.5)	0.717
Parto	86 (44.3)	58 (46.4)		
Cesarea	108 (55.7)	67 (53.6)		
Oligohidramnios			2.2 (1.0-4.7)	0.036
Si	31 (16.0)	10 (8.0)		
No	162 (83.9)	115 (92.0)		
Envoltura en aducción y extensión			1.5 (0.9-2.3)	0.092
Si	96 (50.0)	50 (40.3)		
No	96 (50.0)	74 (59.7)		
Hiperlaxitud ligamentaria			0.7 (0.3-1.4)	0.269
Si	16 (8.3)	15 (12.0)		
No	178 (91.7)	110 (88.0)		
Producto macrosómico			0.5 (0.2-1.7)	0.297
Si	5 (2.8)	6 (5.1)		
No	176 (97.2)	112 (94.9)		

El ser hijo de una madre primigesta, producto de un embarazo múltiple, ser prematuro, la relación con el modo de alumbramiento, una envoltura en aducción y extensión, la historia de hiperlaxitud ligamentaria y el haber sido un producto macrosómico no se observan asociados con la entidad. Tabla 7.

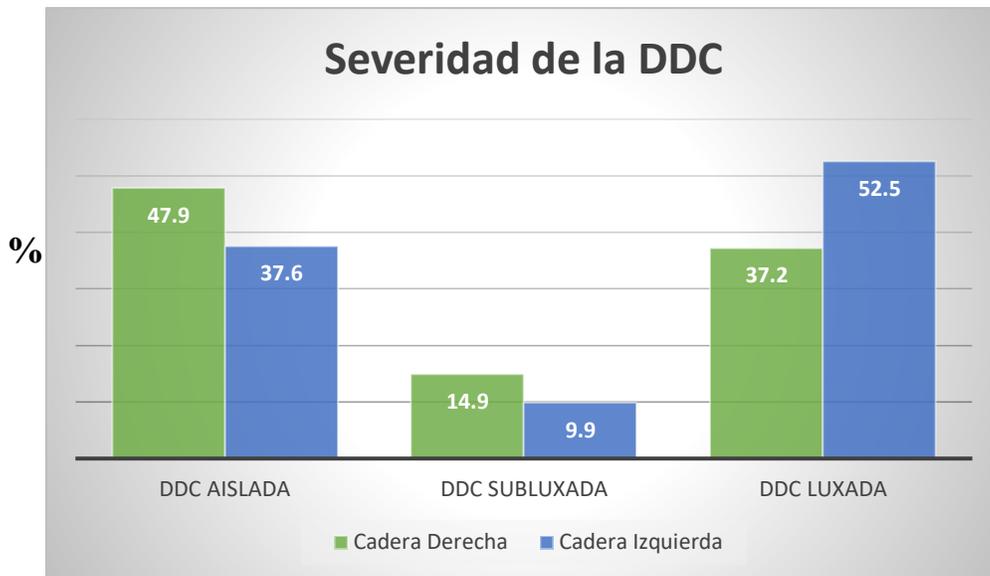
De acuerdo a la clasificación radiológica se observó que un 42.05% de los pacientes presentaron displasia de cadera de forma bilateral, un 36.4% DDC de cadera izquierda y finalmente un 21.6% DDC de cadera derecha. Gráfica 3.



Localización de la DDC
Gráfica 3. Localización de la DDC en base a la caracterización radiológica.

De acuerdo con la severidad, la DDC se puede clasificar en una DDC aislada, subluxada o luxada, en relación a lo observado, en la cadera derecha se encontró que el 47.9% tiene una DDC aislada, un 14.9% presentó una DDC subluxada y un 37.2% una cadera luxada. Respecto a la cadera izquierda se observó que el 52.5% presentó una cadera luxada, un 9.9% subluxada y el 37.6% una displasia de cadera aislada. Gráfica 3.

En las figuras 9, 10, 11 y 12 se pueden apreciar radiografías AP de pelvis de pacientes con DDC caracterizados radiológicamente.



Gráfica 4. Caracterización radiológica de la DDC en relación a la severidad, DDC aislada, luxada y subluxada.

Respecto del tratamiento de los pacientes con diagnóstico clínico y radiológico se observó que el 66.15% (127) recibió en algún momento de su seguimiento tratamiento quirúrgico y el 33.85% (65) solo fueron tratados de forma conservadora mediante arnes de Pavlik o yeso hasta el momento del estudio. Gráfica 5.



Gráfica 5. Tipo de tratamiento recibido en pacientes con DDC.



Fig 9. Radiografía AP de pelvis en la cual se observa displasia de cadera izquierda subluxada.



Fig 10. Radiografía AP de pelvis de paciente masculino con displasia de cadera bilateral, subluxada.



Fig 11. Radiografía AP de pelvis con displasia de cadera bilateral aislada.



Fig 12. Radiografía AP de pelvis de pacientes masculino con displasia de cadera bilateral variedad luxada.

Cuando los casos se clasificaron por género, se observó en el género femenino, una edad promedio de 8.2 años \pm 5.9 años en los casos y en los controles una edad de 10.1 años \pm 8.1 años, sin asociarse la edad con la presencia de la enfermedad. Tabla 8.

- **Antecedentes familiares de DDC**

En las pacientes con DDC se observó algún antecedente familiar en el 29.2%, en relación con los controles que fue de un 9.8%, se obtuvo un OR de 3.8 (IC 95% 1.3-11.3, p 0.011) observándose una asociación estadísticamente significativa en relación a ser mujer y además tener antecedentes familiares de la entidad. Tabla 8.

- **Presentación fetal**

En la población femenina se observó en un 23.2% de los casos y en el 17.1% de los controles, se obtuvo un OR de 1.5 (IC 95% 0.6 – 3.5, p 0.397), ya no muestra una asociación significativa. Tabla 8.

- **Oligohidramnios**

La presencia de oligohidramnios se observó en las pacientes de sexo femenino en el 15.7% y en los controles en el 12.2%, con un OR de 1.3 (IC 95% 0.4 – 3.8, p 0.573), no se observó asociación entre el género femenino y la presencia de oligohidramnios. Tabla 8.

En relación a las variables de ser producto de madre primigesta, producto de un embarazo múltiple, ser un producto prematuro, la diferencia en cuanto al modo de alumbramiento, el haber tenido una envoltura en aducción y extensión, el antecedente de hiperlaxitud ligamentaria y finalmente el haber sido un producto macrosómico, no se observaron asociación significativa. Tabla 8.

Tabla 8. Características clínicas cuando los casos confirmados radiológicamente se clasifican de acuerdo a género femenino.

Variable	Casos 161 (79.7%)	Controles 41 (20.3%)	OR	Valor de p
Edad (meses)	98.5 ±71.3	121.5 ±98.2	0.9 (0.99-1.0)	0.0917
AHF			3.8 (1.3-11.3)	0.011
Si	47 (29.2)	4 (9.8)		
No	114 (70.8)	37 (90.2)		
Primigesta			1.5 (0.7-2.9)	0.298
Si	69 (43.1)	14 (34.1)		
No	91 (56.8)	27 (65.9)		
Embarazo múltiple			0.5 (0.04-5.7)	0.575
Si	2 (1.2)	1 (2.4)		
No	158 (98.8)	40 (97.6)		
Prematuridad			1.9 (0.5-6.8)	0.306
Si	21 (13.1)	3 (7.3)		
No	139 (86.9)	38 (92.7)		
Presentación pelvica			1.5 (0.6-3.5)	0.397
Si	36 (23.2)	7 (17.1)		
No	119 (76.8)	34 (82.9)		
Modo de alumbramiento			1.3 (0.6-2.6)	0.448
Parto	73 (45.7)	16 (39.0)		
Cesarea	87 (54.3)	25 (61.0)		
Oligohidramnios			1.3 (0.4-3.8)	0.573
Si	25 (15.7)	5 (12.2)		
No	134 (84.3)	36 (87.8)		
Envoltura en aducción y extensión			1.7 (0.8-3.4)	0.147
Si	84 (52.8)	16 (40.0)		
No	75 (47.2)	24 (60.0)		
Hiperlaxitud ligamentaria			0.7 (0.2-2.4)	0.634
Si	12 (7.5)	4 (9.8)		
No	148 (92.5)	37 (90.2)		
Producto macrosómico			1.0 (0.1-9.7)	0.962
Si	4 (2.7)	1 (2.6)		
No	144 (97.3)	38 (97.4)		

Finalmente cuando se clasifican los casos diagnosticados clínicamente y radiológicamente en el género masculino, se puede observar que la media de edad es de 7.5 ± 5.32 en los casos y de 9.9 ± 3.7 años en los controles.

- **Antecedentes familiares de DDC**

Se observó en los casos del género masculino se encontraron antecedentes familiares en un 32.4% y en los controles en un 13.1%, con una OR de 3.2 (IC 95% 1.2 – 8.3, p 0.015), viendo una asociación significativa el ser masculino con algún antecedente familiar. Tabla 9.

- **Presentación fetal**

La presentación pélvica se observó en el 20% de los varones con DDC y en el 7.4% de los varones controles, con un OR de 3.1 (IC 95% 0.9 – 10.5, p 0.058), observandose asociación no significativa en cuanto al género masculino y la presentación pélvica. Tabla 9.

- **Oligohidramnios**

Respecto a la presencia de oligohidramnios durante el embarazo, se observó en el 17.6% de los pacientes masculinos con la enfermedad y en el 5.9% de los controles masculinos, una OR de 3.4 (IC 95% 0.9 – 11.9, p 0.048), sin observarse asociación significativa con esta variable. Ver tabla 9.

Como se mencionó respecto a los pacientes de género femenino, tampoco se observó una asociación con relación al ser producto de madre primigesta, producto de un embarazo múltiple, ser un producto prematuro, el modo de alumbramiento, el haber tenido una envoltura en aducción y extensión, el antecedente de hiperlaxitud ligamentaria y el haber sido un producto macrosómico. Tabla 9.

Tabla 9. Características clínicas cuando los casos confirmados radiológicamente se clasifican de acuerdo al género masculino.

Variable	Casos 34 (28.8%)	Controles 84 (71.2%)	OR	Valor de p
Edad (meses)	91.1 ±63.9	119.0 ±45.3	0.9 (0.98-0.99)	0.0092
AHF			3.2 (1.2-8.3)	0.015
Si	11 (32.4)	11 (13.1)		
No	23 (67.6)	73 (86.9)		
Primigesta			1.0 (0.5-2.4)	0.892
Si	13 (38.2)	31 (36.9)		
No	21 (61.8)	53 (63.1)		
Embarazo múltiple			***	0.114
Si	1 (2.9)	0 (0.0)		
No	33 (97.1)	84 (100)		
Prematuridad			2.5 (0.8-7.4)	0.102
Si	7 (20.6)	8 (9.5)		
No	27 (79.4)	76 (90.5)		
Presentación pelvica			3.1 (0.9-10.5)	0.058
Si	6 (20.0)	6 (7.4)		
No	24 (80)	75 (92.6)		
Modo de alumbramiento			0.6 (0.3-1.4)	0.246
Parto	13 (38.2)	42 (50.0)		
Cesarea	21 (61.8)	42 (50.0)		
Oligohidramnios			3.4 (1.02-11.5)	0.045
Si	6 (17.6)	5 (5.9)		
No	28 (82.4)	79 (94.1)		
Envoltura en aducción y extensión			0.8 (0.4-1.9)	0.682
Si	12 (36.4)	34 (40.5)		
No	21 (63.6)	50 (59.5)		
Hiperlaxitud ligamentaria			0.8 (0.3-2.9)	0.844
Si	4 (11.8)	11 (13.1)		
No	30 (88.2)	73 (86.9)		
Producto macrosómico			0.5 (0.05-4.)	0.480
Si	1 (3.1)	5 (6.3)		
No	32 (96.9)	74 (93.7)		

*** Se obtienen resultados en cero.

Tabla 10. Comparación de características clínicas de acuerdo a género de los casos confirmados radiológicamente

Variable	Femenino 161 (%)	Masculino 33 (%)	OR	Valor de p
AHF				
Si	47 (29.2)	11 (32.3)	0.87 (0.38-1.9)	0.7
No	114 (70.8)	23 (67.7)		
Primigesta				
Si	69 (43.1)	13 (38.3)	1.2 (0.6-2.6)	0.6
No	91 (56.9)	21 (61.8)		
Embarazo múltiple				
Si	2 (1.3)	1 (2.9)	0.4 (0.04-4.7)	0.5
No	158 (98.7)	33 (97.1)		
Prematuridad			0.6 (0.2-1.5)	0.3
Si	21 (13.2)	7 (20.6)		
No	139 (86.8)	27 (79.4)		
Presentación pélvica			1.2 (0.4-3.2)	0.7
Si	36 (23.2)	6 (20)		
No	119 (76.8)	24 (80)		
Modo de alumbramiento			1.4 (0.7-2.9)	0.4
Parto	73 (45.6)	13 (38.2)		
Cesárea	87 (54.4)	21 (61.8)		
Oligohidramnios			0.9 (0.3-2.3)	0.8
Si	25 (15.7)	6 (17.6)		
No	134 (84.3)	28 (82.4)		
Envoltura en aducción y extensión			1.2 (0.9-4.3)	0.08
Si	84 (52.8)	12 (36.4)		
No	75 (47.2)	21 (63.6)		
Hiperlaxitud ligamentaria			0.6 (0.2-2.0)	0.4
Si	12 (7.5)	4 (11.8)		
No	148 (92.5)	30 (88.2)		
Producto macrosómico			0.9 (0.09-8.2)	0.9
Si	4 (2.7)	1 (3.1)		
No	144 (97.3)	32 (96.9)		

Al hacer la comparación de los pacientes con diagnóstico confirmado radiológicamente de DDC entre el género femenino y masculino, no se observan diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas. Ver tabla 10.

Al construir los modelo multivariados, se ingresaron las variables que en el análisis univariado tuvieran un valor de $p \leq 0.10$. Tabla 11 y 12.

Al ajustar el análisis multivariado por edad, antecedentes heredofamiliares y presentación pélvica en los pacientes con diagnóstico clínico se observa que se mantiene el riesgo. Tabla 11.

Tabla 11. Tabla de análisis multivariado ajustado por edad, antecedentes heredofamiliares y presentación pélvica en todos los pacientes con diagnóstico clínico

Variable	OR	Valor de p
Genero	13.2 (7.8-22.4)	0.0001
Edad	0.99 (0.992-0.998)	0.010
AHF	1.9 (1.3-2.9)	0.001
Presentación pélvica	2.2 (1.0-4.5)	0.04

Y al ajustar el análisis multivariado por edad, y antecedentes heredofamiliares en pacientes con diagnóstico clínico y confirmado radiológicamente también se observa que el riesgo se mantiene.

Tabla 12. Tabla de análisis multivariado ajustado por edad y antecedentes heredofamiliares en pacientes con diagnóstico clínico y confirmado radiológicamente.

Variable	OR	Valor de p
Genero	10.7 (6.07-18.4)	0.0001
Edad	0.99 (0.99-0.99)	0.02
AHF	1.9 (1.3-2.9)	0.001

Como se mencionó previamente de los pacientes con DDC se encontraron antecedentes heredofamiliares en 89, sin embargo, se recabaron 33 pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de DDC de 30 familias diferentes, todas con ancestría mestizo mexicana, de al menos 3 generaciones nacidas en México y apellido hispano.

La edad media de los pacientes fue de 7.5 ± 6.63 años, de los cuales el 25% fue del género femenino y un 75% del género masculino, se observaron antecedentes familiares de primer grado en el 33% y de segundo grado en adelante en el 66%, solo se observaron dos casos de embarazo múltiple, uno que fue parte de un embarazo gemelar monocigótico (3%) y uno de un embarazo dicigótico (3%), el 78% fue producto de un embarazo a término, el 24.3% de un embarazo pretérmino y un 3% postérmino, la mayoría tuvo una presentación cefálica 60%, seguido de la pélvica en un 30%, no se observó la presentación transversa y de cara descrita en los casos no familiares, respecto a la presencia de oligohidramnios se observó en un 18%.
Tabla 13.

En relación con las características radiológicas, en el 55% se observó una displasia acetabular aislada y en el 45% una DDC variedad luxada, sin predominio de alguna cadera ya que la localización fue en un 42.5% bilateral y 42.5% izquierdo, no se observó ningún caso familiar con DDC de cadera derecho. El 52.8% recibió un tratamiento quirúrgico y el 42% solo un tratamiento conservador hasta el momento del estudio. Tabla 14.

Se realizaron a los casos familiares además del cuestionario, el árbol genealógico, dentro de los cuales, en algunos se puede observar un patrón de herencia compatible con autosómica dominante, ya que se observa transmisión vertical y se presenta por igual en ambos géneros como es el caso de la figura 13. En la figura 14 solo se observan mujeres afectadas.

Tabla 13. Características clínicas de los casos familiares de DDC

Variable	N (%)
Edad (promedio, DE) años	7.48 ±6.63
Género	
Masculino	8 (25)
Femenino	25 (75)
AHF	
Primer grado	11 (33)
Segundo grado o más	22 (66)
Numero de embarazo	
Primero	14 (42.3)
Segundo o mayor	19 (57.6)
Embarazo múltiple	
Monocigótico	1 (3)
Dicigótico	1 (3)
SDG del producto	
Término	24 (72.8)
Pretérmino	8 (24.3)
Postérmino	1 (3.03)
Tipo de presentación	
Cefálica	20 (60)
Pélvica	10 (30)
Podálica	1 (10)
Tipo de alumbramiento	
Parto	21 (64)
Cesárea	12 (36)
Forma de envoltura del producto	
Apretada	15 (45.5)
Extensión	18 (54.5)
Oligohidramnios	
Si	6 (18)
No	26 (78)
Historia de hiperlaxitud ligamentaria	
Si	3 (10)
No	30 (90)

Tabla 14. Características radiológicas en casos familiares de DDC

Características radiológica	N (%)
Displasia aislada	18 (55)
Subluxada	0
Luxada	13 (45)
Localización de la DDC (N, %)	
Bilateral	14 (42.5)
Izquierda	14 (42.5)
Derecha	3 (9)
Tratamiento (N, %)	
Quirúrgico	16 (51.6)
Conservador	15 (48.4)

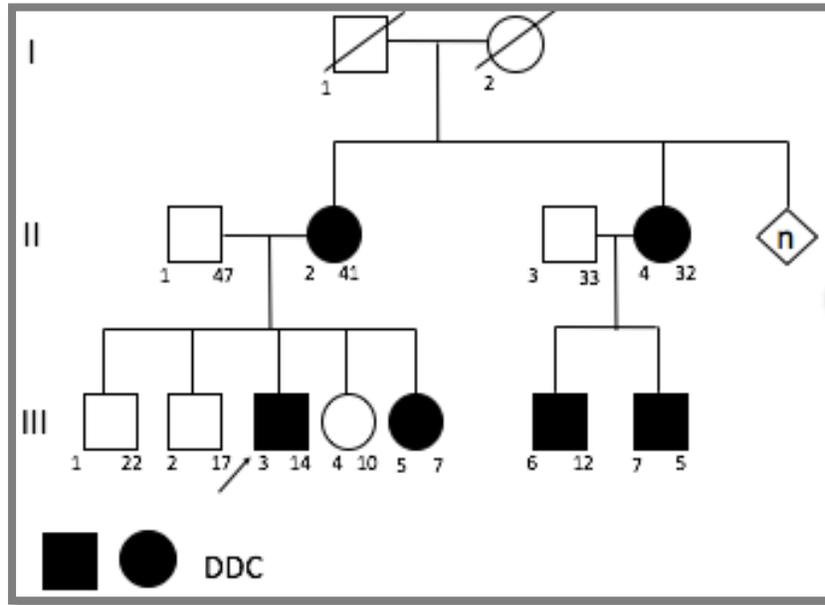


Fig 13. Se muestra el árbol genealógico de un caso familiar de displasia de cadera, en la cual se puede observar un patrón parecido al autosómico dominante

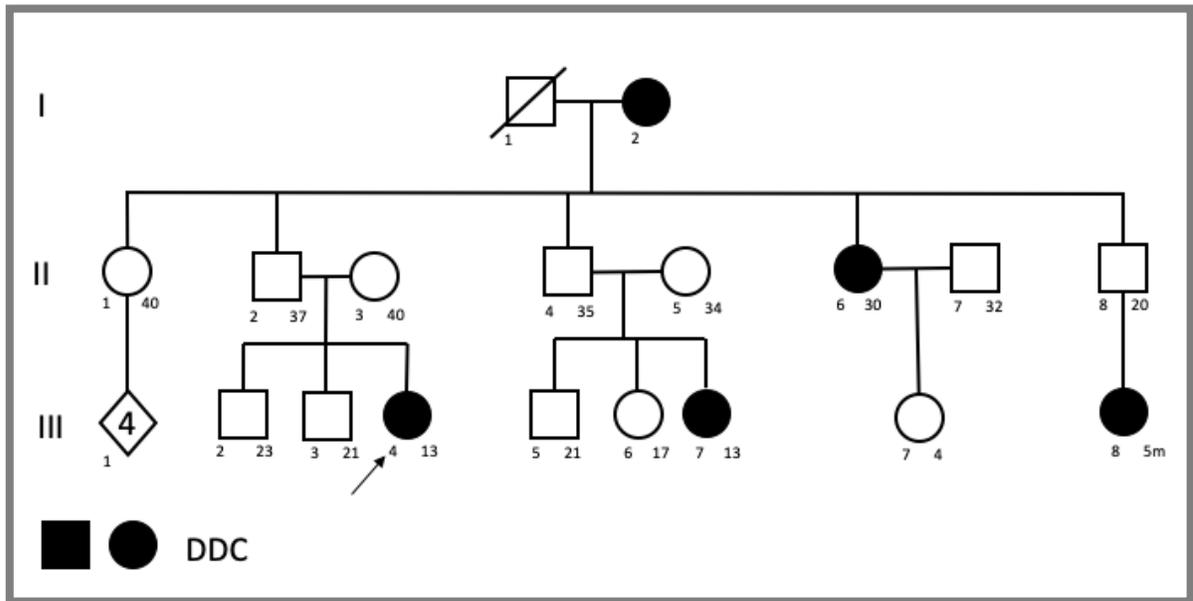


Fig. 14 Se muestra un árbol genealógico de una familia con DDC, se observa agregación familiar, sin un patrón específico de herencia, que pudiera corresponder a una herencia autosómica dominante con baja penetrancia.

9. DISCUSIÓN

La DDC es uno de los defectos al nacimiento considerados de los más frecuentes en el mundo y en nuestro país, el último estudio reporta en México una prevalencia de 15 por cada 1000 RNV (Claro-Hernández et al., 2017), siendo el 75% de los pacientes afectados del género femenino (Shaw & Segal, 2016).

En el presente estudio se reporta un 85% de pacientes correspondientes al género femenino, una proporción ligeramente mayor a lo descrito previamente, además de la frecuencia respecto al género, el ser femenino se le considera uno de los factores de riesgo más importantes relacionados con la enfermedad con hasta un OR de 3.8 (Hundt et al., 2012), este estudio reporta un OR de 12.3 (IC 95% 7.3-20.8, p 0.0001) riesgo mucho mayor a lo reportado previamente, este riesgo aumentado se puede deber al número limitado de controles, sin embargo, al hacer el estudio en casos ya confirmados radiológicamente los cuales fueron 195 y 125 controles el OR disminuye a 9.7 (IC 95% 7.3-20.3, p 0.0001) siendo una razón de momios más confiable por el número de casos y controles, aunque sigue siendo mayor a lo reportado en la literatura.

La edad promedio de nuestra muestra fue de 8 años, llama la atención que la mayoría de los pacientes con DDC valorados en el Instituto se encuentran entre los 6 y 10 años (30%), seguido de los 11 a 17 años (26.8%), se encontró que solo el 22.7% de los pacientes se encuentran en la edad de entre recién nacidos y los dos años, como se mencionó en la introducción se conoce que en México existe un subregistro de la patología y que la mayoría de los casos no se detectan desde el nacimiento (Cymet-Ramírez et al., 2011), la edad de los casos se podría deber a que como los pacientes se reclutaron en un hospital de referencia, desde el envío del médico tratante con un probable diagnóstico de DDC y posteriormente el diagnóstico, se realiza tardíamente.

Otro factor de riesgo reportado como asociado con la presencia del padecimiento es el antecedente familiar positivo de DDC, existe controversia en este aspecto respecto a si el familiar considerado en los estudios es de primer grado o de cualquier grado de parentesco,

reportándose un OR agrupado de 4.8 (Hundt et al., 2012), en el presente estudio se reporta que el 33% de los casos presentan algún familiar de primer grado y 67% de segundo grado con DDC, sin importar el grado de parentesco se observó una asociación significativa con un OR de 2.96 (IC 95% 1.6-5.4, p 0.0001), respecto al OR observado en los pacientes con diagnóstico confirmado radiológicamente es de 3.1 (IC 95% 1.6-5.7, p 0.0001) el cual se acerca más al OR reportado previamente.

Finalmente, el tercer factor de riesgo de los asociados con la enfermedad es la presentación pélvica, con una frecuencia de entre el 1.1% hasta el 21.6% (Ortiz-Neira et al., 2012) (Committee on Quality Improvement, 2000) con un OR reportado de hasta 5.7, en el presente estudio se observa la presentación pélvica en el 22.2% de los casos, en comparación con el 0.7% de los controles el cual se encuentra en menor proporción respecto a lo reportado, que es el 8.3% (Committee on Quality Improvement, 2000), con un OR de 2.4 (IC 95% 1.3-4.5, p0.006) también asociado significativamente con la presencia de la enfermedad y al compararlo con pacientes con diagnóstico confirmado radiológicamente se obtiene un OR de 2.5 (IC 95% 1.3-4.8, p 0.007) no observándose realmente diferencia entre estos dos grupos, sin embargo, cuando se estratifica la muestra en género femenino y masculino esta asociación se pierde, en el género femenino se observa un OR de 1.5 (IC 95% 0.6-3.5, p 0.397) y en el género masculino de 3.1 (IC 95% 0.9-10.5, p0.058) casi observándose asociación entre el género masculino y una presentación pélvica.

Por lo que estas tres variables, ser del género femenino, tener antecedentes familiares de la enfermedad y la presentación pélvica son las que se reportan como factores de riesgo asociados a la presencia de DDC lo cual concuerda con lo observado en el presente estudio.

Por otro lado, se observó una asociación significativa en relación con la presencia de oligohidramnios con un OR de 2.3 (IC 95% 1.2-4.9, p0.014), en los casos con confirmación radiológica se observa un OR 2.2 (IC 95% 1.0-4.7, p0.036) y en varones se mantiene esta asociación OR 3.4 (IC 95% 1.02-11.5, p 0.045) lo cual coincide con lo reportado ya que solo existe un estudio que reporta asociación en relación al género masculino y el oligohidramnios con un OR de 2.5 (IC 95% 0.75 a 8.2) lo cual llama la atención (Hundt et al., 2012).

Se han estudiado otras variables relacionadas con la enfermedad y que también se estudiaron en este trabajo como son el peso al nacimiento, modo de alumbramiento, paridad, prematuridad, entre otros. Respecto al peso al nacimiento existen dos variables a considerar el peso bajo al nacimiento menor a 2.5 kg obtuvo un OR de 0.28 (IC 95% 0.24 a 0.33) considerándolo incluso como un factor protector (Hundt et al., 2012), lo cual no se estudió en este trabajo, y la segunda es un producto macrosómico considerado como un producto con peso mayor a 4 kg en el cual no se ha observado ninguna asociación significativa (Hundt et al., 2012), sin embargo, otro estudio que toma el peso por arriba de 4.5 kg reporta una frecuencia de 1.3% en comparación con el 1% de los controles. En nuestra población se reporta una frecuencia del 3.9% en pacientes y 5.1% en controles, tomando como peso uno igual o mayor a 4 kg.

Como se mencionó previamente se ha estudiado también la relación de la DDC y el modo de alumbramiento, cesárea vs parto vaginal, sin encontrar una asociación significativa (Ortiz-Neira et al., 2012) (Hundt et al., 2012), se observó una frecuencia similar en casos y controles, tampoco se encontraron diferencias significativas. Otra variable analizada fue el caso de ser producto de la primera gesta, hay estudios en los que no se ha observado asociación (Hundt et al., 2012) otros en los que si se observa asociación (Ortiz-Neira et al., 2012), con una frecuencia del 41.5% en casos y 29.6% en controles, en este estudio se observó una frecuencia del 41.2% para los casos y un 36% para los controles, frecuencias cercanas para los casos y mayores para los controles, sin encontrar asociación OR 1.24 (IC 95% 0.8-1.9, p 0.3).

La relación del embarazo múltiple y la DDC tampoco se ha encontrado, en el presente estudio se observó una asociación pero no estadísticamente significativa cuando los casos son confirmados radiológicamente OR 1.9 (IC 95% 0.2-18.9, p 0.559), en el caso de género masculino confirmado radiológicamente no se puede calcular la razón de momios ya que no se encuentran controles masculinos que hayan sido producto de un embarazo múltiple.

Previamente se ha asociado la presencia de otras malformaciones congénitas como la torticollis o metatarso aducto con la presencia de la enfermedad, sin embargo, en este estudio

la presencia de cualquier otra malformación congénita se consideró como criterio de exclusión ya que también en este defecto se pueden asociar otros factores genéticos.

Es importante mencionar que no hay gran diferencia entre los resultados observados al hacer el análisis de los datos en pacientes que solo presentaron el diagnóstico clínico y al hacerlo en aquellos con diagnóstico clínico y confirmado radiológicamente, lo cual puede hacer pensar que una valoración clínica a cargo de un médico capacitado y experimentado puede ser suficiente para el diagnóstico de DDC.

Se ha descrito que la afectación del lado izquierdo es la más frecuente (Ortiz-Neira et al., 2012), en el presente estudio se observó una frecuencia mayor de forma bilateral 42%, seguido de la DDC de lado izquierdo 36.4%, lo cual puede deberse a que como los pacientes se recolectaron en un Instituto de tercer nivel donde es más frecuente que los casos de mayor severidad sean referidos y por tanto aceptados a tratarse dentro del instituto, lo cual también tiene relación en cuanto a la forma de tratamiento requerido entre los pacientes, ya que el 66% de los casos requirió tratamiento quirúrgico en al menos una ocasión. La gravedad de la DDC se puede clasificar en una DDC aislada, subluxada o luxada, se encontró que existe una mayor frecuencia de DDC de variedad luxada en la cadera izquierda y una mayor frecuencia de DDC de forma aislada en la cadera derecha, lo cual puede hacer pensar que si se encuentra afectada la cadera izquierda es más probable que sea mayor la gravedad.

Como se sabe la DDC se considera una entidad con herencia multifactorial la cual se caracteriza por una combinación de factores genéticos y ambientales que interactúan, como se mencionó previamente, en el 28.8% de los casos se encontró el antecedente de un familiar con DDC, existen diferentes estudios que reportan la heredabilidad de la enfermedad, reportando un aumento del riesgo sobre todo en familiares de primer grado de un paciente afectado, del cual con nosotros solo el 33% fue de primer grado, se obtuvieron árboles genealógicos muy interesantes donde se podía observar una herencia que pareciera tener herencia autosómica dominante, como se menciona en las características de la herencia multifactorial si se presenta un familiar con grado de parentesco cercano el riesgo aumenta como puede ocurrir con ese 33% que se observó con un pariente de primer grado y la

enfermedad, se encontró que el 25% eran de género masculino, determinando que el riesgo es mayor para los parientes de sujetos del sexo menos afectado como serían estos casos de familiares de masculinos, solo se observaron dos casos de embarazo múltiple uno monocigótico y uno dicigótico, vale la pena seguir a estos casos por la posibilidad de estudiar la concordancia, aunque se requeriría un mayor número de pacientes.

Dentro de las limitaciones que se pueden observar en el presente estudio, es la cantidad de controles respecto a la cantidad de casos, el estudio se realizó con población hospitalaria, por lo que existe un sesgo de selección, de forma específica en los controles, sin embargo, el control ideal hubiera disminuido la factibilidad del estudio.

Otra limitación importante es que no todos los casos se confirmaron radiológicamente, lo cual abre la posibilidad de sospecha de que algunos casos no sean verdaderamente casos, sin embargo, como se reportó previamente todos los casos tenían evidencia clínica, valorados por un médico en este caso con subespecialidad en ortopedia pediátrica con conocimiento y experiencia no mostró diferencias en el análisis en comparación con los que si se confirmaron radiológicamente.

Por otro lado, la diferencia en el número de la población en el género femenino y masculino en los casos y controles es significativo, como se mencionó en la parte superior, dentro de los casos se encontró una proporción mayor en el género femenino y en los controles mayor proporción de género masculino de forma considerable, lo cual se debió a una selección sesgada de los controles, sin embargo, ajustando por variables confusoras se mantiene el riesgo en el género femenino, lo que da soporte nuevamente al género femenino como un factor de riesgo.

10. CONCLUSIONES

Este estudio es un análisis en únicamente una muestra de pacientes 309 casos mexicanos con diagnóstico de DDC 125 controles, en donde se detallan los factores de riesgo de tipo ambientales mas frecuentes descritos hasta la fecha.

Las variables de género femenino, tener antecedentes familiares de la enfermedad y la presentación pélvica son las que se reportan como factores de riesgo asociados a la presencia de DDC lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

Al tener un gran número de familias con DDC permite en estudios subsecuentes poder realizar diversos estudios para conocer la relación de estos casos familiares.

El realizar una exploración física completa y por personal capacitado para la enfermedad puede ser suficiente para dar un diagnóstico clínico adecuado de la enfermedad.

Pocos individuos son diagnosticados en edad temprana y por tanto inician un tratamiento adecuado a edade convenientes, ya que la mayoría fueron diagnosticados a edades tardías y por tanto requieren de tratamiento quirurgico lo cual los lleva a mayor probabilidad de complicaciones a lo largo de su vida.

Es necesario que dentro del seguimiento de los pacientes con DDC, esta sea clasificada de acuerdo a su gravedad ya que muchos de los pacientes no contaban con esta determinación. Este estudio es un acercamiento al conocimiento de la DDC en nuestra población.

Se seleccionaron 15 pacientes masculinos con DDC variedad luxada o subluxada para secuenciación de nueva generación (exoma) aún pendientes resultados, lo cual da pauta para conocer los factores genéticos asociados a éste padecimiento en población mexicana.

La DDC es uno de los padecimientos más frecuentes en la consulta externa de ortopedia pediátrica, lo que supone es uno de los más frecuentes en población pediátrica.

Es importante mencionar que de manera simultánea a la investigación se conformó un banco

de DNA de los casos y controles a fin de iniciar en otra etapa el abordaje molecular de esta serie de pacientes.

Anexo 1. Cuestionario de Factores ambientales relacionados con la DDC.

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



**CUESTIONARIO FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES
PARA DISPLASIA DE CADERA**



Nombre: _____ Edad: _____

Procedencia: _____

No. Expediente: _____ Teléfono: _____ E-mail: _____

Fecha de nacimiento: _____ Fecha de recolección: _____

a) Sexo

0) Hombre 1) Mujer

b) Antecedentes familiares en primer grado (madre, padre, hermanos).

1) Madre 2) Padre 3) Hermanos 4) Hijos

c) Antecedentes en otros familiares

1) Segundo 2) Tercero 3) Cuarto

d) Presentación al nacimiento

1) Cefálica 2) Pélvica 3) De frente 4) De cara
5) Hombros 6) Pies 7) Cesárea

e) Forma de envoltura (extensión y aducción apretada).

0) No 1) Si

f) Primer embarazo

0) No 1) Si

g) Oligohidramnios

1) No 2) Leve 3) Moderado 4) Severo

h) Tipo de embarazo

1) Único 2) Gemelar monocigótico 3) Gemelar dicigótico

i) Peso elevado al nacer (>4 000 gr).

0) No 1) Si

j) Laxitud familiar

0) No 1) Si

k) Síndrome de Down

0) No 1) Si

l) Presento alguna de las siguientes alteraciones al nacimiento

1) Tortícolis congénita

2) Pie equino varo aducto congénito idiopático

3) Metatarso aducto

4) Calcáneo valgo

5)

Artrogriposis

m) Peso de la madre Kg:

n) Talla de la madre mt:

Anexo 2. Consentimientos informados de casos y controles para pacientes menores y mayores de 18 años.



Carta de Consentimiento Informado (Controles mayores de 18 años)



Fecha _____ Número de registro _____

Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombre (s)	Sexo
------------------	------------------	------------	------

Carta de consentimiento informado para la participación voluntaria como individuo control en el proyecto de investigación médica titulado: “Factores de riesgo genéticos y ambientales relacionados con la displasia de cadera en pacientes mexicanos”, que se realizará en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Justificación del estudio:

La displasia en el desarrollo de la cadera (DDC) es uno de los defectos al nacimiento más comunes a nivel mundial. La DDC se caracteriza por una mala organización de las estructuras que forman la articulación de la cadera. Se calcula que la DDC afecta de manera global de 1 a 50 por cada 1000 recién nacidos vivos, existiendo una gran variabilidad entre poblaciones, en México se ha reportado una incidencia con cifras desde 2 hasta 11 por 1000 nacimientos. Es más común en el sexo femenino (relación aproximada de 8 a 1 con relación al sexo masculino), generalmente unilateral y predomina la afección hacia cadera izquierda. Se han implementado medidas de detección temprana de DDC entre las de mayor uso son la exploración física en neonatos o el estudio de radiografía y ultrasonido de la cadera, a pesar de esto, existen pacientes en quien no se detecta por éstos métodos y quedan en riesgo de presentar complicaciones posteriores que llegan a ser incapacitantes, en nuestro país sólo el 17% de los casos se diagnostica antes de los 6 meses de edad, requiriendo en ocasiones un manejo quirúrgico más complejo, con resultados no tan favorables.

La DDC se considera un padecimiento de etiología multifactorial, es decir que están involucrados factores ambientales y genéticos, dentro de los primeros se encuentran condiciones de la madre antes y durante el embarazo, (peso y talla de la madre y producto, espacio fetal, posición pélvica del producto, poca movilidad fetal y posibles agentes infecciosos). Respecto a los factores genéticos se están buscando variantes en la secuencia del material genético que predispongan al desarrollo de DDC. En otras poblaciones se han identificado algunas variantes que tienen mayor presentación en personas afectadas que en controles sanos. Dichas variantes tienen el potencial de contribuir con el conocimiento acerca de la causa de la DDC, el diagnóstico temprano, la identificación de personas en riesgo y el manejo oportuno.

Consentimiento:

Se le invita a participar de manera completamente voluntaria como individuo control en el proyecto de investigación a cargo de la Dra. Margarita Valdés Flores, investigadora del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) adscrita al servicio de genética. El objetivo de la investigación es identificar cuáles son los factores de riesgo genéticos y ambientales asociados a la presencia de displasia de cadera en un grupo de pacientes mexicanos con éste defecto al nacimiento.

Su participación consiste en lo siguiente: durante la consulta externa de ortopedia pediátrica, se le realizará un cuestionario con los datos personales y clínicos relacionados a la displasia de cadera, se tomará una muestra de sangre periférica 5ml o de mucosa oral mediante cotonete, la toma de tejido o sangre será sólo en una ocasión. La toma de sangre periférica puede ser incómoda y en ocasiones puede resultar en un pequeño moretón en el sitio de punción y en raras ocasiones, puede ocurrir una infección.

Su confidencialidad será protegida dentro de la ley y será mantenida por asignación de un código de números para toda su información. La clave de este código será bloqueada y sólo algunos miembros autorizados del equipo de investigación tendrán acceso al código de identificación.

Usted no recibirá ningún tipo de remuneración por su participación en el estudio. Los diferentes resultados de los análisis moleculares podrán ser publicados de manera anónima en revistas de difusión científica y que de momento no tienen utilidad en la asistencia médica. Los resultados de esta investigación pueden no representar un beneficio inmediato para el manejo de la enfermedad. Sin embargo, es posible que sirvan como base para el desarrollo de futuros métodos de diagnóstico y/o seguimiento para personas con esta condición médica. Si usted desea conocer los resultados de la investigación puede consultarlos con el investigador responsable.

Confirmó que se me ha explicado en detalle en que consiste el estudio y que he tenido tiempo de aclarar mis dudas acerca del mismo. Se me han explicado los riesgos de la participación en el estudio y que sólo el personal involucrado en el estudio tendrá acceso a mis datos personales y a las muestras que sean colectadas.

Al firmar esta carta de consentimiento acepto de participar voluntariamente y comprendo que por mi participación no recibiré beneficio económico ni de ningún otro tipo y se me ha informado que puedo declinar la invitación a participar en cualquier momento.

Si usted tiene algún problema, pregunta, duda y aclaración o reclamación acerca de la investigación, no dude en ponerse en contacto con la Dra. Margarita Valdés Flores del Instituto Nacional de Rehabilitación teléfono. 59991000 ext. 13229. En caso de duda sobre sus derechos, el participante puede consultar al Comité de Ética en Investigación del INR, teléfono 59991000 ext. 18342.

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del participante:

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del representante legal:

Domicilio

Teléfono (s)_____

Testigo 1

Testigo 2

Nombre

Nombre

Firma

Firma

Relación con el participante del estudio

Relación con el participante del estudio

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra_____

Consentimiento para resguardo de muestras y uso en futuros estudios

Se propone que las muestras colectadas formen parte de un banco de muestras resguardado en el Instituto Nacional de Rehabilitación. Estas muestras podrán ser utilizadas por los investigadores involucrados en el proyecto, en futuros estudios que persigan una meta en común al presente estudio.

Acepto que las muestras queden bajo resguardo de los investigadores involucrados en el presente proyecto y sean utilizadas en estudios con objetivos comunes al presente estudio. Se me ha explicado que en caso de no acceder al resguardo de las muestras estas no podrán ser utilizadas en nuevos estudios y serán destruidas al concluir el presente estudio.

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del participante:

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del representante legal:

Testigo 1

Testigo 2

Nombre

Nombre

Firma

Firma

Relación con el participante del estudio

Relación con el participante del estudio

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra _____

Este documento se genera por duplicado, uno se conserva en el expediente de la investigación y el otro se entrega al participante.

Fecha _____ Número de registro _____

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre (s)

Sexo

Carta de consentimiento informado para la participación voluntaria como individuo control en el proyecto de investigación médica titulado: “Factores de riesgo genéticos y ambientales relacionados con la displasia de cadera en pacientes mexicanos”, que se realizará en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Justificación del estudio:

La displasia en el desarrollo de la cadera (DDC) es uno de los defectos al nacimiento más comunes a nivel mundial. La DDC se caracteriza por una mala organización de las estructuras que forman la articulación de la cadera. Se calcula que la DDC afecta de manera global de 1 a 50 por cada 1000 recién nacidos vivos, existiendo una gran variabilidad entre poblaciones, en México se ha reportado una incidencia con cifras desde 2 hasta 11 por 1000 nacimientos. Es más común en el sexo femenino (relación aproximada de 8 a 1 con relación al sexo masculino), generalmente unilateral y predomina la afección hacia cadera izquierda. Se han implementado medidas de detección temprana de DDC entre las de mayor uso son la exploración física en neonatos o el estudio de radiografía y ultrasonido de la cadera, a pesar de esto, existen pacientes en quien no se detecta por éstos métodos y quedan en riesgo de presentar complicaciones posteriores que llegan a ser incapacitantes, en nuestro país sólo el 17% de los casos se diagnostica antes de los 6 meses de edad, requiriendo en ocasiones un manejo quirúrgico más complejo, con resultados no tan favorables.

La DDC se considera un padecimiento de etiología multifactorial, es decir que están involucrados factores ambientales y genéticos, dentro de los primeros se encuentran condiciones de la madre antes y durante el embarazo, (peso y talla de la madre y producto, espacio fetal, posición pélvica del producto, poca movilidad fetal y posibles agentes infecciosos). Respecto a los factores genéticos se están buscando variantes en la secuencia del material genético que predispongan al desarrollo de DDC. En otras poblaciones se han identificado algunas variantes que tienen mayor presentación en personas afectadas que en controles sanos. Dichas variantes tienen el potencial de contribuir con el conocimiento acerca de la causa de la DDC, el diagnóstico temprano, la identificación de personas en riesgo y el manejo oportuno.

Consentimiento:

Se invita a su hijo a participar de manera completamente voluntaria como individuo control en el proyecto de investigación a cargo de la Dra. Margarita Valdés Flores, investigadora del

Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) adscrita al servicio de genética. El objetivo de la investigación es identificar cuáles son los factores de riesgo genéticos y ambientales asociados a la presencia de displasia de cadera en un grupo de pacientes mexicanos con éste defecto al nacimiento.

La participación de su hijo consiste en lo siguiente: durante la consulta externa de ortopedia pediátrica, se le realizará un cuestionario con los datos personales y clínicos relacionados a la displasia de cadera, se tomará una muestra de sangre periférica 5ml o de mucosa oral mediante cotonete, la toma de tejido o sangre será sólo en una ocasión. La toma de sangre periférica puede ser incómoda y en ocasiones puede resultar en un pequeño moretón en el sitio de punción y en raras ocasiones, puede ocurrir una infección.

Su confidencialidad será protegida dentro de la ley y será mantenida por asignación de un código de números para toda su información. La clave de este código será bloqueado y sólo algunos miembros autorizados del equipo de investigación tendrán acceso al código de identificación.

Su hijo no recibirá ningún tipo de remuneración por su participación en el estudio. Los diferentes resultados de los análisis moleculares podrán ser publicados de manera anónima en revistas de difusión científica y que de momento no tienen utilidad en la asistencia médica. Los resultados de esta investigación pueden no representar un beneficio inmediato para el manejo de la enfermedad, sin embargo es posible que sirvan como base para el desarrollo de futuros métodos de diagnóstico y/o seguimiento para personas con esta condición médica. Si usted desea conocer los resultados de la investigación puede consultarlos con el investigador responsable.

Confirmó que se me ha explicado en detalle en que consiste el estudio y que he tenido tiempo de aclarar mis dudas acerca del mismo. Se me han explicado los riesgos de la participación de mi hijo en el estudio y que sólo el personal involucrado en el estudio tendrá acceso a mis datos personales y a las muestras que sean colectadas.

Al firmar esta carta de consentimiento acepto que mi hijo participe voluntariamente y comprendo que por su participación no se recibirá beneficio económico ni de ningún otro tipo y se me ha informado que se puede declinar de la invitación a participar en cualquier momento.

Si usted tiene algún problema, pregunta, duda y aclaración o reclamación acerca de la investigación, no dude en ponerse en contacto con la Dra. Margarita Valdés Flores del Instituto Nacional de Rehabilitación teléfono 59991000 ext. 13229. En caso de duda sobre sus derechos, el participante puede consultar al Comité de Ética en Investigación del INR, teléfono 59991000 ext. 18342.

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del participante:

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del representante legal:

Domicilio

Teléfono (s) _____

Testigo 1

Testigo 2

Nombre

Nombre

Firma

Firma

Relación con el participante del estudio

Relación con el participante del estudio

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra _____

Fecha _____ Número de registro _____

Apellido Paterno

Apellido Materno

Nombre (s)

Sexo

Carta de consentimiento informado para la participación voluntaria en el proyecto de investigación médica titulado: “Factores de riesgo genéticos y ambientales relacionados con la displasia de cadera en pacientes mexicanos”, que se realizará en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Justificación del estudio:

La displasia en el desarrollo de la cadera (DDC) es uno de los defectos al nacimiento más comunes a nivel mundial. La DDC se caracteriza por una mala organización de las estructuras que forman la articulación de la cadera. Se calcula que la DDC afecta de manera global de 1 a 50 por cada 1000 recién nacidos vivos, existiendo una gran variabilidad entre poblaciones, en México se ha reportado una incidencia con cifras desde 2 hasta 11 por 1000 nacimientos. Es más común en el sexo femenino (relación aproximada de 8 a 1 con relación al sexo masculino), generalmente unilateral y predomina la afección hacia cadera izquierda. Se han implementado medidas de detección temprana de DDC entre las de mayor uso son la exploración física en neonatos o el estudio de radiografía y ultrasonido de la cadera, a pesar de esto, existen pacientes en quien no se detecta por éstos métodos y quedan en riesgo de presentar complicaciones posteriores que llegan a ser incapacitantes, en nuestro país sólo el 17% de los casos se diagnostica antes de los 6 meses de edad, requiriendo en ocasiones un manejo quirúrgico más complejo, con resultados no tan favorables.

La DDC se considera un padecimiento de etiología multifactorial, es decir que están involucrados factores ambientales y genéticos, dentro de los primeros se encuentran condiciones de la madre antes y durante el embarazo, (peso y talla de la madre y producto, espacio fetal, posición pélvica del producto, poca movilidad fetal y posibles agentes infecciosos). Respecto a los factores genéticos se están buscando variantes en la secuencia del material genético que predispongan al desarrollo de DDC. En otras poblaciones se han identificado algunas variantes que tienen mayor presentación en personas afectadas que en controles sanos. Dichas variantes tienen el potencial de contribuir con el conocimiento acerca de la causa de la DDC, el diagnóstico temprano, la identificación de personas en riesgo y el manejo oportuno

Consentimiento:

Se le invita a participar de manera completamente voluntaria en el proyecto de investigación a cargo de la Dra. Margarita Valdés Flores, investigadora del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) adscrita al servicio de genética. El objetivo de la investigación es identificar cuáles son los factores de riesgo genéticos y ambientales asociados a la presencia de displasia de cadera en un grupo de pacientes mexicanos con éste defecto al nacimiento.

Su participación consiste en lo siguiente: durante la consulta externa de ortopedia pediátrica, se le realizará un cuestionario con los datos personales y clínicos relacionados a la displasia de cadera, se tomará una muestra de sangre periférica 5ml o de mucosa oral mediante cotonete, la toma de tejido o sangre será sólo en una ocasión. La toma de sangre periférica puede ser incómoda y en ocasiones puede resultar en un pequeño moretón en el sitio de punción y en raras ocasiones, puede ocurrir una infección.

El tratamiento que usted reciba o tenga programado en esta Institución no se verá modificado en ningún sentido si usted decide no participar en la investigación. También le informamos que los procedimientos que se realicen para este estudio no le generaran ningún costo extra. Debido a que este estudio no implica procedimientos extras, a los ya programados para su manejo, no se ofrece un tratamiento médico o indemnización por daños derivados de su participación en este estudio.

Su confidencialidad será protegida dentro de la ley y será mantenida por asignación de un código de números para toda su información. La clave de este código será bloqueada y sólo algunos miembros autorizados del equipo de investigación tendrán acceso al código de identificación.

Usted no recibirá ningún tipo de remuneración por su participación en el estudio. Los diferentes resultados de los análisis moleculares podrán ser publicados de manera anónima en revistas de difusión científica y que de momento no tienen utilidad en la asistencia médica. Los resultados de esta investigación pueden no representar un beneficio inmediato para el manejo de la enfermedad. Sin embargo, es posible que sirvan como base para el desarrollo de futuros métodos de diagnóstico y/o seguimiento para personas con esta condición médica. Si usted desea conocer los resultados de la investigación puede consultarlos con el investigador responsable.

Confirmó que se me ha explicado en detalle en que consiste el estudio y que he tenido tiempo de aclarar mis dudas acerca del mismo. Se me han explicado los riesgos de la participación en el estudio y que sólo el personal involucrado en el estudio tendrá acceso a mis datos personales y a las muestras que sean colectadas.

Al firmar esta carta de consentimiento acepto de participar voluntariamente y comprendo que por mi participación no recibiré beneficio económico ni de ningún otro tipo y se me ha informado que puedo declinar la invitación a participar en cualquier momento y esto no afectará la calidad de atención que recibo en el instituto.

Si usted tiene algún problema, pregunta, duda y aclaración o reclamación acerca de la investigación, no dude en ponerse en contacto con la Dra. Margarita Valdés Flores del Instituto Nacional de Rehabilitación teléfono 59991000 ext. 13229. En caso de duda sobre sus derechos, el participante puede consultar al Comité de Ética en Investigación del INR, teléfono 59991000 ext. 18342.

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del participante:

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del representante legal:

Domicilio _____

Teléfono (s) _____

Testigo 1

Testigo 2

Nombre

Nombre

Firma

Firma

Relación con el participante del estudio

Relación con el participante del estudio

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra _____

Consentimiento para resguardo de muestras y uso en futuros estudios

Se propone que las muestras colectadas formen parte de un banco de muestras resguardado en el Instituto Nacional de Rehabilitación. Estas muestras podrán ser utilizadas por los investigadores involucrados en el proyecto, en futuros estudios que persigan una meta en común al presente estudio.

Acepto que las muestras queden bajo resguardo de los investigadores involucrados en el presente proyecto y sean utilizadas en estudios con objetivos comunes al presente estudio. Se me ha explicado que en caso de no acceder al resguardo de las muestras estas no podrán ser utilizadas en nuevos estudios y serán destruidas al concluir el presente estudio.

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del participante:

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del representante legal:

Testigo 1

Testigo 2

Nombre

Nombre

Firma

Firma

Relación con el participante del estudio

Relación con el participante del estudio

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra _____

Este documento se genera por duplicado, uno se conserva en el expediente de la investigación y el otro se entrega al participante.

Fecha _____ Número de registro _____

Apellido Paterno Apellido Materno Nombre (s) Sexo

Carta de consentimiento informado para la participación voluntaria en el proyecto de investigación médica titulado: “Factores de riesgo genéticos y ambientales relacionados con la displasia de cadera en pacientes mexicanos”, que se realizará en el servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Justificación del estudio:

La displasia en el desarrollo de la cadera (DDC) es uno de los defectos al nacimiento más comunes a nivel mundial. La DDC se caracteriza por una mala organización de las estructuras que forman la articulación de la cadera. Se calcula que la DDC afecta de manera global de 1 a 50 por cada 1000 recién nacidos vivos, existiendo una gran variabilidad entre poblaciones, en México se ha reportado una incidencia con cifras desde 2 hasta 11 por 1000 nacimientos. Es más común en el sexo femenino (relación aproximada de 8 a 1 con relación al sexo masculino), generalmente unilateral y predomina la afección hacia cadera izquierda. Se han implementado medidas de detección temprana de DDC entre las de mayor uso son la exploración física en neonatos o el estudio de radiografía y ultrasonido de la cadera, a pesar de esto, existen pacientes en quien no se detecta por éstos métodos y quedan en riesgo de presentar complicaciones posteriores que llegan a ser incapacitantes, en nuestro país sólo el 17% de los casos se diagnostica antes de los 6 meses de edad, requiriendo en ocasiones un manejo quirúrgico más complejo, con resultados no tan favorables.

La DDC se considera un padecimiento de etiología multifactorial, es decir que están involucrados factores ambientales y genéticos, dentro de los primeros se encuentran condiciones de la madre antes y durante el embarazo, (peso y talla de la madre y producto, espacio fetal, posición pélvica del producto, poca movilidad fetal y posibles agentes infecciosos). Respecto a los factores genéticos se están buscando variantes en la secuencia del material genético que predispongan al desarrollo de DDC. En otras poblaciones se han identificado algunas variantes que tienen mayor presentación en personas afectadas que en controles sanos. Dichas variantes tienen el potencial de contribuir con el conocimiento acerca de la causa de la DDC, el diagnóstico temprano, la identificación de personas en riesgo y el manejo oportuno.

Consentimiento:

Se invita a su hijo a participar de manera completamente voluntaria en el proyecto de investigación a cargo de la Dra. Margarita Valdés Flores, investigadora del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR) adscrita al servicio de genética. El objetivo de la investigación es identificar cuáles son los factores de riesgo genéticos y ambientales asociados a la presencia de displasia de cadera en un grupo de pacientes mexicanos con éste defecto al nacimiento.

La participación de su hijo consiste en lo siguiente: durante la consulta externa de ortopedia pediátrica, se le realizará un cuestionario con los datos personales y clínicos relacionados a la displasia de cadera, se tomará una muestra de sangre periférica 5ml o de mucosa oral mediante cotonete, la toma de tejido o sangre será sólo en una ocasión. La toma de sangre periférica puede ser incómoda y en ocasiones puede resultar en un pequeño moretón en el sitio de punción y en raras ocasiones, puede ocurrir una infección.

El tratamiento que reciba su hijo o tenga programado en esta Institución no se verá modificado en ningún sentido si decide no participar en la investigación. También le informamos que los procedimientos que se realicen para este estudio no le generaran ningún costo extra. Debido a que este estudio no implica procedimientos extras, a los ya programados para su manejo, no se ofrece un tratamiento médico o indemnización por daños derivados de su participación en este estudio.

Su confidencialidad será protegida dentro de la ley y será mantenida por asignación de un código de números para toda su información. La clave de este código será bloqueado y sólo algunos miembros autorizados del equipo de investigación tendrá acceso al código de identificación.

Su hijo no recibirá ningún tipo de remuneración por su participación en el estudio. Los diferentes resultados de los análisis moleculares podrán ser publicados de manera anónima en revistas de difusión científica y que de momento no tienen utilidad en la asistencia médica. Los resultados de esta investigación pueden no representar un beneficio inmediato para el manejo de su enfermedad, sin embargo es posible que sirvan como base para el desarrollo de futuros métodos de diagnóstico y/o seguimiento para personas con la misma condición médica. Si usted desea conocer los resultados de la investigación puede consultarlos con el investigador responsable.

Confirmó que se me ha explicado en detalle en que consiste el estudio y que he tenido tiempo de aclarar mis dudas acerca del mismo. Se me han explicado los riesgos de la participación de mi hijo en el estudio y que sólo el personal involucrado en el estudio tendrá acceso a mis datos personales y a las muestras que sean colectadas.

Al firmar esta carta de consentimiento acepto que mi hijo participe voluntariamente y comprendo que por su participación no se recibirá beneficio económico ni de ningún otro tipo y se me ha informado que puede declinar de la invitación a participar en cualquier momento y esto no afectará la calidad de atención que recibe en el instituto.

Si usted tiene algún problema, pregunta, duda y aclaración o reclamación acerca de la investigación, no dude en ponerse en contacto con la Dra. Margarita Valdés Flores del Instituto Nacional de Rehabilitación teléfono 59991000 ext. 13229. En caso de duda sobre sus derechos, el participante puede consultar al Comité de Ética en Investigación del INR, teléfono 59991000 ext. 18342.

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del participante:

Nombre y firma (o huella digital en caso necesario) del representante legal:

Domicilio _____

Teléfono (s) _____

Testigo 1

Testigo 2

Nombre _____

Nombre _____

Firma _____

Firma _____

Relación con el participante del estudio _____

Relación con el participante del estudio _____

Nombre y firma del responsable de la toma de muestra _____

11. BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre-Negrete, M., García de Alba-García, J., & Ramírez-Soltero, S. (1991). Luxación congénita de la cadera y estacionalidad. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 48(4), 243–8.
- Alonso, F. (1972). Luxación congénita de la cadera. Su frecuencia en el Hospital Central Militar, en revisión de 10,076 recién nacidos vivos durante los años 1962-1967. *Anales de Ortopedia y Traumatología México*, 8, 331–5.
- Arteaga Martínez, S. M., & García Peláez, M. I. (2013). *Embriología Humana y Biología del desarrollo* (1st ed.). México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Bache, C., J. C., & Herron, M. (2002). Risk factors for developmental dysplasia of the hip: ultrasonographic findings in the neonatal period. *Journal of Pediatric Orthopedics. Part B*, 11(3), 212–8.
- Basit, S., Albalawi, A. M., Alharby, E., & Khoshhal, K. I. (2017a). Exome sequencing identified rare variants in genes HSPG2 and ATP2B4 in a family segregating developmental dysplasia of the hip. *BMC Medical Genetics*, 18(34), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0393-8>
- Basit, S., Albalawi, A. M., Alharby, E., & Khoshhal, K. I. (2017b). Exome sequencing identified rare variants in genes HSPG2 and ATP2B4 in a family segregating developmental dysplasia of the hip. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0393-8>
- Basit, S., Hannan, M. A., & Khoshhal, K. I. (2016). Developmental dysplasia of the hip: usefulness of next generation genomic tools for characterizing the underlying genes - a mini review. *Clinical Genetics*, 90(1), 16–20. <https://doi.org/10.1111/cge.12755>
- Beltrán-Herrera, S., & Iselorio-Albores, J. (1968). Luxación congénita. Diagnóstico y tratamiento en el recién nacido. Primera jornada pediátrica. *Hospital de Pediatría IMSS*.
- Bjerkreim, I., & van der Hagen, C. (1974). Evaluation of genetic and environmental factors. *Clinical Genetics*, 5, 433–448. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1974.tb01717.x>.
- Chávez-Rojas, G., Estrada-Viesca, A., Villareal, L., Torres, R., Chávez-Monsalvo, A., & Frago-Gallardo, F. (1969). Frecuencia de malformaciones congénitas en 65,540 recién nacidos vivos. *Revista Mexicana de Pediatría*, 38(3).
- Clarke, N., Harcke, H., McHugh, P., Lee, M., PF, B., & MacEwen, G. (1985). Real-time ultrasound in the diagnosis of congenital dislocation and dysplasia of the hip. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 67(3), 406–412.
- Claro-Hernández, J., Mora-Ríos, F., Mejía-Rohenes, C., García-Ramírez, V., & Hernández-Laredo, O. (2017). Epidemiología de la displasia del desarrollo de la cadera. *Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas*, 22(1), 22–27.
- Committee on Quality Improvement, S. on D. D. of the H. (2000). Clinical Practice Guideline : Early Detection of Developmental Dysplasia. *American Academy of Pediatrics*, 105(4), 896–905.
- Cuevas, G. L. (2013). Mediciones básicas en displasia del desarrollo de la cadera, 15, 53–56.
- Cymet-Ramírez, J., Álvarez-Martínez, M., García-Pinto, G., Frías-Austria, R., Meza-Vernis, A., Rosales-Muñoz, M., ... Lizalde-Yáñez, A. (2011). El diagnóstico oportuno de la displasia de cadera. Enfermedad discapacitante de por vida. Consenso del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología. *Acta Ortopédica Mexicana*, 25(5),

313–322.

- Delgadillo Avendaño, J. M., Macías Avilés, H. A., & Hernández Yañez, R. (2006). Desarrollo displásico de cadera. *Revista Mexicana de Pediatría*, 73(1), 26–32. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2006/sp061g.pdf>
- Dodinval, P. (1990). Héredité de la maladie luxante de la hanche (MLH) [Heredity in congenital dislocation of the hip]. *Acta Orthop Belg*, 56(1 pt A), 7–11.
- Edwards, J. . (1960). The simulation of Mendelism. *Acta Genet. Stat. Med. (Basel)*, 10, 63–70.
- Feldman, G. J., Parvizi, J., Levenstien, M., Scott, K., Erickson, J. A., Fortina, P., ... Peters, C. L. (2013). Developmental Dysplasia of the Hip: Linkage Mapping and Whole Exome Sequencing Identify a Shared Variant in CX3CR1 in All Affected Members of a Large Multigeneration Family. *Journal of Bone and Mineral Research*, 28(12), 2540–2549. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1999>
- Feldman, G. J., Parvizi, J., Sawan, H., Erickson, J. A., & Peters, C. L. (2014). Linkage Mapping and Whole Exome Sequencing Identify a Shared Variant in CX3CR1 in a Large Multi-Generation Family. *The Journal of Arthroplasty*, 29(9), 238–241. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2014.05.014>
- Gómez-Vázquez, L. (1978). Tratamiento de la luxación congénita de la cadera inveterada. Reporte preliminar de 39 casos. *Anales de Ortopedia y Traumatología México*, 14, 221.
- Graf, R. (1984). Classification of hip joint dysplasia by means of sonography. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 102(4), 248–255.
- Guizar-Vázquez, J. J. (2001). *Genética clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias*. Ciudad de México: El Manual Moderno 3^o ed.
- Gulati, V., Eseonu, K., Sayani, J., Ismail, N., Uzoigwe, C., & Choudhury, M. Z. (2013). Developmental dysplasia of the hip in the newborn : A systematic review, 4(2), 32–41. <https://doi.org/10.5312/wjo.v4.i2.32>
- Hao, Z., Dai, J., Shi, D., Xu, Z., Chen, D., Zhao, B., ... Jiang, Q. (2014). Association of a Single Nucleotide Polymorphism in HOXB9 With Developmental Dysplasia of the Hip: A Case-Control Study. *Journal of Orthopaedic Research : Official Publication of the Orthopaedic Research Society*, 32(2), 179–82. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600698>
- Hasegawa, Y., Iwata, H., Mizuno, M., Genda, E., Sato, S., & Miura, T. (1992). The natural course of osteoarthritis of the hip due to subluxation of acetabular dysplasia. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 111(4), 187–191.
- Hatzikotoulas, K., Roposch, A., Shah, K. M., Clark, M. J., Bratherton, S., Limbani, V., ... Wilkinson, J. M. (2018). Genome-wide association study of developmental dysplasia of the hip identifies an association with GDF5. *Communications Biology*, 1(1), 56. <https://doi.org/10.1038/s42003-018-0052-4>
- Hernández-Gutiérrez, D., Hiramuro, F., Gutierrez de la O, M., Angulo-Castellanos, E., & López-Sosa, F. (1995). Displasia del desarrollo de la cadera. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 52(8), 460–4.
- Hundt, M. De, Vlemmix, F., Bais, J. M. J., Hutton, E. K., Groot, C. J. De, Mol, B. W. J., & Kok, M. (2012). Risk factors for developmental dysplasia of the hip : a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 165(1), 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2012.06.030>
- Idelberger, K. (1978). Orthopedic genetics and family counseling (proceedings). *Z. Orthop.*

- Ihre Grenzgeb*, 116, 552–554.
- Imrie, M., Scott, V., Stearns, P., Bastrom, T., & Mubarak, S. J. (2010). Is ultrasound screening for DDH in babies born breech sufficient? *Journal of Children's Orthopaedics*, 4(1), 3–8. <https://doi.org/10.1007/s11832-009-0217-2>
- Jia, J., Li, L., Zhao, Q., Zhang, L., Ru, J., Liu, X., ... Shi, L. (2012). Association of a single nucleotide polymorphism in pregnancy-associated plasma protein-A2 with developmental dysplasia of the hip: A case-control study. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(1), 60–63. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.10.004>
- Li, L., Sun, K., Zhang, L., Zhao, Q., Cheng, X., & Dang, Y. (2013). Heritability and sibling recurrent risk of developmental dysplasia of the hip in Chinese population. *European Journal of Clinical Investigation*, 43(6), 589–594. <https://doi.org/10.1111/eci.12084>
- Liu, S., Tian, W., Wang, J., Cheng, L., Jia, J., & Ma, X. (2014). Two Single-Nucleotide Polymorphisms in the DKK1 Gene Are Associated with Developmental Dysplasia of the Hip in the Chinese Han Female Population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 18(8), 557–61. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0044>
- Loder, R. T., & Skopelja, E. N. (2011). The Epidemiology and Demographics of Hip Dysplasia, 2011, 1–46. <https://doi.org/10.5402/2011/238607>
- Ma, W., Zha, Z., Chen, K., Chen, H., Wu, Y., Ma, J., ... Yao, S. (2017a). Genetic association study of common variants in TGFB1 and IL-6 with developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population. *Scientific Reports*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11185-1>
- Ma, W., Zha, Z., Chen, K., Chen, H., Wu, Y., Ma, J., ... Yao, S. (2017b). Genetic association study of common variants in TGFB1 and IL-6 with developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population. *Scientific Reports*, 7(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11185-1>
- National Center for Biotechnology Information. (2019). No Title. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>
- Netter, F. (1994). Musculoskeletal system. Anatomy, physiology and metabolic disorders. *The CIBA Collection of Medical Illustrations*.
- Ortiz-Neira, C. L., Paolucci, E. O., & Donnon, T. (2012). A meta-analysis of common risk factors associated with the diagnosis of developmental dysplasia of the hip in newborns. *European Journal of Radiology*, 81, e344–e351. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.11.003>
- Peters, S. P. (2009). Reporting and evaluating genetic association studies. *Respiratory Research*, 10(109), 1–5. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-10-109>
- Pollet, V., Percy, V., & Prior, H. J. (2017). Relative Risk and Incidence for Developmental Dysplasia of the Hip. *The Journal of Pediatrics*, 181, 202–207. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.017>
- Rosendahl, K., Dezateux, C., Fosse, K. R., Aase, H., Aukland, S. M., Reigstad, H., ... Markestad, T. (2010). Immediate Treatment Versus Sonographic Surveillance for Mild Hip Dysplasia in Newborns. *Pediatrics*, 125(1), e9–e16. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0357>
- Sandoval, S., Morelos, R., Escandón, P., & Luque, R. (1993). Embriología de la cadera. *Revista de La Universidad de La Salle*, 14, 5–11.
- Shaw, B. A., & Segal, L. S. (2016). Evaluation and Referral for Developmental Dysplasia of the Hip in Infants. *American Academy of Pediatrics Pediatrics*, 138(6), e1–e11. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3107>

- Shi, D., Dai, J., Zhu, P., Qin, J., Zhu, L., Zhu, H., ... Jiang, Q. (2011). Association of the D repeat polymorphism in the ASPN gene with developmental dysplasia of the hip: A case-control study in Han Chinese. *Arthritis Research and Therapy*, *13*(1), 2–6. <https://doi.org/10.1186/ar3252>
- Shi, D., Sun, W., Xu, X., Hao, Z., Dai, J., Xu, Z., ... Jiang, Q. (2014). A Replication Study for the Association of rs726252 in PAPP2 with Developmental Dysplasia of the Hip in Chinese Han Population. *BioMed Research International*, *2014*, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/979520>
- Shorter, D., Hong, T., & Osborn, D. A. (2013). Cochrane Review: Screening programmes for developmental dysplasia of the hip in newborn infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, *8*(1), 11–54. <https://doi.org/10.1002/ebch.1891>
- Stevenson, D. A., Mineau, G., Kerber, R. A., Viskochil, D. H., Schaefer, C., & Roach, J. W. (2009). Familial Predisposition to Developmental Dysplasia of the Hip. *Journal of Pediatric Orthopedics*, *29*(5), 463–466.
- Tian, W., Zhao, L., Wang, J., Suo, P., Wang, J., Cheng, L., ... Ma, X. (2012). Association analysis between HOXD9 genes and the development of developmental dysplasia of the hip in Chinese female Han population. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *13*(59), 1–4. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-13-59>
- Tönnis, D. (1984). Inheritance. In: Tönnis D, ed. *Congenital Dysplasia and Dislocation of the Hip in Children and Adults*. Springer-Verlag, 61–64.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2010). *Principios de Anatomía y Fisiología. Principios de Anatomía y Fisiología* (13^o). México, D.F.: Editorial Médica Panamericana.
- Vafae, A. R., Baghdadi, T., Baghdadi, A., & Jamnani, R. K. (2017). DDH Epidemiology Revisited: Do We Need New Strategies? *The Archives of Bone and Joint Surgery*, *5*(6), 440–442. <https://doi.org/10.22038/abjs.2017.20925.1562>
- Wang, K., Shi, D., Zhu, P., Dai, J., Zhu, L., Zhu, H., ... Jiang, Q. (2010). Association of a single nucleotide polymorphism in Tbx4 with developmental dysplasia of the hip: a case-control study. *Osteoarthritis and Cartilage*, *18*, 1592–1595. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.008>
- Wang, T.-H., & Wang, H.-S. (2009). A Genome - wide Association Study Primer for Clinicians. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *48*(2), 89–95.
- Wilkinson, J. . (1963). Prime factors in the aetiology of congenital dislocation of the hip. *Bone Joint Surgical*, *45*, 268–283.
- Woolf, C. M., Koehn, J. H., & Coleman, S. S. (1967). Congenital Hip Disease in Utah : The Influence of Genetic and Nongenetic Factors, 430–439.
- Wynne-Davies, R. (1970). Acetabular dysplasia and familial joint laxity: two etiological factors in congenital dislocation of the hip. A review of 589 patients and their families. *J Bone Joint Surg Br.*, *54*(4), 704–716.
- Zhang, J., Yan, M., Zhang, Y., Yang, H., & Sun, Y. (2018). Association analysis on polymorphisms in WISP3 gene and developmental dysplasia of the hip in Han Chinese population: A case-control study. *Gene*, *664*(July), 192–195. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.04.020>
- Zhao, L., Zhou, Z., Wang, S., Jiao, Q., Wu, J., Ma, F., ... Ying, H. (2017). A recurrent mutation in bone morphogenetic proteins-2-inducible kinase gene is associated with developmental dysplasia of the hip. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *13*, 1773–1778. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4191>