



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACIÓN TELETÓN MÉXICO A.C.

**FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEFICIENCIAS
ESQUELÉTICAS CONGÉNITAS**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN

PRESENTA:

ANDREA PÉREZ SANTANA

TUTORES:

Dra. Marivi Cervera Gaviria Médico Especialista en Genética.

Dra. Alejandra Mancilla Ramírez. Médico Especialista en Rehabilitación con alta
especialidad en Rehabilitación Pediátrica.

Arturo Sánchez. Médico Especialista en Pediatría.

Ciudad de México. Julio, 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.

TÍTULO

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEFICIENCIAS ESQUELÉTICAS CONGÉNITAS

Pérez Santana A, *Cervera Gaviria M, **Mancilla Ramírez A, ***Sánchez Arturo

Asesores de Tesis:

*Dra. Cervera Gaviria Marivi Médico Especialista en Genética. Adscrita al Servicio de Genética Humana del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Estado de México. Correo electrónico: gservera@teleton.org.mx

**Dra. Mancilla Ramírez Alejandra. Médico Especialista en Rehabilitación Pediátrica. Subdirector adscrito a la clínica E del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Estado de México. Correo electrónico: mancilla@teleton.org.mx

***Dr. Sánchez Arturo. Médico Especialista en Pediatría. Médico interconsultante adscrito del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Estado de México. Correo electrónico: arsanchez@teleton.org.mx

Investigador responsable:

Pérez Santana Andrea. Médico

Residente de cuarto año Medicina de Rehabilitación.

Teléfono 557663 5049.

Correo electrónico: drandreaps@outlook.com

INDICE

Índice.....	3
Marco Teórico.	4
Planteamiento del problema.....	16
Justificación.....	17
Objetivos.....	18
Hipótesis.....	19
Variables.....	20
Criterios de selección.....	21
Recursos humanos, materiales y financieros.....	22
Metodología	23
Resultados.....	25
Discusión.....	28
Conclusiones.....	33
Facultad y aspectos éticos.....	34
Bibliografía.....	41
Anexos.....	45

MARCO TEÓRICO

En diversos textos se hace referencia a ciertos factores de riesgo para la presencia de deficiencias esqueléticas congénitas, sin duda la mejor herramienta para el manejo de los niños que nacen con este tipo de condiciones abarca desde la identificación de dichos factores para dar a conocer las medidas necesarias y así intervenir en los factores de riesgo que pueden ser modificables para actuar oportunamente desde el primer nivel de atención mediante la prevención de la aparición de las deficiencias esqueléticas y otros defectos congénitos, además para lograr un diagnóstico oportuno en la mayoría o totalidad de los casos y entonces optimizar el manejo médico, tal como lo dispone la Norma Oficial Mexicana 007-SSA2 de Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido) y la Norma Oficial Mexicana 034-SSA2 (Para la prevención y control de los defectos al nacimiento) al detectar malformaciones múltiples durante los ultrasonidos obstétricos con el fin de continuar el control del embarazo y asegurar una adecuada atención perinatal al nacimiento. (5)

Es conocido que dentro de los factores de riesgo mayormente descritos en cualquiera de las malformaciones, disrupciones o deficiencias congénitas en general, siempre se incluye a los medicamentos teratogénicos, definido como aquél que actúa alterando el crecimiento, estructura o función del embrión o feto en desarrollo, en dónde la edad gestacional es crucial ya que existen tres periodos definidos para la teratogénesis que sirven para determinar riesgos tanto para la investigación como para el asesoramiento en la práctica clínica: la preimplantación, organogénesis y periodo fetal.

El periodo de organogénesis que va desde la segunda a la octava semana gestacional es el momento dónde cada sistema tiene su máxima vulnerabilidad, así que la mayoría de las malformaciones inducidas por agentes teratógenos se producirán en este periodo.

Aunque la clasificación de la FDA es ampliamente utilizada para el manejo de medicamentos durante el embarazo, la mayoría de los medicamentos pertenecen a la categoría C (97% de los medicamentos) (6), es decir que los riesgos no han

podido ser excluidos en humanos pero los beneficios parecen sobrepasar los riesgos por lo que se ha comprobado que estas categorías suelen ser subóptimas para poder ser utilizadas en forma exclusiva en el cuidado de mujeres embarazadas.

Algunos de los medicamentos teratógenos comprobados son: la isotretinoína, usada para tratamientos dermatológicos, se sabe que inhibe la migración celular por lo que produce malformaciones del sistema nervioso central, de los miembros, cardiovasculares y faciales; el misoprostol utilizado como abortivo en el primer trimestre cuenta con una eficacia baja si se utiliza como única droga, así que el embarazo puede seguir su curso y ha sido asociado a anomalías transversas de los miembros y síndrome de Moebius. La fenitoína ha sido asociada con defectos congénitos denominados malformaciones mayores en el 10% de los fetos expuestos. (6)

Por otro lado, para hablar de deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades es necesario contar con un lenguaje universal que permita identificar de manera más clara los indicadores para el tratamiento y pronóstico, no cabe duda que el manejo ya sea quirúrgico y/o rehabilitador es individualizado en cada uno de los pacientes y depende de la etiología de su padecimiento (en el caso de ser conocida) por lo que antes de abordarlos vale la pena recordar algunos conceptos básicos, sabiendo que una malformación es un defecto intrínseco del desarrollo, resultado de una formación celular anormal, mientras que el término de deformación se refiere al insulto a las células que ya se han formado de manera normal y por lo tanto un defecto extrínseco del desarrollo, la displasia es una falta de organización de las células en el tejido y la disrupción es la interrupción en el desarrollo de un tejido ya formado. Idealmente, una clasificación de deficiencias esqueléticas de las extremidades se basaría en la causa y el momento en que se dio esta anomalía.

La necesidad de clasificarlas, con el fin de favorecer al diagnóstico más preciso y contar con una guía para el manejo y pronóstico, se enfrenta a grandes dificultades, debido a que las clasificaciones comúnmente admitidas privilegian las características clínicas (2). En el caso de las deficiencias esqueléticas de miembros superiores, la primera clasificación introdujo los términos de focomelia, hemimelia y

ectromelia; posteriormente, se implementó la terminología de deficiencias transversas y longitudinales; en 1968, se propuso la clasificación de Swason para describir las anomalías congénitas de las extremidades superiores, aún con sus diferentes modificaciones actualmente sigue siendo aplicable; ésta se basa en una evaluación clínica y radiológica emplea una terminología simple y fácil de recordar. Se cuenta también con otras clasificaciones más desarrolladas como lo es la actualización de la clasificación de la Federación Internacional de Sociedades de Cirugía de la Mano (IFSSH) (7): Oberg, Manske y Tonkin desarrollaron un sistema de clasificación descrita como con mayor confiabilidad interobservador que incluye cuatro tipos de deficiencias en las que se encuentran: malformaciones, deformidades, displasias y síndromes, además se describe el eje de la formación/diferenciación y la parte de la extremidad que está afectada, esta clasificación es mayormente utilizada en el área quirúrgica, por lo que es factible también utilizar en el área de investigación y clínica clasificaciones como el sistema de clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y de la salud (CIF). (8, 9)

De acuerdo a las características de cada una de las deficiencias esqueléticas se puede tener en cuenta una determinada etiología; como se observa en la *tabla 1*, siempre teniendo en cuenta que si se trata de una deficiencia bilateral se debe considerar la etiología genética, aunque en muchos de los casos no se tiene clara su causa. Se estima que la incidencia actual de malformaciones o alteraciones congénitas en la mano es de 2.3 casos por cada 1,000 nacidos vivos. Las alteraciones esqueléticas congénitas afectan aproximadamente entre el 1 y 2%; según referencias internacionales, de todos los recién nacidos vivos y las alteraciones en las extremidades superiores se observan en aproximadamente el 10% de estos pacientes. (9)

La bibliografía estima que alrededor de un tercio de los defectos congénitos de las extremidades al nacimiento tienen un origen genético por lo que se encuentra una amplia variabilidad de expresión y heterogeneidad genética; por lo que cabe recordar que las anomalías de un mismo gen pueden ser responsables de fenotipos muy distintos, de igual manera un mismo fenotipo puede relacionarse con

mutaciones de distintos genes, la mayoría de los genes implicados en el desarrollo de los miembros intervienen en otros campos morfogenéticos, por lo que se asocian a otras malformaciones.

Otra entidad de relevancia en relación a las deficiencias esqueléticas es el complejo de bandas amnióticas, del cuál textos recientes hacen referencia a la falta de evidencia respecto a la relación de dicho complejo con factores ambientales, genéticos, étnicos, etcétera. Sin embargo ciertos autores coinciden en algunos de los factores que aumentan el riesgo; como las mujeres nulíparas, la raza materna (negra) y las madres jóvenes. En un Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas de Río de Janeiro, Brasil reporta una prevalencia del complejo disruptivo de bandas amnióticas de 11:11, 200 y en México el departamento de Medicina Materno Fetal del Instituto Nacional de Perinatología en una base de datos de 17 años se obtuvo una incidencia de 1: 2, 000 nacidos vivos, encontrando además que el 44% fue de sexo femenino, el 38% sexo masculino y en resto no fue posible determinar el sexo, otros autores no refieren predominio de ningún género (10).

Tabla 1. Etiología de las deficiencias esqueléticas

Deficiencia esquelética	Causa	Característica
Amelia	Asociación a otras malformaciones	Infrecuente
Hipoplasia del pulgar	Aislada o síndrome (Holt Oram, VACTERL, A. Fanconi)	Predominio bilateral (60%)
Hemimelia transversal	Esporádica: vascular	Predominio en miembros superiores
Hipoplasia/ aplasia radial	Síndromes polimalformativos: A. Fanconi. Holt Oram, VACTERL	
Hipoplasia/ aplasia tibial	Genético autosómico dominante, síndromes malformativos	En la mayoría de las veces se acompaña de anomalías femorales y distales
Hipoplasia/ aplasia cubital, peronea	Determinante genético	Más rara que la radial
Hemimelia peronea	Probable disgenesia vascular	Acompañada de malformación de fémur, tibia, pie

La amelia es una malformación infrecuente, su prevalencia se calcula en 0.15/10,000 (4); la mayoría de las veces es accidental y responde a un defecto de la blastogénesis, por lo que puede asociarse a otras malformaciones, recordando que si es bilateral se debe considerar de carácter genético.

Después del pulgar duplicado, la hipoplasia del pulgar es la segunda anomalía más frecuente del primer rayo de la mano. Generalmente de predominio bilateral hasta en un 60% de los casos, y puede ocurrir de manera aislada o ser parte de algún síndrome con afección o deficiencia radial de la extremidad superior; (síndrome de Holt-Oram, síndrome de VACTERL y la anemia de Fanconi). El Grado V, según la clasificación de Bauth; que representa una ausencia completa del pulgar, es la forma más común de hipoplasia del pulgar, abarcando el 30% de todos los casos y requiere tratamiento quirúrgico consistente en pulgarización. (7).

En el caso de las anomalías deficitarias transversas se trata de la ausencia de estructuras distales, pero las proximales son normales, se les conoce también como hemimelia transversal, suele ser esporádica y se le atribuye la etiología vascular durante el desarrollo, los miembros superiores son los que se afectan con más frecuencia

Por otro lado, las anomalías deficitarias longitudinales son en las que se encuentra ausencia o hipoplasia marcada de una parte longitudinal del miembro: preaxial, postaxial o central. Las anomalías longitudinales preaxiales en los miembros superiores pueden ser hipoplasia o aplasia radial, pueden formar parte de numerosos síndromes polimalformativos: anemia Fanconi, síndromes de Holt-Oram, Nager, asociación VACTERL, etc. (7,8) En los miembros inferiores la hipoplasia o aplasia tibial es de las anomalías más frecuentes; ya sea aislada o mixta; si es aislada puede tener carácter genético de carácter autosómico dominante la mayoría las veces y puede acompañarse de anomalías femorales y distales y también puede formar parte de síndromes malformativos.

Las anomalías longitudinales postaxiales en los miembros superiores incluyen la hipoplasia o aplasia cubital, siendo mucho más rara que la radial y en los miembros inferiores la hipoplasia/ aplasia peronea tiene probablemente un determinante

genético. Y en las anomalías longitudinales centrales, de forma típica se trata de manos o pies hendidos y suelen ser esporádicas.

La hemimelia del peroné es la más común de las deficiencias congénitas longitudinales de los huesos largos y puede estar acompañada de malformaciones del fémur, la tibia y del pie, se sigue discutiendo si es una disgenesia vascular o una isquemia relativa que afecta al desarrollo del mesénquima en estos casos y de igual manera que en otros casos no existen mecanismos patogénicos, genéticos o tóxicos claros. (4)

Hablando de otra causa de las deficiencias esqueléticas congénitas tenemos el complejo de bandas amnióticas que es un espectro de malformaciones, deformaciones o disrupciones fetales; siendo la afección más frecuente en extremidades inferiores. La frecuencia de aparición es de 1:1,200 a 1:15,000 nacimientos y se ha descrito que existe mayor riesgo las madres jóvenes, con bajo nivel educativo, en embarazos no planeados y en razas no blanca y no hispánica. (10)

Este complejo se describe con una amplia cantidad de sinonimias; incluyendo el síndrome de Streeter, complejo de ADAM (del acrónimo deformidades amnióticas, adhesiones, mutilación); entre otras, ello debido a la variabilidad de teorías en la patogénesis y en las características clínicas de los casos reportados: las características etiológicas van desde la atribuida al origen inflamatorio, falla en el desarrollo, asociación con ruptura del amnios y la compresión de las bridas. Por lo que se reconocen las dos teorías principales: el modelo intrínseco; por Streeter (1930) o teoría endógena de la displasia del disco germinal o displasia embrionaria que explica que las anomalías y las bandas fibrosas tienen un origen común y son causadas por la imperfección de la histogénesis y daño en el disco germinal en el periodo temprano del embrión. (11) Por otro lado; Torpin describe la teoría por disrupción mecánica o de la disrupción amniótica (extrínseca), como causa de estas anomalías las bandas fibrosas de tejido amniótico en consecuencia de la ruptura del amnios, seguida de oligohidramnios y la expulsión del feto o partes de él hacia la cavidad coriónica; las extremidades del feto son atrapadas por estas bandas

haciendo compresión y causando necrosis o amputación. También existen otras aportaciones que han tomado relevancia como la naturaleza no hereditaria y el mecanismo vascular. (11)

La teoría más reciente por Hunter (12, 13) explica que se trata de una deficiencia primaria temprana del ectodermo del disco embrionario en la embriogénesis y se enfoca especialmente en las anomalías craneofaciales. Por último, Romero y colaboradores (14) presenta una hipótesis que se centra en los procesos de transición epitelial – mesenquimal que actúan en la organogénesis en las tres capas embriológicas en relación a una infección intrauterina que puede provocar el debilitamiento de los componentes fibrosos de la membrana coroamniótica y así una disregulación de los procesos de transición epitelial – mesenquimal que participan desde la gastrulación, migración de la cresta neural, formación del tubo neural, corazón, cierre del paladar y explicaría la formación de fibrosis, presencia de bridas y alteración en la migración de las células. (12)

Según Orioli, et. al. (12), las extremidades son afectadas en el 71.9% ; así que ocupan el primer lugar como manifestación de la secuencia de bridas amnióticas en su estudio. Se han propuesto diversos factores de riesgo de acuerdo a las teorías mencionadas desde la ooforectomía, traumatismos abdominales, malformaciones uterinas, uso de dispositivo intrauterino, ingesta de fármacos como clomifeno, misoprostol y anticonceptivos, procedimientos invasivos, primigravidas, infección y/o hemorragia en el primer trimestre de la gestación, presentación no cefálica.

El diagnóstico prenatal; aún deficiente en nuestro medio, es de importancia ya que desde etapas relativamente tempranas de la gestación pueden detectarse estos defectos, se considera que el diagnóstico prenatal se lleva a cabo en solo el 29 – 50% de los casos. El complejo de bandas amnióticas continúa siendo un tema muy controversial, existe claramente la necesidad de una etiopatogenia congruente y explícita, así como criterios diagnósticos y clasificaciones universales. (13)

Como se dijo antes, el origen genético representa un alto porcentaje dentro de las causas de las deficiencias esqueléticas de las extremidades, así que de modo general debe sospecharse una anomalía genética como origen de una, si la lesión

es bilateral (aunque sea asimétrica) y si forma parte de un síndrome malformativo. (4)

Por otro lado; una de las entidades más frecuentes de nuestro medio en la actualidad, la diabetes mellitus puede ocasionar diferentes consecuencias de acuerdo a la etapa del desarrollo fetal, en estos casos las malformaciones congénitas son de dos a cuatro veces más frecuentes que en la población general ya que en 5-8% de los hijos de madres diabéticas las malformaciones graves explican la mitad de las muertes perinatales, así que constituye la principal causa de fallecimiento en estos casos. (16) Los hijos de madre diabética dependiente de insulina, tienen un riesgo dos a ocho veces más alto, a diferencia de la diabetes gestacional que no ocasiona mayor incidencia de defectos congénitos. La frecuencia de anomalías aumenta con la gravedad de la DM ya que en los hijos de madre diabética de clase F (en la que la madre tiene complicaciones por nefropatía) se observa una frecuencia hasta de 33% de los casos. Se ha reportado un amplio espectro de anomalías en los hijos de madre con diabetes. En orden de frecuencia se presentan alteraciones del sistema nervioso central, cardiopatías congénitas y alteraciones músculo-esqueléticas; las malformaciones mayores ocurren durante las 7 primeras semanas de vida intrauterina.

El Hospital de Gineco-Obstetricia, del Centro Médico La Raza reportó en diez años 990 mujeres con diabetes mellitus y de ellas 49.4% tuvo diabetes mellitus gestacional, 43.4% diabetes mellitus tipo 2 y 7.2% diabetes mellitus tipo 1. En 1991, en una cohorte de 92 hijos de madre diabética, la diabetes mellitus fue gestacional en 45 (49%), de tipo 2 en 40 (43.7%) y de tipo 1 en 7 (7.3%): con ocho mortinatos y cuatro muertes neonatales, dos de ellas por inmadurez y dos por transposición de grandes vasos. La mortalidad perinatal de hijos de madre diabética es de 13%, por otro lado, el Departamento de Pediatría de este mismo hospital, entre 1993-2003, registró 68,773 recién nacidos vivos; de ellos 5.5% fueron hijos de madre diabética (3,772 casos). Sin embargo, en 2003 de 5,264 recién nacidos vivos 11.3% (595 casos) fueron hijos de madre diabética. (16)

Así que las malformaciones congénitas continúan siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad grave en hijos de madres diabéticas, surgen como consecuencia de diabetes pobremente controlada con hiperglicemia previo a la concepción y en etapas tempranas del embarazo. Se sabe que por cada 1% de HbA1C arriba de 6% existe un OR de 1.46 para malformaciones congénitas. (17), De las alteraciones músculo-esqueléticas del hijo de madre con diabetes, la más representativa es el síndrome de regresión caudal cuya incidencia mundial varía de 1/7 500 a 1/60 000 nacidos vivos dependiendo de la fuente que lo reporte; si se toma en consideración sólo la población de madres con diabetes pregestacional o gestacional, esta cifra aumenta a 1/350 nacimientos. (18) Otros autores hablan que hasta un 1% de los nacimientos en madres diabéticas puede presentar este tipo de patologías, por lo que es 200 veces mayor que en la población general engloba un espectro amplio de malformaciones de la columna vertebral inferior. Varía desde una agenesia de la columna lumbosacra (40%) hasta casos muy severos como la siringomelia, con fusión de las extremidades inferiores, alteraciones en la morfología genitourinaria (20%) y agenesia renal bilateral.

Así que se da lugar a las alteraciones en el desarrollo macro y microvascular alterando principalmente los miembros inferiores con deformaciones evidentes que pueden mostrar también contracturas importantes; disminución de la longitud de las extremidades, sobre todo del segmento femoral que suele ser corto e hipoplásico con aplanamiento de los glúteos por el escaso desarrollo muscular, también haber displasia de la cadera, hipoplasia y cortedad femoral y hemimelia o hipoplasia tibial. (19)

El síndrome de regresión caudal constituye la anomalía fetal más característica de la embriopatía diabética, la presentación del suele ser esporádica con bajo riesgo de recurrencia, pero también se han descrito casos de herencia autosómica recesiva o incluso dominante, se conocen también diversos factores de riesgo que pudiesen estar influyendo en la aparición del síndrome; dentro de los más importantes son ser hijo de madre diabética, el uso de insulina durante el embarazo,

la hipertermia durante la gestación, el uso de sales de litio, la hipoperfusión fetal, y el déficit de ácido fólico o vitaminas (20)

El principal mecanismo implicado en la etiología de las malformaciones congénitas es la hiperglucemia: por un pobre control de la DM en las primeras ocho semanas del embarazo que constituyen un periodo crítico en la organogénesis. Además de la hiperglucemia, las mujeres también tienen alteraciones de la glucólisis y deficiencia de ácido araquidónico con inhibición de la somatomedina. La hiperglucemia puede condicionar un descenso del ácido ascórbico intracelular, con elevación plasmática del ácido dehidroascórbico (que por inhibir la mitosis celular puede ser teratogénico y por supuesto se considera un factor importante la predisposición genética de hijo de madre con diabetes para presentar malformaciones). Así, la prevención de las anomalías congénitas es posible mediante un adecuado control de la glucemia, con una hemoglobina glucosilada (HbA1C) menor al 8%; (16) idealmente, desde meses antes de un embarazo programado.

Como se menciona anteriormente, se conocen diversos factores de riesgo prenatales para el desarrollo de las deficiencias esqueléticas como la presencia de diabetes mellitus en la madre y el mal control de la misma, la ingesta de medicamentos durante el embarazo, etcétera; sin embargo un gran porcentaje de las deficiencias esqueléticas son parte de un síndrome genético; por lo que se conocen múltiples síndromes que presentan diferentes cuadros de deficiencias esqueléticas; tales como el síndrome de Holt-Oram (cardiopatía, trastornos del ritmo) en el que existe agenesia o hipoplasia de radio y pulgar, la asociación VACTERL, síndrome de hipomelia unilateral o síndrome de regresión caudal: hijos de madres diabéticas, en el que existe una disminución de la longitud femoral pero con integridad distal, entre otros.

Entre ellos, el síndrome Cornelia de Lange o Brachmann- de Lange es un trastorno que en la mayoría de los casos se presenta de manera esporádica y en algunas familias se demuestra herencia autosómica dominante. La incidencia estimada es de 1 de cada 15, 000 nacidos vivos (21), se caracteriza por un fenotipo facial

característico, anomalías en las extremidades, retraso de crecimiento y psicomotor; a nivel cardiaco, las anomalías congénitas aparecen en un tercio de los pacientes y son responsables de la elevada morbimortalidad; además en la evolución pueden aparecer alteraciones del músculo cardiaco (miocardiopatías). Respecto a las alteraciones en las extremidades, la displasia cubital es el hallazgo más frecuente para extremidades superiores; el fenotipo es variable; desde parcial hasta completa ausencia ulnar, displasia radial y sinostosis húmeroradial y el hallazgo más frecuente en la mano es la hipoplasia radial y cubital, la mano puede tener desde 1 a 5 dedos, la ectrodactilia es más común en los dígitos cubitales. La focomelia y pterigium antecubital puede estar presente así como contractura en codo, glenohumeral, etc. Otros hallazgos no musculoesqueléticos incluyen hirsutismo generalizado, ptosis, nistagmus, miopía, estenosis pilórica, anomalías urogenitales y manifestaciones neurológicas como hipertensión, alteraciones cognitivas y del lenguaje. (22)

Por otro lado, la asociación VACTERL, llamada “asociación” ya que no se cataloga como un síndrome específico por su etiología desconocida y probablemente multifactorial, además cuenta con una variabilidad en sus componentes; se ha sugerido que la exposición a estrógenos, progestágenos o ambos durante el primer trimestre del embarazo puede ser causante de esta entidad, su herencia es de carácter esporádico aunque la aparición de varios casos en una familia sugiere una herencia de carácter autosómico. (23) En la asociación VACTERL se consideran actualmente seis componentes clínicos para el acrónimo, del cual es aceptable un mínimo de tres características para realizar el diagnóstico, se utilizan las letras para referirse a las diferentes malformaciones: vertebrales, atresia anal, cardíacas, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales y de las extremidades, fundamentalmente del hueso radial; aunque se han descrito otras anomalías frecuentes como defectos costales, alteraciones del crecimiento, anomalías auditivas, gastrointestinales, vesicales, etc. La asociación VACTERL tiene una incidencia de 1 caso por cada 10, 000 a 40, 000 recién nacidos vivos, con una predominancia del sexo masculino con una relación de 2.6:1 (24), siendo la atresia anal y las malformaciones cardíacas las anomalías más frecuentes en 83%,

mientras que los defectos de las extremidades están presentes en 50% de los casos, siendo estos porcentajes parecidos a literatura internacional (25). Respecto a la etiología, se han atribuido alteraciones en diversos genes localizados en el brazo largo del cromosoma 16.

El síndrome de Holt Oram conocido también como síndrome corazón mano- o displasia atriodigital, tiene una prevalencia estimada de 1 por cada 100, 000 nacidos vivos (26); comprende la anomalía cardíaca congénita más común; ya que representa el 47% de los defectos septales. Se trata de una condición que en la mayoría de los casos aparece espontáneamente (90% de los casos) una mutación del gen TBX5, pero también puede heredarse (autosómico dominante), con una alta penetrancia y variabilidad de expresión; se caracteriza por la alteración cardíaca, presente en el 70 a 95% de los casos desde ostium secundum; siendo este el más frecuente, defecto septal ventricular y alteraciones del ritmo como la fibrilación auricular paroxística o diversos grados de bloqueo auriculoventricular y defectos de la extremidad superior es muy variable implicando a huesos radiales, tenares o hipotenares: hipoplasia tenar, alteraciones del pulgar, codo, hombro e incluso la focomelia (27) y rara vez se asocia a otro tipo de malformaciones, como las orales y maxilofaciales.

Existen otros síndromes menos frecuentes como el síndrome de Bartsocas- Papas, también llamado pterigium poplíteo letal mucho menos frecuente que las anteriores, es otra de las entidades de etiología genética, tiene una herencia autosómica recesiva y que por sus semejanzas clínicas con el síndrome de bandas amnióticas cabe hacer el diagnóstico diferencial con éste. Los hallazgos típicos detectables al examen físico del síndrome de Bartsocas- Papas son: fisura orofacial, deficiencias esqueléticas en manos y pies, pterigium poplíteo y crural, y anomalías cutáneas como apéndices cutáneos y bandas filiformes; el síndrome tiene una alta letalidad, aunque se han reportado casos con sobrevivencia de meses y hasta años. (28).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

McGurik en 2011 (3), estudió a todos los infantes con alguna deficiencia de extremidades nacidos vivos o muertos en un periodo de 22 años en un hospital de Bostón, dónde halló una tasa de prevalencia para todos los tipos de deficiencia de extremidades fue de 0,69 / 1000. Las causas aparentes incluyeron mutaciones de novo, casos familiares y síndromes conocidos (24%); anomalías cromosómicas (6%); teratógenos (4%); disrupción vascular (35%); y causa desconocida (32%). (3). Desafortunadamente, los conocimientos al respecto de los defectos congénitos de las extremidades siguen siendo parciales, por lo que se desconoce la causa de muchos de éstos por lo que es importante identificar los factores de riesgo; así se plantea la siguiente pregunta:

¿Cuáles son los factores de riesgo más comunes para las deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades?

JUSTIFICACIÓN

Las deficiencias esqueléticas son poco frecuentes, pero no raras. La incidencia de malformaciones congénitas, según cifras de la OMS, puede situarse en torno a 0.21 por 1000 nacidos vivos, incluyendo diferentes grados de afectación. (29)

La prevalencia al nacimiento de los defectos por reducción de extremidades varía desde el 4.5 en el registro de Nueva York al 7.1 en un estudio europeo; en España se estima la prevalencia de 6.7 por 10, 000. (29, 31, 32) En México no se tiene información fiable sobre la incidencia y prevalencia sobre deficiencias esqueléticas en niños; Navarrete et. al, reportan el año 2011 con 2, 084, 260 nacimientos vivos y muertes fetales, con lo que del año 2008 al 2013 fue el año con mayor número de nacimientos por año; de los cuales poco más de 15 000 fueron muertes fetales y con una incidencia de reducción total de extremidades (incluyendo no especificada, de acuerdo a CIE 10: Q71.0, Q72- Q73) de 76 nacidos vivos, 0 muertes; por lo que, una tasa por 10, 000 nacimientos de 0.37. (2)

La etiología es desconocida en aproximadamente el 60 al 70% de los casos. En alrededor de un 20% se puede demostrar algún tipo de implicación genética. La existencia de antecedentes familiares de malformación hace sospechar un origen genético. En sólo un 10% de los casos se logran identificar causas ambientales teratógenas.

Por lo anterior las deficiencias esqueléticas de las extremidades en niños se considera una causa de discapacidad considerable y se requiere mayor al respecto para intervenir en la prevención de las mismas, así como su manejo en el área de rehabilitación.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los principales factores de riesgo para la presencia de deficiencias esqueléticas congénitas en pacientes del CRIT Estado de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer el número de pacientes con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades en el CRIT Estado de México.
2. Relacionar la presencia de factores de riesgo presentes en niños con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades con un posible agente causal o patogenia.
3. Identificar el predominio de género y segmento más afectado en niños con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades del CRIT Estado de México.
4. Saber cuántos casos de deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades en el CRIT Estado de México cuentan con un diagnóstico prenatal y uno etiológico.
5. Reconocer la presencia de otros defectos congénitos asociados a las deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades

HIPÓTESIS

Hipótesis nula - H0:

No existe presencia de factores de riesgo en pacientes con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades

Hipótesis alternativa- H1:

Existen factores de riesgo en pacientes con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades

VARIABLES:

- Independiente: pacientes con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades del CRIT Estado de México

- Dependiente: factores de riesgo en pacientes con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades del CRIT Estado de México

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expediente electrónico y/o físico de pacientes con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades del CRIT Estado de México
- Expedientes de pacientes que fueron ingresados desde enero de 1999 hasta marzo de 2019
- Expedientes de niños con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades del CRIT Estado de México que tengan documentado información sobre antecedentes perinatales
- Expedientes que contienen el documento de confidencialidad de datos al ingreso.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expediente electrónico/ físico de pacientes con diagnóstico de amputación en las extrmidades
- Expediente electrónico/ físico de niños que no cuente con historia clínica completa.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente electrónico y/o físico que no completó el 100% de los componentes de la evaluación.
- Expediente electrónico y/o físico que no tuvo el documento de confidencialidad de datos.

RECURSOS HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS

Recursos humanos

- a. Investigador Médico residente de cuarto año de la especialidad de medicina de rehabilitación del centro de rehabilitación e inclusión infantil Teletón Estado de México.
- b. Asesor de tesis Dra. Marivi Cervera Gaviria, médico especialista en Genética, adscrita al Servicio de Genética Humana del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón.
- c. Asesor de tesis experto en el tema, Dra. Alejandra Mancilla Ramírez Médico Especialista en Rehabilitación Pediátrica. Subdirector adscrito a la clínica E del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Estado de México

Recursos materiales.

- a. Expediente clínico electrónico y/o físico de niños pacientes del CRIT Estado de México que cuenten con diagnóstico de deficiencias esqueléticas
- b. Equipo de cómputo con aplicación SCRIT V3.0 con acceso a los expedientes de los pacientes y paquete precargado de Microsoft Office Excel y Microsoft Word, así como un paquete estadístico para ciencias sociales SPSS.

Gastos originados por el proyecto

Por el tipo de proyecto que se pretende realizar, no generará ningún gasto hacia la institución.

Carta de consentimiento informado

Para el proyecto de investigación se requiere carta compromiso de confidencialidad de datos por parte del investigador responsable.

Conflicto de intereses

No existe ningún tipo de conflicto de intereses, ni ninguna relación económica, personal, política, interés financiero ni académico en la realización de este estudio. Declaro, además, no haber recibido ningún tipo de beneficio monetario, bienes ni subsidios de alguna fuente que pudiera tener interés en los resultados de esta investigación.

DISEÑO METODOLÓGICO

- Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo
- Por el control de la maniobra: No experimental
- Por la captación de la información: Retrolectivo
- Por la medición del fenómeno en el tiempo: Transversal
- Por la presencia de un grupo control: No hay grupo control (descriptivo analítico)
- Por la dirección del análisis: Transversal

Descripción general del estudio

Se realizó un estudio descriptivo- analítico, no experimental, retrospectivo, transversal, retrolectivo con una población muestra constituida por expedientes de pacientes ingresados al Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Estado de México desde enero 1999 hasta marzo 2019 con diagnóstico de deficiencia(s) esquelética(s) congénitas de las extremidades que cumplieron con los criterios de inclusión con el fin de identificar la presencia o ausencia de antecedentes que pudieran resultar un factor de riesgo para la presencia de las mismas.

Se estudió la presencia de antecedentes de importancia para el desarrollo de deficiencias esqueléticas congénitas. Se determinó información como el sexo con mayor prevalencia, predominio de segmentos afectados, asociación con otros defectos, medición de la cantidad de pacientes en los que se integra un diagnóstico de origen genético y en los que no se determina la etiología del defecto.

Características del lugar donde se realizará el estudio

En el Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Estado de México.

Grupo de estudio/ universo

El grupo de estudio fue a conveniencia del investigador: constando de expedientes de niños con diagnóstico de deficiencias esqueléticas congénitas de las

extremidades que ingresaron al CRIT Estado de México en el periodo comprendido entre enero 1999 y marzo 2018, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Metodología

Después de ser aprobado por los Comités de Ética e Investigación del Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Estado de México, el presente estudio se llevó a cabo de la siguiente manera:

- a. Solicitó la base de datos a la subdirectora de la clínica E y F del Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Estado de México, de los pacientes atendidos que cuenten con el diagnóstico de deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades que ingresaron al CRIT Estado de México en el periodo comprendido entre enero 1999 y marzo 2019 y que cumplan con los criterios de inclusión, previa firma de la carta de compromiso de confidencialidad desempeñando funciones como revisor de expedientes clínicos y bases de datos.
- b. Una vez obtenida dicha base de datos se elaboró una base de datos con el programa Microsoft Excel conformada con expedientes de pacientes que estén en el status del sistema de control de pacientes SCRIT V2 de: activo, egreso, baja, traslado y defunción.
- c. Posteriormente se procedió a la revisión detallada de los expedientes para seleccionar los que cumplan con los criterios inclusión y descartar los que cursen con criterios de exclusión y eliminación.
- d. El investigador responsable bajo supervisión del asesor metodológico y experto en el tema, se dio a la tarea de hacer revisión de la historia clínica de los pacientes.

Resultados

Se revisaron 120 expedientes clínico electrónico de los niños de 1998 a 2018, del centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón de la clínica de amputados y enfermedades osteoarticulares.

Se encontró que a 54 niños con diagnóstico de deficiencias esqueléticas congénitas no integradas como síndromes genéticos. 51 niños cuentan con historia clínica completa incluyendo antecedentes heredofamiliares, prenatales, natales y posnatales, valoración por genética y demás en el expediente clínico electrónico correspondiente.

De acuerdo a la estratificación por sexo se incluyeron al estudio 34 niños y 17 niñas (gráfico 1).

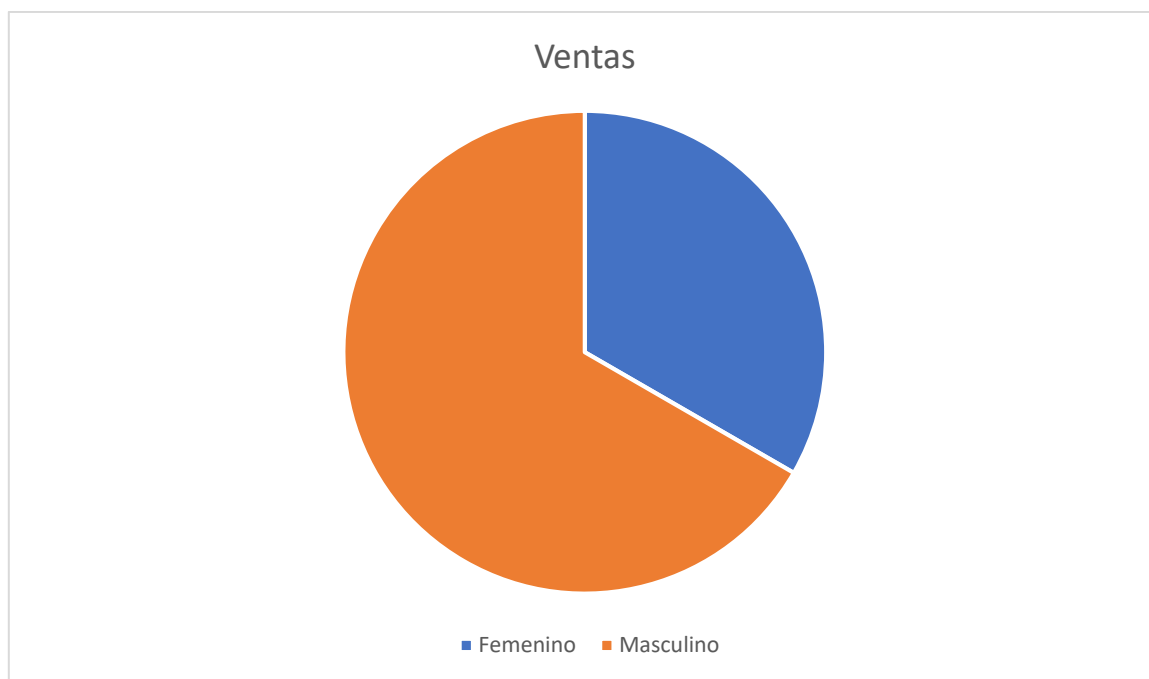


Ilustración 1. Frecuencia de niños incluidos por género. Fuente de datos APS 2019.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio, se encontró que las deficiencias esqueléticas predominantes corresponden a las de extremidades superiores con un total de 39 niños con esta entidad, 5 del total presentan deficiencias tanto en extremidades superiores como inferiores (no incluyendo

defectos como sindactilia) y 7 con deficiencias esqueléticas sólo en extremidades inferiores.

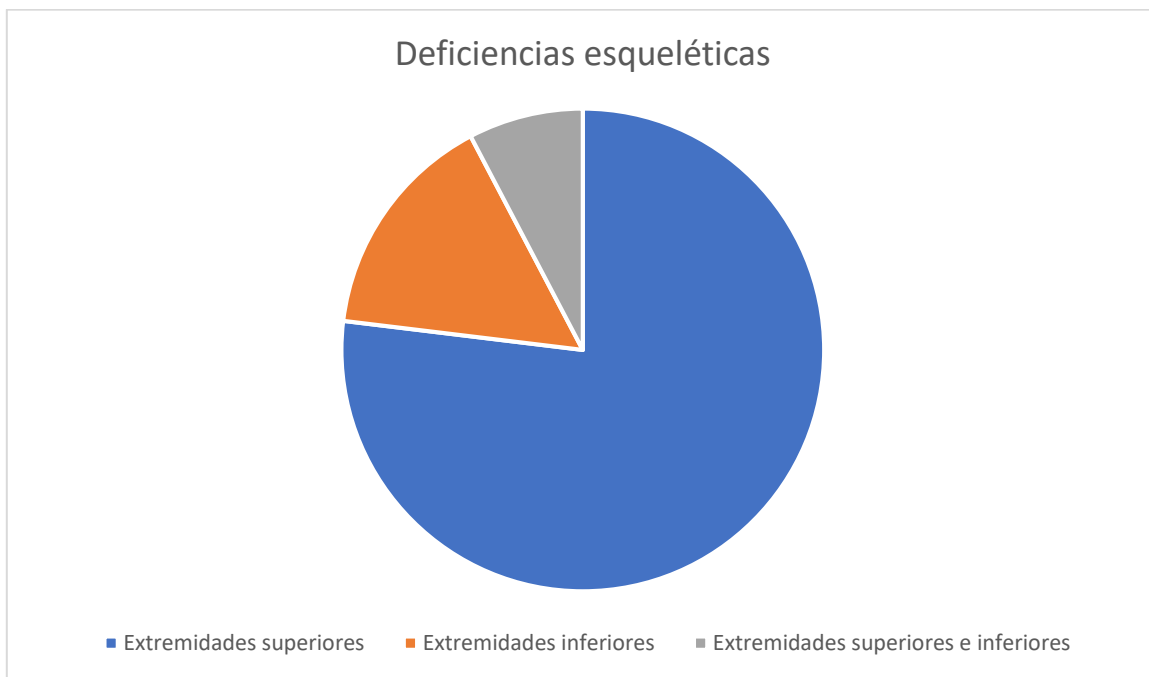
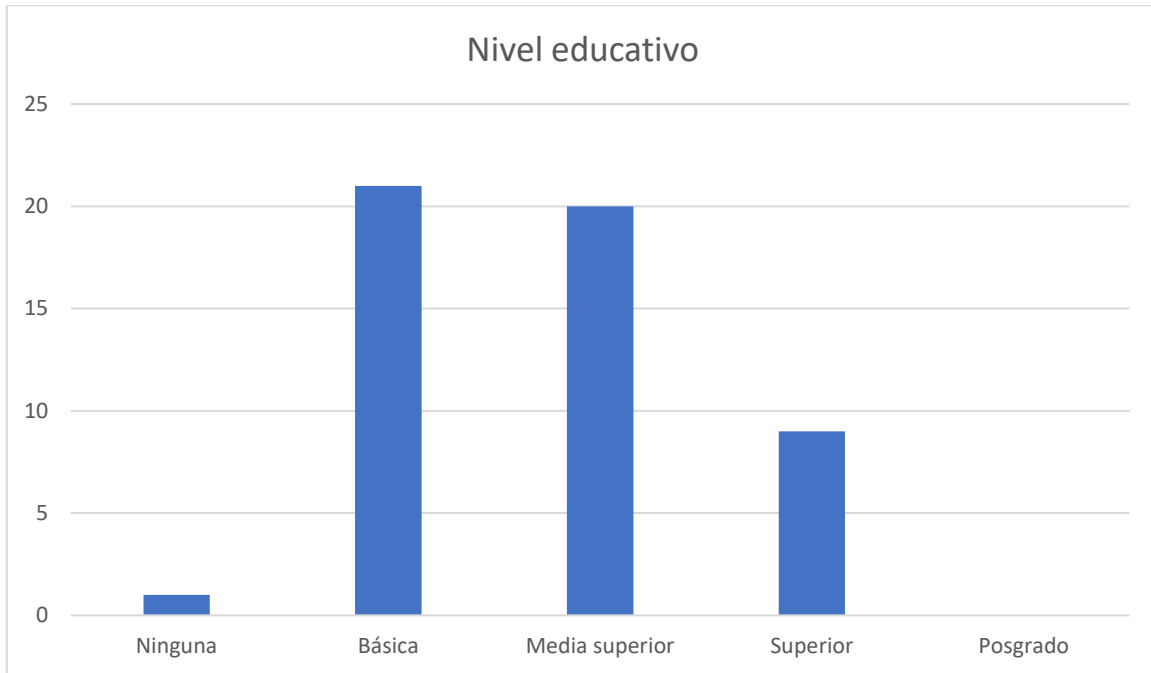


Ilustración 2. Frecuencia de extremidades afectadas. Fuente de datos APS 2019.

Los factores de riesgo que se buscaron intencionadamente en cada uno de los expedientes electrónicos fueron: antecedentes de familia con deficiencias congénitas, edad de los padres a la concepción, nivel educativo de la madre, comorbilidades maternas, embarazo planeado, número de gestación, semanas de gestación al momento del embarazo, embarazo múltiple, ingesta de ácido fólico 3 meses antes de la concepción, presencia de complicaciones durante el embarazo como hipertermia materna, infecciones en el primer trimestre, amenaza de aborto y parto prematuro; así como ingesta de medicamentos durante la gestación incluyendo tratamiento hormonal durante la gestación.

De las medidas de tendencia central para la edad de la madre al momento de la concepción resultaron de la siguiente manera; media de 24. 56 años, mediana de 24 años y la moda de 20 años. En cuanto a la edad paterna se obtuvieron los siguientes datos: media de 27. 39 años, mediana 27 años y moda de 23. Respecto

al nivel educativo la mayoría de las madres contaban solo con educación básica al momento de la gestación, seguido de educación media superior.



Obteniéndose así los siguientes datos; antecedentes heredofamiliares con probable relación con deficiencias esqueléticas se identificaron: familiares con deficiencias esqueléticas, familias con antecedentes de anotia (presente como antecedente heredofamiliar en 2 casos), microtia, polidactilia, labio leporino. Las cuales se identificaron en 1 familia cada uno de ellos, excepto en el caso de anotia, presente en 2 familias.

Se halló antecedentes de enfermedad materna únicamente en 3 casos, tratándose 2 de ellos de madres con hipertensión arterial sistémica y uno con diabetes mellitus con descontrol glucémico durante el primer trimestre del embarazo, este último caso siendo la deficiencia esquelética con mayor compromiso de la extremidades, estudiado por genética quién concluyó diagnóstico de regresión caudal (fetopatía diabética).

Considerado como el antecedente más importante es el embarazo no planeado; se encontraron únicamente 2 casos como embarazo planeado por lo que el cien por ciento de los casos tomaron ácido fólico durante el embarazo pero sólo aquellos 2 casos de embarazo planeado ingirieron el ácido fólico 3 meses previos a la concepción. Los otros 49 casos lo iniciaron al momento del diagnóstico, el cual se realizó en promedio de acuerdo a las medidas de tendencia central a las 9.5 semanas en promedio. (media 9.5 semanas, mediana 8 y moda 4 semanas de gestación). En cuanto al número de gestación resultó una media de 1.9, con una media y moda de 1. No se encontró ningún caso en el que se tratara de embarazo múltiple.

Por otro lado, las complicaciones que se revisaron dentro de los antecedentes fueron hipertermia materna e infección en el primer trimestre (con o sin amenaza de aborto o parto prematuro) y la concomitante ingesta de medicamentos durante la gestación; incluyendo el uso de tratamiento hormonal. Se obtuvieron los siguientes datos: 1 caso con hipertermia materna, 11 casos de infección durante el primer trimestre de la gestación. En cuanto al uso de medicamentos durante la gestación se hallaron: amikacina, ampicilina, pentoxifilina, ciprofloxacino, nitrofurantoína, omeprazol, ranitidina, captopril, paracetamol, ibuprofeno, diclofenaco, retinoide, gonadolina, clorhidrato piperidolato y antibiótico no especificado. En 3 casos las madres estuvieron bajo tratamiento hormonal utilizando danazol, gravidinona (hidroxiprogesterona, estradiol) y un caso más en el cuál no se especificó el medicamento.

Por otro lado, se observó 4 casos en los que la madre continuó con tabaquismo durante la gestación a razón 1 a 2 cigarros al día, 1 caso más de tabaquismo pasivo (pareja fumadora) y 1 caso de ingesta de alcohol durante el primer trimestre de la gestación.

Además, se halló un caso único que tuvo antecedente de exposición a rayos X y gamma hasta las 20 semanas de gestación.

Discusión

De acuerdo a el presente estudio resultó que la mayoría de las deficiencias esqueléticas corresponden a los miembros superiores al igual que en la literatura internacional; la prevalencia de las deficiencias esqueléticas de las extremidades superiores es de aproximadamente 1 de cada 500 persona, aunque varía dentro de diferentes poblaciones y etnias (33). Además en un estudio dónde se estudiaron 419 casos en Finlandia de deficiencias esqueléticas de miembros superiores se observó que la anormalidad más común de la extremidad superior es la deficiencia de rayos radiales (34), y de igual manera la mayoría de los casos corresponden a niños de género masculino (234 hombres y 185 mujeres), tal y como en el presente trabajo.

Edad materna

La asociación entre las edades maternas extremas y alteraciones congénitas ya ha sido comprobada por muchos autores; se ha descrito que las edades maternas avanzadas se relacionan principalmente con alteraciones de origen cromosómico (como ejemplo las trisomías), aunque también se ha descrito un mayor riesgo de defectos de tubo neural. Por otro lado, las edades maternas más jóvenes se han relacionado con alteraciones no cromosómicas, como las de origen disruptivo como en el caso de las deficiencias esqueléticas; sin embargo, en el presente trabajo como ya se mencionó en los resultados, se encontró como la edad materna promedio de 24.5 años, con una moda de 20, por lo que en estos casos no se resulta ser indicador de factor de riesgo. Un estudio de 2013 sobre la prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres mayores de 34 años y adolescentes reporta en el caso de malformaciones de dedos y extremidades una tasa de 2.6 y 0.6 en madres menores de 20 años y mayores de 34 años, respectivamente, con un valor p (0.11) no significativo estadísticamente. (35).

Nivel escolaridad materna

La bibliografía describe el bajo nivel educativo como un factor de riesgo para la presencia de deficiencias esqueléticas, de igual manera en el presente trabajo se

observa relación entre el nivel de escolaridad bajo y el desarrollo de deficiencias esqueléticas, vale la pena considerar el nivel educativo en general del país es deficiente pues se dice que la tasa neta de escolarización pasa de 98.4% en primaria y se reduce a 62% en preparatoria y ello puede reflejarse en, como ya se mencionó la presencia de embarazos no planeados y sus consecuencias. (36)

Diabetes e hipertensión arterial sistémica

Por otro lado, aunque en este trabajo únicamente se encontró un caso con antecedente de madre diabética de larga evolución descontrolada en el primer trimestre de gestación, vale la pena hacer mención especial de éste por el grado de discapacidad que este caso conlleva pues se trata de deficiencias esqueléticas en las 4 extremidades, además que éste mismo presentó una suma de otros factores de riesgo secundarios probablemente a la hiperglucemia, tales como: presencia de un absceso renal y tratamiento con ingesta de varios medicamentos. Se sabe que, en las mujeres con diabetes pregestacional, cualquier problema en el control de la glucemia alrededor de la concepción se ha visto asociado a un riesgo notablemente mayor de embriopatía que produzca malformaciones congénitas. En las mujeres con diabetes pregestacional la incidencia publicada de tasa de malformaciones congénitas es más o menos el triple que en la población general. Así mismo el peligro de sufrir malformaciones congénitas sube con los valores crecientes de hemoglobina glucosilada materna. Las mujeres con hemoglobina glucosilada mínima de 7.5 % en el primer trimestre están expuestas a un riesgo 9 veces mayor de malformaciones congénitas que si el control de glucemia es bueno. (37). Y aunque la hipertensión arterial sistémica se presentó en 3 casos de este estudio, no está descrito en la bibliografía como tal la relación de ésta con las deficiencias esqueléticas congénitas, aunque por obviedad puede tener vínculo con las teorías de disrupción vascular.

Aunque no existe ninguna anomalía que sea patognomónica de la diabetes materna se ha descrito un amplio repertorio de malformaciones congénitas que afecta múltiples sistemas; la diabetes pregestacional asigna una probabilidad 26 veces mayor de síndrome de regresión caudal, pero un estudio puso en manifiesto que

sólo el 17% del total de los casos se daban en madres con diabetes. (38) Además el riesgo de malformación congénita en la diabetes pregestacional parece multiplicarse aún mas debido a la exposición a fármacos con potencial teratógico.

El síndrome de regresión caudal consiste en un espectro de defectos estructurales de la región caudal, incluido el desarrollo incompleto del sacro y a veces, de las vértebras lumbares. Este síndrome parece ocurrir con una mayor incidencia en niños de madres diabéticas insulino dependientes, aunque no están claros los mecanismos relacionados, se dice que también podría estar asociado con predisposición genética o hipoperfusión vascular con una sola arteria umbilical comúnmente asociada que puede desviar el flujo sanguíneo hacia el extremo caudal. La presentación clínica es altamente variable, desde una pelvis pequeña, vejiga neurogénica y grados variables de deformidad de las extremidades. Se ha descrito que el síndrome de regresión caudal también está asociado hermanamiento monocigótico y teratógenos, como la cocaína y la isotretinoína. (39)

Se dice que la mayoría de los casos son atribuibles a causa genética heredada o alteraciones espontáneas, por lo que son causadas con menos frecuencia por agentes ambientales (teratógenos). (33). Ejemplo de medicamentos de uso común son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; tal como se presentó su utilización en una de las madres que se desconocía embarazada. Se sabe que antes de la gestación estos medicamentos resultan teratógenos: su exposición durante el primer trimestre se ha ligado a un riesgo 2,7 veces mayor de malformaciones congénitas graves, llegando a cuadruplicar el peligro de sufrir anomalías del SNC y a incrementar 3,7 veces el de las anomalías cardiovasculares (40) La exposición a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pasado el primer trimestre de la gestación también ejerce unos efectos adversos, como insuficiencia renal fetal, oligohidramnios más sus consecuencias acompañantes (p. ej., hipoplasia pulmonar si en sus fases incipientes es intenso y persistente), restricción del crecimiento fetal y un riesgo más alto de muerte fetal. Como ya se mencionó el uso de retinoides ya conocido como teratógico su ingesta también fue uno de los antecedentes en uno niño con hipoplasia de falanges y sindactilia.

Antecedentes heredofamiliares

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares como tal de deficiencias esqueléticas en familiares directos no se encontró ninguno, en otros estudios se hace referencia a una prevalencia de defectos de las extremidades superiores en familiares de la población del censo del 2% (34). Aunque si se encontraron otros defectos como alteraciones del pabellón auricular pero en familiares lejanos.

No debemos olvidar que aproximadamente la mitad de los nacidos con una deficiencia congénita de la extremidad superior tienen otra anomalía por lo que debe ser estudiado de manera integral, incluyendo valoración por el especialista en genética. En Finlandia se encontraron defectos de nacimiento adicionales en el 60% de los niños con deficiencias esqueléticas en miembros superiores. (34)

Es importante recordar que las revisiones sistemáticas que estudian la precisión del diagnóstico ecográfico a una edad gestacional inferior a 24 semanas presentan unas tasas de detección del 16-44% para el total de las anomalías; su valor global para las anomalías letales graves es más alta, del 84% (41). Sus resultados varían según el tipo de malformación: son mayores para las malformaciones graves, como la anencefalia y la espina bífida, que para otras más leves, como la agenesia renal unilateral o las comunicaciones interventriculares pequeñas. Es posible que sus índices de detección también cambien en función de la edad gestacional en el momento de la ecografía, los conocimientos del profesional que la realiza y otros factores de la paciente (p. ej., la obesidad materna).

Conclusión

Entre los factores de riesgo más relevantes para el desarrollo de deficiencias esqueléticas congénitas de acuerdo con el presente trabajo, se encuentra el embarazo no planeado, que se relaciona con el diagnóstico de gravidez tardío, que llega a ser después del periodo embriológicamente relevante para el desarrollo de deficiencias congénitas, pues recordemos que la mayoría de las anomalías ya se ha generado antes del momento del diagnóstico del embarazo; así mismo con el embarazo no planeado se sabe de la falta de ingesta de ácido fólico durante la etapa periconcepcional. Por otro lado, la mortalidad infantil entre los niños con deficiencias en las extremidades superiores (siendo este tipo de deficiencia el más común hallado en nuestro centro) se describe de 137 por cada 1 000 nacidos vivos, en comparación con una mortalidad infantil global de 3.7 por cada 1 000 nacidos vivos (34), así que siendo un índice de mortalidad considerable, así que, por más de una razón es relevante hacer énfasis en la difusión de métodos de planificación familiar y de el verdadero concepto del embarazo planeado y así implementar la suplementación con ácido fólico como lo dicta la NOM-034-SSA.2-2000 (42); con una dosis preventiva de 400 mcg (0.4mg) de ácido fólico a toda mujer en edad reproductiva, especialmente durante la etapa periconcepcional (3 meses previos al embarazo y los 3 primeros meses del mismo) y dosis terapéutica en mujeres con antecedentes de haber tenido productos con defectos congénitos que es de 4 mg al día; de igual manera, 3 meses previos al embarazo y los 3 primeros meses del mismo.

FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Acorde a los lineamientos éticos del Centro de Rehabilitación Inclusión e Infantil Teletón basados en la nueva versión de Helsinki, Finlandia; además de la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, mencionando como puntos relevantes:

5.3 La Secretaría, para el otorgamiento de la autorización de una investigación para la salud en seres humanos conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, deberá corroborar que en el proyecto o protocolo de investigación, prevalezcan los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física.

5.4 Es facultad de la Secretaría, en el ámbito de su competencia, y de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, el seguimiento y control de los proyectos o protocolos de investigación autorizados conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, los cuales deberán ajustarse a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

5.6 Para la autorización de una investigación, conforme al objetivo y campo de aplicación de esta norma, el proyecto o protocolo de investigación debe describir con amplitud los elementos y condiciones que permitan a la Secretaría, evaluar la garantía de seguridad de los sujetos de investigación, en su caso, podrá observar las Buenas Prácticas de investigación clínica.

5.7 Toda investigación debe garantizar de manera clara, objetiva y explícita, la gratuidad de la maniobra experimental para el sujeto de investigación, lo cual deberá ser considerado en el presupuesto de la investigación, de conformidad con el numeral 10.6, de esta norma.

5.8 En todo proyecto o protocolo de investigación, se deberá estimar su duración, por lo que es necesario que se anoten las fechas tentativas de inicio y término, así como el periodo calculado para su desarrollo.

5.9 Las condiciones descritas en el proyecto o protocolo de investigación, incluyendo las fechas estimadas de inicio y término, así como el número necesario

de sujetos de investigación, serán considerados requisitos indispensables para la autorización de una investigación para la salud en seres humanos.

5.10 La justificación de los proyectos o protocolos de investigación que se presente con la solicitud de autorización de una investigación para la salud en seres humanos, debe incluir: la información y elementos técnicos suficientes para suponer, que los conocimientos que se pretenden adquirir, no es posible obtenerlos por otro medio.

5.11 El investigador principal, así como los demás profesionales y técnicos de la salud que intervengan en una investigación, deberán cumplir en forma ética y profesional las obligaciones que les impongan la Ley General de Salud y el Reglamento, así como esta norma.

5.12 En toda investigación, los expedientes de los sujetos de investigación serán considerados expedientes clínicos, por lo que se deberá cumplir con lo señalado en la Norma Oficial Mexicana, referida en el numeral 3.1 de esta norma.

10.1 La conducción de toda investigación de conformidad con esta norma, estará a cargo del investigador principal, el cual deberá ser un profesional de la salud con la formación académica y experiencia probada en la materia, que le permitan dirigir la investigación que pretenda realizar.

10.2 El investigador principal podrá planear y elaborar el proyecto o protocolo de investigación y debe dirigir el mismo en apego a los aspectos metodológicos, éticos y de seguridad del sujeto de investigación.

10.3 Cuando el investigador principal desee efectuar enmiendas en el diseño metodológico del proyecto o protocolo de investigación inicial, que sirvió de base para la emisión de la autorización original de una investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con esta norma, deberá solicitar a la Secretaría una nueva autorización, previo dictamen favorable del Comité que validó el proyecto o protocolo inicial, en los términos del numeral 4.6, de definiciones. En los casos en que se encuentre en peligro la vida de los sujetos de investigación, las enmiendas podrán ser aplicadas de inmediato, previa aprobación del Comité de Ética en la Investigación y posteriormente con la autorización de la Secretaría, de todo lo cual, deberá quedar constancia documental.

10.4 Es atribución del investigador principal, seleccionar y especificar el número de participantes: personal de apoyo técnico y administrativo que participará en la investigación, por lo que será responsable solidario del proceder y pericia de éstos en relación con la investigación, por lo cual deberá tener facultades amplias para, en su caso, solicitar al titular de la institución o establecimiento, que suspenda la participación de cualquiera de ellos.

10.4.1 Para cada investigador principal o asociado, especificar si está adscrito a la institución o establecimiento, cargo o función, horas/semana que dedicará al proyecto o protocolo de investigación, máximo grado académico, el lugar e institución en que se obtuvo (nacional o extranjera) así como la disciplina; si es el caso, categoría en el Sistema Nacional de Investigadores (investigador nacional o candidato).

11.3 La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación, por lo que deberá cumplir con las especificaciones que se establecen en los artículos 20, 21 y 22 del Reglamento. En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

11.5 En la investigación, queda prohibido cobrar cuotas de recuperación a los sujetos de investigación, sus familiares o representante legal, por participar en ella.

11.7 Todo sujeto de investigación tiene derecho a la protección de sus datos personales al acceso, rectificación y cancelación de los mismos, así como a manifestar su oposición, en los términos que fijen la ley, la cual establecerá los supuestos de excepción a los principios que fijen el tratamiento de datos, por razones de seguridad nacional, disposiciones de orden público, seguridad y salud pública para proteger los derechos de terceros.

12.1 La información relacionada con cualquier investigación que el investigador principal entregue a la Secretaría, será clasificada como confidencial. Los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, en particular, cuando

se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.2 Los integrantes de los Comités en materia de investigación para la salud de las instituciones o establecimientos en los que se realice investigación, deben guardar total confidencialidad respecto de los informes y reportes que reciban del investigador principal, especialmente cuando se trate de investigaciones cuyos resultados sean susceptibles de patente o desarrollo y explotación comercial.

12.3 El investigador principal y los Comités en materia de investigación para la salud de la institución o establecimiento, deben proteger la identidad y los datos personales de los sujetos de investigación, ya sea durante el desarrollo de una investigación, como en las fases de publicación o divulgación de los resultados de la misma, apegándose a la legislación aplicable específica en la materia.

Y la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, mencionando como puntos relevantes:

5.5 Para efectos de manejo de información, bajo los principios señalados en el numeral anterior, dentro del expediente clínico se deberá tomar en cuenta lo siguiente:

- Los datos personales contenidos en el expediente clínico, que posibiliten la identificación del paciente, en términos de los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica, no deberán ser divulgados o dados a conocer.
- Cuando se trate de la publicación o divulgación de datos personales contenidos en el expediente clínico, para efectos de literatura médica, docencia, investigación o fotografías, que posibiliten la identificación del paciente, se requerirá la autorización escrita del mismo, en cuyo caso, se adoptarán las medidas necesarias para que éste no pueda ser identificado.

5.5.1 Datos proporcionados al personal de salud, por el paciente o por terceros, mismos que, debido a que son datos personales son motivo de confidencialidad, en términos del secreto médico profesional y demás disposiciones jurídicas que resulten aplicables. Únicamente podrán ser proporcionados a terceros cuando

medie la solicitud escrita del paciente, el tutor, representante legal o de un médico debidamente autorizado por el paciente, el tutor o representante legal.

5.5.2. Los profesionales de la salud están obligados a proporcionar información verbal al paciente, a quién ejerza la patria potestad, la tutela, representante legal, familiares o autoridades competentes. La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el TÍTULO SEGUNDO de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos CAPÍTULO I:

ARTÍCULO 13.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

ARTÍCULO 16.- En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta;

ARTÍCULO 20.- Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

ARTÍCULO 23.- En caso de investigaciones con riesgo mínimo, la Comisión de Ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se

obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

LA LEY FEDERAL DE PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES EN POSESIÓN DE LOS PARTICULARES

ARTÍCULO 1.- La presente Ley es de orden público y de observancia general en toda la República y tiene por objeto la protección de los datos personales en posesión de los particulares, con la finalidad de regular su tratamiento legítimo, controlado e informado, a efecto de garantizar la privacidad y el derecho a la autodeterminación informativa de las personas.

ARTÍCULO 2.- Son sujetos regulados por esta Ley, los particulares sean personas físicas o morales de carácter privado que lleven a cabo el tratamiento de datos personales, con excepción de:

- I. Las sociedades de información crediticia en los supuestos de la Ley para Regular las Sociedades de Información Crediticia y demás disposiciones aplicables, y
- II. Las personas que lleven a cabo la recolección y almacenamiento de datos personales, que sea para uso exclusivamente personal, y sin fines de divulgación o utilización comercial.

ARTÍCULO 6.- Los responsables en el tratamiento de datos personales, deberán observar los principios de licitud, consentimiento, información, calidad, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad, previstos en la Ley.

ARTÍCULO 7.- Los datos personales deberán recabarse y tratarse de manera lícita conforme a las disposiciones establecidas por esta Ley y demás normatividad aplicable. La obtención de datos personales no debe hacerse a través de medios engañosos o fraudulentos. En todo tratamiento de datos personales, se presume que existe la expectativa razonable de privacidad, entendida como la confianza que deposita cualquier persona en otra, respecto de que los datos personales proporcionados entre ellos serán tratados conforme a lo que acordaron las partes en los términos establecidos por esta Ley.

ARTÍCULO 8.- Todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, salvo las excepciones previstas por la presente Ley. El consentimiento será expreso cuando la voluntad se manifieste verbalmente, por

escrito, por medios electrónicos, ópticos o por cualquier otra tecnología, o por signos inequívocos.

ARTÍCULO 9.- Tratándose de datos personales sensibles, el responsable deberá obtener el consentimiento expreso y por escrito del titular para su tratamiento, a través de su firma autógrafa, firma electrónica, o cualquier mecanismo de autenticación que al efecto se establezca

ARTÍCULO 10.- No será necesario el consentimiento para el tratamiento de los datos personales cuando:

- I. Esté previsto en una Ley;
- II. Los datos figuren en fuentes de acceso público;
- III. Los datos personales se sometan a un procedimiento previo de disociación;
- IV. Tenga el propósito de cumplir obligaciones derivadas de una relación jurídica entre el titular y el responsable;
- V. Exista una situación de emergencia que potencialmente pueda dañar a un individuo en su persona o en sus bienes;
- VI. Sean indispensables para la atención médica, la prevención, diagnóstico, la prestación de asistencia sanitaria, tratamientos médicos o la gestión de servicios sanitarios, mientras el titular no esté en condiciones de otorgar el consentimiento, en los términos que establece la Ley General de Salud y demás disposiciones jurídicas aplicables y que dicho tratamiento de datos se realice por una persona sujeta al secreto profesional u obligación equivalente, o
- VII. Se dicte resolución de autoridad competente. Se incluyó hoja de cotejo de existencia de consentimiento informado en expedientes físicos de los integrantes del estudio.

SIN CONFLICTO DE INTERÉS

BIBLIOGRAFÍA

1. UNICEF. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Estado mundial de la infancia. Niñas y niños con discapacidad. Mayo de 2013
2. Navarrete E, Canún- Serrano S, Valdés J, Reyes A. Malformaciones congénitas al nacimiento: México 2008- 2013. Bol Med Hosp Infant Mex. 2017;74(4):301---308
3. McGuirk C. K, Westgate M. N, Holmes L. B. Limb deficiencies in newborn infants. Pediatrics 2001. Oct; 108: pp 64.
4. Manouvrier-Hanu S., Mezel A. Classification des malformations congénitales des membres. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Appareil locomoteur, 15-200-C-10, 2010.
5. Norma Oficial Mexicana [internet]. 2016: Norma Oficial Mexicana 034-SSA2 (Para la prevención y control de los defectos al nacimiento) [citado abril, 2019] Disponible en: www.salud.gob.mx
6. Petracchi F. actualización sobre agentes teratógenos. sociedad argentina de diagnostico prenatal y tratamiento: SADIPT. 2015.
7. Tonkin MA. Classification of congenital hand anomalies. *Chir Main* 2008;27(suppl1):S27-S34.
8. Tonkin M, Oberg K. Congenital hand I: Embryology, classification, and principles. Cap 25. Plastic Surgery, 4th 2018, Edition. Volume 6: Hand and upper limb.
9. Lowry B, Bedard T, et.al. Views on the Oberg-Manske-Tonkin Classification System for Congenital Anomalies of the Hand and Upper Limb. *J Hand Surg Am.* r Vol. 42, May 2017
10. Guzmán-Huerta ME, Muro-Barragán SA, Acevedo-Gallegos S, Velázquez-Torres B, Gallardo-Gaona JM, Ramírez-Calvo JA, et al. Amniotic band sequence: prenatal diagnosis, phenotype descriptions, and a proposal of a new classification based on morphologic findings. *Rev Invest Clin.* 2013;65:300-6.

11. Rodríguez Z. I., Soriano P. F. Complejo de deformidades amnióticas, adhesiones, mutilación: interminable debate. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(3):159-168
12. Vidal C, Pérez D. Calzada C, Vázquez P. Anomalías congénitas más comunes de la mano. *Rev Mex Ortop Ped* 2012; 14(1); 5-11
13. Hunter AG, Seaver LH, Stevenson RE. Limb-body wall defect. Is there a defensible hypothesis and can it explain all the associated anomalies? *Am J Med Genet A.* 2011;155A:2045-59.
14. Romero-Valdovinos M, Bobadilla-Sandoval N, Flisser A, Vadillo-Ortega F. The epithelial mesenchymal transition process may contribute to the pathogenesis of amniotic band syndrome. *Med Hypotheses.* 2014;83:306-11.
15. Orioli IM, Ribeiro MG, Castilla EE. Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population. *Am J Med Genet A.* 2003;118A:135---45.
16. Danglot-Banck L. C., Gómez G. M. The child of diabetic mother. *Rev Mex Pediatr* 2004; 71(5); 248-257.
17. Parodi K., Jose S. Diabetes and pregnancy. *Rev. Fac. Cienc. Méd. Enero - Junio* 2016
18. García D., Marín V. Síndrome de regresión caudal: Revisión de 12 casos en Teletón Santiago Rehabil. *integral* 2009; 4 (2): 100-106
19. Aviña F., Hernández A. D. Congenital embryopathy in infants of diabetic mothers. *Rev Mex Pediatr* 2014; 81(2); 79-83.
20. Zepeda J. T., García M. M., Morales S. J. et. al. Secuencia de regresión caudal: caso clínico-radiológico. *Rev Chil Pediatr.* 2015;86(6):430-435
21. Ayerza a, Puisac-Uriol B, Pie-Juste J. Síndrome Cornelia de Lange: tamaño y función ventricular en seis casos sin cardiopatía congénita. *Med Clin (Barc)* 2018
22. Cheung K, Upton J. Cornelia de Lange Syndrome. 2015 ASSH r Published by Elsevier, Inc. P. 2501 – 2503

23. Ávila I, Rojas M. Asociación VACTERL. Presentación de un caso en sesión anatomopatológica y consideraciones generales. *Acta Pediatr Mex.* 2017 sep;38(5):330-336.
24. Solomon BD, Baker LA., et al. An Approach to the Identification of Anomalies and Etiologies in Neonates with Identified or Suspected VACTERL (Vertebral Defects, Anal Atresia, Tracheo-Esophageal Fistula with Esophageal Atresia, Cardiac Anomalies, Renal Anomalies, and Limb Anomalies) Association. *J Pediatr.* 2014;164(3):451-7.
25. García A, Aparicio J. Asociación congénita VACTERL: reporte de catorce casos en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Rev Mex Cir Ped* 2014;vol. XVIII (Nº 2)
26. Martínez A, Expósito J, Natividad. Duplicación de todos los exones del gen *TBX5* en una familiar española con el síndrome de Holt- Oram. *Genética Médica y Genómica*, Vol 1. Num 01. 25 abril 2017.
27. Vanlerberghe C, Jourdain A, Ghoumid J. Holt-Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with *TBX5* variants. *European Journal of Human Genetics* volume 27, pages360–368 (2019)
28. Ercoli G, Mazzitelli N, Rittler M. Síndrome de Bartsocas-Papas y secuencia de bridas amnióticas. Semejanzas clínicas sugieren un factor etiopatogénico común. *Archivos de Pediatría del Uruguay* 2017; 88(1).
29. Congenital malformations. *Bull WHO* 1966
30. Lin S, Marshall EG, Davidson GK, et.al. Evaluation of congenital limb reduction defects in upstate New York. *Teratology* 1993; 47: 127 – 35.
31. Stoll C, Calzolari E, Cornel M. A study on limb reduction defects in six European regions. *Ann Genet* 1996;39: 99 – 104.
32. Bermejo – Sánchez E, Martínez – Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 1998; IV: 37- 116.
33. Douglas M, Kevin C, Chung. Congenital Hand Differences: Embryology and Classification. *Hand Clin* 25 (2009) 151–15

34. Koskimies Eeva, Lindfors, et. al. Congenital Upper Limb Deficiencies and Associated Malformations in Finland: A Population-Based Study. *Journal of Hand Surgery*, 2011-06-01, Volumen 36, Número 6, Páginas 1058-1065
35. Nazer H., Cifuentes O. Prevalencia de malformaciones congénitas en hijos de madres mayores de 34 años y adolescentes. Hospital Clínico de la Universidad de Chile, 2002-2011. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013; 78(4)
36. Presentó el INEE su Informe 2019. La educación obligatoria en México. [citado agosto, 2019] Disponible en: <https://www.inee.edu.mx/evaluaciones/>
37. Lorchy J, Mollen, Parte III. Brown Z, Chang J. Diabetes materna. *Salud materna*. Elsevier.
38. Garne E, Loane M, Dolk H, et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012;94:134-140.
39. Correa, T. K., Martins, J. G., & Verma, U. (2015). 2069007 Caudal Regression Syndrome: A Case Report and Review of Literature. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 41(4), S111.
40. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354(23):2443-2451.
41. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, et al. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development, society for maternal-fetal medicine, American institute of ultrasound in medicine, American college of obstetricians and gynecologists, American college of radiology, society for pediatric radiology, and society of radiologists in ultrasound fetal imaging workshop. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(5):387-397.
42. El ácido fólico y la prevención de defectos al nacimiento, [internet]. 2003: [citado agosto, 2019] Disponible en: www.salud.gob.mx

ANEXOS

CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES COMO REVISOR DE EXPEDIENTES CLÍNICOS Y BASES DE DATOS

Yo, **Andrea Pérez Santana**, en mi carácter de revisor de expedientes clínicos, entiendo y asumo que, de acuerdo al **Art.16**, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, **Antecedentes y factores de riesgo perinatales en niños con deficiencias esqueléticas congénitas de las extremidades del CRIT Estado de México** es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: y cuyo(a) investigador(a) responsable es Andrea Pérez Santana. Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del **Art. 14**¹ de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Nombre del investigador

(Firma)

(Fecha)

¹ “El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular, sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica”

CRONOGRAMA

Actividad a realizar	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Elaboración de Protocolo de Investigación							
Elaboración de base de datos							
Análisis de base de datos							
Análisis de resultados							
Discusión							
Conclusiones							
Entrega de Tesis UNAM							