



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN SLVADOR ZUBIRÁN**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
EPIDEMIOLOGICAS Y FACTORES DE RIESGO
ASOCIADOS A LAS ANOMALÍAS EN
REDUCCIÓN DE MIEMBROS AISLADAS EN
UNA MUESTRA DE RECIÉN NACIDOS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
GENÉTICA MÉDICA**

PRESENTA:

VANIA ZHANELÍ ZÚÑIGA RAMÍREZ

DIRECTORES DE TESIS:

Asesor: DR. JUAN JOSÉ MORALES SUÁREZ

Co Asesor: T.S. LEONORA LUNA MUÑOZ



INCMNSZ

CIUDAD DE MÉXICO

2020



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.



II



Agradecimientos

A mis padres, Salvador Zúñiga Zumarán y María Adelina Ramírez Arellano, por su incansable apoyo, literalmente en todos los ámbitos posibles, por su confianza y sobre todo por su amor insaciable.

A mis hermanos, Christian Axel Zúñiga Ramírez y Airy Alexandra Zúñiga Ramírez, por su paciencia y comprensión infinitas, por tolerar la ausencia de su hermana mayor y por su cariño incondicional.

A mi esposo, Abraham Carrillo Campos, por su compañía en días interminables dedicados a este sueño, por las ausencias en días importantes, por su paciente espera, por sus palabras de consuelo y ánimo, y sobre todo por el gran amor que nunca me ha dejado de demostrar.

A mi hija, Arlette Mariaan Carrillo Zúñiga, porque desde su llegada, ha motivado y dado otro sentido a mi vida, porque también ella ha sufrido mis ausencias a causa de este sueño y porque a pesar de ser tan pequeña, me demuestra tanto amor y me ha hecho más feliz que nunca.

Al Dr. Juan José Morales, por ser guía por más de tres años para alcanzar este sueño, por sus enseñanzas y consejos, además de su apoyo y dirección en esta tesis.

Al Dr. Osvaldo Mutchinick, por hacer posible la realización de este sueño en tan magno Instituto, por sus conocimientos compartidos y por su apoyo en mi formación como Médico Genetista.

A la Dra. Jazmín Arteaga, por ser guía, confidente y amiga, por sus enseñanzas y consejos para lograr este sueño.

A TS. Leonora Luna, por ser la mejor estadista, por hacer posible la epidemiología del RYVEMCE, por su apoyo y dirección en esta tesis, pero además por ser amiga, orientadora y confidente incondicional.

A mis compañeros de la Residencia: Genaro, Valeria, Adriana, Isaac, Jhonatan, Samantha, Isay, Yunuem, Iván, Andrea, Yukiko, Larissa, Lillian, Denisse, por compartir sus conocimientos, su apoyo y hacerme el día a día en estos tres años para cumplir mi sueño.

Al equipo de Citogenética: Renata, Virginia y Cristy, por su guía en una de las partes que más me gustan en el campo de la Genética.

Al equipo de Biología Molecular: María, Bety, Eugenia y Luis, por su guía en este asombroso, revelador e innovador campo de la Genética.

A los demás miembros del Departamento de Genética: Verónica, Miriam, Doña Mago, por su compañía y su sonrisa día con día.

A mis pacientes, quienes motivaron, me forjaron y moldearon los conocimientos y el carácter para poder ser la especialista en Genética Médica que hoy soy.

Por estas y más de mil razones más, gracias, muchas gracias.

Dra. Vanía Zhanelí Zúñiga Ramírez





«Jesus appeared to the disciples after the resurrection in various forms. He appeared to Mary Magdalene so that they might take him for a gardener. Very ingeniously these manifestation of Jesus is to our minds difficult to penetrate. (He appears) as a gardener. The gardener plants seedlings in prepared soil. The soil must exert a physical and chemical influence so that the seed of the plant can grow. Yet this is not sufficient. The warmth and light of the sun must be added, together with rain, in order that growth may result. The seed of supernatural life, of sanctifying grace, cleanses from sin, so preparing the soul of man, and man must seek to preserve this life by his good works. He still needs the supernatural food, the body of the Lord, which received continually, develops and brings to completion of the life. So natural and supernatural must unite to the realization of the holiness to the people. Man must contribute his minimum work of toil, and God gives the growth. Truly, the seed, the talent, the grace of God is there, and man has simply to work, take the seeds to bring them to the bankers. So that we "may have life, and abundantly." »

Gregor Mendel





***“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLOGICAS Y FACTORES
DE RIESGO ASOCIADOS A LAS ANOMALÍAS EN REDUCCIÓN DE
MIEMBROS AISLADAS EN UNA MUESTRA DE RECIÉN NACIDOS”***

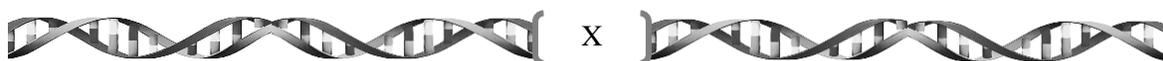


Contenido

INTRODUCCIÓN.....	1
1. Definiciones.....	1
1.1. Defectos al Nacimiento.	1
1.2. Malformaciones Congénitas.	1
1.3 Malformaciones Congénitas de las Extremidades.	2
1.4. Anomalías en Reducción de Miembros.	2
2. Embriología.	3
3. Patogénesis.	9
4. Prevalencia.	9
5. Clasificación.....	12
6. Factores de Riesgo Asociados.	14
7. Pronóstico.	18
8. Asesoramiento genético.	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS.....	23
OBJETIVOS.....	23
1. Objetivo General.	23
2. Objetivos Específicos.....	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
1. Recolección de la Información.	25
2. Selección de la muestra.....	25
3. Criterios de selección.	26
3.1 Criterios de inclusión.....	26
3.2 Criterios de exclusión.	26
3.3 Definiciones operacionales.....	26
4. Análisis estadístico.	28
RESULTADOS	31
1. Características epidemiológicas de la ARM.....	31
1.1. Prevalencia al nacimiento.	31
1.2. Distribución por tipos de ARM en casos aislados, múltiples y sindrómicos.	32
1.3. Prevalencias de ARM Aisladas según la altura sobre el nivel del mar.....	34



1.4. Prevalencias de ARM aisladas por regiones del país.....	34
1.5. Prevalencia de ARM aislada por quinquenio móvil.	34
1.6. Distribución por sexos.....	36
2. CARACTERÍSTICAS DE LAS ARM AISLADAS POR TIPO, LATERALIDAD Y MIEMBRO.	37
2.1. Proporción de ARM aisladas por tipo, lateralidad y miembro afectado.	37
2.2. Proporción de ARM aisladas por tipo y lateralidad.	38
2.3. Proporción de ARM aisladas por tipo y miembro.	40
2.4. Mortalidad de ARM aisladas.	41
3. Características de los recién nacidos con ARM aisladas.	43
3.1. Peso, talla, perímetro cefálico y edad gestacional.....	43
3.2 Antecedentes reproductivos de los padres.	46
4. Factores asociados a ARM aisladas.....	48
4.1. Infecciones de vías respiratorias superiores durante el primer trimestre de gestación.....	48
4.2. Infecciones de vías urinarias durante el primer trimestre de gestación.	49
4.3. Antecedente de diabetes materna durante el primer trimestre de gestación. .	49
4.4. Antecedente de epilepsia materna y uso de antiepilépticos durante el primer trimestre de gestación.	50
4.5 Uso de antieméticos/antiespasmódicos durante el primer trimestre de gestación.....	51
4.6 Uso de antibióticos durante el primer trimestre de gestación.	52
4.7 Metrorragia durante el primer trimestre de la gestación.	52
4.8. Presentación al nacimiento.	53
4.9 Tipo de parto.	54
4.10. Gemelaridad.	55
4.11. Trabajo periconcepcional materno.	55
4.12. Riesgo de recurrencia.....	56
4.13. Uso de anticonceptivos durante el primer trimestre de gestación.	57
4.14. Nivel socioeconómico.	57
DISCUSIÓN.....	58
CONCLUSIONES	63
BIBLIOGRAFÍA.....	64



Índice de Tablas

Tabla 1. Resumen de la Embriología Molecular de las Extremidades.....	6
Tabla 2. Definiciones de Clasificación de Anomalías en Reducción de Miembros [Bedard, 2015].....	14
Tabla 3. Variables Reproductivas Consideradas como Posibles Factores de Riesgo.....	29
Tabla 4. Variables Ambientales Consideradas como Posibles Factores de Riesgo.....	30
Tabla 5. Frecuencia y Prevalencia de ARM por Tipo de Presentación.....	31
Tabla 6. Distribución por Tipo de ARM en Aislados, Múltiples y Síndromes.....	33
Tabla 7. Prevalencia por Sexo en RNV con ARM Aisladas.....	36
Tabla 8. Frecuencia de lateralidad por tipo de ARM y miembro afectado.....	38
Tabla 9. Proporción de ARM por Tipo y Lateralidad.....	40
Tabla 10. Proporción de ARM por Tipo y Miembro.....	41
Tabla 11. Mortalidad de ARM Aisladas y Controles.....	42
Tabla 12. Promedios de Peso con ARM Aisladas y sus Controles por Edad Gestacional.....	43
Tabla 13. Promedios de Talla con ARM Aisladas y sus Controles por Edad Gestacional.....	44
Tabla 14. Promedios de Perímetro Cefálico con ARM Aisladas y sus Controles por Edad Gestacional.....	45
Tabla 15. Promedios de Edad Gestacional con ARM Aisladas y sus Controles.....	45
Tabla 16. Antecedente de Diabetes Materna Durante el Primer Trimestre de Gestación.....	50
Tabla 17. Antecedente de Epilepsia Materna y Uso de Antiepilépticos Durante el Primer Trimestre de Gestación.....	50
Tabla 18. Asociación entre ARM Aisladas y el Uso de Antieméticos/Antiespasmódicos Durante el Primer Trimestre de Gestación.....	52
Tabla 19. Frecuencia de Metrorragia Durante el Primer Trimestre de Gestación por Tipo de ARM Aisladas.....	53
Tabla 20. Frecuencia de ARM por Tipo de Presentación al Nacimiento.....	54
Tabla 21. Riesgo de Recurrencia.....	56



Índice de Figuras

Figura 1. Ejes de las yemas de las extremidades [Oberg, 2010].....	3
Figura 2. Proporción de ARM Aisladas por Tipo.....	32
Figura 3. Prevalencia de ARM Aislada por Quinquenio Móvil.....	35
Figura 4. Prevalencia por Tipo de ARM Aislada por Quinquenio Móvil.....	35
Figura 5. Proporción de ARM por Lateralidad.....	39
Figura 6. Proporción de ARM Aisladas por Miembro.....	40

INTRODUCCIÓN

1. Definiciones.

1.1. Defectos al Nacimiento.

Los defectos al nacimiento (DN) se definen como alteraciones del desarrollo embrionario y/o fetal, sea físico, psíquico, funcional, sensorial o motor. Se incluyen a los errores congénitos del metabolismo debido a que son resultado de una alteración de la estructura o función de un gen o de una proteína. Dependiendo del tipo de alteración, del momento del desarrollo en el que se produzcan y de los órganos o estructuras corporales que se afecten, podrán ser identificados al nacimiento, durante las primeras semanas, meses o años de vida. Generalmente, la frecuencia con que se detectan estos DN es de un 2–3% y puede llegar hasta un 6–7% si se amplía el periodo de detección a los primeros 5 años de vida posnatal [Martínez-Frías, 2009; Mazzi, 2015].

1.2. Malformaciones Congénitas.

Las malformaciones congénitas (MC) son defectos de la morfogénesis de órganos o tejidos corporales, que se encuentran presentes al nacimiento, sean identificables o no al momento del nacimiento y que resultan de una anomalía intrínseca del desarrollo. La prevalencia al nacimiento es de aproximadamente 2-3% en recién nacidos vivos (RNV) y casi 12% en recién nacidos muertos (RNM). Su estudio es importante, tanto por su frecuencia, como por las repercusiones funcionales, estéticas, psicológicas, sociales y económicas que condicionan. Presentan un grado variable de gravedad y van desde las que son consideradas alteraciones morfológicas que cursan con consecuencias médicas de fácil solución (MC menores), hasta las que alteran los órganos y/o partes del cuerpo que requieren tratamiento médico quirúrgico o ponen en peligro la vida del individuo (MC mayores) y otras que son incompatibles con la vida [Corsello, 2001].



1.3 Malformaciones Congénitas de las Extremidades.

Las malformaciones congénitas de las extremidades (MCE) son alteraciones en la morfogénesis normal de estructuras esqueléticas y de tejidos blandos que comprenden una amplia variedad de manifestaciones clínicas en miembros superiores e inferiores. Al igual que otras MC, su etiología es compleja, involucrando múltiples factores ambientales y genéticos en el desarrollo de estos defectos. Debido a que las formas más graves cursan con discapacidad funcional y efectos estéticos y psicológicos importantes en los individuos portadores de estas MCE, frecuentemente presentan secuelas duraderas para la salud y la integración social (Day 1991). Las MCE por la forma en que se manifiestan al nacimiento se pueden subdividir en: aisladas, cuando solo están presentes en una o más extremidades; asociadas a otras malformaciones mayores no relacionadas con las extremidades y que se reconocen como parte de un síndrome ya conocido, o bien, cuando hay múltiples anomalías congénitas y no se pueden clasificar como un síndrome específico por lo que se denominan malformados múltiples. En relación a la frecuencia con que se presentan las MCE, éstas varían ampliamente entre diversas poblaciones. En la literatura observamos prevalencias que van de 1 a 4 por 10,000 RN, dependiendo de la población estudiada, el tipo de MCE analizada, las características de cada uno de los estudios, ya sean estudios de casos y controles, registros hospitalarios o registros poblacionales, y otras variables que pueden explicar estas diferencias [Stanford Children's Health, s.f.].

1.4. Anomalías en Reducción de Miembros.

Las anomalías en reducción de miembros son defectos congénitos caracterizados por ausencia completa, parcial o hipoplasia grave de estructuras esqueléticas de las extremidades. Estas pueden presentarse en uno o más miembros y afectar a diferentes estructuras esqueléticas en diversas combinaciones. En esta definición se excluyen la hipoplasia leve con forma normal de las partes esqueléticas, braquidactilia, reducción de los dedos de las manos o pies asociadas con sindactilia,



displasia esquelética o sirenomelia, debido son secundarias al trastorno primario. Al igual que otras MCE, las ARM se pueden presentar en forma aislada o junto con otras MC, siendo la proporción de ARM múltiples de 12% hasta 53% de todos los casos. Esta variación es atribuida a la definición de casos, criterios de inclusión/exclusión y clasificación [Castilla, s.f., Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2016].

2. Embriología.

Los esbozos (yemas) de los miembros superiores son visibles a partir del día 24 post-fertilización y los de los miembros inferiores aparecen 1-2 días después. Estas yemas están constituidas por una zona mesenquimatososa cubierta por una capa de ectodermo. Posteriormente, el ectodermo en el margen distal de la extremidad se engrosa y forma la cresta ectodérmica apical (CEA) a partir de la cual, se forman los esbozos de los miembros que inicialmente aparecen en forma de pequeñas protrusiones en la pared ventrolateral del cuerpo embrionario. Esta CEA es inducida por el factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF-10), proveniente del tejido mesenquimal adyacente. Para la activación de este FGF-10, es necesaria la señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP).

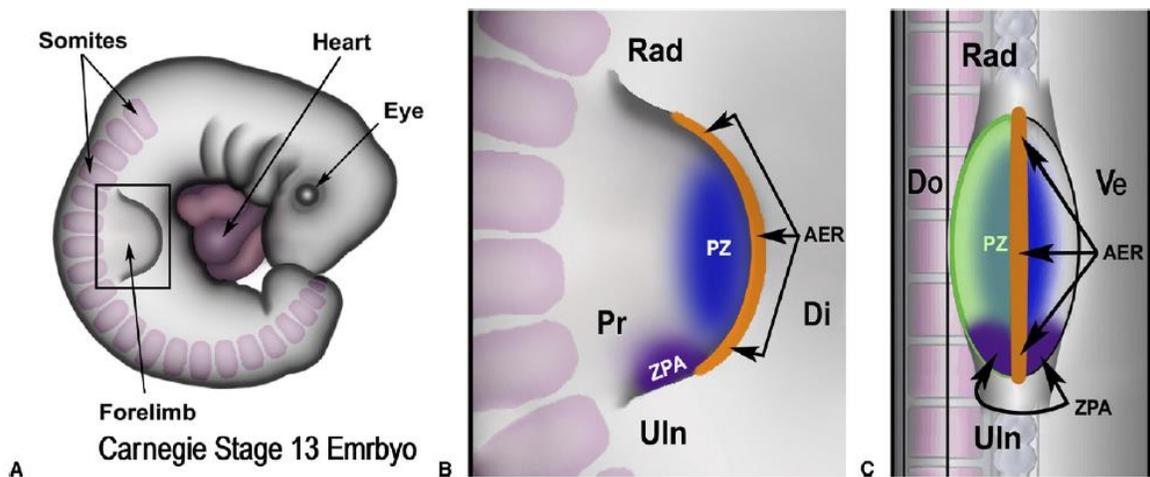


Figura 1. Ejes de las yemas de las extremidades [Oberg, 2010]



Por su parte, la CEA secreta el factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF-8), que ejerce un efecto de inducción sobre el mesénquima de las yemas y con ello se inicia su crecimiento y desarrollo en un eje próximo-distal. Las células mesenquimales muestran agregación en el borde posterior de la yema de los miembros, formando la zona de actividad polarizadora, activada por los factores de crecimiento fibroblástico procedentes de la CEA, lo que da lugar a la expresión de los genes Sonic Hedgehog (*Shh*), que controlan los patrones de crecimiento normal de los miembros a lo largo del eje cúbito-radial. La expresión del gen *Wnt7a* (expresado en la zona dorsal) que es activado por el factor engrailed-1 (EN-1) (expresado en la zona ventral) confluyen en la conformación del eje dorsoventral.

La CEA ejerce un control apical sobre el mesénquima adyacente, conforme va creciendo la extremidad, las células más alejadas de este control empiezan a diferenciarse en cartílago y músculo. A partir de la 7ª semana, las células mesenquimales proximales a la CEA se diferencian hacia la formación de vasos sanguíneos y hueso cartilaginoso. Así, el desarrollo de los miembros se efectúa de la parte proximal a la distal en tres componentes: estilópodo (húmero y fémur), zeugópodo (radio/cúbito y tibia/ peroné) y autópedo (carpo/tarso, metacarpo/metatarso y falanges). Los extremos distales de las yemas de los miembros muestran aplanamiento, y están separadas del segmento proximal por una constricción circular, formándose, más tarde una segunda constricción que divide la parte proximal en dos segmentos, para así distinguir, las partes principales de los miembros que serían brazo/muslo, antebrazo/pierna y mano/pie. Los dedos de manos y pies se forman a consecuencia de la apoptosis que sufre la CEA, dividiéndose en cinco partes para formar los dedos, proceso que ocurre al final de la 6ª semana y los orjeos durante la 7ª. Al final de la 8ª semana, los intervalos entre los rayos digitales que están ocupados por mesénquima, se fragmentarán y se formarán escotaduras entre los rayos digitales progresando hasta separación de los dedos y orjeos, fenómenos asociados parcialmente a la expresión de los genes *BMP*.



Los centros de condricificación aparecen en la 5ª semana y, en la 6ª semana ya se formaron en ellos los primeros moldes de cartílago hialino. La osteogénesis de los huesos largos comienza durante la 7ª semana a partir de los centros primarios de osificación existentes en la parte media de los agregados cartilaginosos. Los centros de osificación ya están presentes en todos los huesos largos hacia la 12ª semana, aunque la osificación de los huesos del carpo comienza durante el primer año de vida extrauterina.

A partir de las regiones de los dermatomiotomas de las somitas se produce la migración de células precursoras miogénicas hacia las yemas de los miembros y, más adelante se diferencian en mioblastos, regulado por la enzima tirosina cinasa c-met. El mesénquima de la yema de los miembros también da origen a ligamentos y vasos sanguíneos.

Inicialmente, la parte flexora de los miembros tiene una localización ventral y la parte extensora una localización dorsal, así como los bordes preaxial y postaxial tienen una localización craneal y caudal, respectivamente. Posteriormente, los miembros superiores e inferiores rotarán en direcciones opuestas y con grados distintos: los miembros superiores rotan lateralmente 90° sobre sus ejes longitudinales; los futuros codos se dirigen hacia atrás, los músculos extensores quedan ubicados en las partes lateral y posterior de los miembros y los pulgares en posición lateral. Los miembros inferiores rotan medialmente casi 90°; las futuras rodillas se dirigen ventralmente, los músculos extensores se sitúan en la parte anterior de los miembros inferiores y los pulgares en posición medial.

Las articulaciones tienen su origen en las condensaciones cartilaginosas cuando cesa la condrogénesis, induciéndose una interzona articular, aumentando el número y la densidad de las células en esta región y por apoptosis se forma una cavidad articular. Las células circundantes se diferencian en una cápsula articular; inducida por la expresión del gen *WNT14*.

Durante la 5ª semana los axones motores procedentes de los plexos nerviosos de los miembros (braquial y lumbosacro) se introducen en las yemas de los miembros y crecen hacia las masas musculares dorsal y ventral de los mismos. Los axones



sensitivos alcanzan los esbozos de los miembros después que los axones motores y los utilizan como guía. Las células de la cresta neural (precuroras de las células de Schwann), rodean las fibras nerviosas motoras y sensitivas en los miembros, y forman el neurolema y las vainas de mielina. En el miembro superior se puede observar que las áreas inervadas por las raíces C5 y C6 se sobrelapan con las áreas inervadas por las raíces T2, T1 y C8, aunque este sobrelapamiento es mínimo en la línea axial ventral.

Tabla 1. Resumen de la Embriología Molecular de las Extremidades.

Gen o familia de genes	Función
<i>Pitx1</i>	Pertenece a una familia de genes homeobox de vertebrados relacionados con bicoides. Codifica un factor de transcripción que se expresa en las extremidades posteriores en desarrollo, no así en las extremidades anteriores. <i>Pitx1</i> no es esencial para el desarrollo de las extremidades posteriores, y si se silencia, se desarrollará la extremidad posterior, pero con una morfología similar a la de una extremidad anterior
Genes T-box	<i>Tbx4</i> y <i>Tbx5</i> se expresan en las extremidades anteriores y posteriores, respectivamente. Los patrones de expresión temporal de <i>Tbx5</i> , <i>Tbx4</i> y <i>Pitx1</i> sugieren que juegan un papel importante en la programación de la identidad del miembro en desarrollo. <i>Tbx5</i> expresado ectópicamente puede inducir la expresión del marcador de extremidad anterior <i>Hoxd9</i> y reprimir el marcador de extremidad posterior <i>Hoxc9</i> [Rodríguez-Esteban et al., 1999; Takeuchi et al., 1999]. Si <i>Tbx5</i> es silenciado, se produce la falla completa de la formación de cualquier elemento de la extremidad anterior. <i>Tbx5</i> interactúa con <i>Fgf</i> y <i>Wnt</i> para iniciar el crecimiento del brote de la extremidad [Agarwal et al., 2003; Rallis et al., 2003]. <i>Tbx5</i> y <i>Tbx4</i> activan el factor de crecimiento de fibroblastos-10 (<i>Fgf10</i>) en las extremidades anteriores y posteriores, respectivamente.



Familia Fgf	<p><i>FGF-10</i> señala al ectodermo para inducir <i>Fgf8</i>, que es instrumental en la formación de la CEA en la punta de la yema de la extremidad en desarrollo. <i>FGF10</i> promueve la expresión de <i>Fgf8</i>, y <i>FGF8</i> promueve la expresión de <i>Fgf10</i> en un ciclo de retroalimentación positiva, regulado por la vía de señalización de <i>Wnt</i> [Agarwal et al., 2003]. Si <i>Fgf10</i> se elimina en ratones, no se desarrolla la extremidad [Min et al., 1998]. <i>Fgf4</i> se expresa en el extremo dorsal de la CEA de la yema del miembro. La expresión de <i>Fgf4</i> y <i>Fgf8</i> estimula y mantiene el rápido crecimiento de la zona de progreso y evita que las células mesenquimales locales se diferencien en condrocitos [Vogel et al., 1996]. El tejido proximal a la zona de progreso, que ya no está influenciado por la CEA, se ve influenciado por las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) que causan la condensación y la diferenciación de las células mesenquimales en grupos de condrocitos.</p>
<i>R-fng</i> (radical fringe)	<p>Se expresa en la mitad dorsal de la extremidad y restringe la CEA a la punta distal de la extremidad en desarrollo, al causar la expresión de <i>Serrate-2</i>, que define el borde de la CE [Laufer et al., 1997]. <i>Engrailed-1</i> suprime la expresión de <i>R-fng</i> y, por lo tanto, <i>Serrate-2</i> influye en la formación de la CEA</p>
Grupos <i>Hox-A</i> y <i>Hox-D</i>	<p>Controlan los patrones y, por lo tanto, la morfología de la extremidad en desarrollo en el embrión humano. Los dominios de expresión <i>Meis1/2</i>, <i>Hoxa11</i> y <i>Hoxa13</i> marcan los tres territorios proximo-distales (estilópodo — <i>Meis1/2</i>, zeugópodo — <i>Hoxa11</i> y autópedo — <i>Hoxa13</i>) [Bénazet, 2009]. En la etapa de estilópodo, <i>Hoxd-9</i> y <i>Hoxd-10</i> se expresan durante la formación del húmero. En la etapa de zeugópodo, <i>Hoxd-9</i>, <i>Hoxd-10</i>, <i>Hoxd-11</i>, <i>Hoxd-12</i> y <i>Hoxd-13</i> se superponen en su expresión para formar el radio / tibia y el cúbito / peroné. En la etapa de autópedo, <i>Hoxa-12</i>, <i>Hoxa-13</i>, <i>Hoxd-10</i>, <i>Hoxd-11</i>, <i>Hoxd-12</i> y <i>Hoxd-13</i> se expresan para formar la mano y el pie en desarrollo.</p>
<i>Hoxb-8</i>	<p><i>Hoxb-8</i> y el ácido retinoico actúan sobre el mesodermo posterior para iniciar la zona polarizante en el borde posterior de la</p>



	extremidad, cerca de la CEA y adyacente a la pared del cuerpo [Charite, 1994; Scadding, 1999].
SHH (Sonic Hedgehog)	Controla el desarrollo del eje anteroposterior [Riddle et al., 1993]. <i>Shh</i> estimula <i>Fgfs</i> en el CEA, y <i>Fgfs</i> en CEA activa <i>Shh</i> en la zona polarizante, para desarrollar más de un eje
Wnt7a	Mantiene señalizado a <i>Shh</i> una vez que se ha iniciado. La expresión o silenciamiento regulada de <i>Wnt7a</i> controla el patrón en el eje dorsoventral. También influye en el patrón anterior-posterior al promover la expresión de <i>Shh</i> en la zona polarizante [Tickle, 2003]. Se ha encontrado una mutación de <i>WNT7A</i> relacionada con tetraamelia [Eyaid et al., 2011]
BMP (Proteínas morfogenéticas óseas)	Inducen la formación de hueso y cartílago. <i>BMP2</i> , <i>BMP4</i> y <i>BMP7</i> se encuentran en el mesodermo en desarrollo y la CEA, y tienen papeles importantes en el desarrollo esquelético. Las BMP se expresan en respuesta a la ruta de la señal <i>Shh</i> . <i>BMP2</i> juega un papel clave en la diferenciación de osteoblastos y la inducción de la formación de hueso. <i>BMP4</i> regula la formación de extremidades a partir del mesodermo, y <i>BMP7</i> es importante en la diferenciación de osteoblastos. <i>BMP2</i> y <i>BMP7</i> , bajo la influencia de <i>Shh</i> , juegan un papel crucial en la identidad y formación de dígitos [Barham, 2008]
Sox9	Inicia la condensación y diferenciación de los condroblastos en la extremidad embrionaria. El cartílago no se desarrolla en las extremidades donde <i>Sox9</i> está silenciado [Foster, 1996; Akiyama, 2002]
Cbfa1	Este factor de transcripción regula la maduración de condrocitos y la diferenciación de osteoblastos.



3. Patogénesis.

Se ha establecido que existen al menos tres mecanismos por los cuales pueden ocurrir deficiencias en el desarrollo de las extremidades: (a) falla en la formación en las etapas tempranas del desarrollo embrionario debido a errores en el control genético [Froster-Iskenius, 1990; Martínez-Frías, 1997]; (b) amputación intrauterina por bandas amnióticas [Tadmor, 1997]; y (c) interrupción del suministro sanguíneo durante el desarrollo de las extremidades [Hoyme, 1982; Weaver, 1998], que puede causar isquemia grave de la yema, produciendo una ARM con diversos grados y otras MC asociadas. Este evento puede ser consecuencia de la oclusión de la arteria uterina o la exposición a factores que disminuyen el flujo sanguíneo en la unidad útero-placentaria, como la exposición a cocaína u otros agentes vasoconstrictores, por ejemplo, enfermedades que cursan con vasculitis o arteritis infecciosa, inmunológica o metabólica. El sangrado vaginal abundante también puede disminuir el flujo sanguíneo. Además, algunas anomalías de la unidad placentario-fetal (observadas en casos de insuficiencia placentaria, anastomosis arteriales o venosas, rotura de amnios u obstrucción del cordón umbilical), o una unidad fetal anormal (debido a la interrupción de los vasos recién formados o la compresión externa de los vasos sanguíneos, eventos embólicos, ablación prematura de los vasos transitorios o la regulación aberrante de la formación de vasos) podrían tener un efecto disruptivo en la formación normal de la extremidad. De hecho, las anastomosis placentarias en gemelos, son más frecuentes en los gemelos monocigotos que en dicigotos, y esto se ha relacionado con defectos graves como la amelia [Phelan et al., 1998].

4. Prevalencia.

Las anomalías en reducción de miembros son defectos de nacimiento relativamente comunes, que ocurren en aproximadamente 2.5-5.6 por cada 10,000 recién



nacidos. Esta variación en su frecuencia depende principalmente de la población de estudio y de los criterios en la selección de los casos.

En un registro nacional de MC en Noruega que incluye mortinatos y muertes fetales tardías >16 SDG, se estimó una prevalencia general de 4.4-4.6 por 10,000 nacimientos [Klungsøyr, 2019].

El registro multinacional Europeo de vigilancia de MC, EUROCAT, (<http://www.eurocat-network.eu/>) recopila más de 1,7 millones de nacimientos (29% de la población europea de nacimientos) por año de 38 registros nacionales o regionales. Del periodo 1980-2012, obtuvieron una prevalencia de ARM general de 4.5 por 10,000 nacimientos [Morris, 2018].

El Sistema de Vigilancia de Anomalías Congénitas de Alberta, Canadá (ACASS), se caracteriza por la vigilancia de MC hasta 1 año después del nacimiento. En un estudio retrospectivo, encontraron una prevalencia general de 5.6 casos por 10,000 nacimientos que incluyó RN vivos, mortinatos y abortos [Bedard, 2017].

A través del Registro Húngaro de Anomalías Congénitas, se analizaron la frecuencia y otras malformaciones congénitas asociadas en pacientes con ARM en el período de 1975 a 1984. En general, estimaron una prevalencia de 5.5 casos por 10,000 nacimiento, para ARM aisladas fue de 3.5 y para ARM múltiples de 1.7 [Evans, 1994].

El International Clearinghouse for Birth Defects System Research (ICBDSR), es un organismo que se encarga del monitoreo y vigilancia epidemiológica de las MC multinacional. Este organismo cuenta con datos de 20 programas de vigilancia de MC, que representaron a 23 países en 4 continentes (menos África). Dos países tienen tres o más programas, y uno (ECLAMC-Estudio Colaborativo Latino-Americano de Malformaciones Congénitas) incluye datos de 10 países sudamericanos diferentes. México está representado en este organismo por el Registro Y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) [Mutchinick, 1988]. Este organismo reportó los resultados de un estudio epidemiológico multicéntrico enfocado en un tipo de ARM como la amelia,



debido a la baja frecuencia con que se presenta esta malformación. Se incluyeron a un total de 23, 110,591 nacimientos, en el periodo de 1968 a 2006. Se detectaron 321 casos de amelia, resultando en una prevalencia total de 1.41 casos por 100,000 nacimientos, mientras que para amelia aislada fue de 0.44. Esta prevalencia total difirió significativamente entre algunos programas observándose prevalencias más bajas en el noreste de Italia (0.42; IC: 0.14-0.98; P = 0.0008), en la región de Campania, Italia (0.47; IC: 0.10-1.36; P = 0.02), y España (0.73; IC: 0.41–1.21; P = 0.035), y prevalencias más altas en Beijing, China (2.44; IC: 1.79–3.24; P = 0.0004) y México (2.36; CI: 1.53–3.49; P = 0.011) [Bermejo-Sánchez, 2011].

Este mismo organismo, realizó un estudio para otra ARM poco frecuente como la focomelia. De un total de 22,740,933 nacimientos se identificaron 141 casos de focomelia con una prevalencia total de 0.62 por 100,000 nacimientos. Las prevalencias totales por programa no difirieron significativamente de la prevalencia total general, excepto en Victoria, Australia donde la prevalencia total fue significativamente mayor (1.44; IC: 0.88–2.22; P = 0.0006). Por el contrario, para América del Sur (0.15; IC: 0.06–0.32; P <0.0001) y noreste de Italia (0.17; IC: 0.02–0.61; P = 0.023) fue significativamente menor. En México, la prevalencia fue de 0.85 (IC: 0.39-1.61). Con respecto a la presentación clínica, el 53,2% de los casos (75 de 141) eran aislados [Bermejo-Sánchez, 2011].

El ECLAMC publicó un estudio de 1967 a 1992, donde colaboraron 172 hospitales de maternidad sudamericanos. De 2,873,670 RNV, la tasa de prevalencia general de ARM fue de 4.91 por 10,000 nacimientos (3.05 para casos aislados y 1.85 para casos múltiples) [Castilla, 1995].

El Programa de Vigilancia Activa de Malformaciones en el Hospital Brigham and Women's en su estudio sobre anomalías en reducción de miembros en recién nacidos (2001), de entre los 161,252 RNV y RNM reportó una prevalencia de 6.9 por cada 10,000 nacimientos [McGuirk, C, 2001].

El Registro Húngaro de Anomalías Congénitas, publicó un estudio de la frecuencia de ARM en gemelos. En este registro se identificaron a 872 casos con ARM, de los cuales 17 eran gemelos. La prevalencia al nacimiento de gemelos con ARM fue de



1: 92,700 en forma global, en tanto que la prevalencia en gemelos con ARM aislada fue de 1: 175 100. La proporción de gemelos con ARM aisladas y múltiples fue de 52.9% (n=9) y 47.1% (n=8), respectivamente. [Métneki, 1996].

5. Clasificación.

Una gran dificultad para comparar estudios clínicos y epidemiológicos de estas malformaciones es debido a que se utilizan diferentes criterios en la clasificación, nomenclatura, inclusión y exclusión de los casos estudiados. Una de las primeras ARM fueron propuestas por Frantz y O'Rahilly [1961], sin embargo, ha sufrido diversas modificaciones durante décadas por otros autores (Kay et al. [1975], Swanson [1976], Stoll et al. [1998], EUROCAT [2004] y Gold [2011]), lo que ha propiciado discrepancias en los resultados obtenidos.

Existe un acuerdo general de que el uso de términos derivados de raíces griegas o latinas, como focomelia, meromelia, hemimelia, ectromelia y peromelia, debe suspenderse ya que estos términos no son universales ni se traducen fácilmente a idiomas que no tienen relación con los idiomas clásicos, además de que pueden tener un sentido peyorativo en diferentes circunstancias.

La terminología utilizada para describir las deficiencias de las extremidades debe ser simple, precisa e internacionalmente aceptable [Kay et al. 1975]. Sin embargo, EUROCAT [2004] todavía enumera algunos de ellos como subgrupos de defectos transversales terminales. Muchos de estos términos no causan confusión, como amelia. Sin embargo, el término ectrodactilia es ambiguo y algunos lo usan como sinónimo de la anomalía de mano/pie hendido, por lo que, según Elliott y Evans [2015] los términos ectrodactilia y garra de langosta deben eliminarse. Así mismo, el uso actual de defecto transversal terminal generalmente significa ausencia de segmentos distales de ambos lados axiales de la extremidad y no hay huesos distales a este punto, entonces la palabra terminal es redundante. El punto específico del defecto o los huesos faltantes deben describirse para cada categoría: transversal, longitudinal o intercalar.



Intercalar es otro término de confusión. La palabra significa "interpuesta entre" y es útil siempre que se especifiquen los huesos ausentes e implica partes distales normales o casi normales (es decir, radio y cúbito ausentes con una mano normal). La mayoría de los autores todavía usan el término, pero otros no, como Kay y col. [1975] que afirman que el término intercalar es inapropiado y que dichos defectos pertenecen a una categoría combinada de defectos longitudinales.

La sirenomelia es otra entidad donde las comparaciones entre estudios no son posibles. La ACASS [2015] y la EUROCAT [2004], la clasifican como una condición separada. Fue excluido o no mencionado por Aro et al. [1982], Bod y col. [1983], Froster-Iskenius y Baird [1989], Calzolari et al. [1990], Evans y col. [1994], y Castilla et al. [1995]. Gold y col. [2011] lo clasificaron como un defecto post axial inferior.

La mayoría de los estudios agrupan hipoplasias con aplasias. La hipoplasia a menudo se denomina "grave" y en el caso de EUROCAT [2004] también debe haber una forma anormal. Se ha intentado clasificar a la hipoplasia "grave", como una condición que requiere un tratamiento quirúrgico y / o de rehabilitación extenso. La descripción de Gold et al. [2011], de una hipoplasia grave de la extremidad debe ser significativa en apariencia para ser detectada por un médico examinador en los primeros 5 días de vida.

BedaRd y cols. [2015], presentaron una clasificación en la que se agruparon hipoplasias graves con aplasias, pudiendo comparar con otros resultados publicados.



**Tabla 2. Definiciones de Clasificación de Anomalías en Reducción de Miembros
[Bedard, 2015].**

Amelia completa	Ausencia completa de una extremidad.
Transversal	Ausencia de segmentos distales de todos los ejes de la extremidad con estructuras proximales esencialmente conservadas.
Longitudinal preaxial	Ausencia o hipoplasia severa de radio / tibia; radio / tibia, pulgar / hallux y dígito 2; pulgar / hallux y dígito 2; o pulgar / hallux solo.
Longitudinal postaxial	Ausencia o hipoplasia severa de cúbito / peroné y dígito 5; cúbito / peroné y dígitos 4 y 5; o el dígito 5 solo.
Longitudinal central	Ausencia o hipoplasia severa de dígitos 2 a 4; dígitos 3 y 4; dígitos 2 y 3; los dígitos 2, 3 o 4 solo.
Longitudinal mixto	Ausencia o hipoplasia grave que involucre más de un eje, por ejemplo, ausencia del pulgar y ausencia del quinto dígito.
Intercalar	Ausencia o hipoplasia grave de la parte proximal de la extremidad con partes distales normales o casi normales.
Mano hendida / Pie hendido	Ausencia o hipoplasia grave del eje central que involucra metacarpianos y falanges con dígitos laterales normales o casi normales. Incluye tipos típicos y atípicos.
Compleja	Presencia de más de un tipo de reducción de extremidades, p. Ej., ausencia / hipoplasia del húmero derecho (intercalar) con ausencia / hipoplasia de tibia y 3er dígito (mixto longitudinal).
Otros	Defectos de reducción de la extremidad no clasificables en ninguna de las categorías anteriores, por ejemplo, sirenomelia.

6. Factores de Riesgo Asociados.

Los primeros informes sobre la talidomida como causa de malformación de las extremidades aparecieron en 1961 [McBride, 1961, Lenz, 1961]. A pesar de la investigación exhaustiva desencadenada por estos informes, hasta el momento se sabe poco sobre la etiología de ARM debido a los múltiples factores que se encuentran involucrados en el desarrollo normal de las extremidades.



Además de la talidomida, se ha sugerido que las tetraciclinas [Cohlan, 1963] y los antagonistas del ácido fólico [Warkany, 1978] constituyen un riesgo teratogénico para el sistema esquelético en desarrollo. También se ha informado que el uso de anticonvulsivos [Loughnan, 1973] y anticonceptivos orales [Janerich, 1974] durante las primeras semanas del embarazo aumenta el riesgo, a pesar de que, otros estudios no confirman estos hallazgos [Shapiro, 1976; Savolainen, 1981]. En relación a agentes infecciosos, se ha informado que la hipoplasia o la reducción de las estructuras esqueléticas de los miembros tienen una mayor ocurrencia en RN expuestos a herpes simple y varicela [Montgomery, 1973; Savage, 1973], aunque otros autores tampoco han podido confirmar esta asociación.

En cuanto a los factores de riesgo de los antecedentes reproductivos de los padres, un estudio del Registro Finlandés de malformaciones congénitas durante 1964 a 1977, reportó un mayor riesgo (OR de 3.9; IC95%: 2.1-7.4) de sangrado transvaginal durante el primer trimestre de gestación en madres de casos con ARM que en controles. Este riesgo fue muy semejante en casos con ARM aisladas (OR 3.4; IC95%: 1.7-6.9), que en múltiples. Se estableció que en los casos con ARM, casi la mitad de los sangrados transvaginales (17/39) ocurrieron dentro del período sensible del desarrollo embriológico de las extremidades [Aro, 1983].

Otro factor reproductivo estudiado es el número de hijos de la pareja. Se ha visto una asociación entre la paridad y la frecuencia de ARM, siendo más frecuente esta asociación en madres primíparas [Klungsoyr, 2019]. Sin embargo, Aro et al. [1983], no encontraron diferencia significativa entre las madres con menos de 3 hijos y aquellas con 4 o más (OR 1.0 y 1.8, respectivamente).

El orden de gestación es otro factor que ha sido estudiado y no confiere un mayor riesgo para las ARM ya sea que se presenten en forma aislada o asociadas a otras MC. El estudio de Aro et al, [1983], estimaron un riesgo no significativo de 1.0, 1.1 y 1.2 para la orden de gestación de 1-3, 4-5 y mayor de 5, respectivamente. El antecedente de abortos previos al caso índice tampoco ha demostrado ser un factor de riesgo significativamente mayor al comparar casos y controles.



La edad materna también se ha relacionado con las ARM. Klungsøyr y colaboradores 2019, reportaron riesgos marginales que van de un 30 a 60% dependiendo de la edad materna. En madres menores de 20 años reportaron un OR de 1.3 (IC 95% 1.01–1.71), de 20 a 24 años un OR de 1.2 (1.1–1.4) y mayores de 40 años un RR de 1.6 (1.2–2.3) [Klungsøyr, 2019]. Sin embargo, Aro y colaboradores 1983, no reportaron diferencias riesgos significativos en cuanto a la edad materna y ARM aisladas. Ellos estimaron un OR de 0.8 para menores de 20 años, un OR de 1.0 para 20 a 34 años y un OR de 1.5 para mayores de 35 años. En cuanto a la edad paterna, al estar relacionada a la edad materna, tampoco encontraron un mayor riesgo, observando un OR de 0.8 en menores de 20 años, OR de 1.0 de 21 a 34 años y OR de 0.9 en mayores de 35 años, todas ellas sin significancia estadística.

Otros factores que han sido estudiados son las características propias del recién nacido con esta malformación. En ellos se ha asociado una menor edad gestacional en los casos con ARM (OR de 3.7, IC95% 2.5-6.1) que en los controles. Cuando la malformación se presenta en forma aislada ese riesgo disminuye, aunque sigue siendo significativo (OR 1.9, IC95% 1.2-3.3). En aquellos casos de ARM con edad gestacional menor de 37 semanas, un bajo peso placentario se asoció con defectos en el ARM totales y aisladas, con un OR de 7.1 (IC95% 4.1-12.2) y 3.5 (IC95% 1.8-6.8), respectivamente, en placentas con peso menor de 400 gr. Así mismo, un peso bajo al nacimiento se asoció más frecuentemente con ARM totales y aisladas, con un OR de 6.8 (IC95% 4.3-13.3) y 3.1 (1.8-6.2), respectivamente, en peso menor de 2,500 gr. [Aro, 1983].

Evidencia reciente sugiere que la ingesta periconcepcional de suplementos que contienen ácido fólico (AF) se asocia con una disminución del riesgo de defectos de reducción de extremidades. El uso de suplementos de folato / multivitamínicos antes y / o durante el embarazo se asocia con un riesgo 30% menor, tanto para el total de ARM (RR 0.7; 0.6–0.9) como para ARM aisladas (RR 0.7; 0.6–0.98). Las concentraciones inadecuadas de folato debido a la baja ingesta en la dieta y el metabolismo alterado de folato podrían estar asociados con un mayor riesgo de



malformaciones de las extremidades. La variación genética en los genes relacionados con el folato, como la variante *MTHFR* C677T, se asoció con un mayor riesgo de malformaciones de las extremidades entre las mujeres que no tomaron suplementos multivitamínicos. Sin embargo, varios estudios recientes que utilizan datos de certificados de nacimiento y cubren el período anterior y posterior a la fortificación de alimentos con FA no lograron observar una disminución significativa en los defectos de reducción de extremidades.¹³ Sin embargo, los resultados de estos estudios pueden haber sido influenciados por otros factores, incluidos los seculares tendencias y datos inexactos o incompletos. Un estudio realizado posterior a la implementación del enriquecimiento de harina con ácido fólico, descubrió que entre las mujeres que no usaban suplementos, una dieta pobre en folato o vitamina B6 se asociaba con una mayor probabilidad de defectos en las extremidades transversales [Liu, 2019].

El riesgo de ARM total se ha reportado tres veces mayor en mujeres con diabetes pregestacional que en aquellas sin ésta (con un RR que va de 3.4-6.3; 2.0-5.7), y más del doble para las anomalías en reducción de miembros aisladas (RR 2.6; 1.1-6.3). No hubo asociación significativa entre la epilepsia materna y la descendencia LRD, aunque solo cuatro madres de casos aislados de LRD tenían epilepsia. El tabaquismo diario se ha asociado débilmente con ARM (RR que va de 1.2 a 1.4; 0.9-1.6 a 0.4-1.1), y no se ha encontrado relación con ARM aislado (RR 1.0; 0.7-1.5) [Klungsoyr, 2019].

La epilepsia materna, ha mostrado una posible asociación con las ARM aisladas, aunque con poco poder para concluir al respecto en estudios recientes. En cambio, se ha concluido una relación entre efectos teratogénicos de la medicación antiepiléptica tomada en el embarazo en lugar de la propia epilepsia y las ARM [Klungsoyr, 2019].

No en todos los estudios se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y las ARM, pero en una revisión sistemática y metaanálisis basados en 173,687 casos malformados y 11.7 millones de controles, se demostró



que el tabaquismo materno se relacionó estos defectos con un OR agrupado de 1.26 (IC 95% = 1.15-1.39) [Klungsoyr, 2019].

7. Pronóstico.

En general, el 84% de los casos con ARM sobrevive al primer año de vida; la muerte fetal se registra en 7.9% de los casos, 4.2% de muertes durante el primer mes y 5.5% durante el primer año. Por lo tanto, el riesgo de muerte fetal aumenta 7.4 veces, la mortalidad neonatal a 10 veces y la mortalidad infantil a 8.6 veces en comparación con los lactantes sin ARM. Sin embargo, al excluir las malformaciones asociadas en otros órganos y observar solo a RN con ARM, no parece tener asociación con un mayor riesgo de mortalidad (RR 1.2; IC95% 0.2–8.6) [Klungsoyr, 2019].

El Registro Finlandés de Malformaciones Congénitas [Aro, 1983] reportó una tasa de mortalidad más alta en los casos de ARM totales y aisladas, (OR = 15.0; IC95% 7.6-30.0 y 2.4 IC95% 0.9-9.6, respectivamente), en comparación con controles.

8. Asesoramiento genético.

Las ARM aisladas suelen ser esporádicas. Sin embargo, si están asociados con otras malformaciones o antecedentes familiares, el riesgo de recurrencia puede ser tan alto como 50%. En un estudio del Programa de Vigilancia Activa de Malformaciones en el Hospital Brigham and Women's, se reportó una ocurrencia familiar en el 2% de los casos con ARM aisladas, aunque en este estudio se incluyeron a RNV y RNM, así como casos de etiología por disrupción vascular, incluidas las bridas amnióticas [McGuirk,2001].

Se ha reportado que en las ARM totales y aisladas, se presentan significativamente más malformaciones en la familia que en las familias de los controles (OR 2.5, IC95% 1.7-3.5; OR 2.6; IC95% 1.8-3.9, respectivamente). Un riesgo atribuible de



antecedentes de ARM en familiares es de aproximadamente el 3% entre los niños con este defecto. También se reportó un riesgo de alrededor del 4% atribuible a antecedentes de cualquier otra malformación en familiares. El antecedente de un hermano previo con malformación, aumentó el riesgo de presentar ARM totales en los casos significativamente (OR 2.8, CI95% 1.1-7.4) y en ARM aisladas también fue significativo pero incluía la unidad (OR 2.5, IC95% 0.8-7.7) [Aro, 1983].



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque se han realizado múltiples esfuerzos por tratar de caracterizar la epidemiología de los diferentes tipos de ARM, la metodología empleada no siempre ha sido la más apropiada, ya que la mayoría de los estudios se basa en series de casos quirúrgicos. Eso hace necesario un enfoque basado en un programa de detección de malformaciones congénitas. En la literatura existen estudios basados en programas de este tipo, y con base en ellos se ha podido establecer que las características epidemiológicas de las ARM presentan variaciones importantes dependiendo del grupo racial estudiado, no tanto así del tipo.

Más aún, en nuestro país, el estudio de las ARM es muy limitado y mediante una revisión realizada en el presente trabajo, se encontraron algunos estudios internacionales sobre focomelia y Amelia basado en varios programas de detección de malformaciones congénitas, que incluyó población mexicana (RYVEMCE), en los cuales se demostró que tanto en nuestro país, como a nivel internacional, la prevalencia tiene un comportamiento variable en las poblaciones participantes. Ejemplo de ello, fueron la alta frecuencia de esa malformación en México (8.5/10,000 RN), comparada con algunas poblaciones estudiadas de Estados Unidos, Canadá e Italia (2.6, 4.7, y 1.7, respectivamente). Sin embargo, hubo poblaciones con las que frecuencias fueron similares, como Francia e Israel (7.6 y 6.6). No tenemos conocimiento de estudios similares referentes al resto de ARM que incluyan población mexicana, pero seguramente sus características epidemiológicas también mostrarían diferencias con otras poblaciones, debido a las particularidades de la constitución genética en la población mexicana y de las características ambientales de nuestro medio.

Debe considerarse que en la mayoría de los casos, las ARM son malformaciones que no comprometen la vida del RN, por lo que los principales problemas relacionados frecuentemente con estas malformaciones son las secuelas físicas y emocionales que ocasionan, los diferentes tipos de discapacidad y el elevado costo de su tratamiento.



Así mismo, son pocos los trabajos publicados sobre factores de riesgo para ARM, por lo que no se ha podido establecer claramente la relación que guardan muchos de ellos con estas malformaciones. Se puede resaltar que las ARM son un grupo de defectos congénitos que han mostrado diferencias significativas en su asociación a diversos factores de riesgo y que estas diferencias parecen ser más frecuentes para los casos aislados que para los múltiples. Por estos motivos, se puede deducir que aquellos casos de ARM aislada, podrían ser resultado de diferentes susceptibilidades al efecto de factores ambientales que entran y salen del medio, o que están o no en una determinada zona geográfica, mientras que los casos de ARM con otras malformaciones asociadas, tendrían una base genética más definida y menos influenciada por factores externos.

La edad materna, paridad, consanguinidad de los padres y la existencia de familiares malformados son, posiblemente, los factores de riesgo más estudiados. Se ha propuesto la edad materna avanzada (39 años o más) como factor de riesgo, aunque parece existir un riesgo mayor en los extremos de la edad materna reproductiva (menos de 20 y más de 39 años). El sangrado transvaginal durante el primer trimestre de la gestación se ha propuesto relacionado con las ARM. Por el contrario, existen factores que han sido estudiados para los que no se ha podido descartar alguna asociación, debido, por un lado, a la discordancia encontrada en diferentes estudios (diabetes materna, ingesta de ácido fólico, epilepsia materna), así como la falta de publicaciones referentes a dichos factores (enfermedades infecciosas maternas o exposición a factores físicos y químicos).

Tomando en cuenta todo lo anterior, se puede entender que las ARM son un importante grupo de malformaciones como causa de morbilidad en nuestro medio y que hasta la actualidad ha sido poco estudiado, lo que hace necesario, el conocer sus características epidemiológicas y desarrollar investigaciones que estudien exclusivamente a una muestra de la población mexicana en búsqueda de factores de riesgo, utilizando la metodología más apropiada.



JUSTIFICACIÓN

Conocer la frecuencia de ARM, será de gran importancia en el área sanitaria nacional ya que este grupo de malformaciones representa una causa de morbilidad frecuente en nuestro país, por lo que conocer su prevalencia, permitirá estimar la magnitud del problema, considerar su prioridad entre los problemas de salud en población predominantemente pediátrica y calcular la cantidad de recursos que podrían ser necesarios para paliar sus secuelas. De este modo se podrán diseñar programas de prevención secundaria más eficaces y desarrollar planes para mejorar la atención especializada que requieren en la actualidad.

El estudio de las ARM, analizando por separado sus tipos de presentación clínica, podrá servir para alcanzar la máxima eficacia en la planificación de los recursos sanitarios. Esto es importante, ya que la morbilidad no será la misma si un RN presenta solo alguna ARM o si la presenta asociada a otros defectos congénitos graves o leves. Incluso el impacto será diferente si la ARM forma parte de un síndrome de causa conocida, ya que eso implica medidas preventivas diferentes derivadas del conocimiento de la causa.

Por otra parte, la identificación de algún agente (genético, sociodemográfico, ambiental o reproductivo) capaz de influir en la aparición de alguna ARM permitirá identificar a los grupos con mayor riesgo de padecerlas en nuestro medio. A su vez, identificando un agente causal, se podrán elaborar programas y efectuar acciones encaminadas a la prevención primaria de estas malformaciones. Así pues, la identificación de factores de riesgo para ARM será sin duda, nuevas líneas de estudio para aumentar el conocimiento que se tiene hasta la actualidad acerca de la etiología y la fisiopatología de estas malformaciones.



HIPÓTESIS

Los recién nacidos con ARM se asocian a ciertos factores de riesgo genéticos, sociodemográficos, ambientales y reproductivos de los padres, siendo algunos de ellos específicos para los diversos tipos de ARM.

OBJETIVOS

1. Objetivo General.

Determinar posibles factores de riesgo genéticos, sociodemográficos, ambientales y reproductivos asociados en recién nacidos vivos con diversos tipos de ARM aislada, en una muestra de la población mexicana.

2. Objetivos Específicos.

- a) Conocer la prevalencia total y por región de ARM aisladas en una muestra de RNV.
- b) Identificar la distribución por sexos de las diferentes ARM aisladas.
- c) Determinar las características antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico) de los RNV con ARM aisladas.
- d) Determinar las características epidemiológicas por tipos de ARM aisladas
- e) Comparar las características epidemiológicas de las ARM descritas en otras poblaciones.



MATERIAL Y MÉTODOS

Se utilizó la base de datos del Programa Mexicano de “Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas” (RYVEMCE), el cual fue diseñado para investigar diversos aspectos de las malformaciones congénitas en una muestra de la población mexicana. Para ello fue estructurado desde su inicio (1977) como un sistema de registro y análisis de datos en recién nacidos vivos y muertos de distintas regiones del país.

Diseño del programa.

El RYVEMCE tiene un diseño multicéntrico de casos y controles, basado en el examen clínico sistematizado de todos los nacimientos vivos y muertos para la detección de malformaciones congénitas mayores y menores, y para la obtención de información relacionada con los productos malformados y sus respectivos controles.

Según este diseño, la población en estudio está representada por todos los RNV y RNM consecutivos que ocurren en los hospitales que colaboran con el programa. En el RYVEMCE se define como “caso”, a todo RNV o RNM que presente MC mayores y/o menores detectables durante el tiempo de permanencia del producto en el hospital. Por cada caso se selecciona un recién nacido “control”, que se define como tal al producto del nacimiento siguiente al del malformado, del mismo sexo, no malformado, pero no necesariamente sano. Para los RNM no se obtienen controles, utilizándose en los análisis comparativos, controles nacidos vivos, también pareados por sexo, lugar y momento de nacimiento. Estos controles son obtenidos de la misma base de datos.

El RYVEMCE está compuesto por dos grupos básicos, el de *Médicos Responsables* del estudio en los hospitales participantes y el *Grupo Coordinador*. El primer grupo está formado por pediatras y genetistas de los establecimientos incorporados al



Programa. Éstos son los encargados de la detección de los recién nacidos con defectos congénitos y de la selección de sus respectivos controles, así como de la recolección y el envío de la información requerida. El Grupo Coordinador está en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y es el encargado de revisar, corregir, procesar y analizar los datos recibidos, así como de mantener contacto permanente con los Médicos Responsables.

1. Recolección de la Información.

De cada recién nacido malformado y su correspondiente control se llena un formulario especialmente diseñado para este estudio, el cual incluye preguntas sobre diversos aspectos clínicos, reproductivos, genéticos y ambientales de la población encuestada. Los datos que se recogen, se obtienen del examen del recién nacido, de la historia obstétrica y por interrogatorio a la madre durante su estancia hospitalaria postparto. En total se recoge la información de 38 variables repartidas en las siguientes áreas: información general, datos antropométricos, diagnósticos, datos prenatales y perinatales, exposiciones periconcepcionales, datos previos a la concepción y datos familiares.

Los formularios con la información de los malformados y de sus respectivos controles junto con el cómputo total de nacimientos ocurridos en cada centro, son enviados mensualmente al Grupo Coordinador. La información recibida es revisada, codificada e incorporada en una base de datos para el procesamiento posterior de la misma.

2. Selección de la muestra.

Se emplearon los datos recolectados en la base de datos del RYVEMCE durante el periodo comprendido entre enero de 1978 y diciembre de 2017. Durante estos 40



años colaboraron 46 hospitales, distribuidos en 17 de las entidades federativas del país. En ellos se examinó un total de 1,202,272 nacimientos, de los cuales 20,072 presentaron defectos congénitos, 18,097 fueron RNV y 1,975 RNM. Entre la población de RNV con defectos congénito, 583 presentaron ARM. De éstos, 340 fueron ARM aisladas (60.89%), 116 ARM asociadas a otras malformaciones mayores (19.90%) y 112 ARM como parte de algún síndrome (19.21%), incluidas las bridas amnióticas.

3. Criterios de selección.

3.1 Criterios de inclusión.

- Se incluyeron todos aquellos casos con algún tipo de ARM que se presentaron como única malformación.
- También se incluyeron los correspondientes RN controles de los casos con ARM.

3.2 Criterios de exclusión.

- Se excluyeron todos aquellos casos que presentaron ARM asociadas a otras malformaciones mayores, así como aquellas que formaron parte de síndromes génicos, síndromes cromosómicos, asociaciones específicas y secuencias.

3.3 Definiciones operacionales.

- *Caso*: recién nacido vivo en el que se diagnostique alguna ARM durante el tiempo de permanencia del producto en el hospital.
- *Control*: nacimiento siguiente al caso no malformado, del mismo sexo, nacido en el mismo hospital, no necesariamente sano.
- *Recién nacido muerto (RNM)*: aquel producto nacido muerto con peso igual o mayor a los 500 gr y/o edad gestacional igual o mayor de las 20 semanas.



- *Recién nacido malformado*: todo RNV o RNM que presente malformaciones macroscópicas externas y/o internas, mayores y/o menores, detectables durante el periodo de tiempo de permanencia del RN en el hospital.
- *Malformación menor*: hallazgo morfológico anormal que no causa serias consecuencias médicas o estéticas al paciente.
- *Malformación mayor*: anomalía estructural que altera de tal forma órganos y/o partes del cuerpo que requieren tratamiento médico quirúrgico para restituir la salud del paciente.
- *Malformación aislada*: recién nacido con una sola malformación congénita mayor.
- *Malformado múltiple*: RNV o RNM con dos o más MC mayores que forman un cuadro en el que no se reconoce un patrón malformativo específico.
- *Patrón malformativo*: combinación de diferentes MC que sugiere una relación patogénica entre ellas. Comprende los síndromes, asociaciones y secuencias.
- *Síndrome*: presencia en un mismo RN de un patrón de anormalidades reconocido, resultado de diversos errores en la morfogénesis, teniendo la mayoría de las veces una misma etiología.
- *Asociación*: conjunto de malformaciones congénitas que describen un patrón reconocido, no considerado como un síndrome pero que tienden a asociarse entre sí con una frecuencia superior de la que cabría esperar por azar por lo que podrían tener una etiología común.
- *Secuencia*: grupo de MC, en el que puede demostrarse con base en fundamentos embriológicos, que el resultado de una cascada de eventos, procedente de un defecto primario que por sí mismo, es frecuentemente una malformación aislada.



4. Análisis estadístico.

Para la caracterización de la muestra se incluyeron solo RNV con ARM aisladas y sus respectivos controles.

Para el análisis de las variables estudiadas se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas. En el caso de las variables continuas (peso, talla, perímetro cefálico y edad gestacional) se utilizaron medidas de tendencia central, así como la prueba t de Student para la comparación de promedios de muestras independientes. Para la comparación de frecuencias de variables nominales (sexo, sobrevida, presentación tipo de parto y embarazo gemelar), se usó la prueba de chi cuadrada con intervalos de confianza al 95%. En caso de obtener valores esperados menores de 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Se investigaron posibles factores de riesgo de tipo genético, reproductivo y ambiental relacionados a las ARM, contrastándolos con el grupo control. Para su análisis estadístico se calculó la razón de momios (RM) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. En todas las pruebas se estableció un valor de significancia estadística del 5%.



Tabla 3. Variables Reproductivas Consideradas como Posibles Factores de Riesgo.			
Variable	Definición	Tipo	Categorías
Edad materna	Años cumplidos de la madre al inicio del embarazo	Ordinal	<15, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, >45
Edad paterna	Años cumplidos del padre al inicio del embarazo	Ordinal	<15, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, >50
Orden de la gestación	Lugar que ocupa el RN dentro de la hermandad incluyendo abortos	Ordinal	1, 2, 3, 4 y +
Metrorragia durante el primer trimestre de embarazo	Salida de sangre a través de la vagina durante el primer trimestre de embarazo	Binaria	Sí, No
Pérdidas fetales	Número de abortos en la hermandad	Ordinal	0, 1, 2, 3, 4 y +
Miembros malformados en la familia	Otro miembro en la familia con una o más malformaciones congénitas	Binaria	Sí, No / Tipo de MC
Consanguinidad	Relación de parentesco consanguíneo entre los padre del RN	Binaria	Sí, No / Grado de parentesco



Tabla 4. Variables Ambientales Consideradas como Posibles Factores de Riesgo.			
Exposición periconcepcional a:			
Enfermedades agudas ¹	Haber cursado con una enfermedad aguda durante el primer trimestre del embarazo	Binaria	Sí, No
Enfermedades crónicas ²	Haber cursado con una enfermedad crónica durante el primer trimestre del embarazo	Binaria	Sí, No
Factores físicos ³	Haber estado expuesta a algún factor físico con potencial teratógeno durante el primer trimestre del embarazo	Binaria	Sí, No
Factores químicos	Exposición a fármacos y otras sustancias citotóxicas durante el primer trimestre del embarazo	Binaria	Sí, No

¹Choque anafiláctico, hepatitis, influenza o gripe, parotiditis, rubéola, sarampión, varicela, citomegalovirus, toxoplasmosis, herpes genital, otra.

²Asma bronquial, diabetes, insuficiencia cardiaca crónica, insuficiencia renal crónica, tuberculosis, sífilis, SIDA, otra.

³Traumatismo severo, choque eléctrico, radiografía dental, radiografía no abdominopelviana, radiografía abdominopelviana, radioscopia, estancia en sala de rayos X, radioterapia, otro.

⁴Antibióticos, antieméticos, corticoides, hormonas, tranquilizantes, anovulatorios, anestésicos, antiparasitarios, citostáticos, otro.



RESULTADOS

1. Características epidemiológicas de la ARM.

1.1. Prevalencia al nacimiento.

De un total de 1,202,272 recién nacidos examinados, se observaron 517 RNV con ARM, dando una prevalencia total de 4.30 (IC95% 3.92-4.67) por 10,000 RNV. De éstos, 340 (65.76%) se clasificaron como ARM aislada, 116 (22.44%) como múltiple y 61 (11.80%) como parte de síndromes, con un riesgo para cada una de estas presentaciones de 1/3,536 RNV, 1/10,346 RNV y 1/19,709 RNV, respectivamente (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia y Prevalencia de ARM por Tipo de Presentación.

	n	%	P x 10,000	IC (95%)
Aislados	340	65.76	2.83	2.67 - 2.98
Múltiples	116	22.44	0.96	0.88 - 1.05
Síndromes	61	11.80	0.51	0.44 - 0.57
Total	517	100.00	4.30	3.92 - 4.67

Al comparar las prevalencias de ARM en nuestro país con otras poblaciones observamos que éstas son semejantes a las reportadas en otras regiones geográficas. Al respecto, el International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Reserch (ICBDSR), reporta una amplia variabilidad de las mismas incluyendo prevalencias semejantes a las nuestras como en la zona central de Francia, Cuba, Hungría y Norte de Italia con prevalencias de 5.30, 5.33, 3.37 y 3.78 por cada 10,000 nacimientos, respectivamente. Otras regiones con prevalencias ligeramente mayores, por ejemplo 6.0 en el sur de Italia, 6.23 en Costa Rica y 6.45 en Australia. También se observaron poblaciones que muestran prevalencias casi 3 veces mayor a la reportada en este estudio. Irán, Alemania y Canadá muestran



prevalencias de 15.28, 14.16 y 13.76, respectivamente. En cambio, Japón tiene una prevalencia de casi la mitad a la observada por nosotros. Llama la atención que en una región de nuestro país como la ciudad de Monterrey se reporta una prevalencia de 0.56/10,000 [The International Centre on Birth Defects – ICBDSR Centre, 2014].

1.2. Distribución por tipos de ARM en casos aislados, múltiples y sindrómicos.

En la muestra estudiada se observó que la frecuencia por tipos de ARM en casos aislados, fue más común la transversal (42.65%), seguida por la longitudinal central (21.76 %) y por la longitudinal mixta (10.88%), mientras que en los 5 tipos restantes fueron menores del 10% en cada una de ellas, siendo la amelia la menos común (1.47%) (Figura 1). En cambio, en los casos con ARM asociados a otras MC mayores, fue más frecuente la longitudinal preaxial (31.03%), seguida de la compleja e intercalar (14.66%, cada una), y transversal (10.34%). Los demás tipos representaron menos del 10% cada uno. En los RN con ARM que formaron parte de algún síndrome, la anomalía longitudinal preaxial fue la más frecuente (21.31%), le siguió la transversal (16.39%), la longitudinal central y la ectrodactilia (13.11%), mientras que en el resto de los tipos se encontró una frecuencia menor del 10% (Tabla 6).

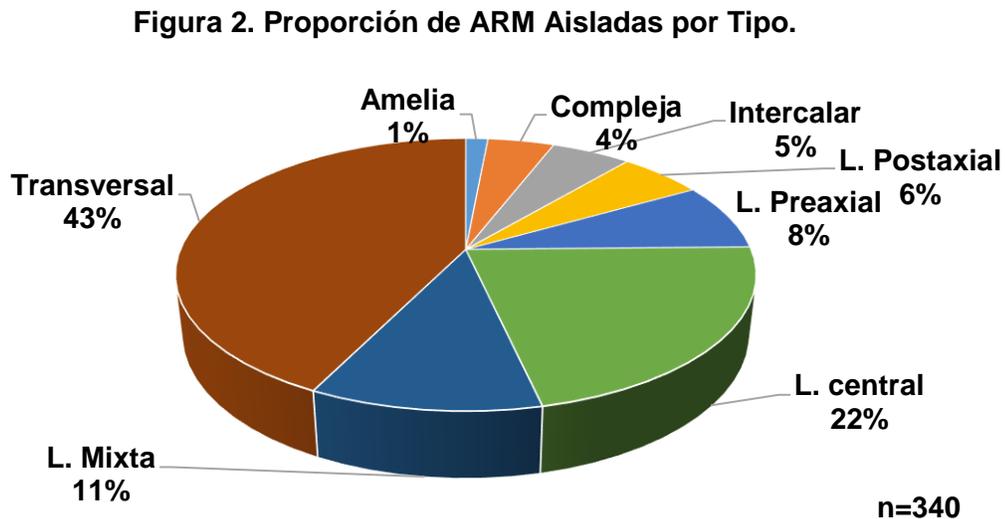


Tabla 6. Distribución por Tipo de ARM en Aislados, Múltiples y Síndromes.

ARM	Aislados		Múltiples		Síndromes		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Transversal	145	42.65	12	10.34	10	16.39	167	32.3
L. central	74	21.76	10	8.62	8	13.11	92	17.79
L. Preaxial	27	7.94	36	31.03	13	21.31	76	14.7
L. Mixta	37	10.88	7	6.03	6	9.84	50	9.67
Intercalar	18	5.29	17	14.66	6	9.84	41	7.93
Compleja	15	4.41	17	14.66	4	6.56	36	6.96
L. Postaxial	19	5.59	1	0.86	3	4.92	23	4.45
Amelia	5	1.47	8	6.9	0	0	13	2.51
Ectrodactilia	0.00	0.00	1	0.86	8	13.11	9	1.74
Total	340	100	116	100	61	100	517	100

Calzolari [1990] reportó de un registro de 173,109 nacimientos, en Emilia Romagna, Italia, una mayor prevalencia de defectos transversales terminales (2.6 por 10,000), superior a lo encontrado en este estudio (los defectos transversales tuvieron una prevalencia de 1.21/10,000 nacimientos), aunque cabe destacar que en ambos estudios el defecto transversal fue el más frecuente encontrado; en el estudio de Calzolari, siguió el defecto de mano/ pie hendido (0.58) (en nuestro estudio excluimos estos defectos), longitudinal preaxial (0.52) (en nuestro estudio fue de 0.22), intercalar (0.46, contra 0.15 en nuestro estudio) y longitudinal postaxial (0.35 contra 0.16 en nuestro estudio).

En el ECLAMC (1967-1992) y excluyendo de su muestra de ARM aislados a las amputaciones, observamos que ellos encontraron una mayor frecuencia de preaxiales y postaxiales, no así nosotros donde lo más frecuente fueron las transversales y las longitudinales centrales; lo menos frecuente tanto para el ECLAMC como para nuestro estudio fueron las amelias.



1.3. Prevalencias de ARM Aisladas según la altura sobre el nivel del mar.

Para determinar si existe un posible efecto teratogénico por menor aporte de oxígeno durante el embarazo en mujeres que viven a mayor altura sobre el nivel del mar (ASNM) y que se ha mencionado en estudios previos, decidimos analizar la prevalencia de las ARM aisladas a diferentes ASNM. Categorizamos en tres grupos: de 1000-1499m, de 1500-1999m y mayor de 2000m. Las prevalencias observadas en cada grupo fueron de 2.66, 3.33 y 2.77, respectivamente. Al comparar estas prevalencias no se encontraron diferencias significativas por lo que descartamos a la ASNM como factor de riesgo para ARM aislada en nuestra población.

1.4. Prevalencias de ARM aisladas por regiones del país.

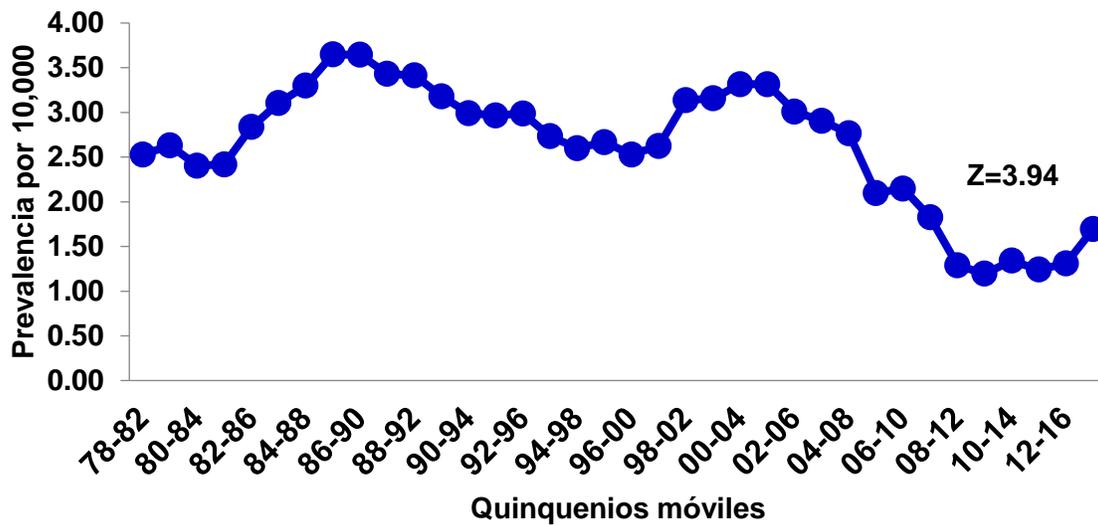
En estudios previos realizados por nuestro grupo con otras MC hemos observado variaciones en la frecuencia de ciertas MC por región del país. En este caso obtuvimos las prevalencias de ARM aisladas de las siguientes regiones del país: Centro-occidente, centro, sur-sureste, noreste y noroeste. Las prevalencias para cada región por cada 10,000 RNV fueron 3.05 para el centro-occidente, 2.61 para el centro, 2.99 para sur-sureste, 3.09 para el noreste y 2.65 para el noroeste. Las comparaciones estadísticas no mostraron diferencias significativas entre ellas, incluso esto mismo se observó después de agrupar en solo 3 regiones del país, centro, sur y norte.

1.5. Prevalencia de ARM aislada por quinquenio móvil.

Con el objetivo de observar si la frecuencia de esta MC ha cambiado a través del tiempo que abarca este estudio se decidió analizar la frecuencia por quinquenios móviles con la finalidad de homogenizar la curva en el tiempo. La prevalencia de las ARM aisladas mostró una tendencia a disminuir en los últimos años, siendo evidente a partir del quinquenio 2002-2006, pasando de una prevalencia de 3.16 en este quinquenio a 1.31 en el quinquenio 2012-2016 (Figura 3). Estas diferencias mostraron significancia estadística ($P < 0.001$).

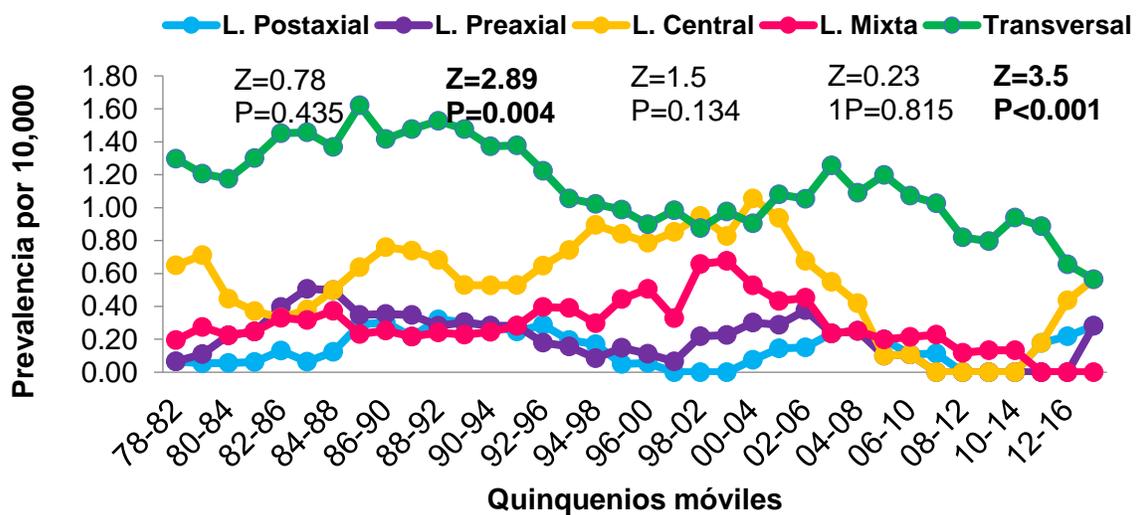


Figura 3. Prevalencia de ARM Aislada por Quinquenio Móvil



Para determinar si la disminución en la prevalencia a través del tiempo observada era debida a algún tipo de ARM específico, se analizó la prevalencia por quinquenios móviles considerando el tipo de ARM, donde se observó que hubo una disminución estadísticamente significativa de estas prevalencias en las de tipo transversal a partir del quinquenio 2000-2004, y en las de tipo longitudinal preaxial a partir del quinquenio 2003-2007 (Figura 4).

Figura 4. Prevalencia por Tipo de ARM Aislada por Quinquenio Móvil.



En el ECLAMC [1967], las tasas anuales de ARM (aislados más asociados) por cada 10,000 nacidos vivos fueron consistentemente más bajas durante los primeros 10 años estudiados; sin embargo, la tendencia parece estable, con todos los años ajustando el IC del 95%. No se encontró una tendencia lineal significativa.

1.6. Distribución por sexos.

Al analizar la distribución de los diversos tipos de ARM aisladas por sexos (Tabla 7), se puede observar que la proporción entre varones y mujeres es similar, es decir, 51.76% y 48.24 %, respectivamente. Se encontró un índice de masculinidad de 1.07 y las diferencias en las prevalencias no mostraron significancia estadística (RM 1.03, IC95% 0.82-1.28, p= 0.819).

Tabla 7. Prevalencia por Sexo en RNV con ARM Aisladas.

Sexo	Nacimientos	n	IC 95%	P
Masculinos	614,801	176	2.56-3.16	2.86
Femeninos	587,268	164	2.49-3.09	2.79

Para ambos sexos, la proporción más alta fue en transversales (46.02% y 39.02%), (12.50% y 9.15%), comportándose en éstas, de manera similar. Para el resto de los tipos de anomalías, hubo una proporción de menos del 10% para cada una y en ambos sexos. Cabe destacar que para las longitudinales postaxiales, la proporción en femeninos (7.93%) es casi el doble que la proporción en masculinos (3.41%).

Estudios en diversas poblaciones analizando casos con ARM aisladas tampoco han podido observar diferencias en la frecuencia que ocurren entre sexos ya sea considerando todos los tipos de ARM o para cada tipo. Un ejemplo de esto es el estudio multicéntrico sobre amelia aislada coordinado por la ICBDSR [2011]. Ellos reportaron una mayor proporción de hombres afectados (60.4% vs 39.6%), con una relación hombre / mujer de 1.74 pero sin mostrar diferencia estadística. Otro estudio



realizado por el mismo organismo, pero sobre focomelia aislada tampoco mostro diferencias en las frecuencias por sexo ya que la relación hombre-mujer fue de 1.11.

2. CARACTERÍSTICAS DE LAS ARM AISLADAS POR TIPO, LATERALIDAD Y MIEMBRO.

2.1. Proporción de ARM aisladas por tipo, lateralidad y miembro afectado.

De los 340 casos de ARM, la mayoría de los casos el lado más frecuentemente afectado fue el izquierdo con 162 casos, el derecho le siguió con 116 casos, los casos bilaterales con 47 y por último en 15 casos no se especificó la lateralidad por lo que el total de casos fue de 325. En relación al miembro afectado, poco más de tres cuartas partes se presentaron en los miembros superiores, casi un 20% en los inferiores y en el 5% restante en ambos miembros. Cabe destacar que los casos que presentaron afección en ambos miembros todos fueron bilaterales (Tabla 8).

La mayoría de los reportes de la literatura concuerdan con lo observado en este trabajo en relación a que los miembros superiores se encuentran más frecuentemente afectados y hay mayor preferencia por el lado izquierdo, sin embargo, las frecuencias son muy variables principalmente debido a las diferentes clasificaciones utilizadas en los tipos de ARM y si se analizan casos aislados, asociados a otras MC y/o casos sindrómicos [Froster-Iskenius, 1989]

Un ejemplo de lo anterior es el Programa de Vigilancia Activa de Malformaciones en el Hospital Brigham and Women's [2001], reportó que las deficiencias preaxiales, representaron el 27% y las transversal el 31% [McGuirk, C, 2001], aunque en este estudio se incluyeron casos con diagnóstico de bridas amnióticas.



Tabla 8. Frecuencia de lateralidad por tipo de ARM y miembro afectado.

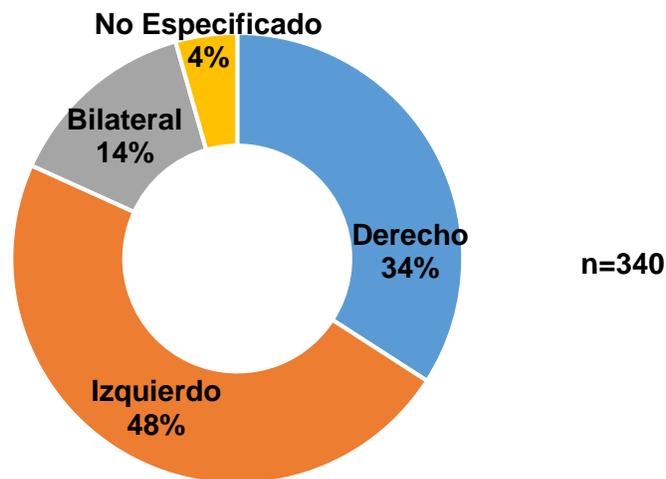
ARM	Miembro Afectado	Lateralidad							
		Derecho		Izquierdo		Bilateral		Total	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Transversal	Superior	39	12.00	72	22.15	1	0.31	116	35.69
	Inferior	14	4.31	10	3.08	3	0.92	27	8.31
	Ambos	0	0.00	0	0.00	2	0.62	2	0.62
L. Central	Superior	16	4.92	24	7.38	4	1.23	46	14.15
	Inferior	9	2.77	9	2.77	4	1.23	24	7.38
	Ambos	0	0.00	0	0.00	4	1.23	4	1.23
L. Mixta	Superior	12	3.69	17	5.23	3	0.92	33	10.15
	Inferior	0	0.00	2	0.62	0	0.00	2	0.62
	Ambos	0	0.00	0	0.00	2	0.62	2	0.62
L. Preaxial	Superior	13	4.00	10	3.08	3	0.92	27	8.31
	Superior	5	1.54	3	0.92	2	0.62	13	4.00
Intercalar	Inferior	1	0.31	1	0.31	1	0.31	4	1.23
	Ambos	0	0.00	0	0.00	1	0.31	1	0.31
	Superior	2	0.62	10	3.08	1	0.31	13	4.00
L. Postaxial	Inferior	1	0.31	2	0.62	1	0.31	4	1.23
	Ambos	0	0.00	0	0.00	2	0.62	2	0.62
	Superior	1	0.31	0	0.00	4	1.23	6	1.85
Compleja	Inferior	1	0.31	0	0.00	1	0.31	2	0.62
	Ambos	0	0.00	0	0.00	7	2.15	7	2.15
	Superior	1	0.31	2	0.62	1	0.31	4	1.23
Amelia	Inferior	1	0.31	0	0.00	0	0.00	1	0.31
	Superior	89	27.38	138	42.46	19	5.85	246	75.69
Total	Inferior	27	8.31	24	7.38	10	3.08	61	18.77
	Ambos	0	0.00	0	0.00	18	5.54	18	5.54

2.2. Proporción de ARM aisladas por tipo y lateralidad.

Con respecto a las proporciones de ARM aisladas por lateralidad, el lado más frecuentemente afectado fue el izquierdo, con 162 casos (47.65%), seguido del

derecho con 116 (34.12%), y 47 (13.82%) fueron bilaterales. En los 15 restantes (4.41%) no se especificó la lateralidad (Figura 5).

Figura 5. Proporción de ARM por Lateralidad.



Al comparar entre los diferentes tipos de ARM, las anomalías transversales izquierdas representan un cuarto del total de las ARM. Los tipos longitudinales centrales y mixtas también son más frecuentes del lado izquierdo que el derecho, aunque con menor diferencia que el tipo transversal. Por el contrario, en el tipo postaxial las derechas fueron más frecuentes que la izquierda y el resto de los tipos presentaron una proporción semejante entre el lado derecho e izquierdo. En cuanto a la afectación bilateral, las complejas y las centrales fueron las más frecuentemente observadas, sin embargo, las primeras tienen la mayor proporción de ocurrencia. En 15 casos no se especificó la lateralidad (Tabla 9).



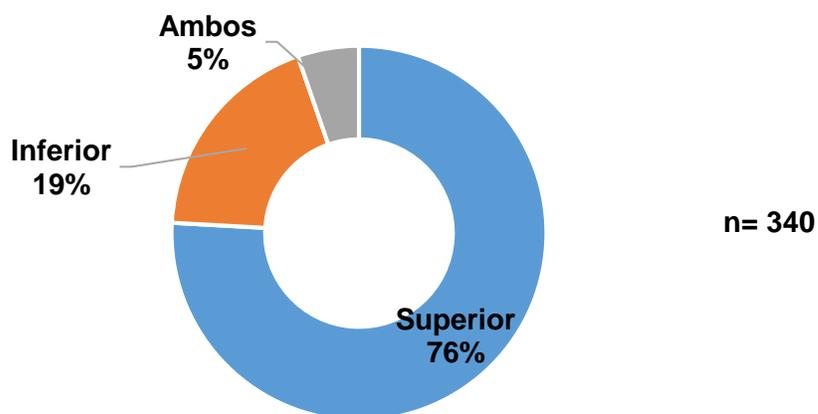
Tabla 9. Proporción de ARM por Tipo y Lateralidad.

ARM	Derecho		Izquierdo		Bilateral		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Transversal	53	16.31	82	25.23	6	1.85	141	43.38
L. central	25	7.69	33	10.15	12	3.69	70	21.53
L. Mixta	12	3.69	19	5.85	5	1.54	36	11.08
L. Preaxial	13	4.00	10	3.08	3	0.92	26	8.00
L. Postaxial	3	0.92	12	3.69	4	1.23	19	5.85
Intercalar	6	1.85	4	1.23	4	1.23	14	4.31
Compleja	2	0.62	0	0.00	12	3.69	14	4.31
Amelia	2	0.62	2	0.62	1	0.31	5	1.54
Total	116	35.69	162	49.85	47	14.46	325	100.00

2.3. Proporción de ARM aisladas por tipo y miembro.

Como se muestra en la figura 6, la proporción más alta de ARM aisladas fue en miembros superiores en 258 casos (75.88%), seguida de los miembros inferiores con 64 (18.82%) casos, mientras que para la afectación simultánea de miembros superiores e inferiores fue de 18 casos (5.29%) (Figura 6).

Figura 6. Proporción de ARM Aisladas por Miembro.



Al observar las frecuencias y proporciones de los diferentes tipos de ARM en la tabla 10, los miembros superiores estuvieron afectados más frecuentemente que los inferiores en todos los tipos de ARM, sin embargo, la proporción de estas diferencias fueron mayores en los tipos transversal y longitudinales central, mixta y preaxial que en el resto. La afección de ambos miembros solo se mostró con una frecuencia significativa en las ARM complejas (Tabla 10).

Tabla 10. Proporción de ARM por Tipo y Miembro.

ARM	<u>Superior</u>		<u>Inferior</u>		<u>Ambos</u>		<u>Total</u>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Transversal	116	34.12	27	7.94	2	0.59	145	42.65
L. central	46	13.53	24	7.06	4	1.18	74	21.76
L. Mixta	33	9.71	2	0.59	2	0.59	37	10.88
L. Preaxial	27	7.94	0	0.00	0	0.00	27	7.94
Intercalar	13	3.82	4	1.18	1	0.29	18	5.29
L. Postaxial	13	3.82	4	1.18	2	0.59	19	5.59
Compleja	6	1.76	2	0.59	7	2.06	15	4.41
Amelia	4	1.18	1	0.29	0	0.00	5	1.47
Total	258	75.88	64	18.82	18	5.29	340	100.00

El Programa de Vigilancia Activa de Malformaciones en el Hospital Brigham and Women's en su estudio sobre anomalías en reducción de miembros en recién nacidos (2001) encontró que las ARM eran mucho más comunes en miembros superiores (70%), seguido de miembros inferiores (18%). Cabe mencionar, que es una frecuencia general, donde se incluyen a ARM aisladas y múltiples, así como RNV y RNM.

2.4. Mortalidad de ARM aisladas.

De los 340 casos de ARM, se presentó una frecuencia de mortalidad durante las primeras 72 horas de vida del 2.98%, en cambio en los controles la mortalidad fue



de 0.60%, al comparar estas frecuencias se encontró un riesgo mayor en los casos de 5.09 ($p=0.02$, IC 95% 1.07-48.05) (Tabla 11).

Por tipos, se encontró que en la ARM intercalar hubo una mayor frecuencia de mortalidad en 3 de 18 casos (16.67%), seguida de la longitudinal preaxial en 3 de 27 casos (11.11%), compleja en 1 de 15 casos (6.67%), longitudinal central en 2 de 73 casos (2.74%) y transversal en 1 de 142 casos (0.70%). Al comparar la mortalidad entre las ARM intercalares y el resto de los tipos de ARM, se encontró un riesgo incrementado de las primeras (OR 8.89, IC95% 1.33-43.43, $P=0.0004$).

Tabla 11. Mortalidad de ARM Aisladas y Controles.

Casos	Mortalidad en casos.		Mortalidad en controles.	
	N	%	N	%
Compleja	1	0.30	0	0
Intercalar	3	0.89	0	0
Longitudinal preaxial	3	0.89	0	0
Longitudinal central	2	0.60	1	0.30
Transversal	1	0.30	1	0.30
Total	10	2.98	2	0.60

Al analizar los casos de mortalidad, encontramos que 6/10 presentaron prematurez con un peso muy bajo lo que puede ser más atribuible a la mortalidad que la malformación en sí misma. El resto de los casos eran recién nacidos a término.

En el Registro Finlandés de Malformaciones Congénitas [Aro, 1983] se reportó una tasa de mortalidad más alta en los casos de ARM totales y aisladas, con OR de 15.0 (IC95% 7.6-30.0) y 2.4 (IC95% 0.9-9.6), respectivamente; al comparar con nuestros resultados, este estudio estimó un riesgo mayor.



3. Características de los recién nacidos con ARM asiladas.

3.1. Peso, talla, perímetro cefálico y edad gestacional.

Estas variables se ajustaron por edad gestacional, la cual se estimó con base en la fecha de la última menstruación reportada por la madre y se estudió en semanas de gestación y estratificó en RN pretérmino (<37 SDG) y RN a término (>=37 SDG).

En el análisis de la variable peso, se observó que en los RN con ARM el peso fue menor tanto en los RN a término como en los pretérmino, con respecto a sus controles, con diferencias de promedios de 113.4 gr y 760 gr, respectivamente.

Entre las ARM aisladas, los RN a término con ARM complejas y los RN pretérmino con ARM intercalar fueron, en promedio, los de menor peso (2688.9g y 1100g, respectivamente), sin diferencias significativas entre los diferentes tipos de ARM (Tabla 12).

Tabla 12. Promedios de Peso con ARM Aisladas y sus Controles por Edad Gestacional.

		Percentiles					
		n	Media	DE	25	Mediana	75
Término	Caso	230	3011.7	459.8	2700.0	3000.0	3300.0
	Control	263	3125.1	429.7	2900.0	3100.0	3400.0
Pretérmino	Caso	45	1993.3	717.4	1550.0	2100.0	2500.0
	Control	30	2753.3	637.7	2375.0	2900.0	3100.0

Calzolari [1990] estableció un peso medio al nacer para los casos índice de 2882 g en comparación con 3363 g para el grupo control, con una diferencia significativa ($p < 0.001$).



Respecto al análisis de la variable talla, se observó que en los RN con ARM aisladas, ésta fue menor en los RN a término, con una diferencia de promedios de 0.5 cm, comparando con sus controles, sin embargo, esta diferencia fue mucho más evidente en los RN pretérmino, la cual fue de 4.4 cm.

Entre las ARM aisladas, los RN a término con ARM longitudinal preaxial y los RN pretérmino con ARM longitudinal postaxial fueron, en promedio, los de menor talla (46.4cm y 31.0cm, respectivamente), sin diferencias significativas entre los diferentes tipos de ARM (Tabla 13).

Tabla 13. Promedios de Talla con ARM Aisladas y sus Controles por Edad Gestacional.

		N	Media	De	Percentiles		
					25	Mediana	75
Término	Caso	225	49.4	2.7	48.0	50.0	51.0
	Control	255	49.9	2.6	49.0	50.0	51.0
Pretérmino	Caso	44	43.5	6.2	40.0	46.0	48.0
	Control	30	47.9	3.7	45.8	49.0	50.3

Con relación a la variable perímetro cefálico, se observó que los RN con ARM aisladas, éste fue similar para los RN a término, con una diferencia de promedios de 0.2 cm, con respecto a sus controles, sin embargo, para los RN pretérmino, está diferencia fue más evidente (1.9 cm).

Entre las ARM aisladas, los RN a término con ARM transversales y los RN pretérmino con ARM intercalar fueron, en promedio, los de menor talla (32.2 cm y 15.5 cm, respectivamente), sin diferencias significativas entre los diferentes tipos de ARM (Tabla 14).



Tabla 14. Promedios de Perímetro Cefálico con ARM Aisladas y sus Controles por Edad Gestacional.

		n	Media	DE	Percentiles		
					25	Mediana	75
Término	Caso	220	34.2	1.6	33.0	34.0	35.0
	Control	248	34.4	1.4	34.0	34.0	35.0
Pretérmino	Caso	43	31.0	3.3	30.0	32.0	33.0
	Control	30	32.9	2.2	31.8	33.0	34.0

Al analizar la variable edad gestacional, los RN con ARM aisladas presentaron una menor edad gestacional, en comparación con sus controles, siendo más evidente en los RN pretérmino que en los RN a término (diferencia de promedios de 2.1 SDG y 0.2 SDG, respectivamente). Se obtuvo una diferencia significativa ($P=0.035$, IC95% 1.01-2.89) y un OR 1.74 (Tabla 15).

Tabla 15. Promedios de Edad Gestacional con ARM Aisladas y sus Controles.

		n	Media	DE	Percentiles		
					25	Mediana	75
Término	Caso	232	39.2	1.4	38.0	39.0	40.0
	Control	263	39.4	1.4	38.0	39.0	40.0
Pretérmino	Caso	45	32.7	3.8	31.0	34.0	35.5
	Control	30	34.8	1.8	34.0	35.0	36.0

Se realizó un análisis multivariado (peso, talla, perímetro cefálico y semanas de gestación) con regresión lineal, con la cual se logró evidenciar, que el peso es significativamente menor en los casos de ARM aisladas que en los controles ($P = 0.002$, IC95% 0.00029-0.00007), sin importar las semanas de gestación. No se observó lo mismo para talla y perímetro cefálico donde no hubo significancia estadística ($P=0.068$ y $P=0.150$, respectivamente).



En el estudio del ICBDSR sobre amelia [2011], en los casos de ARM hubo una mayor frecuencia con peso al nacimiento mayor de 2500gr (58.1%, menores de 2499 gr 38.7% y menores de 1500 gr 9.7%), mientras que el 74.2% fueron mayores de 37 SDG (12.9% de 33-36 SDG y 6.5% menores de 32 SDG). El estudio sobre focomelia del mismo grupo, reportó que la mayoría (57.9%) nacieron con un peso mayor a 2,500 gr ((28.1% de 1500-2,499 gr y 10.5% menores de 1,500 gr); el 70.2% tuvieron una edad gestacional mayor o igual de 37 SDG, (15.8% 32.36 SDG y 8.8% <32 SDG).

El Registro Finlandés de Malformaciones Congénitas reportó una asociación entre una edad gestacional más corta en los casos de ARM totales y aisladas, con un OR de 3.7 (IC95% 2.5-6.1) y 1.9 (IC95%1.2-3.3), respectivamente, en aquellos casos de ARM con edad gestacional menor de 37 semanas [Aro, 1983].

3.2 Antecedentes reproductivos de los padres.

3.2.1. Edad materna y edad paterna.

En relación a la edad materna y paterna en los casos con ARM aisladas, no diferencias significativas con respecto a los controles, incluso después de haber estratificado por quinquenios de edad materna y paterna. La diferencia de promedios de edad materna de los casos contra los controles fue de 0.7 años y para la edad paterna fue de 0.56 años. No se especificó la edad materna en 2 casos y la edad paterna en 15 casos.

El registro de malformaciones congénitas de Noruega estimó que para madres menores de 20 años el RR para ARM es de 1.3 (IC 95% 1.01–1.71), de 20 a 24 años un RR de 1.2 (1.1–1.4) y mayores de 40 años un RR de 1.6 (1.2–2.3, aunque, la asociación con la alta edad materna no ha sido estadísticamente significativa para ARM no sindrómica o aislada [Klungsoyr, 2019].

En el ECLAMC [1994], el promedio de edad materna para las ARM fue 25.4 años, excluyendo los casos de amputación. A diferencia de nuestro estudio, solo el grupo



de hipoplasias, mostró una diferencia significativa con respecto a los controles (28.2% y 25.3% respectivamente). Sin embargo, en dicho estudio, se analizó la frecuencia total de ARM y no así por casos aislados.

Aro [1983] no reportó diferencias significativas en cuanto a la edad materna en relación con ARM aisladas, y estimó un OR de 0.8 para menores de 20 años, un OR de 1.0 de 20 a 34 años y un OR de 1.5 para mayores de 35 años; en cuanto a la edad paterna, tampoco establecieron significancia, encontrando OR de 0.8 en menores de 20 años, OR de 1.0 de 21 a 34 años y OR de 0.9 en mayores de 35 años.

En el estudio sobre amelia del ICBDSR [2011], hubo una tendencia decreciente estadísticamente significativa ($P = 0.0026$) en la prevalencia general de amelia con la edad materna avanzada, con los tres grupos de edad materna de 25-29, 30-34 y 35-39 años con prevalencias estadísticamente más bajas de amelia en comparación con el grupo de referencia.

3.2.2. Orden de gestación.

Al realizar el análisis de ARM aisladas por orden de gestación, es decir, aquellos hijos de madres multigestas y primigestas, se observó una mayor frecuencia de nacimientos en multigestas, tanto en casos como en controles (62.65% y 61.18%, respectivamente), comportándose de manera similar, sin encontrar significancia estadística ($P = 0.69$, IC95% 0.77-1.47 y OR 1.06).

Aro [1983] reportó un OR para orden de 1-3 se estimó en 1.0, orden de 4-5 en 1.1 y mayor de 5 en 1.2.

En el Registro Finlandés de Malformaciones Congénitas, no se encontró diferencia significativa entre las madres con menos de 3 hijos y aquellas con más de 4 (OR 1.0 y 1.8, respectivamente) [Aro, 1983].

El ICBDSR en su estudio sobre amelia [2011], reportó que el 43.6% tenía antecedente de madre con paridad previa (31.7% sin paridad previa); así mismo, en



su estudio sobre focomelia reportó que la paridad mayor o igual a 1 se presentó en 54.7% (sin paridad previa en 24.0%).

3.2.3. Cambio de pareja previo.

No se encontró significancia al analizar la proporción de casos de ARM aisladas con madres con cambio de pareja previa y los controles, ya que ambas representaron 15.02% y 13.94%, respectivamente, incluso al analizar por tipo ARM, de las cuales, la longitudinal central, tuvo una frecuencia de 25.54% y, la longitudinal central y la transversal, 15.38% y 15.96%, cada una; el resto con una frecuencia menor al 10%. Cabe mencionar que, en 127 casos y 132 controles, no se especificó el dato.

3.2.4. Abortos previos.

Al analizar la variable de abortos previos en madres multigestas, no se encontró diferencias significativas en los casos que habían tenido o no abortos contra los controles, incluso, al agrupar en menos de 2 abortos y en 2 o más abortos previos.

Aro [1983] estableció un OR de 1.0 en casos de ARM aisladas sin antecedente de abortos previos y OR de 1.3 con antecedente de un aborto o más, sin significancia estadística.

4. Factores asociados a ARM aisladas.

4.1. Infecciones de vías respiratorias superiores durante el primer trimestre de gestación.

Las infecciones de vías respiratorias superiores durante el primer trimestre de gestación se presentaron con una frecuencia de 7.46% (25 de 335 casos) en los casos de ARM aisladas, que comparada con los controles en los que fue de 4.44% (15 de 338), no mostró significancia ($p=0.097$, IC 95% 0.86-3.61; OR e 1.73). La ARM en la que más frecuentemente se encontraron estas infecciones fue la



intercalar con 3 de 18 casos (16.67%), seguida de la longitudinal preaxial con 3 de 26 casos (11.54%), longitudinal mixta con 4 de 35 casos (11.43%), longitudinal postaxial 2 de 19 casos (10.53%), y el resto con una frecuencia menor del 10%. En 5 casos y 2 controles no se especificó este dato.

No encontramos reportes previos sobre una posible asociación entre ARM aisladas e infecciones de vías respiratorias superiores, sin embargo, Montgomery [1973] publicó un caso de un paciente con antecedente de herpes virus con acortamiento importante de las falanges e hipoplasia ungueal. Savage [1973] reportó un caso de un recién con un defecto de reducción del miembro superior izquierdo con dedos rudimentarios, hijo de una madre con exposición al virus de la varicela zoster a las 9 SDG.

4.2. Infecciones de vías urinarias durante el primer trimestre de gestación.

Al analizar la frecuencia de infecciones de vías urinarias durante el primer trimestre de gestación, se observó, de manera general, una mayor proporción en casos que en controles (8.39% y 5.82%, respectivamente) y no se encontró diferencia significativa ($P=0.22$, IC95% 0.75-2.99, OR 1.48). Sin embargo, aquellos casos con Amelia, intercalar, longitudinal preaxial y longitudinal mixta tuvieron una mayor proporción de infección de vías urinarias durante el primer trimestre incluso que la proporción general (50.00%, 12.50%, 16.00% y 18.75%, respectivamente), no así para las longitudinales postaxiales y centrales en las que la proporción fue menor que en los controles, y en las primeras de éstas, no hubo ningún caso. En 42 casos y 48 controles, no se especificó el dato.

4.3. Antecedente de diabetes materna durante el primer trimestre de gestación.

Arteaga-Vázquez J y Cols. [2008], encontraron que de 20,147 recién nacidos malformados, 234 (1.15%) tenían antecedente de madre con diabetes. Así pues, para nuestro estudio, se esperaban 3.91 casos con madre diabética, sin embargo,



se presentaron 8 casos lo cual mostró significancia estadística con una de $P=0.002$ mediante la prueba de Poisson (Tabla 16).

Tabla 16. Antecedente de Diabetes Materna Durante el Primer Trimestre de Gestación.

	O	E	O/E	Poisson (p)
Diabetes	8	3.91	2.05	0.002

4.4. Antecedente de epilepsia materna y uso de antiepilépticos durante el primer trimestre de gestación.

Arteaga-Vázquez J. [2012], publicaron que, de 21,501 recién nacidos con malformaciones, 75 (0.35%) tenían antecedente de madre epiléptica y 58 (0.27%) eran tratadas con al menos algún anticomicial. Por lo tanto, para nuestro estudio, esperábamos 1.2 casos de ARM con antecedente de madre epiléptica y 0.92 casos con antecedente de uso de antiepiléptico. Al realizar la prueba estadística de Poisson, logramos establecer significancia ($P= 0.001$ y $P=0.014$, respectivamente) (Tabla 17).

Tabla 17. Antecedente de Epilepsia Materna y Uso de Antiepilépticos Durante el Primer Trimestre de Gestación.

	O	E	O/E	Poisson (p)
Madres epilépticas	5	1.2	4.17	0.001
Ingesta de antiepilépticos	4	0.92	4.35	0.014

Los tipos de ARM que se encontraron con antecedente de epilepsia materna fueron: 3 transversales, una longitudinal preaxial y una longitudinal mixta; para el uso de antiepilépticos (3 casos utilizaron fenitoína y 1 carbamazepina) uno de los casos con ARM transversal, no utilizó estos medicamentos.



Loughnan [1973], reportó una serie de casos en los que había antecedente de exposición materna a fenitoína, encontrando, a grandes rasgos los siguientes hallazgos: hipoplasia y osificación irregular de falanges distales, produciendo dedos (de manos y pies) ortijos cortos, estrechos y mal formados, con pulgares fueron normales en todos los casos y la hipoplasia era cada vez más grave en los dígitos más mediales (cubitales); los dedos se vieron más gravemente afectados que los dedos de los pies; grado de displasia ungueal fue paralelo a la gravedad de la hipoplasia del hueso subyacente. En comparación con nuestros casos, en dicho estudio se encontraron MC asociadas.

4.5 Uso de antieméticos/antiespasmódicos durante el primer trimestre de gestación.

Con respecto al uso de antieméticos y antiespasmódicos durante el primer trimestre de gestación, se estimó que el 3.48% (11 de 327) de los casos de ARM aisladas, comparado con los controles, en la cual la frecuencia fue de 0.31% (1 de 336 casos). De esta manera, esta asociación mostró significancia estadística ($p=0.003$, IC 95% 1.65-495.48) y un OR de 11.4.

En la ARM longitudinal mixta, se obtuvo una frecuencia de uso de antieméticos/antiespasmódicos en el primer trimestre de 9.68% (3 de 34 casos), seguridad de longitudinal central en 5.71% (4 de 74) y transversal en 2.90% (4 de 142). Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los diferentes tipos de ARM y el uso de estos medicamentos (Tabla 18).



Tabla 18. Asociación entre ARM Aisladas y el Uso de Antieméticos/Antiespasmódicos Durante el Primer Trimestre de Gestación.

Casos	Si		No		Total
	N	%	N	%	N
L. Central	4	1.60	70	28.00	74
L. Mixta	3	1.20	31	12.40	34
Transversal	4	1.60	138	55.20	142
Total	11	3.36	239	95.60	250
Controles	1	0.30	335	99.70	336

4.6 Uso de antibióticos durante el primer trimestre de gestación.

De manera general, se evaluó la proporción de casos de ARM aisladas en los que las madres utilizaron antibióticos durante el primer trimestre de gestación, de lo que se pudo concluir que éstos tuvieron una frecuencia mayor que los controles (9.34% y 6.55%, respectivamente), encontrando una mayor proporción en aquellos con Amelia, anomalía longitudinal preaxial y longitudinal mixta (40.00%, 23.08% y 17.65%, cada una) y el resto con menos del 10%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa ($P= 0.18$, IC95% 0.80-2.73, OR 1.47). En 8 casos y 4 controles no se especificó este dato.

Cohlan [1963], que el uso de tetraciclinas durante el embarazo, producía un cúmulo de los metabolitos en el tejido esquelético, aún después del cese de su utilización, generando una inhibición temporal del crecimiento óseo. En nuestro estudio, no encontramos que alguno de los casos tuviera el antecedente del uso de estos medicamentos durante el primer trimestre de gestación; lo mayormente reportado fue ampicilina.

4.7 Metrorragia durante el primer trimestre de la gestación.

Al analizar la frecuencia de metrorragia durante el primer trimestre de gestación con relación a la frecuencia de ARM aisladas, se encontró una mayor proporción en los



casos (12.84%) comparado con los controles (5.93%), con una diferencia significativa (P=0.002, IC95% 1.31-4.29) y un OR de 2.33.

Al estudiar este antecedente por tipo de ARM, se observó que la Amelia y la longitudinal mixta tuvieron una mayor proporción (20.00% para cada una), seguido de intercalar (16.67%), longitudinal postaxial (15.79%), transversal (12.59%) y longitudinal preaxial (11.54%), el resto con una proporción menor al 10%. No hubo diferencia significativa entre los diferentes tipos de ARM (tabla 19).

Tabla 19. Frecuencia de Metrorragia Durante el Primer Trimestre de Gestación por Tipo de ARM Aisladas.

Casos	Si		No		Total
	n	%	n	%	n
Transversal	18	5.37	125	37.31	143
L. central	7	2.09	67	20.00	74
L. Mixta	7	2.09	28	8.36	35
L. Preaxial	3	0.90	23	6.87	26
L. Postaxial	3	0.90	16	4.78	19
Intercalar	3	0.90	15	4.48	18
Compleja	1	0.30	14	4.18	15
Amelia	1	0.30	4	1.19	5
Total	43	12.84	292	87.16	335
Control	20	5.93	317	94.07	337

Se ha reportado una frecuencia mayor de sangrado transvaginal durante el primer trimestre de gestación en los casos de ARM aisladas que en controles (OR de 3.4; IC95%: 1.7-6.9) [Aro, 1983]. Calzolari [1990] encontró que el 21.6% de sus casos presentó amenaza de aborto, en comparación con el 6.0% de los controles (p <0.05).

4.8. Presentación al nacimiento.

Con respecto a la presentación al nacimiento (cefálica, pélvica u otra), se observó, que la presentación cefálica fue similar tanto en casos como en controles (88.10%



y 92.68%, respectivamente), sin embargo, la presentación pélvica representó más del doble en casos que en controles (9.65% y 4.46%, respectivamente), dando una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.012$, IC 1.12-4.74) y un OR 2.27. Por tipo de ARM, la presentación pélvica fue más frecuente en las amelias (50%), longitudinales postaxiales (20.00%), intercalares (17.65%) y longitudinales centrales (11.76%), con menos del 10% de los tipos restantes; sin embargo, no se encontró significancia entre los diferentes tipos de ARM. En 29 casos y 26 controles no se especificó el tipo de presentación al nacimiento (tabla 20).

Tabla 20. Frecuencia de ARM por Tipo de Presentación al Nacimiento.

Casos	Cefálica		Pélvica		Otra	
	N	%	N	%	N	%
Transversal	123	39.55	9	2.89	3	0.96
L. central	58	18.65	8	2.57	2	0.64
L. Mixta	33	10.61	2	0.64	1	0.32
L. Preaxial	20	6.43	2	0.64	1	0.32
Intercalar	14	4.50	3	0.96	0	0.00
Compleja	12	3.86	1	0.32	0	0.00
L. Postaxial	12	3.86	3	0.96	0	0.00
Amelia	2	0.64	2	0.64	0	0.00
Total	274	88.10	30	9.65	7	2.25
Controles	291	91.80	14	4.42	9	2.84

4.9 Tipo de parto.

Al analizar el tipo de parto (vaginal o cesárea), encontramos que tanto en casos como en controles una mayor frecuencia de nacimientos por vía vaginal (62.28% y 66.07%) que por cesárea (37.72% y 33.93%), por lo tanto, sin diferencia significativa ($P=0.305$, IC95% 0.85-1.64 y OR 1.18). Observamos que la mayor frecuencia de cesáreas fue en las ARM amelias (80%), seguida de longitudinales preaxiales (65.38%), longitudinales postaxiales (52.63%), complejas (46.67%) y longitudinales centrales (38.36%), el resto de ARM con menos de la frecuencia general. En 6 casos y 4 controles no se especificó el tipo de parto.



4.10. Gemelaridad.

Al estudiar la gemelaridad en los casos de ARM aisladas con respecto a los controles (1.78% y 0.90% respectivamente), no se encontró diferencia significativa ($P=0.321$, IC95% 0.42-12.45, OR 2). Las ARM con mayor proporción de gemelaridad fue la compleja (6.67%) y la longitudinal postaxial (5.26%) y el resto con menos del 5%. En 2 casos y 5 controles no se especificó la gemelaridad.

En el estudio del ICBDSR sobre amelia [2011], el 92.1% fue embarazo único y el 4% gemelar.

En el estudio del Registro Húngaro de Anomalías Congénitas, se identificaron 19 gemelos con ARM, que correspondió al 1.95% de la muestra total incluidas las ARM y múltiples. Sin embargo, solo las ARM aisladas representaron el 1.03% (menor a lo encontrado en nuestros resultados). De los 9 casos encontrados, 4 correspondían a un defecto transversal y solo un longitudinal postaxial; 3 tenían más de un miembro afectado. De estos casos con ARM aisladas, ninguno de sus gemelos se reportó con algún tipo de ARM pero si para otros defectos congénitos, a pesar de que 4 eran gemelos monocigotos (2 pares del sexo masculino), 4 gemelos dicigotos y en uno no se identificó la cigosidad. De los 4 dicigotos, 2 eran gemelos discordantes y 2 concordantes (masculinos). En este estudio, estuvieron incluidos casos de bridas amnióticas [Métneki, 1996].

4.11. Trabajo periconcepcional materno.

De los 340 casos de ARM, 13 (4.28%) tuvieron antecedente de madre con exposición en el trabajo (proceso de la producción industrial y agropecuaria), comparados con 5 (1.66%) controles, lo que dio tendencia a ser significativo ($P=0.058$, IC95% 0.78-9.58) y OR 2.64. Entre los diferentes tipos de ARM, la proporción de casos expuestos, se comportó de manera similar. No se especificó el trabajo periconcepcional materno en 49 casos y 44 controles.



En cuanto al antecedente del trabajo periconcepcional paterno se consideró como riesgo de exposición a aquellos con trabajo en proceso de la producción industrial, agropecuaria y construcción. De los 340 casos, 115 (41.67%) tuvieron exposición por estos trabajos, comparados con 119 controles (36.96%), lo que no representó diferencia significativa ($P=0.703$, IC95% 0.66-1.33, OR 0.94). En 64 casos y 18 controles no se especificó el trabajo periconcepcional paterno.

4.12. Riesgo de recurrencia.

En el estudio de McGuirk [2001] (tabla 21), se estableció que el riesgo de ocurrencia familiar para las ARM aisladas es del 2%. Tomando esto como base, comparamos con nuestros casos y establecimos, que nuestro número esperado de casos era de 6.8 por los 340 casos de la muestra total; el número observado de casos fue de 11, por lo que al realizar una prueba estadística de Poisson, encontramos significancia ($P=0.045$).

Si nos basamos en el estudio de Aro [1983] (tabla21), se reportó que en las ARM aisladas, un riesgo atribuible de antecedentes de ARM en familiares es de aproximadamente el 3% entre los niños con este defecto. Con lo anterior, y traspolado a nuestros resultados, el número esperado de casos es de 1.08, por lo que al realizar una prueba estadística de Poisson, no se encontró significancia ($P=0.326$).

Tabla 21. Riesgo de Recurrencia.

	O	E	O/E	Poisson (p)
Riesgo de recurrencia según McGuirk [2001]	11	6.8	1.62	0.045
Riesgo de recurrencia según Aro [1983]	11	10.2	1.08	0.326

Los tipos de ARM encontrados fueron: 3 transversales, 3 intercalares, 2 complejas, 2 longitudinales mixtas y una longitudinal central.



4.13. Uso de anticonceptivos durante el primer trimestre de gestación.

Al evaluar el uso de anticonceptivos durante el primer trimestre de gestación, se observó que la proporción de madres con hijos ARM aisladas que si utilizaron éstos, fue similar a la proporción de madres con hijos control (35.12% y 29.51%, respetivamente), no atribuyendo diferencias significativas. Cabe mencionar, que se incluyeron todos los tipos de anticonceptivos: orales, inyectables, dispositivo intrauterino, y que a pesar de analizarlos de manera individual, persistió la falta de significancia.

Janerich [1975] reportó una serie de casos con antecedente de madres con uso de anticonceptivos orales en los que se encontró oligodactilia, adactilia y defectos transversales con significancia estadística ($p < 0.02$). También encontró defectos transversales, adactilia, defectos intercalares, amelia con el uso de hormonas esteroideas, estadísticamente significativo ($p < 0.01$).

Sin embargo, Shapiro [1976], no encontró significancia estadística entre el uso de fenitoína y el riesgo de malformaciones congénitas, sino más bien, la epilepsia en sí, predispone en un 10.5% a la aparición de malformaciones congénitas.

4.14. Nivel socioeconómico.

Esta variable se estableció al calcular el promedio entre escolaridad materna, escolaridad paterna y trabajo periconcepcional paterno. Se hizo una comparación entre casos y controles, observando que en casos y en controles, fue más frecuente encontrar un nivel socioeconómico bajo (57.78% y 58.28%, respetivamente), sin diferencia significativa al hacer esta comparación ($P = 0.89$, IC 0.71-1.35, OR 0.98). Solo en las ARM longitudinales preaxiales, se observó una prevalencia ligeramente más frecuentemente a favor del nivel socioeconómico medio.



DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue analizar las anomalías en reducción de miembros aislados en una muestra de RN vivos de la población mexicana utilizando los datos del “RYVEMCE” (1978 a 2017). Encontramos una prevalencia total para las ARM de 4.3 por 10,000 nacimientos y 2.83 para aisladas. Estas cifras se encuentran en los rangos establecidos por otros programas (2.5-5.6 por cada 10,000), pero al comparar los casos aislados con el Registro Húngaro (3.5 por 10,000), y el ECLAMC (3.05 por 10,000) establecimos una prevalencia menor [Evans, 1994; Castilla, 1995]. El objetivo de este estudio fue analizar las ARM aisladas, pero, en la mayoría de los programas no discriminan entre aisladas o múltiples, como el caso del Registro nacional de MC de Noruega [Klungsoyr, 2019], la EUROCAT [Morris, 2018] o se enfocan simplemente en estos últimos como la ACASS [Bedard, 2017].

Las tasas de tipos de ARM indican que, de acuerdo con otros estudios publicados, los defectos transversales son los más comunes, seguidos en orden descendente por los longitudinales centrales y longitudinales mixtas. Como en el presente trabajo, Calzolari [1990] reportó una mayor prevalencia de defectos transversales terminales (2.6 por 10,000), sin embargo, los resto de los defectos no fueron similares ya que, éste reportó, mano/ pie hendido (0.58), longitudinal preaxial (0.52), intercalar (0.46) y longitudinal postaxial (0.35). Al comparar con nuestras prevalencias por tipo de ARM, transversal (1.2), longitudinal central (0.61), longitudinal mixta (0.31), longitudinal preaxial (0.22), longitudinal postaxial (0.16), intercalar (0.15), observamos que son menores, probablemente a que en los defectos transversales, Calzolari incluyó aquellos que correspondían a ausencia de dígitos y a las amelias. Sin embargo, el resto de los tipos también se presentó con menor frecuencia. En el ECLAMC fueron las longitudinales preaxiales, postaxiales, hipoplasias, combinadas. Sin embargo, vemos que no es la misma nomenclatura utilizada en nuestro trabajo, por lo que tratamos de interpretar sus definiciones y traspalarlas a las nuestras, arriesgándonos a tener conceptos erróneos. Lo menos frecuente tanto para el ECLAMC como para nuestro estudio fueron las amelias.



Encontramos tendencia significativa a una disminución de la prevalencia a partir del quinquenio móvil 2002-2006, siendo mayor en los tipos transversal a partir de 2000-2004, y longitudinales preaxiales a partir de 2003-2007 ($P < 0.001$ y $P = 0.004$, respectivamente). En el ECLAMC [1967], las tasas anuales de ARM (aislados más asociados) por cada 10,000 nacidos vivos fueron consistentemente más bajas durante los primeros 10 años estudiados; sin embargo, la tendencia parece estable, con todos los años ajustando el IC del 95%. No se encontró una tendencia lineal significativa. Czeizel [1983], observó un aumento significativo en la LD en 1975-1978, potencialmente relacionado con la política introducida en 1974 que implicaba una restricción del aborto. Froster-Iskenius [1989] reportaron que el análisis de tendencias temporales para sitios de reducción única no mostró ninguna tendencia significativa a lo largo del tiempo. En el presente estudio, consideramos que la disminución de la prevalencia en nuestro estudio se debe a una disminución real de la prevalencia debido a múltiples factores como por ejemplo a los cambios en los patrones reproductivos de la población, entre otros.

Evans [1994] propone que la afectación de los miembros superiores es más común con cifras que van del 68% al 80%, en comparación con las cifras de las extremidades inferiores del 23% al 40%, lo que es similar a lo encontrado en el presente trabajo (76% contra 19%). Así mismo, la afectación unilateral es mayor (75% al 81%), tal y como mostraron nuestros resultados (82%). El aumento de la participación bilateral también es un reflejo de la tendencia general hacia las deficiencias multimélicas en este grupo. Como los defectos transversales son más comúnmente del lado izquierdo, los estudios de todas las ARM no muestran una fuerte predisposición para el lado derecho como se ve en nuestros datos. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones han observado una tendencia a que el lado derecho esté más involucrado y esto es especialmente cierto para defectos radiales. Aunque el papel de la alteración vascular en la patogénesis de los defectos de las extremidades es controvertido, el suministro de sangre al brazo derecho es más complejo y se ha documentado que las anomalías del desarrollo de la arteria radial son un hallazgo común en la aplasia radial, ya que la arteria radial es el último vaso principal que aparece, estando presente en el día 39 de gestación y la



diferencia temporal del suministro de sangre a los otros huesos largos del área puede explicar una mayor sensibilidad del área radial a una serie de factores. [Van Allen et al., 1992]. Froster-Iskenius [1989] encontró que los defectos prexiales constituyeron el subgrupo más frecuente, lo que se ha reportado en otros estudios [Kallen, 1984]. Las ARM radiales están presentes en síndromes específicos, por lo que al haber excluido en el presente estudio los casos sindrómicos o múltiples, no tuvimos una frecuencia mayor de este tipo de defectos.

Datos demográficos preliminares indican que, hay una mayor cantidad de hombres afectados, de manera no significativa [Evans, 1993], tal y como se evidenció en este estudio (RM 1.03, IC95% 0.82-1.28, $p=0.819$).

Evans [1994] reportó un incremento tanto de las tasas de muerte fetal como las tasas de mortalidad infantil (3% y 5%, respectivamente), Froster-Iskenius [1989] tuvieron cifras de muertes infantiles del 13% y Banister [1970], reportó tasa de mortalidad infantil fue del 29%. En el presente estudio, se encontró una tasa de mortalidad durante las primeras 72 horas de vida del 3.07%, siendo significativamente mayor que en los controles sanos, ($p=0.02$, IC 95% 1.07-48.05) y un OR de 5.09. Los LD aislados no son anomalías letales. Sin embargo, muchos estudios, incluido el nuestro, han indicado una mayor frecuencia de prematuridad, bajo peso al nacer y retraso del crecimiento intrauterino en estos lactantes que no se explican completamente por las partes faltantes de las extremidades. Por lo tanto, los defectos de las extremidades probablemente reflejan alteraciones prenatales más generalizadas. Al comparar la mortalidad entre las ARM intercalares y el resto de los tipos de ARM, se encontró significancia estadística ($P=0.0004$, IC95% 1.33-43.43, OR 8.89).

En el presente estudio asociamos al sangrado transvaginal como un indicador de amenaza de aborto, Martínez-Frías et al. [1997a], la proporción de lactantes con amelia cuyas madres tuvieron sangrado vaginal durante el embarazo (41.2%, $n=18$) fue significativamente mayor que la de los lactantes control (11.1%, $n=25,048$; $P=0.001$); las edades de los padres no diferían significativamente de las observadas entre los controles} hay alguna sugerencia de que el uso de



multivitaminas periconcepcionales maternos puede estar asociado con un menor riesgo de deficiencias transversales de las extremidades [Yang et al., 1997], y de defectos de las extremidades en general [Botto et al., 2004; Czeizel, 2004]

La prevalencia total de amelia fue de 1.41 por 100,000, y varió desde un mínimo de 0.42 a un máximo de 2.44. Esta prevalencia total global cae dentro del rango descrito por otros autores entre nacimientos totales de 0.95 por 100,000 [Källén et al., 1984] a 1.71 por 100,000 [Castilla et al., 1995] (Tabla III). Sin embargo, algunos de los casos incluidos en estos dos informes también se incluyeron en nuestro estudio. Las altas prevalencias totales observadas en China Beijing y México RYVEMCE en nuestro estudio (aunque marginalmente significativas en este último programa) son incluso mayores que las de Castilla et al. [1995]. La prevalencia total aparentemente baja informada por el ECEMC de España (también marginalmente significativo) probablemente se deba a la falta de inclusión de ETOPFA en la estimación de prevalencia, ya que antes de la aprobación en 1985 de una ley que permitía ETOPFA en España, la prevalencia total de nacimientos era aún mayor (1,83 por 100.000; IC: 0,74–3,77) que la prevalencia total global en nuestro estudio (aunque no significativamente diferente). Otro factor que contribuye al extremo más bajo de la prevalencia en nuestro estudio podría ser el subregistro (por ejemplo, Italia Noreste e Italia Campania; para este último registro solo se obtuvo un resultado marginalmente estadísticamente significativo por su baja prevalencia total). Sin embargo, dado que Amelia es un defecto muy obvio, es poco probable que pase desapercibido. Por lo tanto, la infravaloración no parece una explicación plausible y consideramos que un contribuidor más probable a la variación en la prevalencia total entre los programas podría ser las diferencias en la clasificación de los casos de amelia en otras categorías menos específicas de defectos de las extremidades, como las deficiencias transversales de las extremidades. Este problema destaca uno de los principales problemas con respecto a los defectos de las extremidades: su clasificación. En muchos estudios en la literatura, los defectos de las extremidades se analizan juntos como un solo grupo; sin embargo, en otros estudios, se han utilizado diferentes sistemas de clasificación que impiden la comparación de resultados. En varios casos, Amelia ha sido analizada



conjuntamente con focomelia [Källén et al., 1984], con otros defectos transversales de las extremidades [Calzolari et al., 1990; Lin et al., 1993], o con defectos de reducción de extremidades considerados como un todo en muchos estudios. Esta falta de estandarización o armonización podría reflejar la falta de una clasificación completamente satisfactoria para las deficiencias de las extremidades, una que cumpla con los límites causales y de desarrollo, según lo declarado por Botto et al. [1998]. Otros factores que podrían contribuir al subregistro de los casos de Amelia pueden estar relacionados con los métodos y la organización de los programas de vigilancia, especialmente si los defectos de nacimiento informados en los formularios de notificación son la principal o única fuente de identificación de casos. Es importante subrayar la necesidad de un examen adecuado de los casos, para confirmar la ausencia del segmento proximal del húmero o fémur antes de considerar que un caso tiene amelia. Para estos fines, un examen radiológico es esencial para excluir la presencia de cualquier estructura ósea en la extremidad.

Es cierto que podría haber cierta heterogeneidad clínica y etiológica en los grupos considerados en este estudio, como en otros. Sin embargo, a partir de este tipo de estudios epidemiológicos, que son descriptivos y exploratorios (también dados los escasos datos en la literatura), tratamos de obtener pistas sobre la etiología. Dichas pistas pueden abrir nuevas vías para realizar estudios causales (epidemiológicos o genéticos, incluidas pruebas de microarreglos realizadas en todo el genoma), en factores específicos y en grupos específicos.

Entre las variables consideradas en el presente estudio, la amenaza de aborto, el tratamiento para el aborto (por ejemplo, hormonas) y el peso al nacer de 2500 gr, se relacionaron significativamente con ARM. Estas son las únicas tres variables que se encontraron correlacionadas consistentemente con ARM en informes anteriores. El sangrado vaginal y la amenaza de aborto pueden considerarse indicadores de embriogénesis deteriorada, pero no están específicamente asociados con ARM [Calzolari, 1990].



CONCLUSIONES

En el presente estudio obtuvimos una prevalencia de ARM aisladas de 2.82/10,000 RNV, siendo prácticamente igual tanto en varones como en mujeres. El tipo más frecuente de ARM fue la transversal y dentro de éstas, se encontró una mayor afectación en el miembro superior izquierdo. Hubo una tendencia a disminuir esta prevalencia a partir del quinquenio 2002-2006, más específicamente de los tipos longitudinal preaxial y transversal. La tasa de mortalidad durante las primeras 72 horas de vida fue del 3.07%, siendo la ARM intercalar con más frecuencia. No se encontró asociación entre la edad paterna o materna con las ARM. Se logró establecer una fuerte relación entre el antecedente de diabetes materna y las ARM de tipo longitudinal preaxial, así mismo para el antecedente de epilepsia materna y uso de antiepilépticos, aunque en este caso no hubo asociación con algún tipo de ARM específico. Se estableció un OR de 11.4 con relación al uso de antieméticos/antiespasmódicos y la aparición de ARM, sin diferencia entre los diferentes tipos de ARM. En cuanto a la metrorragia durante el primer trimestre de gestación fue establecido un indicador como un indicador de embriogénesis deteriorada, puesto que se encontró una mayor proporción en los casos comparado con los controles (OR = 2.33), siendo más frecuente en los tipos amelia y longitudinal mixta. La presentación pélvica fue significativamente más frecuente en los casos que en los controles (P=0.012, IC 1.12-4.7, OR = 2.27). No logramos establecer un riesgo de recurrencia debido a la poca información que hay en la literatura.



BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal, P. (2003). Tbx5 is essential for forelimb bud initiation following patterning of the limb field in the mouse embryo. *Development*, 130(3), 623–633. <https://doi.org/10.1242/dev.00191>
2. Akiyama, H. (2002). The transcription factor Sox9 has essential roles in successive steps of the chondrocyte differentiation pathway and is required for expression of Sox5 and Sox6. *Genes & Development*, 16(21), 2813–2828. <https://doi.org/10.1101/gad.1017802>
3. Aro, T., Heinonen, O. P., & Saxen, L. (1983). Risk indicators of reduction limb defects. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 37(1), 50–56. <https://doi.org/10.1136/jech.37.1.50>
4. Arteaga-Vázquez, J., Luna-Muñoz, L., & Mutchinick, O. M. (2012). Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. *Salud Pública Mex*, 54(6), 579–586.
5. Barham, G., & Clarke, N. M. P. (2008). Genetic Regulation of Embryological Limb Development with Relation to Congenital Limb Deformity in Humans. *Journal of Children's Orthopaedics*, 2(1), 1–9. <https://doi.org/10.1007/s11832-008-0076-2>
6. Bedard, T., Lowry, R. B., Sibbald, B., Crawford, S., & Kiefer, G. N. (2017). Congenital limb deficiencies and major associated anomalies in Alberta for the years 1980-2012. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(1), 19–28. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38513>
7. Benazet, J., & Zeller, R. (2009). Vertebrate Limb Development: Moving from Classical Morphogen Gradients to an Integrated 4-Dimensional Patterning System. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(4), 1–14. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001339>
8. Bermejo-Sánchez, E., Cuevas, L., Amar, E., Bakker, M. K., Bianca, S., Bianchi, F., . . . Martínez-Frías, M. (2011). Amelia: A multi-center descriptive epidemiologic study in a large dataset from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 157(4), 288–304. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30319>
9. Bermejo-Sánchez, E., Cuevas, L., Amar, E., Bianca, S., Bianchi, F., Botto, L. D., . . . Martínez-Frías, M. (2011). Phocomelia: A worldwide descriptive epidemiologic study in a large series of cases from the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, and overview of the literature. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 157(4), 305–320. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30320>
10. Calzolari, E., Manservigi, D., Garani, G. P., Cocchi, G., Magnani, C., & Milan, M. (1990). Limb reduction defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiological and genetic study in 173,109 consecutive births. *Journal of Medical Genetics*, 27(6), 353-357. <https://doi.org/10.1136/jmg.27.6.353>



11. Castilla, E. E., Zarante, I., & Guatibonza, P. (s.f.). Anomalías por Reducción de los Miembros - Navegador de Anomalías Congénitas. Recuperado 24 febrero, 2020, de http://es.atlaseclamc.org/miembros/96-anomalias_por_reduccion_de_los_miembros-Q71.-_Q72.-_Q73.-
12. Castilla, E. E., Cavalcanti, D. P., Dutra, M. G., Lopez-Camelo, J. S., Paz, J. E., & Gadow, E. C. (1995). Limb reduction defects in South America. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynecology*, *102*(5), 393–400. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1995.tb11292.x> Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2016, 30 diciembre). Información sobre los defectos por reducción de extremidades | CDC. Recuperado 24 febrero, 2020, de <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/ul-limbreductiondefects.html>
13. Charité, J., De Graaff, W., Shen, S., & Deschamps, J. (1994). Ectopic expression of Hoxb-8 causes duplication of the ZPA in the forelimb and homeotic transformation of axial structures. *Cell*, *78*(4), 589–601. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90524-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90524-x)
14. Cohan, S. Q. (1963). Growth Inhibition of Prematures Receiving Tetracycline. *American Journal of Diseases of Children*, *105*(5), 453. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1963.02080040455005>
15. Czeizel, A., Keller, S., & Bod, M. (1983). An Aetiological Evaluation of Increased Occurrence of Congenital Limb Reduction Abnormalities in Hungary, 1975–1978. *International Journal of Epidemiology*, *12*(4), 445–449. <https://doi.org/10.1093/ije/12.4.445>
16. Evans, J. A., Vitez, M., & Czeizel, A. (1994). Congenital abnormalities associated with limb deficiency defects: A population study based on cases from the Hungarian congenital malformation registry (1975-1984). *American Journal of Medical Genetics*, *49*(1), 52–66. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320490111>
17. Eyaid, W., Al-Qattan, M. M., Al Abdulkareem, I., Fetaini, N., & Al Balwi, M. (2011). A novel homozygous missense mutation (c.610G>A, p.Gly204Ser) in the WNT7A gene causes tetra-amelia in two Saudi families. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *155*(3), 599–604. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33717>
18. Foster, J. W. (1996). Mutations in SOX9 cause both autosomal sex reversal and campomelic dysplasia. *Pediatrics International*, *38*(4), 405–411. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200x.1996.tb03515.x>
19. Frantz, C. H., & O'Rahilly, R. (1961). Congenital skeletal limb deficiencies. *J Bone Joint Surg*, *43*, 1202–1224.
20. Froster-Iskenius, U., & Baird, P. (1989). Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths. *Teratology*, *39*(2), 127–135. <https://doi.org/10.1002/tera.1420390205>
21. Gold, N. B., Westgate, M., & Holmes, L. B. (2011). Anatomic and etiological classification of congenital limb deficiencies. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *155*(6), 1225–1235. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33999>



22. Gonzales de Prada, E. (2015). Defectos congénitos. *Rev Soc Bol Ped*, 54(3), 148–159.
23. Janerich, D. T. (1975). Oral Contraceptives and Congenital Limb-Reduction Defects. *New England Journal of Medicine*, 292(5), 267–268. <https://doi.org/10.1056/nejm197501302920517>
24. Källén, B., Rahmani, T., & Winberg, J. (1984). Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish Register of congenital malformations. *Teratology*, 29(1), 73-85. <https://doi.org/10.1002/tera.1420290109>
25. Kay, H., Day, H., Henkel, H., Krugel, L., Lamb, D., Mitchell, R., . . . Willert, H. (2008). The Proposed International Terminology for the Classification of Congenital Limb Deficiencies. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 17, 1–12. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1975.tb03571.x>
26. Klungsøyr, K., Nordtveit, T. I., Kaastad, T. S., Solberg, S., Sletten, I. N., & Vik, A. (2019). Epidemiology of limb reduction defects as registered in the Medical Birth Registry of Norway, 1970-2016: Population based study. *PLOS ONE*, 14(7), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219930>
27. Laufer, E., Dahn, R., Orozco, O. E., Yeo, C., Piseni, J., Henrique, D., . . . Tabin, C. (1997). Expression of Radical fringe in limb-bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature*, 386(6623), 366–373. <https://doi.org/10.1038/386366a0>
28. Liu, J., Li, Z., Ye, R., Ren, A., & Liu, J. (2019). Folic acid supplementation and risk for congenital limb reduction defects in China. *International Journal of Epidemiology*, 48(6), 2010–2017. <https://doi.org/10.1093/ije/dyz130>
29. Loughnan, P., Vance, J., & Gold, H. (1973). Phenytoin Teratogenicity in Man. *The Lancet*, 301(7794), 70–72. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(73\)90467-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(73)90467-4)
30. Martínez-Frías, M. (2010). Características generales de los defectos congénitos, terminología y causas. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 36(3), 135–139. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2009.12.012>
31. McGuirk, C. K., Westgate, M., & Holmes, L. B. (2001). Limb Deficiencies in Newborn Infants. *PEDIATRICS*, 108(4), 1–7. <https://doi.org/10.1542/peds.108.4.e64>
32. Montgomery, J. R. (1973). Congenital Anomalies and Herpesvirus Infection. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 126(3), 364. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1973.02110190322017>
33. Morris, J. K., Springett, A. L., Greenlees, R., Loane, M., Addor, M., Arriola, L., . . . Dolk, H. (2018). Trends in congenital anomalies in Europe from 1980 to 2012. *PLOS ONE*, 13(4), 1–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194986>
34. Mutchinick, O., Lisker, R., & Babinski, V. (1988). Programa Mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas. *Salud Pública Méx*, 30(1), 88-100. Recuperado de <http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/214/206>



35. Mutchinick, O. M., Arteaga, J., & Luna, L. (2008). Diabetes, embarazo y defectos al nacimiento. *Rev Invest Clin*, 60(2), 107–114.
36. Métneki, J., Czeizel, A. E., & Evans, J. A. (1996). Congenital limb reduction defects in twins. *European Journal of Pediatrics*, 155(6), 483–490. <https://doi.org/10.1007/bf01955186>
37. Oberg, K. C., Feenstra, J. M., Manske, P. R., & Tonkin, M. A. (2010). Developmental Biology and Classification of Congenital Anomalies of the Hand and Upper Extremity. *The Journal of Hand Surgery*, 35(12), 2066–2076. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2010.09.031>
38. Rallis, C. (2003). Tbx5 is required for forelimb bud formation and continued outgrowth. *Development*, 130(12), 2741–2751. <https://doi.org/10.1242/dev.00473>
39. Rodriguez-Esteban, C., Tsukui, T., Yonei, S., Magallon, J., Tamura, K., & Belmonte, J. C. I. (1999). The T-box genes Tbx4 and Tbx5 regulate limb outgrowth and identity. *Nature*, 398(6730), 814–818. <https://doi.org/10.1038/19769>
40. Savage, M. O., Moosa, A., & Gordon, R. R. (1973). Maternal Varicella Infection as a Cause of Fetal Malformations. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 28(8), 559. <https://doi.org/10.1097/00006254-197308000-00012>
41. Savolainen, E., Saksela, E., & Saxén, L. (1981). Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 140(5), 521–524. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(81\)90227-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(81)90227-1)
42. Scadding, S. R. (1999). Citral, an inhibitor of retinoic acid synthesis, modifies pattern formation during limb regeneration in the axolotl *Ambystoma mexicanum*. *Can J Zool*, 77, 1835–1837.
43. Shapiro, S., Slone, D., Hartz, S. C., Rosenberg, L., Siskind, V., Monson, R. R., . . . Heinonen, O. P. (1976). Anticonvulsants and Parental Epilepsy in the Development of Birth Defects. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 31(8), 610–611. <https://doi.org/10.1097/00006254-197608000-00012>
44. Stanford Children's Health. (s.f.). Defectos Congénitos de las Extremidades. Recuperado 24 febrero, 2020, de <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=defectos-congnitos-de-las-extremidades-90-P05863>
45. Stoll, C., Duboule, D., Holmes, R., & Spranger, J. (1998). Classification of limb defects. *Am J Med Genet*, 77, 439–441.
46. Swanson, A. B. (1976). A classification for congenital limb malformations. *The Journal of Hand Surgery*, 1(1), 8–22. [https://doi.org/10.1016/s0363-5023\(76\)80021-4](https://doi.org/10.1016/s0363-5023(76)80021-4)
47. Takeuchi, J. K., Koshiba-Takeuchi, K., Matsumoto, K., Vogel-Höpker, A., Naitoh-Matsuo, M., Ogura, K., . . . Ogura, T. (1999). Tbx5 and Tbx4 genes determine the wing/leg identity of limb buds. *Nature*, 398(6730), 810–814. <https://doi.org/10.1038/19762>
48. The International Centre on Birth Defects – ICBDSR Centre. (2014). *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR). Annual Report 2014*. http://www.icbdsr.org/wp-content/annual_report/Report2014.pdf



49. Tickle, C. (2003). Patterning Systems—From One End of the Limb to the Other. *Developmental Cell*, 4(4), 449–458. [https://doi.org/10.1016/s1534-5807\(03\)00095-9](https://doi.org/10.1016/s1534-5807(03)00095-9)
50. Van Allen, M., Siegel-Bartelt, J., Dixon, J., Zuker, R., Clarke, & Toi, A. (1992). Constriction bands and limb reduction defects in two newborns with fetal ultrasound evidence for vascular disruption. *American Journal of Medical Genetics*, 44(5), 598-604. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320440513>
51. Vogel, A., Rodriguez, C., & Izpizúa-Belmonte, J. C. (1996). Involvement of FGF8 in initiation, outgrowth and patterning of the vertebrate limb. *Trends in Genetics*, 12(9), 344. [https://doi.org/10.1016/s0168-9525\(96\)80013-8](https://doi.org/10.1016/s0168-9525(96)80013-8)
52. Warkany, J. (1978). Aminopterin and methotrexate: Folic acid deficiency. *Teratology*, 17(3), 353–357. <https://doi.org/10.1002/tera.1420170314>



