



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
CIRUJANO**

**TÍTULO:**

**IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MICROTIA EN  
NIÑOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL  
HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA ORTIZ, EN EL PERIODO 2010 AL 2014**

**AUTORES:**

**MARY ESTHER ARÉVALO MOLINA  
DIANA ESTEFANÍA SÁNCHEZ NAVARRETE**

**DIRECTOR DE LA DISERTACIÓN:**

**DRA. SUSANA DEL ROSARIO RODRIGUEZ SANTAMARIA**

**TUTOR METODOLÓGICO DE LA DISERTACIÓN:**

**DRA MARIA LUCILA CARRASCO GUERRA**

**QUITO – ECUADOR**

**2016**

## DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a Dios quien nos ha permitido culminar esta etapa de formación, por regalarnos la vida, y el don de salvarlas.

A nuestros padres y hermanos quienes han sido parte de este proceso y nos han inspirado a seguir adelante

**Mary Esther y Diana**

## **AGRADECIMIENTO**

“Estoy agradecida por noches que se hicieron mañanas, amigos que se volvieron familia y por sueños que se hicieron realidad”

3

A Dios quien me mostro que el camino para recibir lo que queremos, es agradecer por lo que sí tenemos, ser mi compañero de lucha en cada año y sobre todo en la vida hospitalaria, haz de mi Señor un ejemplo magno de tu grandeza.

Mamá soy lo que ves y lo que seré, por tu amor y entrega a hacia mí; papá a pesar de los varios años transcurridos aun te veo como aquella niña que corría a tu arribo, para ustedes son mis más sinceros agradecimiento por su esfuerzo sin igual para que yo me forma como la profesional que ahora soy.

A mis hermanos María Elisa, Jessica, Cristina y Sebastián, han sido mis compañeros no tan cercanos, pero de cualquier forma me hicieron sentir su abrazo caluroso.

**Mary Esther**

En primer lugar doy infinitas gracias a Dios por darme las fuerzas, las herramientas y sabiduría para alcanzar mis sueños.

A mi familia ya que por ellos soy lo que soy.

A mi madre por su amor incondicional, por ser mi compañera de lucha, por su comprensión y dedicación, porque sin ella no soy nada.

A mi padre por todo su esfuerzo y por siempre ayudarme a cumplir mis metas.

A mi hermana, quien siempre fue mi ejemplo a seguir, por acompañarme durante todo el proceso de formación académica.

A mi novio, por su apoyo incondicional durante todos estos años. A mis amigos y compañeros de carrera que han hecho de estos años los mejores.

**Diana**

Un especial agradecimiento a la Dra. Susana Rodríguez, que estuvo presente durante nuestra formación y siempre ha sido oportuna en sus sabios consejos

Dra. Lucila Carrasco, que con paciencia ha sabido guiarnos durante este proceso de titulación, desde los inicios de la misma

Finalmente a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, la cual nos alojó con cariño en sus aulas todos nuestros años de formación, en donde creció el amor por nuestra vocación.

## Contenido

RESUMEN .....	11
ABSTRACT .....	12
CAPITULO I. INTRODUCCIÓN .....	13
CAPITULO II. MARCO TEORICO .....	17
2.1    CONCEPTO .....	17
2.2.    ASPECTOS DEMOGRÁFICOS .....	18
2.3.    ANATOMÍA .....	19
2.4.    EMBRIOLOGÍA .....	22
2.5    CLASIFICACIÓN .....	28
2.5.1    Clasificación de las malformaciones de la oreja .....	28
2.5.2    Clasificación de la microtia.....	28
2.6    EPIDEMIOLOGÍA .....	30
2.6.1    Global .....	30
2.6.2    Local .....	31
2.6.3    Ecuador .....	32
2.7    FACTORES DE RIESGO .....	33
2.7.1    ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR .....	35
2.7.2    ANTECEDENTES FAMILIARES.....	38
2.7.3    ESCOLARIDAD MATERNA .....	40
2.7.4    OCUPACIÓN MATERNA.....	41
2.7.5    ASOCIADOS A LA GESTACIÓN.....	42
2.7.6    PESO AL NACER .....	54
2.7.7    PARIDAD MATERNA .....	56
2.7.8    MALFORMACIONES CONGÉNITAS O ENFERMEDADES GENETICAS .....	57
2.8    DIAGNÓSTICO .....	59
2.9    TRATAMIENTO .....	61
CAPITULO III. METODOLOGIA.....	64
3.1    PROBLEMAS .....	64
3.2    OBJETIVOS.....	64
3.3.1    General.....	64
3.3.2    Específicos.....	64

3.3	TIPO DE ESTUDIO .....	65
3.4	MUESTRA .....	65
3.5	CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	65
3.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	65
3.7	PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	66
3.8	OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	66
3.9	PLAN DE ANALISIS DE DATOS.....	69
3.10	ASPECTOS BIOETICOS.....	69
CAPITULO IV. RESULTADOS .....		70
6.1	LUGAR DE RESIDENCIA.....	70
6.2	ALTURA.....	71
2.3	GÉNERO.....	72
6.4	EDAD .....	72
6.5	HIPOACUSIA .....	73
6.6	LADO DE HIPOACUSIA .....	74
6.7	LADO DE MICROTIA.....	74
6.8	GRADO DE MICROTIA.....	75
6.9	INSTRUCCIÓN MATERNA .....	76
6.10	EMPLEO DE LA MADRE .....	77
6.11	FAMILIARES CON MICROTIA .....	77
6.12	EDAD DE LA MADRE EN EL EMBARAZO .....	78
6.13	ENFERMEDAD CRÓNICA MATERNA.....	79
6.14	ENFERMEDAD DE LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO .....	80
6.15	DIABETES GESTACIONAL .....	81
6.16	TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DURANTE EL EMBARAZO.....	82
6.17	INGESTA DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO .....	83
6.18	AMENAZA DE ABORTO.....	84
6.19	PARIDAD MATERNA .....	85
6.20	EMBARAZO MÚLTIPLE.....	86
6.21	PREMATURIDAD.....	86
6.22	PESO AL NACER .....	88
6.23	ASOCIACIÓN A OTRAS MALFORMACIONES .....	88
6.24	RELACIÓN ENTRE LA ALTURA GEOGRÁFICA Y GRADO DE MICROTIA.....	90

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN .....	92
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES .....	96
CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES .....	97
CAPITULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	98
CAPITULO IX. ANEXOS .....	111
9.1 ENCUESTA .....	111
9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	113

## INDICE DE TABLAS

TABLA 1. FRECUENCIA DE MALFORMACIONES EN HOSPITALES ECUATORIANOS SOBRE 2000 MSNM VS MENOS 2000 MSNM DE ALTITUD .....	33
TABLA 2. FACTORES DE RIESGO PARA MICROTIA REPORTADOR EN LA LITERATURA.....	33
TABLA 3. CLASIFICACIÓN DE LA ALTITUD Y SUS EFECTOS.....	35
TABLA 4. MALFORMACIONES CONGÉNITAS A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA DEL PERÚ.....	37
TABLA 5. FRECUENCIA DE FACTORES DE RIESGO EN LAS MADRES, DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA, CUENCA, 2011-2012 .....	42
TABLA 6. ODDS RATIO PARA MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS DE MADRES CON PATOLOGÍA CRÓNICA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO, FACTORES DE RIESGO DETECTADOS MEDIANTE UN ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA (ECLAM, HOSPITAL CLÍNICO DE LA U DE CHILE).....	44
TABLA 7. CAUSAS DE PESO BAJO PARA LA EDAD GESTACIONAL.....	54
TABLA 8. TRASTORNOS HUMANOS CON MICROTIA, EXCEPTO CROMOSOMOPATÍAS .....	58
TABLA 9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	66
TABLA 10. LUGAR DE RESIDENCIA.....	70
TABLA 11. EMPLEO DE LAS MADRES DE LOS PACIENTES CON MICROTIA.....	77
TABLA 12. MIEMBROS DE LA FAMILIA PRESENTAN MICROTIA.....	78
TABLA 13. ENFERMEDADES CRÓNICAS MATERNAS.....	79
TABLA 14. FRECUENCIA DE ENFERMEDADES QUE SE PRESENTARON DURANTE LA GESTACIÓN .....	81
TABLA 15. MEDICAMENTOS CONSUMIDOS DURANTE LA GESTACIÓN.....	83
TABLA 16. MES EN EL CUAL PRESENTARON AMENAZA DE ABORTO .....	85
TABLA 17. MALFORMACIONES PRESENTADAS EN LOS PACIENTES CON MICROTIA.....	89
TABLA 18. RELACIÓN ENTRE LA ALTITUD GEOGRÁFICA EN LA QUE HABITA EL PACIENTE Y EL GRADO DE MICROTIA .....	90

## INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. ALTURA EN LA QUE SE ENCUENTRA LA RESIDENCIA DE LOS PACIENTES CON MICROTIA -----	71
GRÁFICO 2. GÉNERO -----	72
GRÁFICO 3. EDAD DE LOS PACIENTES CON MICROTIA -----	73
GRÁFICO 4. FRECUENCIA DE HIPOACUSIA EN PACIENTES CON MICROTIA -----	73
GRÁFICO 5. LADO DE HIPOACUSIA EN LOS PACIENTES CON MICROTIA -----	74
GRÁFICO 6. FRECUENCIA DEL LADO EN EL QUE SE PRESENTA LA MICROTIA-----	75
GRÁFICO 7. FRECUENCIA DEL GRADO DE MICROTIA-----	75
GRÁFICO 8. GRADO DE INSTRUCCIÓN EN LAS MADRES DE LOS PACIENTES CON MICROTIA -----	76
GRÁFICO 9. FRECUENCIA DE FAMILIARES CON MICROTIA -----	77
GRÁFICO 10. EDAD DE LA MADRE EN EL EMBARAZO-----	78
GRÁFICO 11. PRESENCIA DE ENFERMEDAD CRÓNICA EN LAS MADRES DE LOS PACIENTES CON MICROTIA -----	79
GRÁFICO 12. PRESENCIA DE ENFERMEDAD MATERNA DURANTE EL EMBARAZO---	80
GRÁFICO 13. PRESENCIA DE DIABETES GESTACIONAL EN MADRES DE PACIENTES CON MICROTIA -----	82
GRÁFICO 14. PRESENCIA DE TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DURANTE EL EMBARAZO -----	82
GRÁFICO 15. MADRES QUE INGERIERON MEDICAMENTOS DURANTE LA GESTACIÓN -----	83
GRÁFICO 16. MADRES QUE PRESENTARON AMENAZA DE ABORTO -----	84
GRÁFICO 17. PARIDAD MATERNA-----	85
GRÁFICO 18. PACIENTES CON MICROTIA PRODUCTOS DE EMBARAZOS MÚLTIPLES -----	86
GRÁFICO 19. PREMATURIDAD-----	87

GRÁFICO 20. MES DE NACIMIENTO DE LOS PACIENTES PREMATUROS-----	87
GRÁFICO 21. PESO AL NACIMIENTO-----	88
GRÁFICO 22. PACIENTES QUE PRESENTAN OTRAS MALFORMACIONES ASOCIADAS -----	89

## INDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1. EJEMPLO DE PACIENTE CON MICROTIA. TOMADO DE (YANINE & GIUGLIANO, 2015) .....	18
ILUSTRACIÓN 2. ANATOMÍA DEL OÍDO. TOMADO DE (NETTER, 2014).....	21
ILUSTRACIÓN 3. ESTRUCTURAS QUE CONFORMAN EL PABELLÓN AURICULAR. TOMADO DE (BERGMAN, 2010) .....	21
ILUSTRACIÓN 4. EMBRIÓN DE 6 SEMANAS DONDE SE IDENTIFICAN LOS SEIS MONTÍCULOS AURICULARES. TOMADO DE (SADDLER, 2010) .....	23
ILUSTRACIÓN 5. FUSIÓN Y DESARROLLO DE LOS MONTÍCULOS AURICULARES. TOMADO DE (SADDLER, 2010) .....	23
ILUSTRACIÓN 6. RECONSTRUCCIÓN 3D DE UNA TOMOGRAFÍA EN UN FETO ANENCEFÁLICO EN LA CUAL SE EVIDENCIA MICROTIA DERECHA. TOMADO DE (LUQUETTI, HIEKE, HING, CUNNINGHAM, & COX, 2012). .....	59

## RESUMEN

Objetivo: Indagar sobre la relación entre la altitud geográfica donde reside el paciente, como factor de riesgo asociado a microtia en los niños atendidos en el Hospital de Niños Baca Ortiz.

11

Materiales y métodos: Estudio observacional, descriptivo de corte transversal. La población de estudio fueron todos los niños con diagnóstico de microtia atendidos en el servicio de otorrinolaringología del 2010 al 2014, en total 99 casos. Se realizó una entrevista telefónica a las madres de los pacientes, en donde se investigó un conjunto de factores de riesgo asociados descritos en la literatura, además de estadificación del grado de microtia según la escala de clasificación de Hunter (2009). El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS USA 23, donde se hizo el cálculo de las frecuencias absolutas, de la población estudiada que implica datos del paciente y factores de riesgo asociados al periodo de gestación.

Resultados: Se encontró que el 86% de los niños con microtia, reside sobre los 2500 metros sobre el nivel del mar, siendo la ciudad de Quito quien abarca el 75% de la población. Se presenta con mayor prevalencia en hombres (70%), en el oído derecho (53%), grado III (47,3%) junto con hipoacusia de la oreja pequeña en el 68,69%. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado a la tabla de contingencia entre la altitud de la residencia y el grado de microtia, encontrando un valor superior a 1 (58,8) que indica una relación perfecta es decir total dependencia de la variables, comprobado con el nivel de significación.

Conclusión: La altitud geográfica fue el factor de riesgo más prevalente en la población estudiada, la misma que a pesar de compartir semejanzas en la presentación clínica (sexo, lado de microtia) con otras poblaciones similares, reporta mayor grado de severidad de microtia y prevalencia de hipoacusia asociada.

Palabras clave: Microtia, altitud geográfica, factores de riesgo

## ABSTRACT

Objective: Realize the relation between the altitude where resides the patient, like risk factor associated to microtia in the kids previously treated in Children's Hospital Baca Ortiz

Materials and methods: Cross-sectional study, in which sample was not calculated the size, because we worked with a total of children with microtia treated in otolaryngology service between 2010 and 2014 resulting in a total of 99 cases.

It has been made a telephone interview to the patient's mothers, where a set of associated risk factors described in the researched literature, tagging also microtia degree of classification according to the Hunter scale (2009).

The analysis was performed using the statistical program SPSS USA 23, where calculating absolute frequencies became of the patient data and risk factors associated with gestation period in the studied population.

Results: It was found that the 86% of the kids with microtia are about 2500 meters above sea level, being Quito with 75% of the population. It comes with a higher prevalence in men (70%), in the right ear (53%), grade III (47,3%) associated hearing loss with the small ear (68,69%).

Conclusion: The altitude was the risk factor more prevalent in the studied population, the same despite sharing similarities in the clinical presentation (sex, side of microtia) with similar populations, reported greater severity of microtia and prevalence of hearing loss associated.

Key words: microtia, altitude, risk factor

## CAPITULO I. INTRODUCCIÓN

El efecto de la altura sobre la gestación es conocido hace mucho, siendo referido por los cronistas españoles durante la conquista, ya que los nativos poseían una vida reproductiva normal, mientras que para los colonos era imposible concebir hasta luego de varias décadas (Gonzales G. F., 2012).

Estimando que más de 140 millones habitan en las alturas, algunas revisiones bibliográficas realizadas en Latinoamérica, muestran que dentro de una población que habita sobre 2.500 metros sobre el nivel del mar o que viajan a la misma intermitentemente se desarrollan muchas más malformaciones en comparación, de los que viven al nivel del mar. Registrando además un aumento de la tasa de mortalidad fetal tardía, peso bajo para la edad gestacional y preeclampsia, en relación directa con el aumento a la tasa de hemoglobina materna. (Gonzales, 2012)

Las anomalías congénitas o defectos congénitos, son el producto de errores en la embriogénesis o el resultado de eventos intrauterinos, que afectan al crecimiento embrionario y fetal. (Siebert, 2006). Se calcula que 276.000 recién nacidos, cada año alrededor del mundo, fallecen durante las primeras cuatro semanas de vida debido a una malformación congénita, siendo las más comunes las cardíacas, del tubo neural y Síndrome de Down (WHO, 2015).

Cuanto más compleja sea la formación de una estructura anatómica, más oportunidades se dan para un evento de malformación, siendo así varios los factores que propician a la misma, en el caso del presente estudio, se valora la altura sobre el nivel del mar, como un marcador de hipoxia fetal y a su vez factor de riesgo en el desarrollo de malformaciones, con especial énfasis en la microtia “la malformación olvidada”.

El oído en el adulto cumple las funciones de audición y equilibrio, sin embargo en el feto su formación implica la fusión del ectodermo, endodermo y mesodermo, durante el primer trimestre de gestación, dando como resultados tres estructuras totalmente diferentes: oído externo, oído medio y oído interno, que se fusionan anatómicamente y funcionalmente, para llevar a cabo las funciones descritas. Los defectos en el proceso de formación, pueden llevar a una amplia variedad de estructuras disfuncionales, que tienen repercusión tanto anatómico-funcional, como estética en el paciente.

La microtia suele presentarse en grados variables, desde un pabellón pequeño, hasta la ausencia de él mismo (anotia) (Marin, López, & Zarante, 2006). La malformación es caracterizada por remanentes de cartílago mal organizado y posición anómala del lóbulo. (Arghiononi, Bailleul, & Magri, 2015).

Se reportan datos clínicos de microtia y anotia en 1-3 de cada 10.000 nacimientos (Harris, Kallen, & Robert, 1996). Nombrando a la ciudad de Quito, la de mayor prevalencia en comparación con las demás ciudades sudamericanas (Harris, Kallen, & Robert, 1996) (Castilla, López-Camelo, & Campaña, 1999) aunque en estudios recientes, se toma en cuenta provincias de la Sierra Ecuatoriana como Tungurahua, Chimborazo, Azuay y Cotopaxi, (Gonzales Andrade, López Pulles, Espin, & Paz y Miño, 2010).

Siendo incapaces de identificar un factor de riesgo asociado en el 50% de las malformaciones congénitas (WHO, 2015), es claro que existe mayor prevalencia de microtia en el sexo masculino, (Castilla, López-Camelo, & Campaña, 1999) madre añosa o adolescente en el embarazo, orden de nacimiento (asociación a partir del tercer embarazo) (Harris, Kallen, & Robert, 1996), recién nacidos de madres diabéticas, diagnóstico durante la gestación o previo a la misma (Ewart-Toland, y

otros, 2000) y expuestos en el periodo prenatal a isotretinoína, talidomida, alcohol o micofenolato. (Ang, Simpson, & Reddy, 2008)

La microtia y anotia pueden ocurrir de forma aislada o en asociación con otras malformaciones, incluyendo hipoplasia, fisuras faciales, defectos cardiacos, anomalías en las extremidades, anomalías renales, hidrocefalia, microcefalia y holoprosencefalia asociadas a anomalías congénitas o a los fármacos antes descritos, mientras que varios casos son etiquetados dentro de síndromes tales como: Goldenhar, Treacher Collins, VATER, Charguer y Nager (Harris, Kallen, & Robert, 1996).

En nuestro medio, el diagnóstico se da en los primeros días de vida, siendo un hallazgo casual en el ámbito ecografía prenatal y de gran sospecha, cuando se está frente a un Síndrome congénito; la evaluación de los niños con microtia y anotia, deben incluir un examen cuidadosos de los defectos asociados con pruebas audiológicas y en algunos casos de imagen para diagnosticar la posible presencia de anomalías, que afecten el conducto auditivo externo, medio y del oído interno.

Las consultas con los especialistas en el cuidado de los niños con microtia, debe incluir un genetista clínico, audiólogo pediatra, otorrinolaringólogo pediátrico o cirujano plástico pediátrico, podrán llevarse a cabo en el periodo neonatal. El manejo a largo plazo puede incluir audiología, sobre todo si hay asociado atresia del conducto auditivo externo.

Es bien conocido que la reparación de la microtia es compleja y requiere varias etapas, que se suelen dar dentro de un periodo de varios años, ya que la complejidad anatómica del oído externo y la necesidad de proveer simetría, hace de este procedimiento de reconstrucción particularmente difícil. (Arghiononi, Bailleul, & Magri, 2015)

Por más de medio siglo y gracias a la colaboración de su personal médico y de enfermería, el Hospital de Niños Baca Ortiz se ha convertido en un símbolo de protección de la infancia, es el primer lugar de referencia nacional por su capacidad, eficiencia y diversidad de especialidades pediátricas. Cuenta actualmente con 270 camas censables para la atención integral de sus pacientes. La atención es planificada y más de 600 niños y niñas diariamente se benefician de la atención médica de 42 especialidades y subespecialidades pediátricas que integran consulta externa.

El área de Otorrinolaringología recibe tanto emergencias como consultas programadas referidas desde todo el país, que abarca desde hace décadas, con especial interés a las malformaciones congénitas o adquiridas y problemas auditivos, las mismas que llegan a su resolución quirúrgica, dentro de estas instalaciones.

## CAPITULO II. MARCO TEORICO

### 2.1 CONCEPTO

La palabra microtia proviene del latín “micro”= pequeña y “otia”= estado de la oreja que presenta un espectro variable, desde un pabellón pequeño, hasta la ausencia del mismo (anotia) (Marin, López, & Zarate , 2006). No existe un consenso en cuanto a la terminología que se utiliza para esta malformación, algunos autores prefieren en término “microtia”, otros prefieren denominarlo “microtia-anotia” (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

Es un defecto congénito del oído externo, caracterizada por un menor tamaño, anomalía en la morfología del pabellón auricular y un grado variable de anomalías entre las estructuras que lo conforman hasta ausencia de las mismas. Aunque no representa un peligro para la vida, puede causar angustia en el paciente y sus familiares (Anstadt, Johns, Know, & Gociman, 2016). Puede ocurrir como una malformación aislada o como parte de un síndrome, entre las anomalías más frecuentes encontramos asimetría facial, alteraciones vertebrales, macrosomia, fisuras orales, anomalías renales, defectos cardíacas, microoftalmia, polidactilía y holoprosencefalia; muchas de las cuales se relacionan con síndrome oculo-auriculo-vertebral (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

Existe una correlación entre el nivel de malformación y la frecuencia de anomalías en conducto auditivo externo y oído medio de tal manera que muchos pacientes que presentan microtia presentan también atresia o estenosis del conducto auditivo (González, López, Espin, & Paz y Miño, 2010).

*Ilustración 1. Ejemplo de paciente con microtia. Tomado de (Yanine & Giugliano, 2015)*



## **2.2. ASPECTOS DEMOGRÁFICOS**

En Sudamérica algunos grupos étnicos muestran un riesgo mayor para algunas anomalías congénitas como es el caso de microtia, labio leporino, polidactilia y atresia anal, independientemente de otros factores demográficos tales como la edad de los padres, nivel socioeconómico o número de gestas (Villalba, Campaña, Scala, Pawluk, & López, 2015).

En 1986 el estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas (ECLAMC) describe un incremento en la incidencia de microtia en la ciudad de Quito, sugiriendo que la altitud y la hipoxia hiperbárica podrían representar un riesgo potencial para desarrollar microtia (González, López, Espin, & Paz y Miño, 2010).

### **Características sociodemográficas de Ecuador**

Ecuador se encuentra localizado en Sudamérica, con una población de aproximadamente 14.306.876 hasta el último censo realizado en el 2010 (INEC). Es un país multiétnico que alberga a varias comunidades indígenas, especialmente la quichua. El 71,9% de su población se considera mestiza, 7,4% montubio, 5,0% afro descendiente, un 7,0% se considera indígena y un 6,1% de la población se considera

blanco. Consta de 4 regiones que son Costa, Sierra, Oriente y Amazonía (INEC). Al menos en 54% de ecuatorianos viven en zonas urbanas, distribuidas en grandes ciudades como Quito, Guayaquil, Cuenca y Santo Domingo (Gonzales, López, Espin, & Paz y Miño, 2015).

### **2.3. ANATOMÍA**

El oído es el órgano por el cual los sistemas biológicos son conscientes de los sonidos del medio ambiente que los rodea (Maroonroge, Emanuel, & Letowski, 2009).

Comprende al conjunto de órganos vestibulococleares, es decir, relacionados con la audición y equilibrio. Se divide en tres secciones: Oído externo que comprende el pabellón auricular (oreja) y el conducto auditivo externo, oído medio que comprende la caja timpánica que contiene los huesecillos del oído y finalmente por el oído interno que consta de tres secciones: el vestíbulo, canales semicirculares y la cóclea. Dichas estructuras se encuentran incrustadas en el hueso temporal y solamente el pabellón auricular sobresale fuera del cráneo. (Gardner , Gray, & O´Rahilly, 2001)

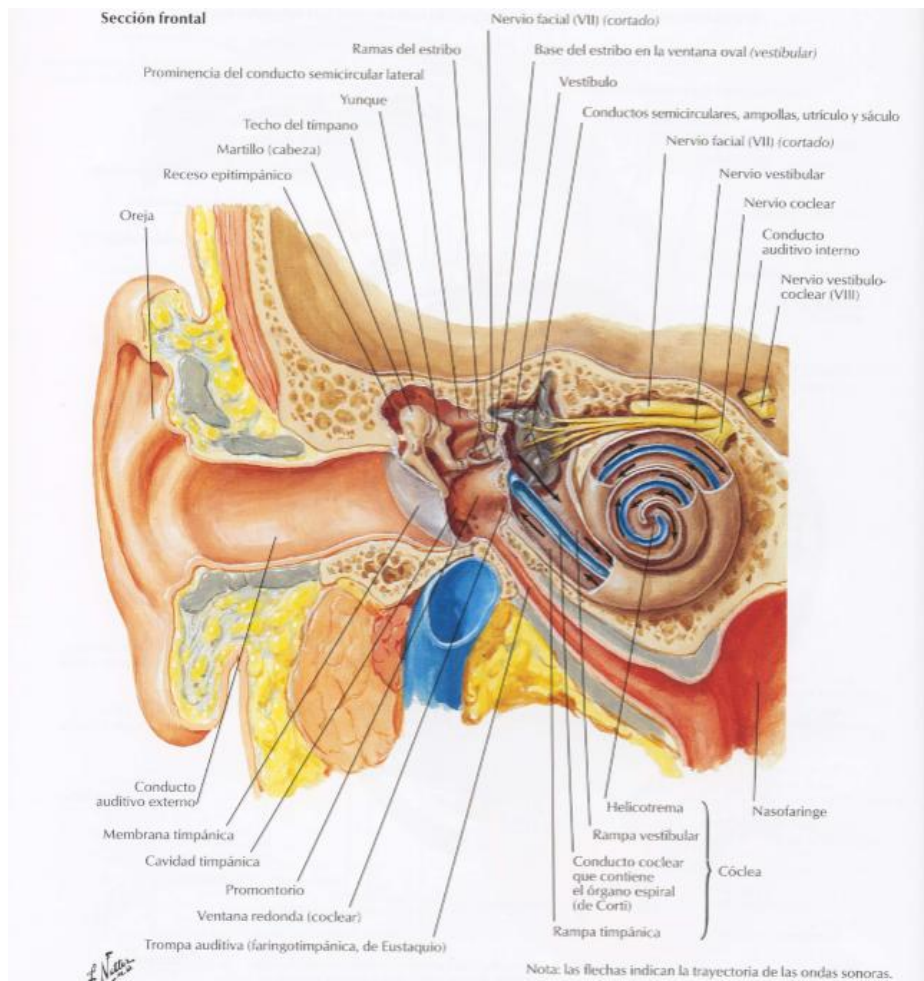
Para el presente estudio es de gran importancia la anatomía del oído externo, por lo cual abordaremos esta estructura a mayor profundidad. El oído externo se compone del pabellón auricular y el conducto auditivo, el mismo que termina en la membrana timpánica, se encarga de dirigir las ondas de sonido hacia el tímpano y lo protege del medio ambiente (Maroonroge, Emanuel, & Letowski, 2009).

El pabellón auricular tiene una forma ovoide de superficie irregular que contiene varias ranuras y depresiones, difieren el uno del otro en cuanto a sus surcos y hoyos así como ligeramente en su ubicación, siendo ligeramente asimétricos en sus planos vertical y horizontal. La región interna se compone de una sola pieza de cartílago que

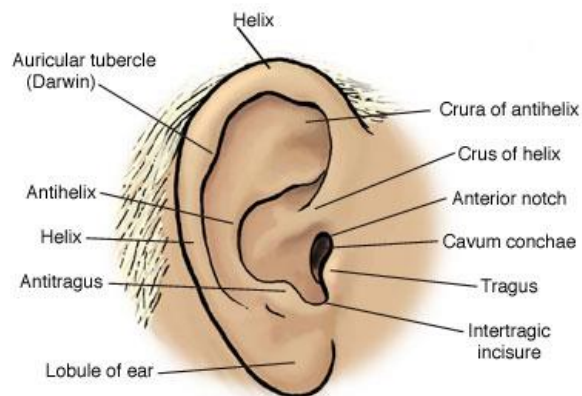
está cubierta por piel. Está inervado por fibras del nervio auricular mayor y auriculotemporal, el aporte vascular está dado por la arteria auricular posterior y las arterias temporales superficiales (Maroonroge, Emanuel, & Letowski, 2009). La altura del pabellón auricular varía entre los 40mm al nacer y los 58 a 62mm a los 18 años y el ancho suele ser el 60% de su altura, un ancho de 35 mm o el 55% de su longitud en adultos (Navarro, Perez, & Sprekelsen, 2012). Se conecta al canal auditivo a través de la parte inferior del pabellón auricular y en el centro de su depresión mayor llamado concha; en la parte frontal se encuentra un pequeño colgajo de cartílago llamado trago (Maroonroge, Emanuel, & Letowski, 2009).

El canal auditivo es un conducto en forma de "S" que brinda una vía de acceso de las ondas acústicas hacia el oído medio. Solamente el tercio externo está rodeado de cartílago, el resto lo compone el hueso temporal, denominándose así región cartilaginosa y región ósea respectivamente. La porción cartilaginosa contiene las glándulas sebáceas, ceruminosas y folículos pilosos, encargados de hidratar la piel y atrapar los escombros, polvo y objetos pequeños para que no ingresen al oído medio. La porción ósea está cubierta por una ligera capa de piel y se continúa con la membrana timpánica, no contiene glándulas y está inervada por tres nervios craneales: el vestibulococlear, el facial y el vago. El tamaño del conducto auditivo en el adulto oscila entre 25mm y es aproximadamente 5% más largo en hombres que en mujeres (Maroonroge, Emanuel, & Letowski, 2009).

*Ilustración 2. Anatomía del oído. Tomado de (Netter, 2014)*



*Ilustración 3. Estructuras que conforman el pabellón auricular. Tomado de (Bergman, 2010)*



## 2.4. EMBRIOLOGÍA

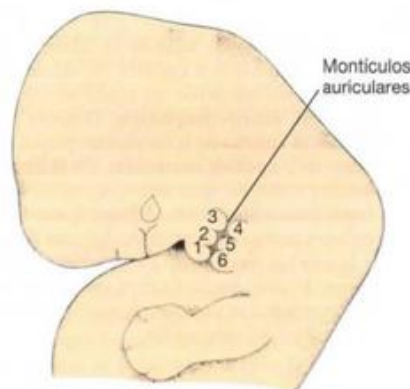
El oído externo comienza su desarrollo durante la quinta semana de gestación, el pabellón auricular se forma a partir de seis proliferaciones mesenquimatosas denominadas montículos auriculares, los cuales empiezan a aparecer durante la sexta semana de embriogénesis (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012), estos se encuentran en los extremos dorsales del primer y segundo arcos faríngeos (Saddler, 2010). Dichos montículos auriculares son transitorios y pronto se fusionan y forman el pabellón auricular definitivo, durante los siguientes dos meses el pabellón auricular adquiere una forma reconocible (Cox, Camci, Vora, Luquetti, & Turnes, 2014). Esta fusión es compleja por lo cual las anomalías del pabellón auricular son frecuentes. El primer esbozo de oreja se encuentra en posición ventro – lateral y finalmente adquiere una posición dorsolateral (Franchella, y otros, 2012). En la región craneal existe una señalización recíproca entre las células de la cresta neural y otras células embrionarias (endoteliales o del ectodermo), esta señalización es importante en cuanto la morfogénesis del oído externo, el desarrollo del pabellón auricular y del conducto auditivo externo debe ser de forma coordinada, para de esta manera garantizar su funcionalidad (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

Se debe tener en cuenta ciertas diferencias entre conceptos para abordar el tema de la microtia. Una malformación es una anomalía en una estructura anatómica que resulta de un desarrollo embriológico anormal, caso contrario, las deformaciones pueden ocurrir intraútero o durante la etapa posnatal y no es causada por anomalías en el desarrollo embriológico sino depende de otros factores externos que actúan sobre dicha estructura (Porter & Tan, 2005). Así entonces, las malformaciones del pabellón auricular pueden implicar anomalías en la orientación, tamaño, forma y

ausencia del mismo. Pueden deberse a la supresión del desarrollo de los montículos auriculares y pueden acompañarse de algún grado de compromiso de la audición y del tamaño o crecimiento de la cara (Moore, Persaud, & Torchia, 2005). La atresia del conducto auditivo externo así como las anomalías de oído medio son usualmente asociadas (80-90%) con microtia (Suutarla , 2014).

Algunas publicaciones concluyen que en casos sindrómicos y familiares es probable una herencia de tipo mendeliana, mientras que en los casos esporádicos la causa podría ser multifactorial o poligenética (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

*Ilustración 4. Embrión de 6 semanas donde se identifican los seis montículos auriculares. Tomado de (Saddler, 2010)*



*Ilustración 5. Fusión y desarrollo de los montículos auriculares. Tomado de (Saddler, 2010)*



Se piensa que algunas alteraciones en el desarrollo embriológico auricular se deben a una malformación o deterioro del flujo de la arteria estapedial, causando así la microtia. En diversas investigaciones acerca del desarrollo del oído se ha identificado numerosos genes, factores de transcripción y de crecimiento así como proteínas de adhesión celular que serían responsables de las malformaciones, las cuales en un 30% se asocian a otros síndromes (Franchella , y otros, 2012).

### **Implicación genética**

Existe evidencia que indica que la genética podría tener un papel importante en la microtia ya que se ha encontrado una mayor concordancia en gemelos monocigotos con un 38,5% frente a gemelos dicigotos, con un 4,5%, de igual manera, existen reportes de casos familiares con herencia autosómica dominante o recesiva, de expresión variable y penetrancia incompleta, se ha estimado que los casos familiares van entre el 3 y 34%, se han reportado más de 18 síndromes asociados a microtia en los cuales se ha identificado defectos en un solo gen o anomalías cromosómicas. Modelos en ratas han demostrado que mutaciones en genes específicos pueden dar como resultado microtia (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

Estudios realizados en modelos animales así como en seres humanos han revelado regiones en el genoma o genes que podrían estar potencialmente asociados a microtia entre ellos tenemos la trisomía 13, 18, 6p24, los HOX genes, SIX genes, genes EYA, TBX1, IRF1, CHUK y los genes de tipo GSC (Li, y otros, 2014).

En dichos estudios realizados en animales, principalmente en ratas, se han identificado los mecanismos que controlan el desarrollo craneofacial. Entre ellos encontramos los denominados HOX genes, los cuales están involucrados en la transcripción y control posicional de las células y su morfogénesis (Cox, Camci, Vora, Luquetti, & Turnes, 2014). La familia de genes HOX se encuentra agrupada dentro

del genoma y se ordena en los cromosomas en la secuencia en la cual se van expresando durante el desarrollo. En ratas, la supresión de HOXA1 resulta en hipoplasia del oído externo y otras anomalías en el oído medio e interno. Mutaciones en HOXA1/HOXB1 y la supresión del gen HOX2 se asocian a anotia. La ausencia de HOXB6 y HOXA7 se asocian a microtia junto a paladar hendido. La familia de genes homeóticos SIX también está implicada en el desarrollo del oído externo, sus mutaciones en ratas producen anomalías craneofaciales, las mutaciones en SIX1/SIX4 generan microtia en modelos animales. El gen EYA1 está directamente involucrado en la formación del pabellón auricular, sobretodo en el cartílago, por lo que una ausencia del gen EYA1 se relaciona con anotia. Se ha observado que en ratas, las mutaciones de TBX1, miembro de la familia T-box de factores de transcripción, conducen a trastornos en el oído externo y medio (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012) (Cox, Camci, Vora, Luquetti, & Turnes, 2014).

Las vías de señalización se encuentran igualmente involucradas en el desarrollo del oído externo, incluyendo las proteínas morfogenéticas óseas (BMPS), factores de crecimiento fibroblástico (FCF) y ácido retinoico. Cualquier desregulación en estas vías de señalización ocasionada por factores genéticos o medioambientales puede contribuir a una malformación. Los genes BMP, específicamente BMP5 son considerados como un gen responsable de la microtia, ya que BMP5 está relacionado con la diferenciación y formación del oído externo, la mutación de este gen en ratas se ha asociado con microtia, atribuida a defectos en la formación del cartílago auricular. De igual manera el factor de crecimiento fibroblástico, sus ligandos y receptores juegan un papel importante en esta malformación. Las mutaciones en ratones de FGF8 y FGF10 se asocian a una oreja más pequeña, así como las

mutaciones de FGFR1 se asocian a oído pequeño y malformaciones del canal auditivo externo. (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012)

Estudios realizados en cerdos, los cuales son más parecidos a los seres humanos, han permitido descubrir otras proteínas posiblemente implicadas en la microtia, se ha identificado una mutación en el gen HOXA1 c.45 delinsTC, el cual ocurre en el exón 1 y genera una traslación del residuo 177 de dicho gen, esto genera la disfunción de esta proteína. Esta mutación en seres humanos se ha visto implicada en la microtia de herencia autosómica recesiva, así como asociada a otros síndromes relacionados al oído, sistema nervioso central y desarrollo cardíaco y renal (Qiao, y otros, 2015).

### **Estudios en seres humanos**

Como se ha mencionado con anterioridad, la microtia se ha visto asociada a varios síndromes, entre ellos tenemos la trisomía 12, 18 y 21. Varios genes se han identificado como causa de síndromes que incrementa la incidencia de microtia, entre ellos tenemos mutaciones dominantes en EYA1 y SIX5 las cuales se asocian al síndrome braquial-oto-renal, las mutaciones en TCOF1 se asocian a síndrome de Treacher Collin. Las mutaciones recesivas en HMX1 se asocian al síndrome oculo-auricular, las mutaciones en FGF3 se asocian a agenesia del oído externo, microtia y microdoncia. HOXA2 se asocia así a microtia, paladar hendido y pérdida auditiva (Brown, y otros, 2013).

También se ha visto en ciertas deleciones como es el caso de 4p, 5p, 18p, 22q11.2. En casos más severos de microtia se ha encontrado mosaicismo 46,X,der(Y)t(Y;1)(q12;q21)/46,XY que se asocia también a xifoescoliosis, oligodactilia, malformaciones del sistema nervioso central, onfalocelo, hernia diafragmática, defectos cardíacos y anomalías renales. Por otro lado, las mutaciones

en SIX5 y EYA1 pueden causar síndrome braqui-oto-renal (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

En la investigación titulada *HOXA2 haploinsufficiency in dominant bilateral microtia and hearing loss*, se realizó un estudio genético de los miembros de una familia con microtia bilateral y pérdida auditiva de herencia autosómica dominante. La importancia del estudio del HOXA2 radica en que este es un factor de transcripción de los denominados HomeBox que se expresan a lo largo del segundo arco braquial y cuya ausencia se ha asociado a microtia en diversos estudios realizados en ratas (Cox, Camci, Vora, Luquetti, & Turnes, 2014). Se evidenció que los conductos auditivos externos, así como otras estructuras derivadas de los arcos braquiales se formaron normalmente. Se realizó el análisis del genoma a partir de una muestra sanguínea a 4 de los 5 miembros afectados, se encontraron variantes en el gen HOXA2 que podría deberse a un truncamiento de 142 aminoácidos en el extremo C terminal de dicho gen, se encontró de igual manera un cambio de una leucina con una fenilalanina (Brown, y otros, 2013). Otra mutación reportada consiste en un cambio de una glutamina por una lisina en la posición 186 de HOXA2 (Cox, Camci, Vora, Luquetti, & Turnes, 2014). Esto reafirma las investigaciones acerca de los Hox genes realizadas en modelos animales.

La mayoría de estudios realizados en seres humanos se han realizado en casos de microtia asociada a otros síndromes cuyos resultados no son reproducibles en casos de microtia aislada. Sin embargo en uno de los pocos estudios realizados en microtia aislada se ha identificado una posible relación con el cromosoma 4p15.32 – 4p16.2 (Li, y otros, 2014).

## 2.5 CLASIFICACIÓN

### 2.5.1 Clasificación de las malformaciones de la oreja

Las malformaciones de la oreja se pueden clasificar dependiendo de:

Tamaño del pabellón auricular

- Microtia: engloba una serie de anomalías que van desde un pabellón más pequeño, hasta la ausencia total del mismo.
- Macrotia: Oreja grande, el pabellón auricular es largo.

Forma del pabellón auricular

- En forma de copa: Un pabellón auricular pequeño que crece hacia delante
- Oreja displásica: Pabellón auricular de forma anormal.
- Orejas de duende: forma afilada.

Posición de la oreja

- Melotia: Oreja ubicada en la mejilla a causa de una ausencia de la línea media
- Oído conjunto: Orejas acercándose entre sí a la línea media (Franchella , y otros, 2012).

### 2.5.2 Clasificación de la microtia

Al tener un alto grado de variabilidad fenotípica, es difícil desarrollar un sistema de clasificación, sin embargo este es muy necesario ya que este facilita el diagnóstico, tratamiento y brinda una estandarización para futuras investigaciones (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

### Clasificación de Marx (1926):

Es la clasificación más antigua de microtia y la más frecuentemente utilizada, sin embargo tiene como limitación el tamaño impreciso del pabellón auricular (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Consiste en: Grado I: caracterizada por un pabellón auricular anormalmente pequeño, todas sus partes se identifican, Grado II: pabellón auricular anormal, no se identifican todas sus partes, Grado III: pequeño remanente del pabellón auricular, Grado IV: Anotia. (Suutarla , 2014)

### Clasificación de Tanzer (Plan Quirúrgico) 1978:

Tipo I: Anotia, tipo II: a) Microtia con atresia del canal auditivo. b) sin atresia del canal auditivo, tipo III: Hipoplasia del tercio medio de la oreja, tipo IV: Hipoplasia del tercio superior de la oreja, tipo V: Oreja prominente (Suutarla , 2014).

### Clasificación de Weerda (1988)

Surge como una modificación de las clasificaciones de Marx y Tanzer. Está basada en el desarrollo embriológico e incluye otras malformaciones del oído externo. Primer grado de displasia: La mayor parte de las estructuras del pabellón auricular son normales y reconocibles (deformidades menores), incluye: macrotia, orejas prominentes, ausencia de la parte superior del hélix, deformidades menores, colobomas, deformidades del lóbulo, deformidades pequeñas del pabellón auricular (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

### Clasificación de Hunter (2009):

Es una de las clasificaciones más utilizadas para la estandarización de terminología en el área de la genética clínica (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Se compone de: Tipo I: Pabellón auricular pequeño que conserva todos sus componentes anatómicos, pero la longitud es de 2 desviaciones estándar por debajo

de la media, tipo II: Tejido residual de cartílago vertical con presencia de algunas estructuras del pabellón auricular y con una longitud menor a 2 desviaciones estándar por debajo de la media, tipo III: Masa de tejido irregular sin parecido al pabellón auricular, tipo IV: Anotia (Suutarla , 2014).

#### Clasificación de Meurman (1957)

Tipo I: El pabellón auricular es pequeño y conserva su estructura normal (el conducto auditivo externo usualmente presente), tipo II: El pabellón auricular moderadamente anormal y puede ser algo curvo (en forma de una S) o en forma de un signo de interrogación, tipo III: El pabellón auricular consiste únicamente en tejido blando, carente de cartílago, tipo IV: Anotia (Suutarla , 2014).

#### Clasificación utilizada en el manual del proyecto ECLAMC:

Microtia I: Se reconocen todas las partes de la oreja, microtia II: Sólo queda un cordón (el borde de hélix), microtia III: Sólo hay pedazos sueltos no identificables, microtia IV: Anotia (Marín, López , & Zarante, 2006).

## **2.6 EPIDEMIOLOGÍA**

### **2.6.1 Global**

La incidencia de las deformidades congénitas del pabellón auricular se encuentre entre 11,5 de 10000 nacimientos al año, excluyendo a la microtia. Sin embargo, la verdadera incidencia puede variar dependiendo de grupos raciales e incluso puede estar subestimada, debido a la falta de reconocimiento de formas más leves (Anstadt, Johns, Know, & Gociman, 2016). Ocurre con mayor frecuencia en hombres, con un incremento del riesgo del 20-40% en comparación a las mujeres. Puede presentar

una forma bilateral, aunque la mayoría de casos, entre un 77 a 93% es unilateral (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Estudios poblacionales han reportado variaciones en la prevalencia dependientes de la raza y etnia, así los individuos asiáticos, habitantes de las islas del pacífico e individuos con ascendencia hispánica presentan mayor riesgo en comparación con individuos caucásicos y afroamericanos (Brown, y otros, 2013) (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

La prevalencia de microtia a nivel mundial se encuentra entre 0,83 y 17,4 por cada 10 000 nacimientos. Otros estudios han reportado una mayor incidencia en individuos Ecuatorianos y Chilenos, posiblemente debido en parte a variaciones genéticas o factores ambientales (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Así podemos encontrar por ejemplo, una prevalencia de 0,83 a 4,34 por 10 000 nacimientos en la población Europea, lo cual contrasta con la prevalencia encontrada en Suramérica que va de 12,0 a 17,4 por 10 000 nacimientos (Brown, y otros, 2013).

### **2.6.2 Local**

En la población hispánica se ha reportado una incidencia de 8,3 por cada 10 000 nacidos vivos (Porter & Tan , 2005). Como se ha mencionado, Sudamérica, principalmente ciudades ubicadas sobre los 2000 msnm presentan una mayor incidencia de microtia, es así que en Chile tiene una incidencia de 1 por cada 5600 nacidos vivos (Yanine & Giugliano, 2015). En Colombia la prevalencia se encuentra en 6,4 por 10 000 nacidos vivos (García-Reyes, y otros, 2009).

### 2.6.3 Ecuador

La microtia es el segundo tipo de malformación más frecuente en hospitales ecuatorianos presentándose 10,68 casos por cada 10 000 nacimientos (Montalvo, y otros, 2006).

En Ecuador entre el 2001 y 2007 se reportaron un total de 1298 casos de microtia dentro de 34654 casos de malformaciones congénitas descritas en los registros. La prevalencia global es de 2,38 por cada 10000 atenciones hospitalarias. La mayoría de pacientes (90%) fueron admitidos antes de cumplir 19 años de edad, el grupo de edad más prevalente se encuentra entre 5 y 9 años de edad con un porcentaje de 31,90%. Se ha visto un mayor número de casos en hombres que en mujeres 55,70% y 44,30% respectivamente. La provincia de Tungurahua reportó la mayor prevalencia con 18,31 por 10000 nacimientos, seguido de Chimborazo, Azuay, Pichincha y Cotopaxi (Gonzales, López, Espin, & Paz y Miño, 2015).

#### Relación entre malformaciones y altura

Según el estudio ECLAMC se ha evidenciado una alta frecuencia de malformaciones dependientes de la altura como son: hidrocefalia, defecto conotruncal, microtia, cardiopatías, hidronefrosis y luxación de cadera (Montalvo, y otros, 2006).

*Tabla 1. Frecuencia de malformaciones en hospitales ecuatorianos sobre 2000 msnm vs menos 2000 msnm de altitud*

Malformación	+ 2000 Msnm		-2000 Msnm	
	Número	Tasa	Número	Tasa
Hidrocefalia	31	7,5	6	3,7
Microtia	60	14,6	12	7,5
Defecto conotruncal	13	3,2	1	0,6
Hidronefrosis	11	2,7	1	0,6
Subluxación de cadera	64	15,5	8	5,0
Cardiopatías	9	2,2	1	0,6

(Montalvo, y otros, 2006)

## 2.7 FACTORES DE RIESGO

La Microtia es una enfermedad identificada clínicamente desde tiempos remotos; que durante el siglo pasado, se investigó por varios equipos médicos de distintos países alrededor del mundo, he aquí una reseña de los factores de riesgo encontrados a lo largos del tiempo.

*Tabla 2. Factores de riesgo para microtia reportador en la literatura*

Factores de Riesgo	Autor y año de la publicación
Sexo masculino	Todos los autores, excepto Zhu, 2000
Menor peso al nacer	Castilla y Orioli, 1986; Forrester y Merz 2005; Mastroiacovo, 1995
Primer parto	Mastroiacovo, 1995
Alta paridad	Castilla y Orioli, 1986; Harris, 1996; Mastroiacovo, 1995
Nacimientos múltiples	Forrester y Merz 2005, Shaw 2004

Enfermedad materna aguda	Castilla y Orioli, 1986; Okajima, 1996; Zhang, 2009
Diabetes insulino dependiente materna	Correa, 2008; Mastroiacovo, 1995; Stevenson 2006
Uso de medicamentos maternos	Castilla y Orioli, 1986; Zhang, 2009
Edad paterna avanzada	Castilla y Orioli, 1986
Edad materna avanzada	Harris, 1996; Forrester y Merz 2005
Baja educación materna	Harris, 1996; Shaw, 2004; Zhang, 2009
Exposición materna a la altitud	Castilla, 1999
Residencia materna en un área urbana	Zhu, 2000
Residencia materna en un área rural	Zhang, 2009
Raza/etnia	
Nativos	Aase y Tegtmeier, 1977; Jaffe, 1969
Hispanos	Harris, 1996; Husain, 2008; Shaw, 2004
Ecuatorianos	Castilla y Orioli, 1986
Chilenos	Nazer, 2006
Asiaticos, filipinos	Forrester y Merz, 2005
Teratógenos	
Ácido retinoico	Carey, 2006; Lammer, 1985; Stem, 1984
Talidomida	Carey, 2006
Alcohol	Carey, 2006
Micofenolato mofetil	Anderka, 2009; Merlob, 2009; Perez-Aytes, 2008

(Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012)

### 2.7.1 ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

Más de 140 millones de personas habitan, de manera permanente en zonas geográficas, que se encuentran sobre 2.500 metros sobre el nivel del mar, de las cuales 40 millones trabajan o habitan sobre 3.000 a 5.000 metros sobre el nivel del mar, a esta altura el nivel correspondiente de presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) alcanza niveles de 60 a 70 mmHg, punto en el cual la saturación arterial de oxígeno disminuye proporcionalmente según la caída de PaO<sub>2</sub> (Moore, Niermeyer, & Zamudio, Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives., 1998)

Según los metros de altitud, nuestro organismo responde mediante cambios adaptativos para suplir el déficit de oxígeno.

*Tabla 3. Clasificación de la altitud y sus efectos*

Nivel de altitud	Metros	Descripción
Baja altitud	0 – 1.000	No hay efecto fisiológico, ni en reposo o en ejercicio
Media altitud	1.000 – 2.000	Cambios fisiológicos, durante el ejercicio: disminución del rendimiento físico
Alta altitud	2.000 – 5.000	Modificaciones fisiológicas en reposo y muy acentuadas en el ejercicio
Muy alta altitud	> 5.000	Vida permanentemente imposible

(Terrados – Cepeda, 1994)

Sin considerar la altitud geográfica el feto experimenta un estado de hipoxemia, el cual se magnifica en la altura, representándose con una presión parcial de la vena umbilical de oxígeno de 50mmHg; (Soothill, Nicolaidis, Roeck, & Gamsu, 1986) este estado es similar al que presenta un adulto, al encontrarse entre 4.000 a 5.000

metros de altitud. A pesar de lo indicado y siendo posible en su génesis múltiples causas, se ha demostrado que la hipoxemia fetal, es más marcada en zonas de gran altitud, datos obtenidos en una población Boliviana que habita a 3.600 metros de altura, en correlación con la población de Santa Cruz - Bolivia a 400 metros de altura, donde el valor de hemoglobina/hematocrito fetal es más bajo (Postigo, y otros, 2009)

En Perú, al igual que en La Paz – Bolivia, se ha demostrado que los productos de madres de descendencia andina presentan un menor aumento, de los niveles de hemoglobina/hematocrito (<14,5 g/dL hemoglobina/hematocrito materno), mayor peso del recién nacido (Julian, 2011), un flujo mayor de la arteria uterina, que las de ascendencia europea, a pesar de habitar en la misma zona geográfica. (Julian CG, y otros, 2009)

Las referencias analizadas también indican mayor incidencia de malformaciones congénitas en la altura, así como aumento en la tasa de mortalidad fetal tardía, peso bajo para la edad gestacional, desarrollos de trastornos hipertensivos en el embarazo, en especial preeclampsia, en correlación directa a los cambios fisiológicos, necesarios para el desarrollo de un embarazo en la altura. (Julian CG, y otros, 2009)(Gustavo F, 2012)

Varios artículos describen riesgo de malformaciones congénitas desde los 2.000 metros de altura (Moore, Charles, & Julian, 2011), aunque la asociación entre la incidencia de microtia, es más evidente a una altitud mayor a 2.500 metros u 8.200 pies sobre el nivel del mar; debido a la exposición del feto a niveles más bajos de oxígeno y el aumento de niveles circulantes de catecolaminas y citoquinas inflamatorias, lo que puede ocasionar restricción del crecimiento intrauterino por disminución del flujo útero placentario, que predispone a un aumento del índice hemoglobina/hematocrito, dando como resultado mayor viscosidad sanguínea.

(Julian CG, y otros, 2009) Además se vinculan defectos cardíacos sobre todo persistencia del conducto arterioso, labio leporino, paladar hendido e hipoplasia maxilar, lo cual no descarta la posibilidad de asociar otras malformaciones como la microtia a dicho factor. (Castilla, López-Camelo, & Campaña, 1999)

Además la altura, se encuentra en relación con el Síndrome de ADAM (deformidad amniótica, adhesión y mutilación), gracias al defecto de las células germinales, disrupción vascular y alteración en las células precursoras, durante la etapa de la gastrulación temprana. (Orioli, Riberiro, & Castilla, 2003)

*Tabla 4. Malformaciones congénitas a nivel del mar y en la altura del Perú*

<b>Lugar</b>	<b>Número de recién nacidos</b>	<b>Malformaciones congénitas</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
A nivel del mar	14.029	137	0,98
Altura >3500m	10.443	408	3,91

(Hartinger, Tapia, Carrillo, Bejarano, & Gonzales, 2006)

En un estudio realizado en 41 ciudades de Latinoamérica, 3 de ellas se encontraban sobre los 2.000 metros de altura y mostraron mayor prevalencia de malformaciones congénitas, generadas dentro del primer trimestre de gestación; siendo así las más frecuentes: labio leporino, microtia, apéndice preauricular, defectos de los arcos braquiales, atresia anal y síndrome de banda de constricción. (Castilla, López-Camelo, & Campaña, 1999)

En nuestro país, según estudios recientes la provincia de Tungurahua registra la mayor prevalencia de microtia 18.31 casos / 10000 nacimientos, seguida de las provincias de Chimborazo, Azuay, Pichincha y Cotopaxi; todas ellas ubicadas a más

de 2.500 metros sobre el nivel del mar, los cual discrepan de estudios anteriores donde se designaba a la ciudad de Quito, con la mayor prevalencia de América Latina. (Harris, Kallen, & Robert, 1996) (Gonzales, López Pulles, Espin, & Paz y Miño, 2010)

También se reportó, que la prevalencia más alta fue 10,21 a más de 2700 metros seguido por 8,28 más de 2800 metros de altura; resultando en una prevalencia acumulada de 8,81 en Ecuador. (Gonzales, López Pulles, Espin, & Paz y Miño, 2010), así también las poblaciones que se encuentran a mayor altitud, tienen a registrar grados de microtia más severos. (Luquetti , y otros, 2013)

Pero a pesar de ser estudiado desde el siglo pasado, a la altura geográfica como un factor de riesgo en la génesis de malformaciones, no es del todo asociado de manera directa en una patología específica, como sucede en el caso de los algunos fármacos. Queda mucho por conocer acerca de los cambios fisiopatológicos que genera la altura y aún más si pueden dar lugar a alteraciones dentro del genoma humano.

### **2.7.2 ANTECEDENTES FAMILIARES**

La microtia puede ser una malformación aislada, en la mayor parte de los casos. Cuando se presenta junto con otras malformaciones, predominantemente de estructuras originadas de los arcos braquiales o descendientes de las células del tubo neural, suelen ser agrupadas en síndromes.

La evidencia de que existe una contribución genética en la microtia, se basa en:

- Los casos familiares se presentan en el 3% al 34% (Castilla & Orioli, 1986) (Mastroiacovo, y otros, 1995) (Okajima, Takeichi, Umeda, & Baba, 1996)
- Mayor concordancia en gemelos monocigotos (38,5%), que en dicigotos (4,5%) (Artunduaga, y otros, 2009).

- Casos familiares reportados con herencia autosómica dominante o recesiva, que difieren en penetrancia incompleta y expresión variable (Ellwood, Winter, & Dar, 1968) (Balci S, 1974) (Gupta & Patton, 1995) (Balci, Boduroglu, & Kaya, 2001) (Klockars, Suutarla, Kentala, Ala - Mello, & Rautio, 2007) (Alasti F, 2008) (Chanfai Elalaoui, Cherkaoui, Rifai, & Sefiani, 2010)
- Hay más de 18 síndromes, asociados a microtia los cuales poseen defectos de un solo gen (translocación/metilación) o aberraciones cromosómicas (Luquetti , y otros, 2013).
- Experimentos en ratones, demuestran que la supresión de genes específicos causan microtia y/o alteración de estructuras derivadas de los arcos braquiales. (Luquetti , y otros, 2013).

El estudio de los ratones, amplificó a gran escala lo conocido en relación a microtia y genética, ya que antes solo era relacionado a síndromes congénitos, mientras que en los casos aislados no se reconocía una alteración del genoma.

Es ahora cuando a la microtia se lo considera un hallazgo clínico, en varias enfermedades monogénicas como: alteración de Homeobox, que son secuencias de Ácido desoxirribonucleico (ADN), formadores de genes implicados en el desarrollo o morfogénesis: si bien en la microtia se encuentran implicadas cadenas específicas, que no solo se manifiestan con microtia por ejemplo: alteración de SIX1 y EYA1 causante del síndrome Branquio-ótica, mutaciones de SIX5 y EYA1 implicado en el síndrome Branqui-oto-renal, que presentan alteraciones craneofaciales y microtia. (Abdelhak S, 1997) (Kumar S, 1997) (Rodriguez, 2003) (Hoskins BE, 2007) (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

Existe un espectro oculo-auriculo-vertebral (OAVS) en el cual se reporta incidencia familiar de microtia o anomalías auriculares como fistulas preauriculares. Este posee

patrones similares a la microtia como: expresión fenotípica variable, es predominante en el lado derecho, presenta asimetría de las estructuras faciales, predilección en el sexo masculino. Es por esto, que parte de la literatura menciona a la microtia aislada, como una expresión incompleta o más leve, del espectro oculo-auriculo-vertebral. (Rollnick BR, 1983) (Llano-Rivas I, 1999) (Tasse C, 2005), ya que no existen criterios diagnósticos mínimos para el espectro oculo-auriculo-vertebral (OAVS). Esta interrogante sigue generando controversia, ya que comparten muchos mecanismos genéticos comunes y se sobreponen clínicamente.

### **2.7.3 ESCOLARIDAD MATERNA**

La salud y la educación se encuentran estrechamente vinculadas. Según el último censo realizado en Ecuador (INEC-2010), había 675.945 personas mayores de 15 años analfabetas, valor que corresponde al 6,8% de la población, en este grupo predomina el sexo femenino que vive en áreas rurales. Por otra parte el promedio de años de escolaridad es de  $\geq 10$ .

La escolaridad de las personas es un pilar fundamental en el ámbito de la salud, en sobremanera la instrucción materna durante el periodo de gestación y en el desarrollo infantil, ya que puede influir notoriamente sobre la morbi-mortalidad. Es así como, cada año escolar materno aprobado, es inversamente proporcional al porcentaje de muertes infantiles.

Las malformaciones congénitas al igual, que enfermedades durante la gestación son vinculadas con el nivel de instrucción materna, siendo la microtia parte de la regla. En Cuenca-Ecuador, el 33,6% de mujeres que tuvieron un hijo/a con alguna malformación, cumplían un nivel de instrucción primaria o eran analfabetas. (Matovelle, Matovelle, & Córdova, 2013)

Es tan importante, el factor de la educación materna que la prevalencia de anotia/microtia, es mucho menor en mujeres que han completado o superado doce años de educación. (Shaw, Carmichael, Kaidarova, & Harris, 2004)

Este aspecto se ve con mayor incidencia, en los casos aislados de microtia unilateral (Zhang, Zhang, Yu, & Shen, 2009).

La prevalencia de anotia/microtia aislada, es más alta en la población hispana independiente del lugar de nacimiento en comparación con las demás etnias, con un riesgo relativo (OR) de 3 a 7 veces, (Shaw, Carmichael, Kaidarova, & Harris, 2004) en quienes se relacionaba un menor índice de escolaridad (Harris, Kallen, & Robert, 1996).

#### **2.7.4 OCUPACIÓN MATERNA**

La decisión de ser madre no es fácil para una mujer trabajadora. La embarazada sufre una alta discriminación laboral, por lo cual muchas veces está expuesta a situaciones o agentes que se han visto relacionados con malformaciones congénitas, parto prematuro y peso bajo para la edad gestacional.

La Organización Mundial de Salud, reconoce que la exposición materna a determinados plaguicidas y otros productos químicos, fármacos y radiación durante el embarazo, puede aumentar el riesgo de anomalías congénitas.

Mujeres que trabajaban fuera del hogar (independiente del periodo de gestación), tenían un 30% más de riesgo que las amas de casa de tener hijos con microtia. (Luquetti , y otros, 2013), mientras que en nuestro medio representa 49,28% de las madres que tuvieron hijos con malformaciones (Matovelle, Matovelle, & Córdova, 2013)

Los lugares más riesgosos, para el desarrollo de malformaciones congénitas según la OMS son: basureros, fundiciones, minas, granjas agropecuarias en el cual esté expuestos sobre todo a organofosforados.

*Tabla 5. Frecuencia de factores de riesgo en las madres, de los pacientes pediátricos con malformaciones congénitas atendidos en el Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, 2011-2012*

<b>Variable</b>	<b>Valor</b>
Laboraron fuera de sus hogares	49,28%
Expuestas a hábitos tóxicos	13,6%
Expuestas a agroquímicos	2,7%
Expuestas a radiaciones	0,9%

(Matovelle, Matovelle, & Córdova, 2013)

## **2.7.5 ASOCIADOS A LA GESTACIÓN**

El periodo de gestación está lleno de cambios fisiológicos para la coexistencia de la madre y el feto, corresponde a un espacio de fragilidad que requiere la perfecta armonía de los procesos implicados ya que una mínima interrupción de los mismos, implica problemas tanto para la madre como al producto.

### **2.7.5.1 EDAD MATERNA**

La postergación del embarazo es un hecho cada vez más frecuente, ya sea por alcanzar la plenitud estudiantil, económica y emocional, o por problemas de fecundidad, sin embargo en los países del tercer mundo se vive un panorama distinto ya que el embarazo adolescente es un hecho bastante habitual, sobre todo en el sector de salud pública donde alcanza el 25% del total de gestas.

Ya es sabido, que el embarazo en los extremos de la vida, se asocia a malformaciones congénitas sobre todo de tipo cardiovascular. En la microtia, el factor predominante es la elevada edad materna, (Harris, Kallen, & Robert, 1996) el riesgo es descrito desde los 35 años de edad (Castilla & Orioli, 1986) (Forrester & Mmerz, 2005)

Al contrario existen otras revisiones, en la cual no se asocia la edad tanto materna como paterna a la aparición de microtia. Demostraron que si bien es cierto la edad materna se asocia a microtia, estos son relacionados a anomalías cromosómicas que se presentan con otras anomalías congénitas. (Luquetti , y otros, 2013)

#### **2.7.5.2 ENFERMEDADES CRONICAS MATERNAS**

Según la Organización Mundial de la Salud, el 20% de todas las muertes maternas se deben a causas indirectas es decir enfermedades previas que se agravan en el embarazo.

Las enfermedades crónicas maternas incrementan el riesgo de malformaciones congénitas sustancialmente, así como de abortos, muerte fetal, restricción del crecimiento, parto prematuro, complicaciones en el parto, entre otros. Dentro de las patologías crónicas más frecuentes se hallan: diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo/hipertiroidismo y obesidad.

*Tabla 6. Odds Ratio para malformaciones congénitos en recién nacidos de madres con patología crónica durante el primer trimestre de embarazo, factores de riesgo detectados mediante un análisis de regresión logística (ECLAM, Hospital Clínico de la U de Chile)*

<b>Patología crónica</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b>Intervalo de Confianza</b>
Asma bronquial	3,45	(2,2 – 5,91)
Diabetes Mellitus	6,37	(3,36 - 12,16)
Hipertensión arterial	4,25	(2,62 – 6,89)
Hipotiroidismo	2,84	(1,31 – 6,16)
Hipertiroidismo	2,82	(1,00 – 7,95)

(María Paz Ordóñez A, 2003)

Dentro de las malformaciones, que más se presentan son: cardiopatías, anomalías en el sistema nervioso central y musculo-esquelético.

En correspondencia con la microtia, no existe una patología crónica materna específica atribuible: aun así es reconocida la relación de madres con enfermedades crónicas y microtia (Castilla & Orioli, 1986), que representan el 56,32% de la población estudiada. (María Paz Ordóñez A, 2003). En estudios recientes, si bien se asevera lo antes citado, demuestran que las mujeres que presentaron síntomas de resfriado sobre todo en el primer trimestre, aumenta el riesgo de microtia en OR 2,2. (Luquetti , y otros, 2013)

### **2.7.5.3 HIPERTENSIÓN GESTACIONAL – PREECLAMPSIA – ECLAMPSIA – HELLP**

En la actualidad el mayor número de muertes maternas y complicaciones en el embarazo, se deben a trastornos hipertensivos.

Las malformaciones congénitas en estos trastornos no representan una clausula primordial; ya que las principales complicaciones suelen ser: afectación a órganos diana (cerebro, riñón, globo ocular, hígado), trastornos de la coagulación, parto pretérmino, compromiso del bienestar fetal, restricción del crecimiento intrauterino, complicaciones en el trabajo de parto (desprendimiento placentario).

El proceso de estrés oxidativo del embarazo, el mismo que es magnificado en la altura contribuye a la presentación de preeclampsia y abortos (Burton & Jauniaux, 2004). A mayor altitud, mayor incidencia de preeclampsia y por ende un pobre estado de oxigenación fetal (hipoxia crónica), que compromete las condiciones útero – placentarias para el proceso de desarrollo (Julian, 2011).

En la primera etapa de la gestación, las glándulas histiotróficas nutren al feto (hasta la semana 10), (Burton, Watson, Hempstock, Strepper, & Jauniaux, 2002) circunstancia que se acompaña de bajas concentraciones de oxígeno, (Burton GJ H. J., 2001) fisiológicamente necesario para evitar el daño oxidativo producido por el oxígeno. (Burton, Watson, Hempstock, Strepper, & Jauniaux, 2002)

Un estado de hipoxemia marcado como se da en la altura afecta organogénesis, del embrión (Moore, Charles, & Julian, 2011). Al inicio del segundo trimestre, se ha completado la organogénesis concordando con la transición de la nutrición hemotrófica por la placentaria, iniciando a la semana 12 el flujo al espacio intervelloso (Gonzales, Tapia, & Carrillo, Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude, 2008).

Como respuesta a este cambio, la tensión de oxígeno placentario aumenta tres veces, propiciando un proceso de estrés oxidativo que resulta en la aparición de trastornos hipertensivo y abortos. (Burton & Jauniaux, 2004)

El escenario de trastornos hipertensivos, en la altura magnifica el riesgo de malformaciones congénitas, como ya se indicó es la segunda enfermedad crónica más prevalente en embarazos de productos con malformaciones congénitas. A pesar de ser mencionado como un factor asociado a microtia dentro de la literatura, no existe una cifra exacta del riesgo, pero al compartir varios parámetros fisiológicos con la altura, hemos decidido incluir como factor relacionado en este estudio.

#### **2.7.5.4 DIABETES GESTACIONAL**

La Diabetes Gestacional es la intolerancia a los hidratos de carbono, de intensidad variable que se diagnóstica durante el embarazo. Tanto la diabetes como antecedente materno previo o diabetes gestacional, aumenta considerablemente el riesgo de malformaciones en la Diabetes crónica aumenta 6,6 veces y en diabetes Gestacional 2,69 veces el riesgo de malformaciones (Ordoñez, Nazer, & Aguila, 2003), aún más cuando los niveles de glicemia están fuera de los límites terapéuticos (Matovelle, Matovelle, & Córdova, 2013).

Los riesgos que presentan los hijos con madres diagnosticadas de diabetes gestacional son: alteraciones del crecimiento intrauterino, alteraciones metabólicas (hipoglicemia), prematurez, membrana hialina y malformaciones congénitas; de estas las más frecuentes son las cardiopatías congénitas, malformaciones esqueléticas, malformaciones múltiples, Síndrome de Down, fisuras labio-palatinas e hidrocefalia (Nazer Herrera, Garcia, & Cifuentes, 2005)

La diabetes materna, se presenta con un estado de hiperglucemia que se asocia a la mala regulación de la proteína PAX3, en cual se halla implicado en la morfogénesis donde codifica un factor de transcripción dirigido a las células de la cresta neural, para su migración y supervivencia, condicionando la apoptosis de las mismas cuando

existe una interrupción del proceso (Krampfl, 2002) este mecanismo fisiopatológico es reproducido cuando hay exposición a Retinoides, mismo que será detallado posteriormente. (Zabihi & Loeken, 2010)

Aunque la Diabetes Gestacional no es la enfermedad asociada al embarazo más frecuente, se podría considerar la más perjudicial para el desarrollo del feto. Al momento, en la literatura no se encuentra una variable exacta del riesgo de la misma para la presentación de microtia.

#### **2.7.5.5 AMENAZA DE ABORTO**

Aborto es la pérdida del producto del embarazo antes de las 20 semanas o un feto menor de 500 gramos. Los abortos en las primeras etapas del embarazo, se asocian a malformaciones incompatibles con la vida, un hecho de selección natural; por esto un 25% de los embarazos se abortan, cursando con una clínica silente.

Hay varios mecanismos fisiopatológicos involucrados en la interrupción abrupta del embarazo, en el caso de la microtia suele estar mayormente implicado el entorno uterino y su flujo vascular (Luquetti, Haike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Esta alteración vascular puede ocurrir a través de algunos mecanismos (Gonzales, Tapia, & Carrillo, Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude, 2008) como: vasoconstricción con disminución del flujo arterial (Gonzales, López Pulles, Espin, & Paz y Miño, 2010), la oclusión de la arteria que interrumpe el desarrollo del tejido previamente formado (Hartinger, Tapia, Carrillo, Bejarano, & Gonzales, 2006), o falta del desarrollo vascular necesario requerido. El factor más importante en la microtia es la interrupción del flujo vascular dirigido hacia la región formadora de la cabeza y cuello correspondiente a zonas del primer y segundo arco faringeo, lo que resulta en

isquemia de áreas localizadas con posterior necrosis del tejido, hecho muy debatido hasta el momento. (Sadler & Rasmussen , 2010).

La oclusión arterial, puede verse propiciada por algunos factores o sustancias, como los son la Triazina y Talidomida; sin embargo hay quienes no apoyan el hecho y le dan un caracteres idiopáticos, ya que han visto aparición de hematomas sin relación al consumo de los mismos, pero sin embargo el feto presentó grandes anomalías de los arcos braquiales y cerebrales (Luquetti, Haike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). El producto gestacional en desarrollo se encuentra en contacto con la pared uterina, un aumento de la fragilidad del tejido o la disminución de la adhesión celular, conlleva a la susceptibilidad a los embriones de trauma físico o mecánico, este hecho suele pasar desapercibido siendo parte normal del proceso gestacional aunque algunas veces resulta en alteraciones vasculares locales e isquemia focal transitoria. (Luquetti, Haike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012)

No podemos olvidar lo ya mencionado antes, respecto al estrés oxidativo vivido en el embarazo y magnificado por varias condiciones, como la altura el cual también aumenta el riesgo de abortos (Burton GJ, 2001).

Muchos entendidos discrepan de lo antes propuesto, ya que la teoría vascular no explica la asociación de microtia a malformaciones que no solo respectan al área de la cabeza y cuello, como lo es el Síndrome Oculo-auriculo-vertebral que presenta malformaciones vertebrales como su nombre lo dice (Luquetti, Haike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

No existe un valor cuantitativo de riesgo con respecto al riesgo, ni el aumento de riesgo dependiente del sangrado, pronóstico o terapia asociada para la preservación del embarazo, es por esto que este apartado ha sido considerado dentro del estudio.

### **2.7.5.6 EMBARAZO MULTIPLE**

El embarazo múltiple se define como la presencia de dos o más fetos dentro del útero, en los cuales existe un antecedente familiar del mismo, raza negra y multiparidad; hoy en día es cada vez más frecuente por tratamientos para la concepción. Este embarazo presenta mayor riesgo para el bienestar materno fetal.

Según las Guías de Práctica Clínica Mexicanas del 2012, en la gestación gemelar, el riesgo de preeclampsia es 3 veces más y en caso de trillizos supera hasta 9 veces. El 50% de los embarazos gemelares terminan en parto pre término y un 10% es antes de las 32 semanas, por esto y mayor requerimiento de nutrientes es casi la norma encontrar niños/as con peso bajo al nacer.

Como vemos en el embarazo múltiple, se presentan una serie de factores de riesgo asociados a microtia, razón por la cual se lo conoce a este estado como uno de ellos, siendo más frecuente la prevalencia en madres con microtia. (Forrester & Mmerz, 2005) (Shaw, Carmichael, Kaidarova, & Harris, 2004). Por sí solo, un embarazo múltiple aumenta 3,72 veces el riesgo de microtia. (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012)

### **2.7.5.7 MEDICAMENTOS**

Un teratógeno es una sustancia capaz de provocar malformaciones en el embrión, al ser expuesto durante la gestación; los mejores estudiados son los fármacos clasificándolos en categorías según su riesgo de teratogenicidad.

Tan frágil es el feto en la etapa de gestación que en los hijos de mujeres que utilizaron cualquier medicamento en el primer trimestre del embarazo se vio un aumento del

riesgo de microtia. En esta población los fármacos más utilizados fueron: analgésicos (Paracetamol el más reportado y el único que alcanzó estadística significativa), antibióticos, antiespasmódicos y hormonas (combinación de estrógenos/progestágenos) (Luquetti, Saltzman, Lopez-Camelo, da Graca Dutra, & Castilla, 2013).

A pesar de lo señalado, recordemos que el acetaminofén es categoría B en el embarazo es por esto que se discrepa que participe en la génesis de malformaciones, (Aselton, Jick, Milunsky, Hunter, & Stergachis, 1985) (Rebordosa, y otros, 2008) (Thulstrup, y otros, 1999), ya que el uso de paracetamol durante un episodio febril o resfriado materno, disminuye el riesgo de algunos defectos en el nacimiento, incluso microtia (Feldkamp, Meyer, Krikov, & Botto, 2010).

Sin embargo, en estudios recientes se asoció el uso de paracetamol con la génesis de microtia, se aseveró que no fue parte de un sesgo, ya que también un proceso gripal o febril se relaciona con malformaciones, periodo en el cual se usa el fármaco, esta afirmación persistió en ausencia de las variables descritas (Luquetti, Saltzman, Lopez-Camelo, da Graca Dutra, & Castilla, 2013), dato que continúa en investigación.

La exposición a medicamentos durante el embarazo como: retinoides, talidomida, inmunosupresores, micofenolato mofetil se relaciona a microtia, con fuerte evidencia científica (Anderka, Lin, Abuelo, Mitchell, & SA, 2009) (Klieger-Grossmann, y otros, 2010).

El más estudiado es la isotretenoína un retinoide, derivado de la síntesis del retinol (Vitamina A), medicamento usado para el tratamiento del acné severo; es categoría X durante el embarazo (causa alteraciones en el feto/contraindicado) se le atribuye efectos perjudiciales como: cardiovasculares, sistema nervioso central, craneofaciales, timo, paratiroides, sistema esquelético, ojos, hígado, intestino, oído

(duplicación auricular, microtia, anotia, malformación de los huesecillos) (Mahboobeh, Ezzat, Reihaneh, Setareh, & Ebrahim, 2015) (M, 2001) (Malvasi A, 2009) (Lammer EJ, 1985) a más de parto prematuro y aborto espontáneo, sobre todo cuando la exposición se da en el primer trimestre de gestación, el hecho más frecuente (Mahboobeh, Ezzat, Reihaneh, Setareh, & Ebrahim, 2015).

La exposición al retinoide parece cortar la vía de señalización de la endotelina, reguladora de los genes HOX, encargados de la posición de las células neurales antes y durante la migración de los pliegues neurales; (Daniela V Luquetti, 2012) cuando se pierde la identidad del segundo arco braquial, se dan las formas de microtia más graves ya que de este derivan la mayor parte de estructuras del oído externo (Mallo M, 2003). Es por esto, que se recomienda evitar el embarazo hasta >6 meses después de terminar el tratamiento. Porque hay evidencia que luego de completar la terapia, se han visto efectos secundarios asociados sobre la cuarta semana o hasta 3 meses, ya que forma un reservorio en el tejido graso (Mahboobeh, Ezzat, Reihaneh, Setareh, & Ebrahim, 2015) (Lee, Kim, & Lee, 2009) (Nulman, Berkovitch, & Klein, 1998).

La talidomida fármaco comercializado en la década de los sesentas, como sedante y antiemético en especial en los casos de hiperémesis gravídica, por el consumo de altas dosis se observan efectos adversos “aparentemente”, ya que hoy en día se relaciona con focomelia (ausencia de la región proximal de las extremidades) inmediatamente; actualmente es parte del tratamiento de la lepra y mieloma múltiple (Ito, y otros, 2010)

Este fármaco inicia sus efectos teratogénicos, con la unión a CRBN un cereblon, una proteína de unión a la Talidomida que forma un complejo Ubiquitina ligasa E3, el cual

es inhibido, este complejo es importante para el desarrollo de la extremidad, ya que finalmente expresan el factor de crecimiento de fibroblastos (Fgf8) (Ito, y otros, 2010). Así también la Talidomida, produce estrés oxidativo por mecanismos aún desconocidos, este aspecto modula el estrés oxidativo intracelular del glutatión (GSH) y el estado Redox, perturbando procesos como la activación del factor de transcripción y/o la unión del factor nuclear Kappa  $\beta$  (NF- $\text{K}\beta$ ) que se halla inmerso en la formación y extensión de las extremidades en ratas (Hansen, Gong, Philbert, & Harris, 2002).

A pesar de que la focomelia es la complicación más conocida de la Talidomida en el embarazo por su potente actividad anti-angiogénica, provoca alteraciones musculoesqueléticas de la cara, cardiopatías congénitas, ausencia de aurículas cardíacas, malformaciones oftálmicas, microtia, anotia, sordera, hernias diafragmáticas, alteraciones renales y digestivas. En nuestra época es prácticamente histórico el consumo de Talidomida durante la gestación, por la catástrofe antes vivida (Vazquez Pintado, 2009).

El Micofenolato es un inmunosupresor, que inhibe la síntesis de purina reconocido teratógeno en humanos y animales. En un estudio de madres expuestas al fármaco, durante el primer trimestre de gestación, su uso fue debido a patologías renales (trasplantes renales, nefropatías autoinmunes), trasplantes de hígado, corazón, eritema multiforme recurrente. La malformación predominante era microtia/anotia grado moderada a severa, malformaciones cardiovasculares, malformaciones craneofaciales, hendiduras orofaciales, hipertelorismo, coloboma, micrognatia (Ang, Simpson, & Reddy, 2008) (Anderka MT, Lin, Abuelo, Mitchell, & Rasmussen, 2009).

El hecho más preocupante es que la toma del fármaco se da durante el proceso de embriogénesis, ya que son embarazos inesperados. Aun no se dilucida del todo el

mecanismo fisiopatológico, para la aparición de microtia ya que el descubrimiento de su asociación es reciente (Klieger-Grossmanm, y otros, 2010).

#### **2.7.5.8 PARTO PREMATURO Y POSTERMINO**

La OMS advierte que cada año nacen 15 millones de niños prematuros alrededor del mundo, cifra que va en aumento. Al momento representa una tasa del 5 – 18% de los nacimientos. Por otra parte el embarazo postérmino muestra una incidencia del 5 – 8% de los partos, ambas entidades marcan un aumento en la morbilidad del producto, sobre todo en los 5 primeros años de vida.

A continuación detallaremos la clasificación del parto, según la edad gestacional:

- Prematuros extremos: < 28 semanas
- Muy prematuros: 28 a < 32 semanas
- Prematuros moderados a tardíos: 32 a < 37 semanas
- Término temprano: 37 a 38 semanas
- Término completo: 39 a 40 semanas
- Término tardío: 41 semanas
- Postérmino: ≥ 42 semanas

*OMS/Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos*

Apenas hace un par de años se relaciona este factor con la microtia, no existe por tal causa una extensa referencia bibliográfica. Si bien es claro, que un nacimiento antes de las 38 semanas, aumenta el riesgo de microtia en 2,27 veces; (Luquetti , y otros, 2013) esperamos que en un futuro se analice esta condición, ya que como vemos supera estadísticamente a otros factores mejor estudiados.

## 2.7.6 PESO AL NACER

El peso en el recién nacido, es un valor de constante atención tanto para el médico como para su madre, ya que predispone a alteraciones metabólicas, infecciones oportunistas, aumenta la morbimortalidad y predispone a una enfermedad cardiovascular en la vida adulta.

El peso adecuado al nacer es de 2,500gr – 3,500gr, llamando peso bajo para la edad gestacional un recién nacido que presenta una longitud y/o peso al nacer de -2 desviaciones estándar para su edad gestacional, (Bermúdez de la Vega JA, 2005) el cual se abarca en este apartado por su relación con la microtia.

*Tabla 7. Causas de peso bajo para la edad gestacional*

<p><b>Causas Fetales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cromosomopatías: Trisomía 13, 18, 21, Sd Turner, deleciones autosómicas, cromosomas en anillo.</li> <li>• Anomalías congénitas: Sd. Potter, anomalías cardíacas.</li> <li>• Enfermedades genéticas: acondroplasia, Sd Bloom</li> </ul>
<p><b>Causas Maternas</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedades médicas: HTA, enfermedad renal, diabetes mellitus, enf del colágeno, hipoxemia materna (enf. Cardíaca cianotizante, anemia crónica, enf pulmonar crónica)</li> <li>• Infecciones: toxoplasma, rubéola, CMV, herpes virus, malaria, tripanosomiasis, VIH</li> <li>• Estado nutricional: bajo peso antes del embarazo, poca ganancia ponderal – desnutrición durante el embarazo</li> <li>• Abuso de sustancias: tabaco, alcohol, drogas ilegales, drogas terapéuticas (warfarina, anticonvulsivantes, antineoplásicos, agonistas del ácido fólico)</li> </ul>
<p><b>Causas utero-placentarias</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones en la implantación placentaria: placenta baja, placenta previa</li> </ul>

- Alteraciones en la estructura placentaria: inserción anómala del cordón, arteria umbilical única, inserción velamentosa umbilical, placenta bilobular, hemangiomas, infartos o lesiones focales

**Causas demográficas**

- Talla baja familiar
- Edad materna extrema
- Etnia
- Paridad

(L. Paisán Grisolia, 2008)

Por cada 1000 metros de aumento de altitud el peso al nacer disminuye 117 gramos, ya que el feto experimenta un grado mayor de hipoxemia y además las cifras de hemoglobina/hematocrito son mayores (Nahum & Stanislaw, 2004). Esta reducción en el peso es inversamente proporcional con el número de generaciones que vivieron en la altura, (Krampl, 2002) ya que al parecer han modificado factores fisiológicos, resultando en mayor entrega de oxígeno fetal, creación de una reserva de protección contra la isquemia a fin de obtener un desarrollo útero placentario normal. A pesar de que queda mucho por conocer, la epigenética se acerca cada vez a revelar los cambios evolutivos implicados (Moore, Charles, & Julian, 2011).

Este peso bajo se debe a una restricción del crecimiento intrauterino, evidente a partir de las 20 semanas, fisiológicamente a menor flujo útero-placentario, (Julian CG, y otros, 2009) que conlleva a viscosidad sanguínea por aumento del nivel hemoglobina/hematocrito (Kametas NA, y otros, 2004). No obstante existe otro marcador sanguíneo en su fisiopatología el cual es la glucosa, misma que alcanza niveles más bajos a partir de la primera semana de residencia en la altura. (Zamudio, y otros, 2010) Un incremento de la hemoglobina por encima de 13,5 g/dL y aún más 14,5 g/dL reduce el crecimiento fetal, independiente de la altitud de residencia

(Gonzales , Tapia, Gaso, & Carillo, 2011) (Gonzales, Steenland, & Tapia, Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes, 2009).

Los niños con anomalías congénitas, presentan menor peso al nacimiento aún más si son producto de una madre adolescente. Hace décadas ya se sabe, que los niños con microtia tenían mayor prevalencia de peso bajo al nacer, (Castilla & Orioli, 1986) (Mastroiacovo, y otros, 1995) (Forrester & Mmerz, 2005) en caso de que el peso fuera menor a 2.500 gr aumenta 3,35 veces el riesgo (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).

### **2.7.7 PARIDAD MATERNA**

Se llama paridad al número de hijos que una mujer ha tenido por parto o por cesárea. Según el instituto nacional de estadísticas y censos, se observa un descenso paulatino de la fecundidad en Ecuador; en el periodo de 1975 - 1979 se registraba 5,4 hijos por mujer, mientras que en el 2007 - 2012 se habla de 3,0 hijos.

Las menores tasas de fecundidad se ven en: Tungurahua, el Oro y Galápagos con 2,5 – 2,6 hijos por mujer, mientras que la mayor fue en Morona Santiago con 5,5 hijos por mujer.

La paridad materna en la microtia, fue detallado con un hallazgo casual en el siglo pasado, siendo más marcado en anotia que microtia, (Castilla & Orioli, 1986) para luego ser un patrón habitual dentro del grupo de estudio. (Harris, Kallen, & Robert, 1996) (Mastroiacovo, y otros, 1995) (Shaw, Carmichael, Kaidarova, & Harris, 2004) (Forrester & Mmerz, 2005), el cual se observa desde la segunda gesta, alcanzando un valor modestamente alto de 10% de riesgo en la cuarta gesta, (Harris, Kallen, & Robert, 1996) (Shaw, Carmichael, Kaidarova, & Harris, 2004) que se duplica en la octavo embarazo.

Estos autores manifiesta no solo relación con la paridad, sino también con un periodo intergenésico corto (menos de 6 meses), asociado a un agotamiento de nutrientes para el feto.

Más tarde se trató de corroborar este factor, sin encontrar ningún efecto modificador para microtia (Luquetti , y otros, 2013). No obstante contrario a los resultados, se habla de que una madre primípara tiene un riesgo de 1,06 veces más que una multípara, (Mastroiacovo, y otros, 1995).

### **2.7.8 MALFORMACIONES CONGÉNITAS O ENFERMEDADES GENÉTICAS**

Uno de los factores de riesgo para microtia más reconocidos, es la asociación de la misma a malformaciones o enfermedades congénitas; que se describen dentro de síndromes que son la suma de anomalías genéticas, atribuibles a la aberración de genes específicos.

Cerca del 20-60% de niños con microtia tienen una anomalía asociada o un síndrome identificable. (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Un 30% de los niños de los niños con malformaciones asociadas, presentaban: hendidura facial o un defecto cardiaco, an/microftalmia 14%, reducción de extremidades 11%, anomalía renal grave 11% y holoprosencefalia 7% (Harris, Kallen, & Robert, 1996)

Aquí radica la importancia, de valorar posibles malformaciones adjuntas desde la primera consulta. Sin haber del todo el porqué de las variaciones genéticas, la microtia es un hallazgo común en: Síndrome de Goldenhar (microsomía hemifacial), Síndrome branqui-oto-renal, Síndrome de Robinow, Síndrome de Townes-Brocks y disostosis mandibulofacial (Treacher Collins y Nager) condiciones a considerar como diagnóstico diferencial (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). No

podemos pasar por alto además al Síndrome Oculo-ariculo-vertebral descrito en el capítulo de antecedentes familiares, a continuación describen los síndromes asociados a microtia con su respectiva alteración genética.

*Tabla 8. Trastornos humanos con microtia, excepto cromosopatías*

Síndrome	Microtia (%)	Genes identificados
<b>Solo anomalías del oído interno</b>		
Bixler (Hipertilorismo-microtia-fisura)	100	-
Bosley-Salih-Alorainy	33	HOXA1
Branquiooculofacial (BOF)	20	TFAP2A
Branquiotica (BO)	80 – 90	EYA1, SIX1
Branquiotorenal (BOR)	30 – 60	EYA1, SIX5
CHARGE	-	CHD7, SEMA3E
Sordera congénita, agenesia del oído interno, microtia, microdoncia	100	FGF3b
Microsomía craneofacial (CFM)	65	-
Fraser	-	FRAS1, FREM2
Kabuki	80	MLL2
Klippel-Feil	-	GDF6
Lacrimoauriculodentodigital	20	FGFR2, FGFR3, FGF10
Disostosis mandibulofacial	100	HOXD
Meier-Gorlin (oreja-patela-corta estatura)	100	ORC1, ORC4, ORC6, CDT1, CDC6
Microtia, deficiencia auditiva y paladar hendido	100	HOXA2
Miller	100	DHODH
Nager	80	-
Oculo-auricular	100	HMX1
Pallister-Hall	-	GLI3
Townes-Brocks	20	SALL1

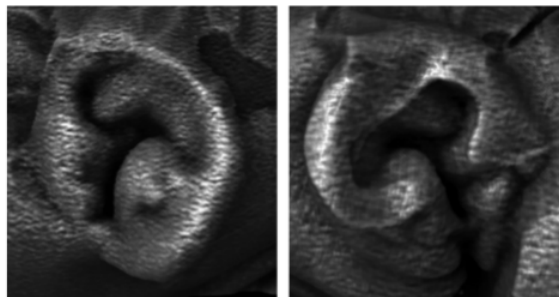
Treacher Collins	60 – 80	TCOF1
Wildervanck (Cervicoauriculoacustico)	-	-

(Castilla & Orioli, 1986) (Mastroiacovo, y otros, 1995) (Shaw, Carmichael, Kaidarova, & Harris, 2004) (Luquetti, Heike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012)

## 2.8 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la microtia se puede realizar antes del nacimiento mediante la ecografía 3D, sin embargo, la mayoría de veces el reconocimiento de esta se realiza clínicamente en la etapa post natal. Una vez identificada, se debe procurar identificar otras malformaciones asociadas con ayuda del examen físico mediante la medición del perímetro cefálico, pabellón auricular, buscar alteraciones óseas, así como anomalías en el paladar (Marin, López, & Zarate , 2006). Se debe realizar una anamnesis detallada para identificar factores de riesgo que pueden estar asociados.

*Ilustración 6. Reconstrucción 3D de una tomografía en un feto anencefálico en la cual se evidencia microtia derecha. Tomado de (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012).*



La realización de pruebas de imágenes está recomendada en pacientes mayores de 4 años, debido a una mejor neumatización de la mastoides. Se debe tener en cuenta factores como el tamaño de la caja timpánica y la anatomía de los huesecillos, los cuales juegan un papel importante en cuanto al pronóstico de esta patología, que si

bien es cierto comprende el oído externo, podría también comprometer el resto de estructuras (Limpan & Eshraghi, 2011).

La audición es un proceso que depende de dos vías, una conductiva y otra neurosensorial. La microtía se relaciona con estenosis o atresia del canal auditivo externo, lo cual podría ser causa de disminución de la audición con una pérdida de entre 45 a 60 dB, por ello es importante la realización de pruebas para determinar si existe hipoacusia y determinar de qué tipo se trata, la identificación oportuna de la misma es de vital importancia para la toma de decisiones (Limpan & Eshraghi, 2011).

La respuesta auditiva del tallo cerebral es una de las pruebas más utilizadas en el campo de la pediatría, consiste en una serie de potenciales eléctricos que son captados cuando se presenta un estímulo acústico en el oído, la prueba generalmente se realiza con el niño sedado para obtener mejores resultados (Limpan & Eshraghi, 2011) (Trinidad, Trinidad, & De La Cruz, 2008).

Otra de las técnicas utilizadas es la denominada audiometría con refuerzo visual, la cual se realiza a niños a partir de 5 a 6 meses de edad, ya que a esta edad, los pacientes responden al sonido girando su cabeza hacia el lado del estímulo. Los niños mayores de 1 año de edad suelen tener resultados más fiables (Limpan & Eshraghi, 2011). En niños de 3 a 4 años de edad la audiometría condicionada por juego es de gran utilidad, esta consiste en enseñarle al niño una respuesta motora en respuesta a un estímulo sonoro, permite evaluar más a detenimiento las áreas conductivas como neurosensitivas (Salesa, 2002). En pacientes mayores a los 5 años de edad se puede realizar la audiometría convencional, la cual consiste en presentar varios estímulos para cada oído, con conducción de aire u ósea, y el paciente responde a ellos levantando la mano o presionando un botón (Limpan & Eshraghi, 2011).

## 2.9 TRATAMIENTO

El tratamiento de la microtia es multidisciplinario, podría requerir una intervención audiológica, otológica, cirugía plástica y cirugía craneofacial para garantizar una óptima funcionalidad y reconstrucción estética (Roberson, Goldsztein, Balaker, Schendel, & Reinisch, 2013).

En 1920 Gillies propone el manejo de la microtia con la colocación de cartílago costal bajo la piel de la región mastoidea y su posterior separación mediante un colgajo cervical, la cual fue modificada en 1959 por Tanzer, quien colocó cartílago costal autólogo en bloque. Posteriormente en 1959 Cronin utiliza material arteoplástico como el silicón pero obtiene malos resultados debido a la exposición del material que se implantó (Delgadillo, y otros, 2010). La edad adecuada para la reconstrucción puede variar dependiendo de factores tanto físicos como psicológicos, por ejemplo, a la edad de 6 años ya se cuenta con suficiente cartílago costal para la realización de la cirugía, sin embargo hay que tener en cuenta la madurez psicológica del niño al tener que cooperar en todos los aspectos que una intervención quirúrgica requiere, la edad promedio de realización de cirugía con cartílago autólogo se encuentra entre los 6 y 7 años. Sin embargo, el tamaño de una oreja adulta se adquiere hasta los 10 años de edad, por lo cual en Japón esta es la edad en la cual se prefiere realizar la cirugía (Suutarla , 2014). Se debe tomar en cuenta además ciertas características como una circunferencia del pecho de al menos 60 cm a nivel de la apófisis xifoides a los 10 años de edad, un oído contralateral que haya alcanzado su tamaño adulto y pueda servir de plantilla para la realización del procedimiento, el volumen del cartílago sea el apropiado y que el paciente sea capaz de participar en la toma de decisiones (Kasrai, Synder, & Fisher, 2014).

Existen en la actualidad muchos métodos para corregir esta malformación, los cuales son de gran complejidad al intentar preservar la posición y profundidad el surco retroauricular para su posterior reepitelización. Una de las principales limitaciones es debido a que al estar recién formado, dicho surco no presenta la estabilidad necesaria para sostener nuevas estructuras, pudiendo así generar un exceso de presión sobre el mismo e impedir su correcto acoplamiento, para ello en la actualidad se están desarrollando tablillas que brindan estabilidad y evitan la obliteración del surco (Venkata Krishnan & Ashish, 2015).

El método de reconstrucción más utilizado se basa en el injerto de cartílago costal autólogo (Venkata Krishnan & Ashish, 2015), el cual ha sido modificado a través de los años mejorando los puntos de referencia anatómicos, vascularidad y un menor número de fases de reconstrucción para de esta manera producir resultados estéticamente favorables y con una tasa menor de complicaciones (Kasrai, Synder, & Fisher, 2014). La cirugía consiste en la extracción del cartílago, usualmente del lado derecho, entre la séptima y octava costilla, formarlo y posteriormente insertarlo bajo la piel de la aurícula. La segunda parte de la cirugía consiste en la elevación del pabellón auricular y la inserción de cartílago para brindar mayor estabilidad (Kasrai, Synder, & Fisher, 2014) (Suutarla , 2014).

El uso de material haloplástico ha sido utilizado durante varios años, en la actualidad ya no se utiliza silicona como material de reconstrucción, en su lugar se utiliza polietileno poroso, el cual no ha presentado tazas de complicaciones significativas. Sus poros le permiten vascularizarse rápidamente y disminuye considerablemente los tiempos quirúrgicos (Suutarla , 2014).

Los trabajos con células madre e impresoras 3D podrían revolucionar las opciones terapéuticas para la reconstrucción auricular en esta malformación. Esta tecnológica

funciona con la utilización de una pequeña cantidad de células que como resultado generarán un tejido homogéneo. Al utilizar las propias células del organismo se producirá un tejido con una gran semejanza tanto mecánica, metabólica y funcional (Thomas, 2015).

En cuanto a la audición, es importante la utilización de audífonos, generalmente se utilizan aquellos con transmisión directa al hueso debido al grado de malformación. Estos deben ser utilizados desde los primeros meses de vida y posteriormente se realizará la evaluación pertinente para el decidir un abordaje quirúrgico que permita la reconstrucción del conducto auditivo en caso de que sea necesario. Una de las técnicas propuestas es la plastia del canal, la cual consiste en la formación de canal óseo, reparación de malformaciones de huesecillos, de la membrana timpánica, y la creación de una comunicación a través de la piel para el canal. Debido a su gran complejidad sus resultados son variables y en la actualidad la selección de pacientes se realiza de manera rigurosa para aumentar así su efectividad (Limpan & Eshraghi, 2011).

## CAPITULO III. METODOLOGIA

### 3.1 PROBLEMAS

¿Cuál es la relación que existe en la altitud geográfica y condiciones maternas infantiles para el desarrollo de Microtia en una población con alta prevalencia?

64

### 3.2 OBJETIVOS

#### 3.3.1 General

Indagar sobre la relación entre la altitud geográfica donde reside el paciente como factor de riesgo asociado a microtia en los niños atendidos en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz.

#### 3.3.2 Específicos

- Encontrar la prevalencia de nuevos factores de riesgo asociados al desarrollo de microtia tales como: sexo, antecedentes perinatales, antecedentes familiares, edad de la madre durante la gestación y antecedentes de enfermedades ginecobstetricas, malformaciones y síndromes genéticos del paciente así como la instrucción materna.
- Determinar cuál es el grado más prevalente de microtia en la población estudiada mediante una escala unificada en este caso “Clasificación de Hunter, 2009”.
- Establecer si la microtia se encuentra infra diagnosticada mediante la utilización de la escala de “Clasificación de Hunter, 2009”.

### 3.3 TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal

### 3.4 MUESTRA

Universo: Niños del Hospital Pediátrico Baca Ortiz que fueron atendidos en el servicio de otorrinolaringología por el diagnóstico de microtia en el periodo 2010 a 2014, que hayan accedido a participar en el estudio y a cuyas madres hayan respondido la llamada telefónica, lo cual corresponde a 99 pacientes.

Muestra: Todo el universo

### 3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Niños con diagnóstico de microtia unilateral o bilateral.
- Niños que fueron atendidos en el servicio de ORL del Hospital de niños Baca Ortiz durante el periodo 2010-2014, dentro de su primera consulta o a su vez en un control.
- Niños entre los 0 y 13 años de edad.
- Niños los cuales sus padres accedan participar dentro del estudio, antes de lo cual dan su consentimiento por vía telefónica

### 3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Niños a los cuales sus padres o representante legal, no dan su consentimiento vía telefónica.

- Niños en los cuales sus padres o cuidadores desconozcan sus antecedentes perinatales y posnatales.
- Niños mayores de 14 años de edad.

### 3.7 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Los datos fueron recolectados a través de una encuesta (Anexo N°1) realizada vía telefónica, la misma que fue dirigida hacia las madres de los pacientes atendidos en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Baca Ortiz desde el 2010 al 2014. Dicha información fue proporcionada mediante una base de datos recolectada por la Dra. Susana Rodríguez jefe del servicio de dicha casa de salud.

Cabe recalcar que ninguno de los encuestados, negó su consentimiento al estudio, pero al ser un periodo de tiempo prolongado disminuyeron el número de nuestro universo por cambio de línea celular o inexistencia de la línea.

Para constancia de la entrevista, se grabó la llamada previo consentimiento del encuestado.

### 3.8 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

*Tabla 9. Operacionalización de variables*

Variable	Definición	Tipo	Indicador
Edad del paciente	<1 año 1 – 5 años 5 – 10 años > 10 años	Ordinal	FA% Moda Mediana
Sexo	Femenino Masculino	Nominal	FA%
Residencia actual	Ciudad	Nominal	FA%

Escolaridad materna	Analfabeta Primaria Secundaria Superior	Nominal	FA%
Ocupación de la madre (durante el embarazo)	Empleada privada Empleada pública Ama de casa Empleada doméstica Desempleada Otros	Nominal	FA%
Grado de microtia	I II III IV	Nominal	FA%
Lado de microtia	Derecho Izquierdo Bilateral	Nominal	FA%
Hipoacusia	Si No	Nominal	FA%
Lado de hipoacusia	Derecha Izquierda Bilateral	Nominal	FA%
Antecedentes familiares de microtia	Padre Madre Hermanos Abuelos Tíos Primos Otros	Nominal	FA%
Edad de la madre en el embarazo	15 - 20 años 21 – 25 años 26 – 30 años 31-35 años	Ordinal	FA% Media Moda

	36- 41 años		
Enfermedad crónica materna	Si No Cual	Nominal	FA%
Diabetes gestacional	Si No	Nominal	FA%
Trastornos hipertensivos relacionados al embarazo	Si No	Nominal	FA%
Uso de fármacos durante el embarazo	Si No Cual	Nominal	FA%
Amenaza de aborto	Si No Cuando	Nominal	FA%
Producto de embarazo múltiple	Si No	Nominal	FA%
Parto pre término	Si No Cuando	Nominal	FA%
Paridad materna	1 2 3 4 5 6 ≥ 7	Ordinal	FA%
Peso al nacer	< 2500 g >2500 g	Ordinal	FA%
Malformación/enf. congénita	Si No	Nominal	FA%

### **3.9 PLAN DE ANALISIS DE DATOS**

Se creó una base de datos en Excel, misma que fue depurada y posteriormente para el análisis de datos y correlación de variables, se utilizó el programa Statistical Package for Social Sciences 23 (SPSS STATISTICS USA). Las medidas estadísticas analizadas fueron: porcentajes, promedios, medias y frecuencias y para variables comparativas se calculó el Chi cuadrado con una significancia estadística de  $p < 0.05$ .

### **3.10 ASPECTOS BIOETICOS**

El estudio fue llevado a cabo bajo los principios de Helsinki y de Buenas Prácticas Clínicas de investigación, al ser realizada vía telefónica; solicitando su aceptación verbal del consentimiento informado para la participación en el estudio (Anexo N°2), la llamada fue grabada para garantizar la veracidad de las respuestas.

Se realizó el análisis de resultados, sin revelar la confidencialidad tanto de los datos obtenidos, como de sus participantes, la información se registró mediante el número de historia del paciente.

## CAPITULO IV. RESULTADOS

### 6.1 LUGAR DE RESIDENCIA

Tabla 10. Lugar de residencia

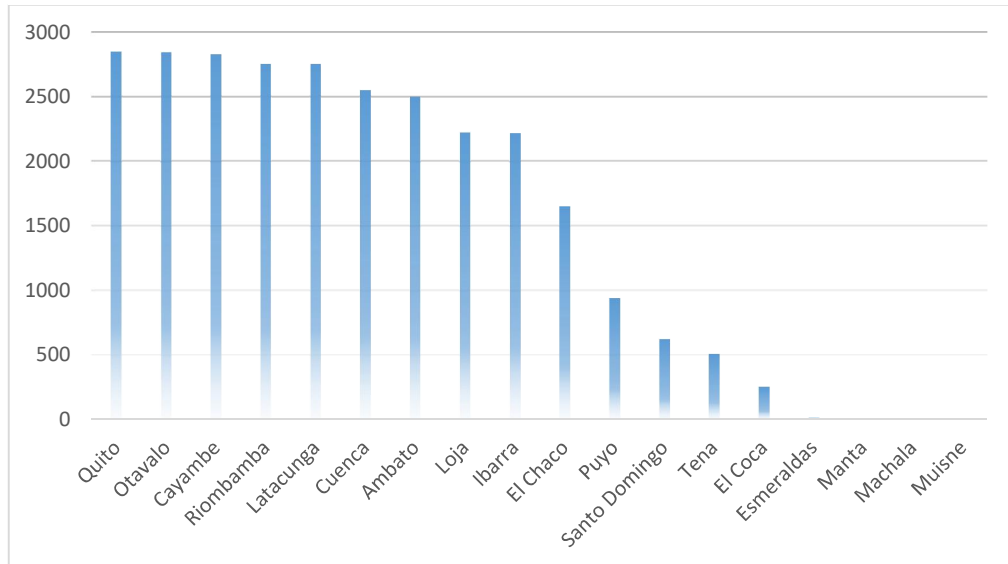
CIUDAD	Frecuencia	Porcentaje
Quito	75	75,8
Ambato	5	5,1
Ibarra	3	3,0
Riobamba	2	2,0
Cayambe	1	1,0
Cuenca	1	1,0
El Chaco	1	1,0
El Coca	1	1,0
El Oro	1	1,0
Esmeraldas	1	1,0
Latacunga	1	1,0
Loja	1	1,0
Manabí	1	1,0
Muisne	1	1,0
Otavalo	1	1,0
Puyo	1	1,0
Santo Domingo	1	1,0
Tena	1	1,0
Total	99	100,0

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Al tabular los resultados, se observa que la ciudad de Quito tiene la mayor prevalencia de casos de Microtia, representando el 75% de las residencias en la población, seguida por la ciudad de Ambato e Ibarra con 5 y 3% respectivamente.

## 6.2 ALTURA

Gráfico 1. Altura en la que se encuentra la residencia de los pacientes con microtía

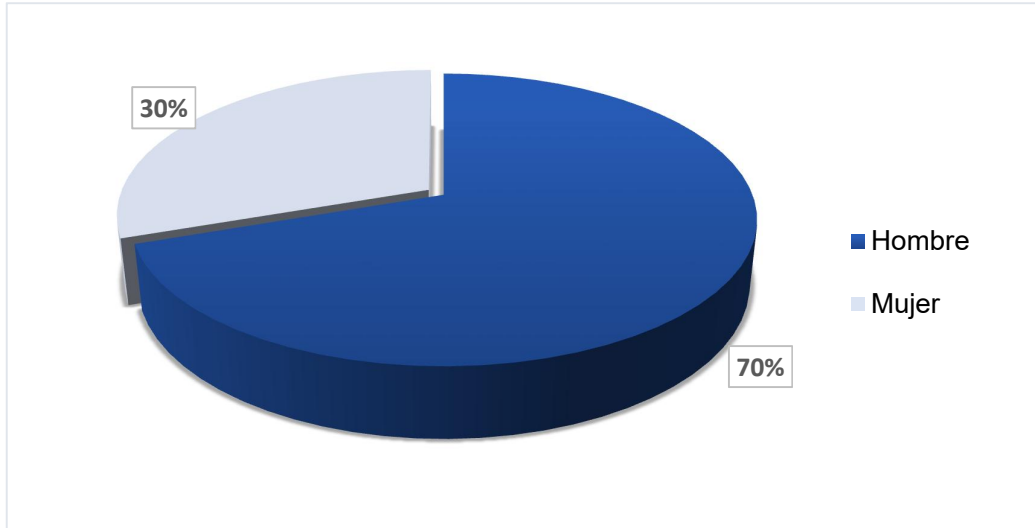


Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Dentro de las residencias de la población estudiada, se observó que 86,86% de la población reside a 2500 metros sobre el nivel del mar, siendo la ciudad Quiteña la que se encuentra a mayor altitud a 2850 metros sobre el nivel del mar, seguida de la ciudad de Otavalo y Cayambe con 2846 y 2830 msnm respectivamente.

## 2.3 GÉNERO

Gráfico 2. Género



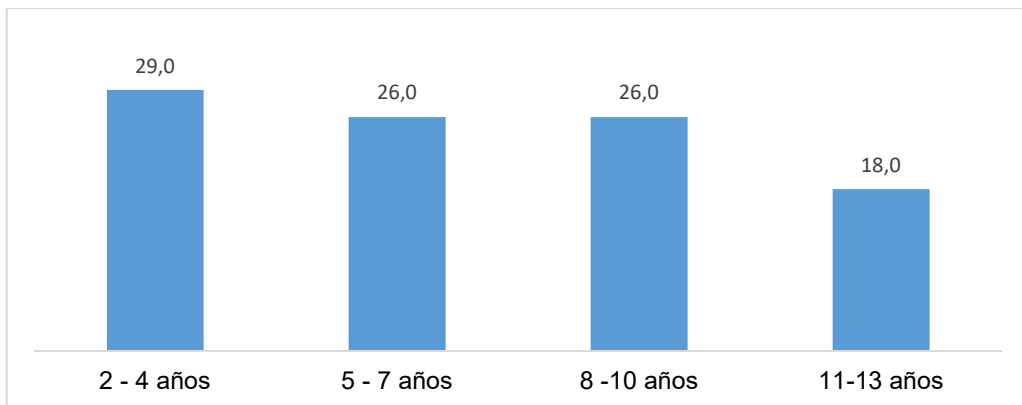
Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Del total de pacientes que cumplieron criterios de inclusión y exclusión, 69 fueron sexo masculino que representa el 70% y 30 fueron sexo femenino constituyendo el restante 30%, con una razón hombre – mujer de 2,3:1.

## 6.4 EDAD

La edad promedio de niños con microtia atendidos en el Hospital de Niños Baca Ortiz es de 6,3 años como muestra la gráfica, la mayoría de pacientes se encuentran entre los 2 – 4 años, mientras que el grupo etario menos prevalente es de 11 – 13 años. La moda en esta variable fue de 2 años de edad.

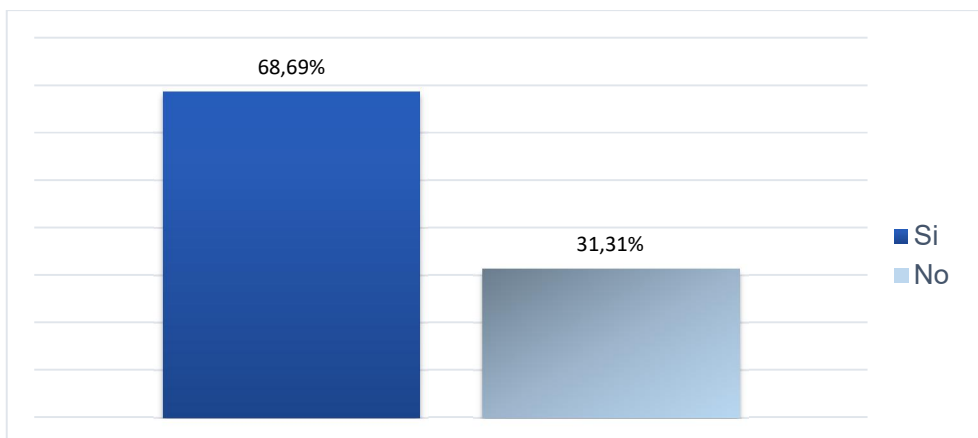
Gráfico 3. Edad de los pacientes con microtía



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

## 6.5 HIPOACUSIA

Gráfico 4. Frecuencia de hipoacusia en pacientes con microtía

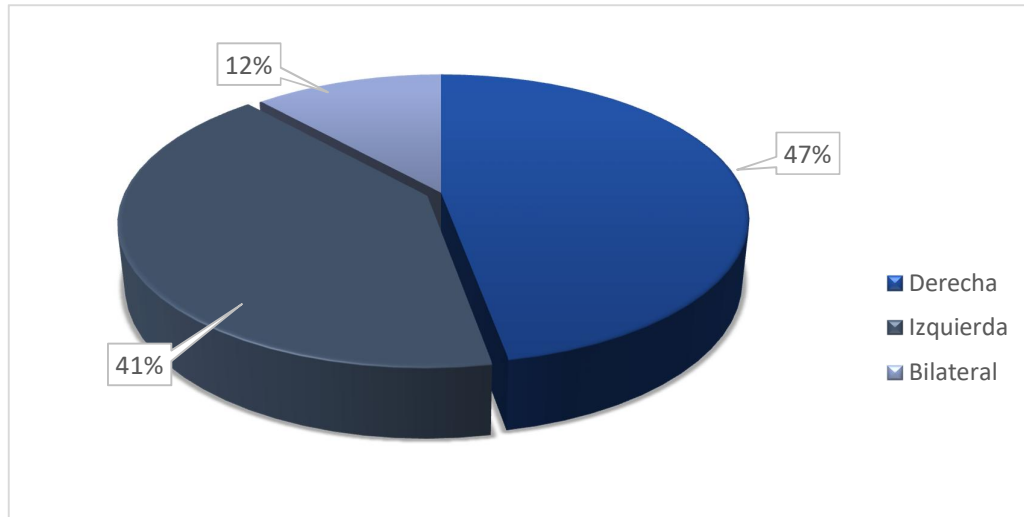


Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Con respecto al diagnóstico de hipoacusia, se presenta en el 68.89% de la población estudiada un total de 68 pacientes, mientras que un 31,31% (31 pacientes) presentaron una audiometría no patológica.

## 6.6 LADO DE HIPOACUSIA

Gráfico 5. Lado de hipoacusia en los pacientes con microtia



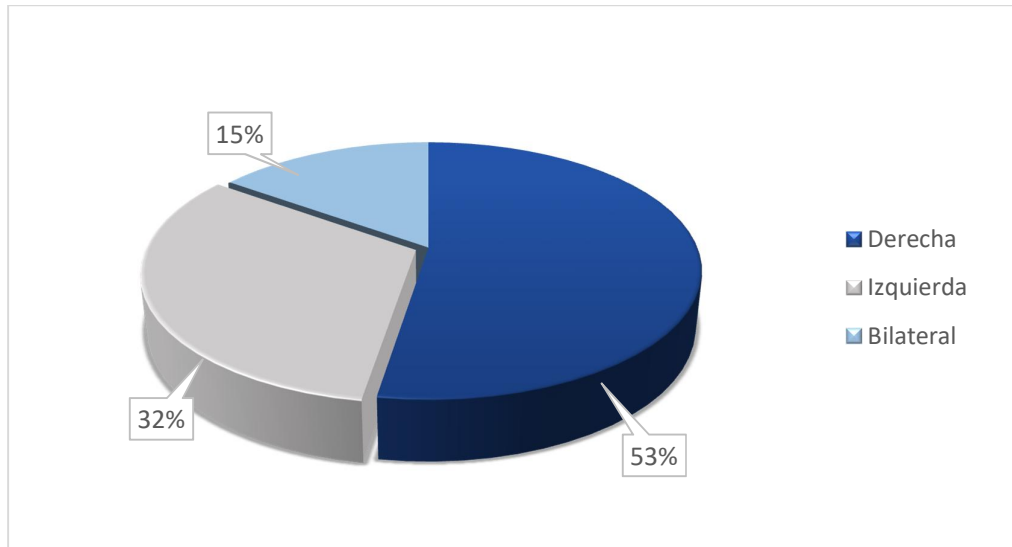
Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Al analizar a los 68 niños con diagnóstico de hipoacusia, se determina que el lado más prevalente de la misma es el derecho con 32 casos (47%), seguido de lado izquierdo con 28 casos (41%) y finalmente 8 casos (12%) de hipoacusia bilateral.

## 6.7 LADO DE MICROTIA

En el gráfico se puede observar que el lado de microtia más prevalente, corresponde al derecho con un total de 52 casos (53%), mientras que el izquierdo corresponde a 32 casos (32%), siendo el tipo bilateral el menos encontrado con 15 casos reportados (15%).

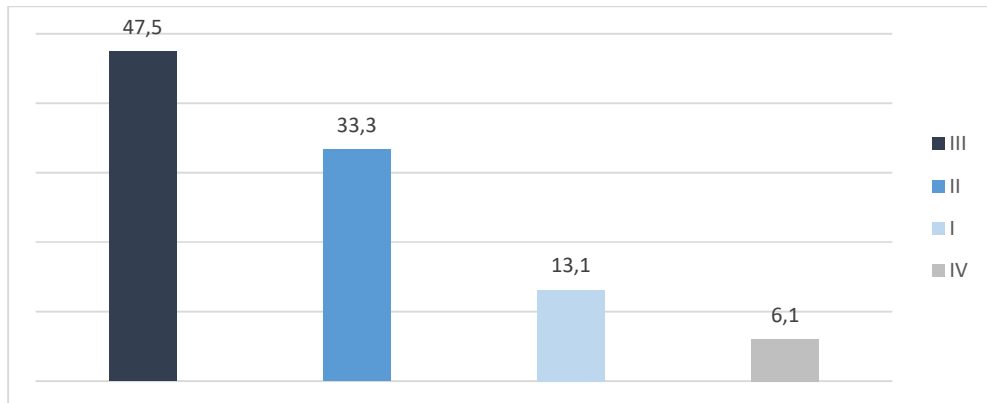
Gráfico 6. Frecuencia del lado en el que se presenta la microtia



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

### 6.8 GRADO DE MICROTIA

Gráfico 7. Frecuencia del grado de microtia

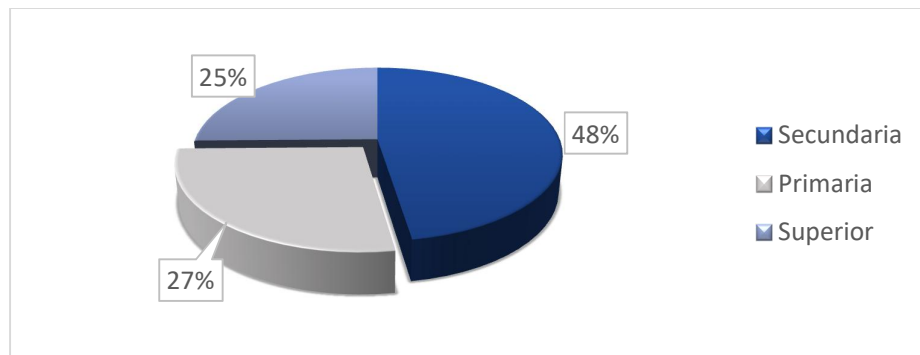


Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Al aplicar la escala de Hunter (Suutarla , 2014), a la población estudiada, se evidenció que el III grado fue el más prevalente con 47 casos (48%), en segundo lugar el grado II con un total de 33 casos (33%), tercero el grado I con 13 casos (13%) y en último lugar el grado IV con 6 casos (6%).

## 6.9 INSTRUCCIÓN MATERNA

Gráfico 8. Grado de instrucción en las madres de los pacientes con microtia



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez, 2016  
Fuente: Encuesta

Con respecto al grado de instrucción de las madres entrevistadas, no se reportó analfabetismo. En cuanto al nivel de instrucción un 48% (47 madres) respondieron tener instrucción secundaria, un 27% (27 madres) instrucción primaria y por ultimo un 25% (25 madres) superior ya se incompleta o incompleta.

## 6.10 EMPLEO DE LA MADRE

Tabla 11. Empleo de las madres de los pacientes con microtía

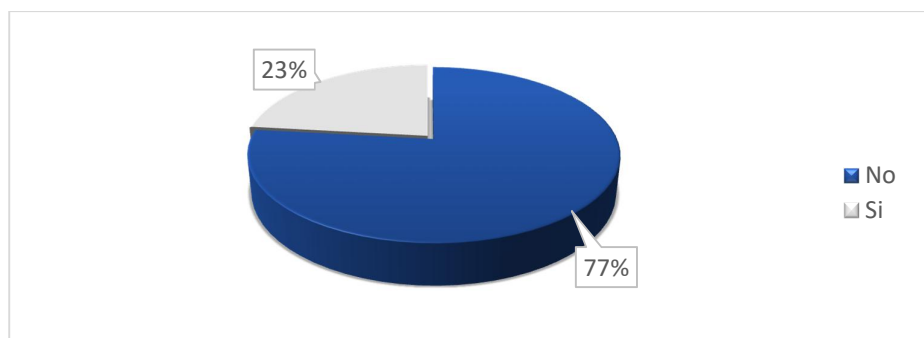
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Ama de casa	44	44,4	44,4
Otros	19	19,2	63,6
Sector privado	13	13,1	76,8
Empleada doméstica	12	12,1	88,9
Sector público	6	6,1	94,9
No trabaja	5	5,1	100,0
Total	99	100,0	

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

En relación a la ocupación de las madres de los niños con microtía durante el periodo de gestación de los mismos, se halla que en un 49,5% (49 madres) permanecen en su domicilio como amas de casa (44,4%) o sin trabajar (6%), en correlación con un 50,5 % (50 madres) que laboraron fuera del hogar.

## 6.11 FAMILIARES CON MICROTIA

Gráfico 9. Frecuencia de familiares con microtía



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

*Tabla 12 Miembros de la familia presentan microtia*

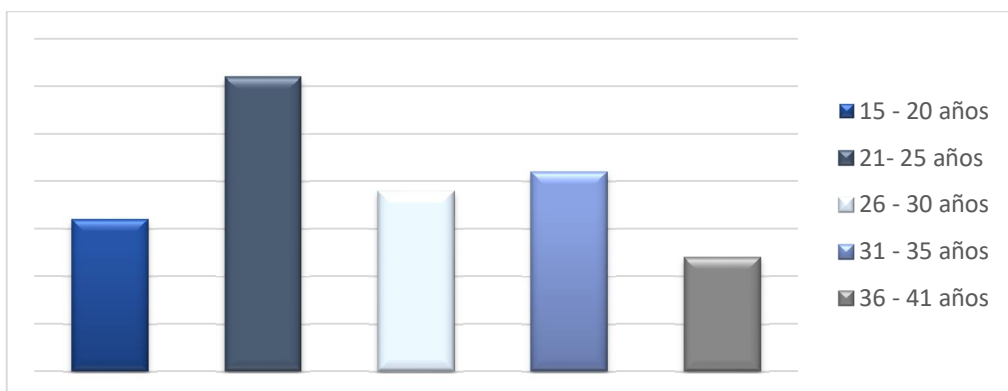
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Primos	8	8,1	40,0	40,0
Tíos	4	4,0	20,0	60,0
Otros	3	3,0	15,0	75,0
Papá	2	2,0	10,0	85,0
Mamá	1	1,0	5,0	90,0
Hermanos/as	1	1,0	5,0	95,0
Abuelos/as	1	1,0	5,0	100,0
Total	20	20,2	100,0	
Sin familiares con microtia	79	79,8		
Total	99	100,0		

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez.2016  
Fuente: Encuesta

Apenas un 23% de la población estudiada es decir 23 casos, mostraron dentro de sus antecedentes familiares como hallazgo a la microtia, mientras que el 77% (76 casos) negaron a la misma. Dentro del grupo de familiares afectado se designó en primer lugar a los primos, seguido de tíos y otros familiares lejanos.

### 6.12 EDAD DE LA MADRE EN EL EMBARAZO

*Gráfico 10. Edad de la madre en el embarazo*



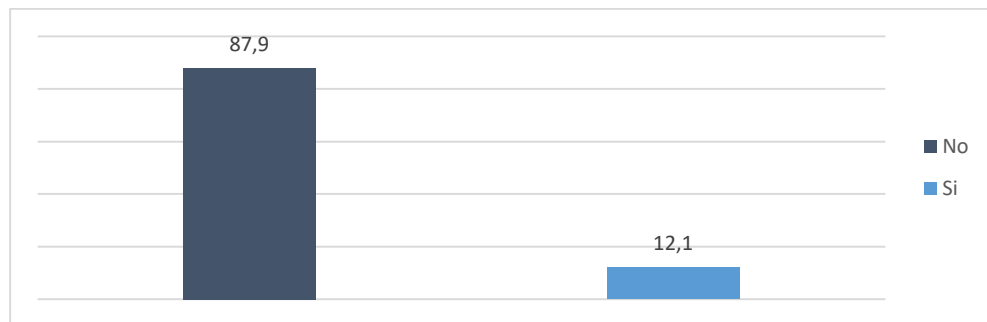
Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

### Cálculo de media y moda de la edad materna en la gestación

El promedio de edad durante el embarazo de las madres encuestadas fue de 26,99 años, con una moda de 21 años, no obstante 7 de ellas fueron madres adolescentes que representa el 7%; a pesar de que el grupo de edad más observado fue de 21-25 años (32%).

### 6.13 ENFERMEDAD CRÓNICA MATERNA

Gráfico 11. Presencia de enfermedad crónica en las madres de los pacientes con microtía



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Tabla 13. Enfermedades crónicas maternas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
	88	88,0	88,0	88,0
Artritis reumatoide	1	1,0	1,0	89,0
Cáncer de seno	2	2,0	2,0	91,0
Diabetes Mellitus	2	2,0	2,0	93,0
Fiebre Reumática	1	1,0	1,0	94,0
Hipotiroidismo	2	2,0	2,0	96,0
Hipertensión arterial	3	3,0	3,0	99,0
Ovario Poliquístico	1	1,0	1,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

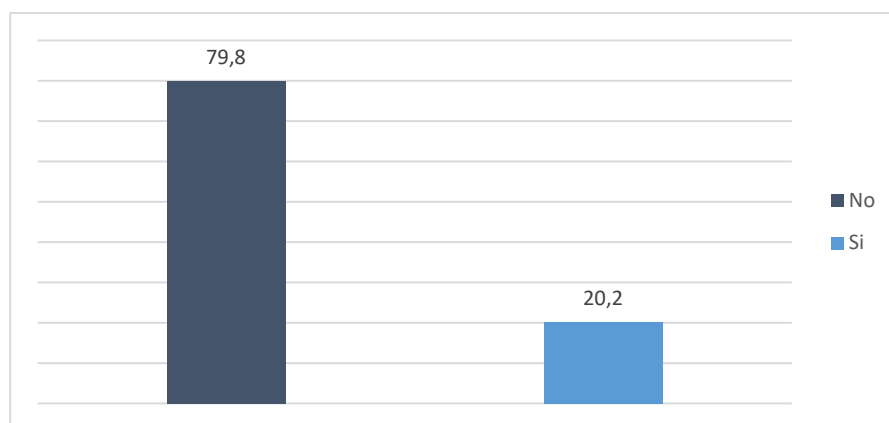
Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

La población de las madres que en quien se realizó la encuesta, tienen diagnóstico de una patología crónica en un 12,1% (12 madres) en contraste con un 87,9% (87 madres) sanas. En quienes las enfermedades más frecuente fueron de causa metabólica con un 33% (4 casos), luego Hipertensión (28%) y neoplasias/cáncer de seno 18% (2 casos).

#### 6.14 ENFERMEDAD DE LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO

Durante el tiempo de gestación de niños con microtia, un porcentaje del 79,8% (79 madres) cursaron sin complicación el mismo y en el 20,2% (20 madres) se diagnosticó alguna patología en esta etapa como: Infecciones del tracto urinario, Enfermedad pélvica inflamatoria, trastornos hipertensivos, anemia, colecistitis, Dengue, diabetes gestacional, anomalías en la inserción placentaria.

Gráfico 12. Presencia de enfermedad materna durante el embarazo



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Tabla 14. Frecuencia de enfermedades que se presentaron durante la gestación

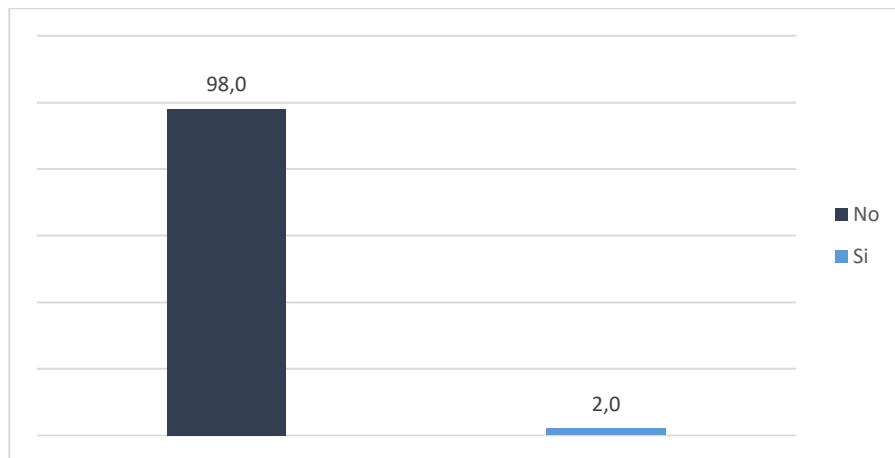
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
	80	80,8	80,8
IVU	8	8,1	88,9
EPI	2	2,0	90,9
preeclampsia	2	2,0	92,9
anemia	1	1,0	93,9
colecistitis+colelap	1	1,0	94,9
dengue	1	1,0	96,0
diabetes gestacional	1	1,0	97,0
pielonefritis	1	1,0	98,0
placenta previa	1	1,0	99,0
vaginosis	1	1,0	100,0
Total	99	100,0	

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez.2016  
Fuente: Encuesta

### 6.15 DIABETES GESTACIONAL

El diagnóstico de Diabetes Gestacional mediante el Test de O'Sullivan, se descubrió en 2 madres (2%) y fue diagnosticada entre el 5 y 7 mes de gestación, entretando 97 madres (98%) manejaron valores de glicemia en sangre normales.

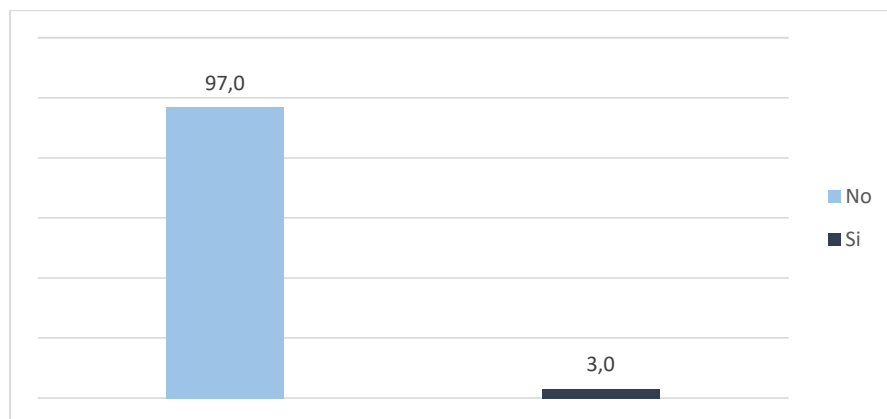
Gráfico 13. Presencia de diabetes gestacional en madres de pacientes con microtia



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

## 6.16 TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DURANTE EL EMBARAZO

Gráfico 14. Presencia de trastornos hipertensivos durante el embarazo



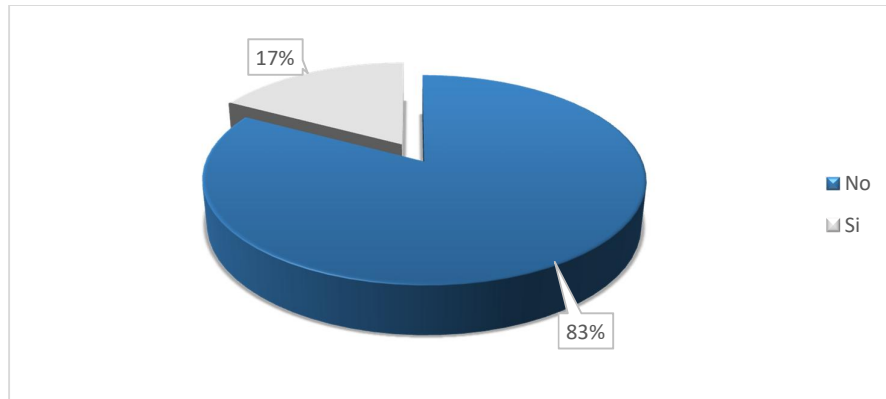
Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Al valorar la gestación de niños con microtia, se evidencia que el 3% (3 madres) tuvieron algún trastorno hipertensivo durante el embarazo, mismo que fue

diagnóstica en el tercer trimestre dentro del séptimo mes (33%) y al octavo mes (66,7%).

### 6.17 INGESTA DE MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

Gráfico 15. Madres que ingirieron medicamentos durante la gestación



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Tabla 15. Medicamentos consumidos durante la gestación

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No especificados	82	82,8	82,8
Anti inflamatorios no esteroideos	8	8,1	90,9
Paracetamol	2	2,0	92,9
Anticonceptivo oral de emergencia	2	2,0	94,9
Amoxicilina	1	1,0	96,0
Antiparasitarios	1	1,0	97,0
Insulina	1	1,0	98,0
Terramicina	1	1,0	99,0
Total	99	100,0	100,0

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

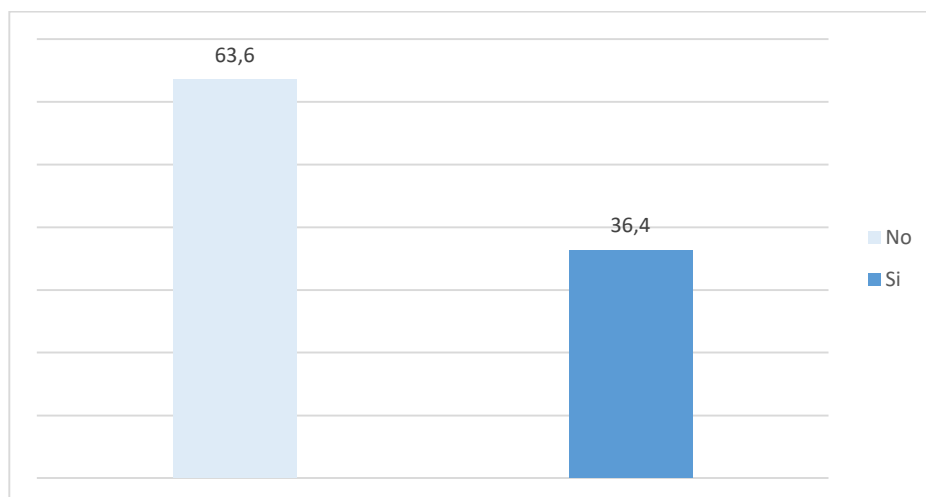
Durante el embarazo las madres de hijos con microtia, que consumieron medicamentos representan el 17,2% es decir 17 madres, en cambio las que no tomaron ninguna medicación a más de hierro, ácido fólico y multivitaminicos fueron un 82,8% un total de 82 madres.

El 47% de las madres que consumieron fármacos en el embarazo, no recuerdan en nombre del mismo; mientras que en las madres que conocen el medicamento usado existe mayor prevalencia entre: analgésicos (10%), seguido de anticonceptivos orales (2%) y antibióticos (2%).

### 6.18 AMENAZA DE ABORTO

Se registra a continuación la frecuencia de amenaza de aborto durante el tiempo de gestación del niño con diagnóstico de microtia, la que alcanza una cifra del 36,4% es decir 36 casos, siendo el signo clínico más referido por las madres, el sangrado vaginal durante el tercer mes de gestación.

Gráfico 16. Madres que presentaron amenaza de aborto



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

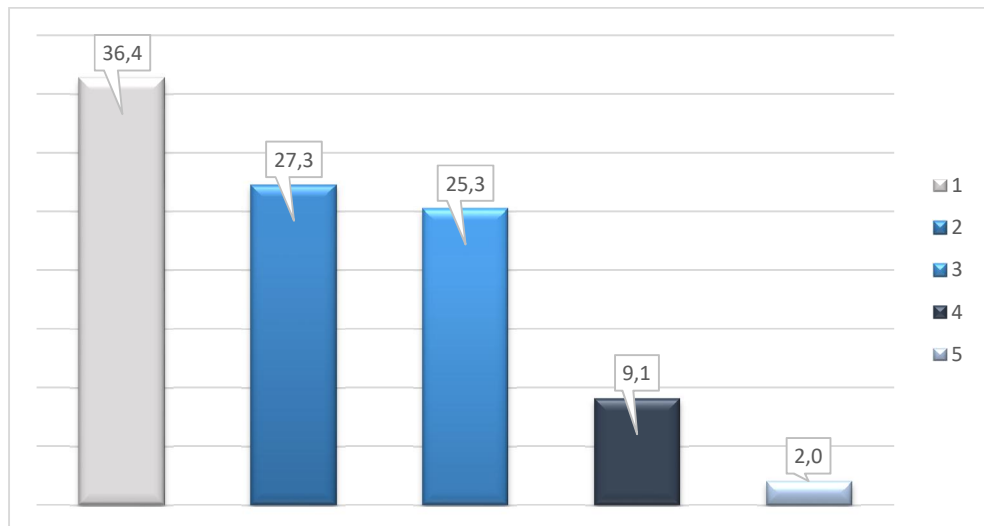
Tabla 16. Mes en el cual presentaron amenaza de aborto

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
3 mes	13	13,1	35,1
4 mes	7	7,1	54,1
2 mes	6	6,1	70,3
5 mes	4	4	81,1
Todo el embarazo	3	3	89,2
Entre 1 y 3 mes	2	2	94,6
1 mes	1	1	97,3
No especifica	1	1	100
Total	37	37,4	
No amenaza de aborto	62	62,6	
Total	99	100	

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
 Fuente: Encuesta

### 6.19 PARIDAD MATERNA

Gráfico 17. Paridad materna

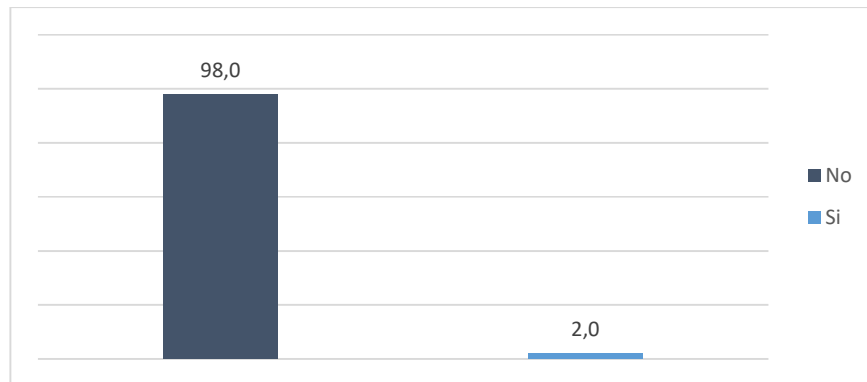


Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
 Fuente: Encuesta

En relación a la paridad materna de las madres encuestadas, un total de 36 niños (36%) se identifican como el primer hijo, seguido de 27 niños (27%) que corresponden al segundo hijo, 25 niños (25%) como tercer hijo, 9 niños (9%) como cuarto hijo y apenas 2 niños (2%) como el quinto hijo en nacer.

### 6.20 EMBARAZO MÚLTIPLE

Gráfico 18. Pacientes con microtia productos de embarazos múltiples



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

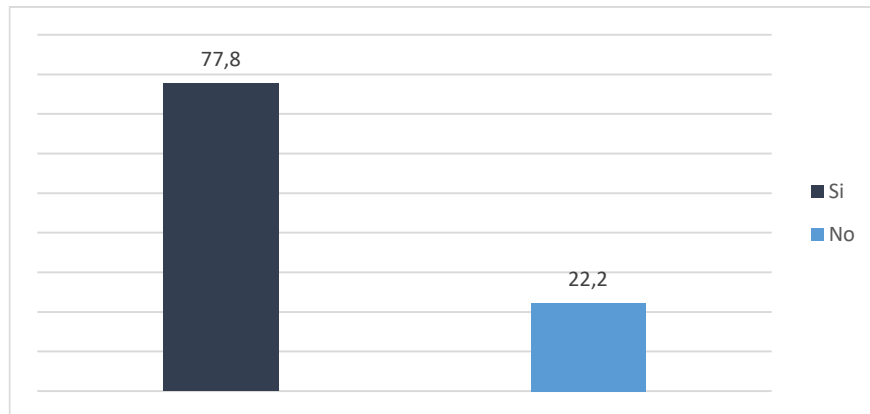
Del total de paciente con microtia encuestados en el presente estudio, se afirma que el 2% que corresponde a 1 caso fue producto de un embarazo múltiple de tipo gemelar.

### 6.21 PREMATURIDAD

Al evaluar el tiempo de gestación se revela, que el 77% (77 casos) de niños con microtia nacieron sobre las 37 semanas y un 22,2% (22 casos) nació bajo la semana 37.

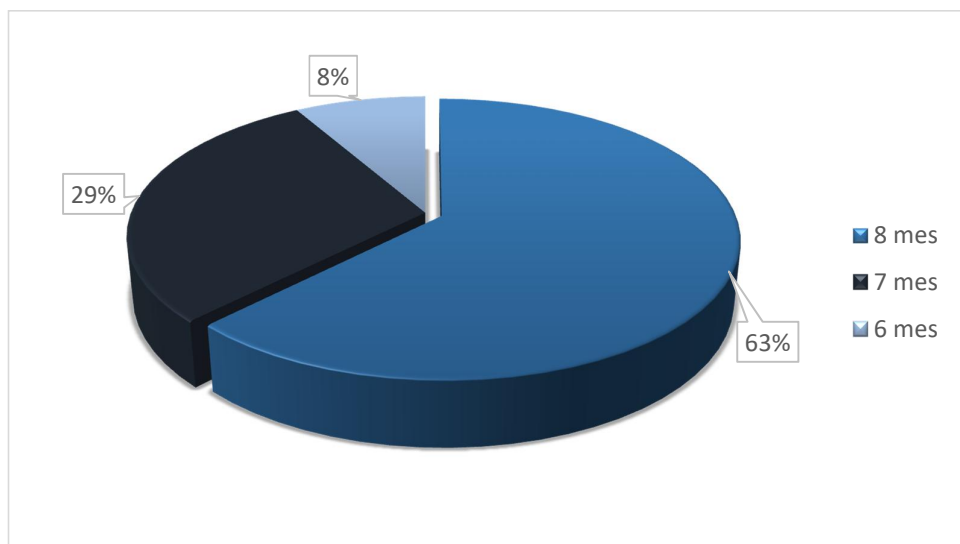
Del grupo de prematuros (22 casos), se constata que el 63% (15 casos) nacieron al octavo mes, 29% (7 casos) durante el séptimo mes y 8% (2 casos) al 6 mes, es decir fueron productos inmaduros.

Gráfico 19. Prematuridad



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

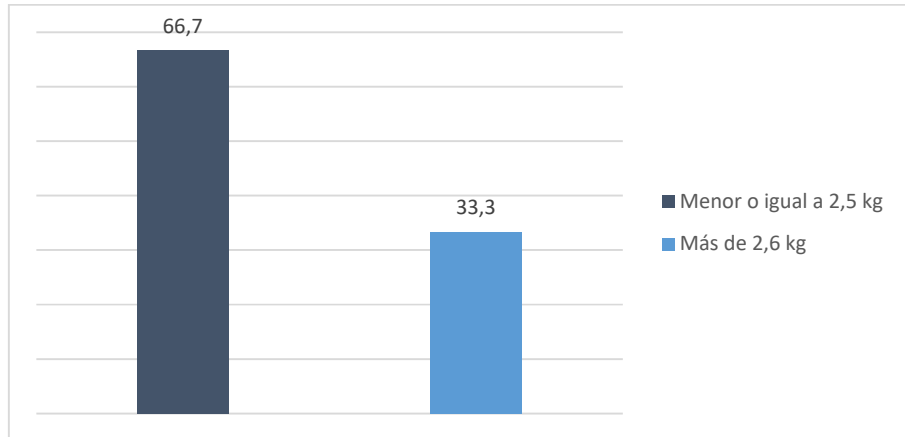
Gráfico 20. Mes de nacimiento de los pacientes prematuros



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

## 6.22 PESO AL NACER

Gráfico 21. Peso al nacimiento



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

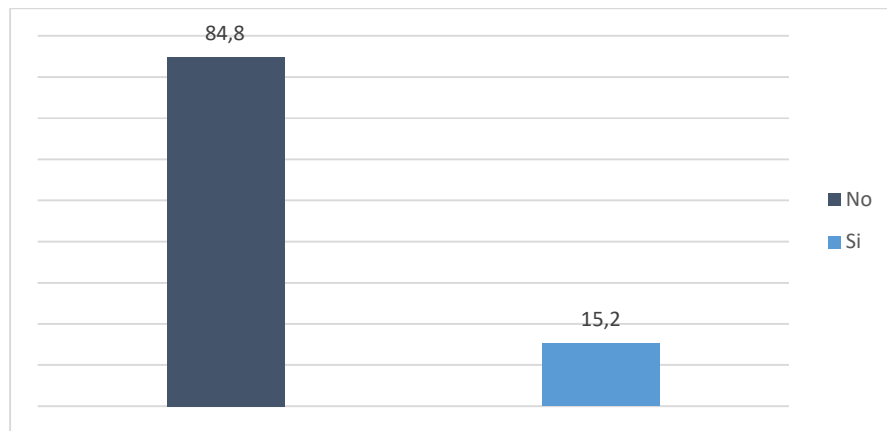
En lo referente a los índices antropométricos al nacer de los niños estudiados, se encuentra que 66 casos es decir 66,7% tuvieron bajo peso al nacer; mientras que 33 casos es decir 33,3% tuvieron un peso entre 2500 – 3500 gramos.

## 6.23 ASOCIACIÓN A OTRAS MALFORMACIONES

En la población de niños con microtia estudiados, se encuentra la asociación a malformaciones o enfermedades congénitas en un porcentaje del 15,2% con un total de 15 casos.

Las malformaciones o enfermedades congénitas, asociadas más frecuentes son ubicadas en cabeza y cuello, por ejemplo: asimetría facial 26%, braquicefalia 13%, hipotiroidismo 13%, atrofia cortical 7%, déficit cognitivo 7%, trastornos del comportamiento 7%

Gráfico 22. Pacientes que presentan otras malformaciones asociadas



Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

Tabla 17. Malformaciones presentadas en los pacientes con microtia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
	84	84,8	84,8
Asimetría facial izquierda	3	3,0	3,0
Braquicefalia	2	2,0	2,0
Hipotiroidismo	2	2,0	2,0
Asimetría facial derecha	1	1,0	1,0
Atrofia cortical cerebral	1	1,0	1,0
Cardiopatía no específica	1	1,0	1,0
Discapacidad intelectual	1	1,0	1,0
Ectopia renal	1	1,0	1,0
Trastorno de hiperactividad y déficit de atención	1	1,0	1,0
Hipoplasia mamaria derecha	1	1,0	1,0
Labio leporino y paladar hendido	1	1,0	1,0
Total	99	100,0	100,0

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

## 6.24 RELACIÓN ENTRE LA ALTURA GEOGRÁFICA Y GRADO DE MICROTIA

En los cuadros descritos a continuación la medida de relación entre la altitud de la residencia y el grado de microtia de los niños atendidos en el Baca Ortiz; se aplicó la prueba de Chi cuadrado a la tabla de contingencia, encontrando un valor superior a 1 (58,8) que indica una relación perfecta es decir total dependencia de la variables, comprobado con el nivel de significación.

*Tabla 18. Relación entre la altitud geográfica en la que habita el paciente y el grado de microtia*

Altura msnm	tipo				Total
	1	2	3	4	
Altura 1	0	0	1	0	1
4	0	0	0	1	1
6	1	0	0	0	1
15	0	1	0	0	1
254	0	0	0	1	1
510	0	0	1	0	1
625	0	0	1	0	1
940	0	0	1	0	1
1650	0	1	0	0	1
2220	1	1	1	0	3
2225	0	1	0	0	1
2500	0	1	4	0	5
2550	0	0	1	0	1
2750	1	0	2	0	3
2830	0	1	0	0	1
2846	0	0	1	0	1
2850	10	27	35	4	76
Total	13	33	48	6	100

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	58,807 <sup>a</sup>	48	,136
Razón de verosimilitud	40,745	48	,762
Asociación lineal por lineal	1,415	1	,234
N de casos válidos	100		

Elaborado por: Mary Esther Arévalo, Diana Sánchez. 2016  
Fuente: Encuesta

## CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

En el presente estudio realizado con niños del Hospital pediátrico Baca Ortiz se indagó en los factores de riesgo encontrados en la bibliografía internacional. Es fundamental el abordaje de esta malformación congénita, ya que repercute tanto física, social y económicamente.

Siendo el primer hallazgo de nuestra investigación, que el 75% de los casos estudiados residen en la ciudad de Quito, constante que coincidió con el lugar de nacimiento en el 74% de los casos. Pese a que el estudio realizado por (González, López, Espin, & Paz y Miño, 2010) reporta una mayor prevalencia en la provincia de Tungurahua, Chimborazo, Azuay y en cuarto lugar la provincia de Pichincha.

A pesar de que el Hospital de Niños Baca Ortiz, es punto de referencia pediátrica nacional atiende en mayor cantidad a personas que residen en la capital, he aquí un posible sesgo epidemiológico del estudio.

Con respecto a la residencia de la población estudiada, se identificó que el 86,86%, residen sobre los 2500 metros sobre el nivel del mar, dato que se correlaciona con la bibliografía encontrada, ya que la evidencia indica que existen mayor casos de microtia sobre los 2500 metros sobre el nivel del mar (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Así también al relacionar el grado de microtia y la altitud geográfica en la cual nacieron y residen los pacientes, se identificó que existe una relación de dependencia entre las dos variables ( $\chi^2$  58,8) comprobado con el nivel de significación.

Es conocido ya hace la décadas, que el sexo masculino se asocia a mayor prevalencia de microtia (Castilla, López-Camelo, & Campaña, 1999) (Harris, Kallen,

& Robert, 1996) (Luquetti, Haike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012); condición verificada en el presente estudio donde un 70% de la población estudiada corresponde al género masculino, siendo así la relación hombre mujer de 2.3:1. En concomitancia con la edad del paciente, se reportó una edad promedio de 6,3 años, siendo el grupo más representativo del estudio entre los 2-4 años; valor que se asemeja a los valores dados en (Gonzales Andrade , López Pulles, Espin, & Paz y Miño, 2010). La distribución de la microtia según la clasificación fenotípica, muestra un predominio del grado II (García-Reyes, y otros, 2009), variante que discrepa este estudio encontrando más prevalente el grado III, así también cabe recalcar el uso de la misma clasificación fenotípica, la que fue consultada a la madre, sin valoración clínica directa, si bien no representa un reto diagnóstico puede haber sido objeto de sesgo.

La microtia está relacionada en algunos casos con hipoacusia, debido al grado de compromiso del conducto auditivo externo, factor que en nuestro estudio se encontró en el 68.89% de los casos, de predominio derecho al igual que la microtia. Es así como la microtia no solo representa una repercusión en el ámbito estético, sino también en el desarrollo del niño.(Luquetti, Saltzman, Lopez-Camelo, da Graca Dutra, & Castilla, 2013).

Existe una relación entre malformaciones congénitas y microtia, siendo las derivadas de los dos primeros arcos braquiales las predominantes por su complejo origen embriológico (Ito T, 2010). Este factor es amplificado por habitar sobre 2.500 metros el nivel del mar (Gonzales, López, Espin, & Paz y Miño, 2015). Hecho que predomina en este estudio; es así como se encuentra una frecuencia de malformaciones genéticas asociadas de 15,2% cifra inferior a la descrita del 20-60% por (Luquetti, Haike, Hing, Cunningham, & Cox, 2012). Los casos con asociación familiar

corresponden a casi en su totalidad, a síndromes genéticos asociados, con herencia de tipo mendeliana (autosómica dominante y recesiva), teniendo la asociación familiar en nuestra población un valor del 23% que predomina en familiares de cuarto grado, lo cual está dentro del rango establecido por la bibliografía.

El periodo de gestación es una etapa de fragilidad materna y fetal, múltiples factores desencadenan complicaciones. La madre es la piedra angular durante este proceso, ya que sus antecedentes, hábitos y enfermedades agudas, repercuten de manera directa en el feto; si esto ocurre durante el primer trimestre se asocia mayormente a malformaciones. El uso de medicamentos durante este periodo, no es un hecho aislado, bien por la prescripción médica o por la automedicación, es así que el 17% de las madres de niños con microtia consultadas en este estudio consumieron algún fármaco que no es parte del programa de atención materna; una condición alarmante es que es este grupo el 47%, desconocen el fármaco que utilizaron y su asociación a complicaciones en la gestación.

Un hallazgo que discrepa a la bibliografía tanto nacional como internacional (Matovelle, Matovelle, & Córdova, 2013), (Luquetti, Hieke, Hing, Cunningham, & Cox, 2012) es que la diabetes gestacional o diabetes mellitus previa a la gestación, supone una mayor prevalencia de malformaciones fetales (Nazer Herrera, Garcia, & Cifuentes, 2005), en nuestro estudio se encuentra que apenas 2% de las madres estudiadas presenta dicha patología.

Finalmente la edad materna condiciona el proceso de gestación, siendo los extremos de la vida los más asociados a malformaciones congénitas. El promedio de edad durante el embarazo es de 26,9 años, las madres adolescentes representan el 7% y

las madres ańosas representan un 12%; condici3n que no se cumple en otros estudios revisados (Castilla, L3pez-Camelo, & Campańa, 1999).

#### Limitaciones de la investigaci3n

Al realizar la entrevista por medio telef3nico, se perdi3 gran cantidad de casos a estudiar por la falta de respuesta, cambio de l3nea o equivocaci3n; as3 tambi3n las preguntas en muchos casos fueron mal interpretadas por las madres, la falta de una entrevista cl3nica directa fue un posible modificante en el grado de microtia por la falta de conocimiento de los padres.

Una gran limitaci3n del estudio, fue la falta de conocimiento de las madres sobre su embarazo del nińo con microtia, muchas de las cuales no recordaban las complicaciones del mismo, edad gestacional al nacimiento, medidas antropom3tricas.

Para finalizar, cabe recalcar que el n3mero muestral resulta limitado por lo cual no es representativo de la poblaci3n.

## CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES

Luego de haber realizado el análisis estadístico y la revisión bibliográfica, hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- Se encontró que la ciudad de Quito, ubicada a 2850 metros sobre el nivel del mar, reúne al mayor número de casos de microtia. El 86,68% de pacientes se residen sobre los 2500 msnm en ciudades como Otavalo, Cayambe, Riobamba y Latacunga, siendo las ciudades que se encuentran bajo los 1000 msnm las de menor prevalencia.
- Mediante el presente estudio también se identificó la prevalencia de otros factores que la literatura ha mencionado podrían tener relación. Tal es el caso del sexo masculino, el cual presenta el mayor número de casos (69) representando el 70% de nuestro estudio. Sin embargo, otros factores como la edad materna en extremos de la vida, enfermedades maternas durante el embarazo tales como hipertensión arterial y diabetes no mostraron una alta prevalencia en nuestro estudio.
- En esta investigación se determinó que el grado III de microtia según la clasificación de fenotípica, es el más prevalente presentando un 48% y en segundo lugar la microtia grado II.
- Se observó también que la prevalencia de microtia de grado I, presentó una prevalencia de 13.1% (13 casos), por lo cual no podemos asegurar que está se encuentre infra diagnosticada.

## CAPÍTULO VII. RECOMENDACIONES

- Recomendamos utilizar una escala estandarizada para la clasificación de la microtia, para de esta manera poder recolectar de mejor manera el grado de microtia que presentan los pacientes.
- Es importante una vez establecido el diagnóstico de microtia realizar pruebas audiométricas para identificar de manera oportuna la existencia de hipoacusia y de ser así, brindar tratamiento lo antes posible para garantizar un adecuado desarrollo del niño.
- Es recomendable ampliar el estudio para de esta manera encontrar asociación entre diversos factores de riesgo y la existencia o ausencia de microtia en una población con tan alta prevalencia como la nuestra.
- Para futuros estudios la entrevista debería realizarse personalmente y por parte de personal médico e inmediatamente realizado el diagnóstico ya que se pierde información valiosa al pasar el tiempo.

## CAPITULO VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abdelhak S, K. V.-A. (1997). Clustering of mutation responsible for branchio-otorenal (BOR) syndrome in the eyes absent homologous region (eyaHR) of EYA1. *Hum Mol Genet*, 6(13):2247-55.
- Alasti F, S. A. (2008). A mutation in Hoxa2 is responsible for autosomal-recessive microtia in an Iranian family. *Am J Hum Genet*, 84(4)982-91.
- Anderka MT, L. A., Lin, A., Abuelo, D., Mitchell, A., & Rasmussen, S. (2009). Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*, 149A(6):1241–8.
- Ang, G., Simpson, S., & Reddy, A. (2008). Mycophenolate mofetil embryopathy may be dose and timing dependent. *Am. J. Med. Genet.*, 146A(15), pp.1963-1966.
- Anstadt, E. E., Johns, D. N., Know, A. C.-M., & Gociman, B. (marzo de 2016). Neonatal Ear Molding: Timing and Technique. *Pediatrics*, 137(3), 3-7.
- Arghiononi, M., Bailleul, C., & Magri, A. S. (2015). Auricular reconstruction of congenital. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Società italiana di otorinolaringologia*, 191-197.
- Artunduaga, M. A., Quintanilla-Dieck, M. D., Greenway, S., Betensky, R., Nicolau, Y., Hamdan, U., . . . Siedman, J. G. (2009). A Classic Twin study of External Ear Malformations, including Microtia. *New England Journal of Medicine*, 361(12):1216-1218.

- Aselton, P., Jick, H., Milunsky, A., Hunter, J., & Stergachis, A. (1985). First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstetrics and gynecology*, 65(4):451-455.
- Balci, S., Boduroglu, K., & Kaya, S. (2001). Familial microtia in four generations with variable expressivity and incomplete penetrance in association with type I syndactyly. *Turk J Pediatric*, 43(4):362-5.
- Bergman, R. (11 de 08 de 2010). *Anatomy Atlases*. Recuperado el 11 de Septiembre de 2016, de An anatomy digital library: <http://www.anatomyatlases.org/firstaid/Otoscopy.shtml>
- Bermúdez de la Vega JA, V. J. (2005). Historia natural del pequeño para la edad gestacional. *Vox Pediatrica* , 13:19-24.
- Brown, K. J., Viana, L. M., Helwing, C. C., Artunduanga, M. A., Quintanilla-Dieck, L., Jarrin, P., . . . Seidman, C. (2013). HOXA2 Haploinsufficiency in Dominant Bilateral Microtia and Hearing Loss. *Human Genome Variation Society*, 34(10), 2-13.
- Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2004). Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*, 11(6):342-52.
- Burton, G. J., Watson, A. L., Hempstock, J., Strepper, J. N., & Jauniaux, E. (2002). Uterine glands provide histiotrophic nutrition for the human fetus during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(6):2954-9.
- Castilla, E. E., & Orioli, M. (1986). Prevalence rates of microtia in South America. *Int J Epidemiol*, 15(3):364-8.

- Castilla, E., López-Camelo, J., & Campaña, H. (1999). Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *American Journal of Medical Genetics*, 9-14.
- Chanfai Elalaoui, S., Cherkaoui, J. I., Rifai, L., & Sefiani, A. (2010). Autosomal dominant microtia. *Eur J Med Genet*, 53(2):100-3.
- Cox, T. C., Camci, E. D., Vora, S., Luquetti, D. V., & Turnes, E. E. (2014). The genetics of auricular development and malformation: New findings in model systems driving future directions for microtia research. *European Journal of Medical Genetics*, 57, 384-393.
- Delgadillo, C. F., Carrera, J., Gutiérrez, E., Ramos, L., Casillas, D., & Marin, M. (2010). Formación del conducto auditivo externo en la microtia. *Cirugía plástica*, 10(2), 74-78.
- Ellwood, L. C., Winter, S. T., & Dar, H. (1968). Familial microtia with meatal atresia in two sibships. *J Med Genet.*, 5(4):289-91.
- Ewart-Toland, A., Yankowitz, J., Winder, A., Imagire, R., Cox, V., & Aylsworth, A. (2000). Oculoauriculovertebral abnormalities in children of diabetic mothers. *American Journal of Medical Genetics*, 303-309.
- Feldkamp, M., Meyer, R., Krikov, S., & Botto, L. (2010). Acetaminophen use in pregnancy and risk of birth defects: findings from the National Birth Defects Prevention Study. *Obstetrics and gynecology*, 115(1):109–115.
- Forrester, M. B., & Mmerz, R. D. (2005). Descriptive epidemiology of anotia and microtia, Hawaii, 1986-2002. *Congenit Anom (Kyoto)*, 45(4):119-24.

- Franchella , A., Pellegrinelli, F., Carinci, I., Zollino, G., Carnevali, G., Candotto, V., . . . Morselli , G. P. (2012). Congenital Malformations of the ear. *European Journal of Inflammation*, 10(1), 35-40.
- García-Reyes, J. C., Caro, M. A., Vega , P., Ospina, J., Zarante, A. M., & Zarante, I. (2009). Epidemiología y factores de riesgo para microtia en colombia. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 60(2), 115-121.
- Gardner , Gray, & O´Rahilly. (2001). *Anatomía de Gardner*. Mexiico: McGraw-Hill.
- Gonzales , G. F., Tapia, V., Gaso, M., & Carillo, C. E. (2011). Maternal hemoglobin concentration and adverse pregnancy outcomes at low and moderate altitudes in Peru. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 12-18.
- Gonzales Andrade , F., López Pulles, R., Espin, V. H., & Paz y Miño, C. (2010). Gonzales Andrade, F., Lopéz Pulles,High Altitude and microtia patients. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 1-4.
- Gonzales, F., López, R., Espin, V. H., & Paz y Miño, C. (2015). High Altitude and microtia patients. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 13(3), 11-16.
- Gonzales, G. F. (2012). Impacto de la Altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, 29(2):242-49.
- Gonzales, G. F., Steenland, K., & Tapia, V. (2009). Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 297(5):R1477-85.
- Gonzales, G. F., Tapia, V., & Carrillo, C. E. (2008). Stillbirth rates in Peruvian populations at high altitude. *Int J Gynaecol Obstet*, 100(3):221-7.

- Gupta, A., & Patton, M. A. (1995). Familial microtia with meatal atresia and conductive deafness in five generations. *Am J Med Genet*, 59(2):238–41.
- Gustavo F, G. (2012). Impacto de la altura en el embarazo y en el producto de la gestación. *Revisión Peru Expedientes Médicos de Salud Pública*, 242-249.
- Hansen, J., Gong, S., Philbert, M., & Harris, C. (2002). Misregulation of gene expression in the redox-sensitive NF-kappaB-dependent limb outgrowth pathway by thalidomide. *Dev Dyn*, 225(2):186–94.
- Harris, J., Kallen, B., & Robert, E. (1996). Harris, J., Kallen, The epidemiology of anotia and microtia. *Journal of Medical Genetics*, 809-813.
- Hartinger, S., Tapia, V., Carrillo, C., Bejarano, L., & Gonzales, G. F. (2006). Birth weight at high altitudes in Peru. *Int J Gynaecol Obstetric*, 275-281.
- Hoskins BE, C. C. (2007). Transcription factor Six5 is mutated in patients with branchio-oto-renal syndrome. *Am J hum Genet*, 80(4):800-4.
- INEC. (s.f.). *Instituto Nacional de Estadísticas y Censos*. Obtenido de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/resultados/>
- Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., . . . Handa, H. (2010). Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*, 327(5971):1345-50.
- Julian CG, W. M., Julian, C. G., Wilson, M. J., Lopez, M., Yamashiro, H., Tellez, W., & Rodriguez, A. (2009). Augmented uterine artery blood flow and oxygen delivery protect Andeans from altitude-associated reductions in fetal growth. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 295(5): 1564 - 1575.
- Julian, C. G. (2011). High altitude during pregnancy. *Clin chest Med*, 21-31.

- Kametas NA, K. E., Kametas, N. A., Krampl, E., McAuliffe, F., Rampling, M. W., & Nicolaidis, K. H. (2004). Pregnancy at high altitude: a hyperviscosity state. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 83(7):627-33.
- Kasrai, L., Synder, A. K., & Fisher, D. M. (2014). Single-Stage Autologous Ear Reconstruction for Microtia. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 133(3), 562-574.
- Klieger-Grossmann, C., Chitayat, D., Lavign, S., Kao, K., García-Bournissen, F., Quinn, D., . . . Koren, G. (2010). Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: an updated estimate. *J Obstet Gynaecol C*, 32(8): 794–7.
- Klockars, T., Suutarla, S., Kentala, E., Ala - Mello, S., & Rautio, J. (2007). Inheritance of microtia in the Finnish population. *Int J Pediatric Otorhinolaryngol*, 71(11):1783-8.
- Krampl, E. (2002). Pregnancy at high altitude. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 19(6):535-9.
- Kumar S, D. K. (1997). Branchio-oto-renal syndrome: identification of novel mutations, molecular characterization, mutation distribution and prospects for genetic testing. *Genet Test*, 1(4):243-51.
- L. Paisán Grisolfá, I. S. (2008). El recién nacido de bajo peso. *Asociación Española de Pediatría*, (9):78-84.
- Lammer EJ, C. D. (1985). Retinoic acid embryopathy. *New England Journal of Medicine*, 313:837–841.

- Lee, S., Kim, H., & Lee, J. (2009). A case of suspected isotretinoin-induced malformation in a baby of a mother who became pregnant 1 month after discontinuation of the drug. *Yonsei Med J*, 50: 445–447.
- Li, X., Hu, J., Jin, Q., Wang, D.-M., Yu, J., Zhang, Q., & Zhang, Y.-B. (2014). Genome-Wide Linkage Study Suggests a Susceptibility Locus for Isolated Bilateral Microtia on 4p15.32-4p16.2. *Plos One*, 9(7), 2-12.
- Limpan, M. J., & Eshraghi, A. A. (2011). Otologic and Audiology Aspects of Microtia Repair. *Seminars in Plastic Surgery*, 25(4), 273-278.
- Llano-Rivas I, G.-d. A. (1999). Microtia: a clinical and genetic study at the National Institute of Pediatrics in Mexico City. *Arch Med Res*, 30(2):120-4.
- Luquetti, D. V., Babette, S., Saltzman, López-Camelo, J., Dultra, M., & Castilla, E. E. (2013). Risk Factors and Demographics for Microtia in South America: a case-control analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 736-743.
- Luquetti, D. V., Hieke, C. L., Hing, A. V., Cunningham, M. L., & Cox, T. C. (enero de 2012). Microtia: Epidemiology & Genetics. *National Institute of Health*, 15(1), 2-27.
- Mahboobeh, S., Ezzat, A., Reihaneh, P., Setareh, A., & Ebrahim, D. (2015). Congenital microtia in a neonate due to maternal isotretinoin exposure 1 month before pregnancy: case report. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1-5.
- Mallo M. (2003). Formation of the outer and middle ear, molecular mechanisms. *Development of Auditory and Vestibular Systems 3: Molecular Development of the Inner Ear*, 57:85–113.

- Malvasi A, T. A. (2009). Possible long-term teratogenic effect of isotretinoin in pregnancy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* , 13:393–396.
- María Paz Ordóñez A, J. N. (2003). Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudios ECLAM 1971-1999. *Revista Médica de Chile*, 404-411..
- Marín, C., López , A., & Zarante, I. (2006). Microtia: una malformación olvidada. Etiología, genérica y estado del arte. *Universitas médica*, 42(1), 81-92.
- Maroonroge, S., Emanuel, D. C., & Letowski, T. R. (2009). Basic Anatomy of the hearing system. En L. Tomasz, *Ear anatomy* (págs. 279-287).
- Mastroiacovo, P., Corchia, C., Botto, L. D., Lanni, R., Zampino, G., & Fusco, D. (1995). Epidemiology and genetics of microtia-antia: a registry based study on over one million births. *J Med Gener*, 32(6):453-7.
- Matovelle, P., Matovelle, F., & Córdova. (2013). *Frecuencia y factores de riesgo para el desarrollo de malformaciones congénitas en pacientes pediátricos*. Cuenca, Azuay, Ecuador: Universidad del Azuay.
- Montalvo, G., Camacho, A., Toscano, M., Alvarez , J., Muñoz, L., Albornoz, A., . . . López-Camelo, J. S. (2006). Frecuencia de malformaciones congénitas en hospitales ecuatorianos de la red ECLAMC período junio 2001-junio 2005. *CAMBIOS Órgano oficial de Difusión Científica HCAM*, 5(9).
- Moore, K. L., Persaud, T. V., & Torchia, M. G. (2005). *Embriología clínica de Moore* (séptima ed.). Toronto, Canadá: Elsevier.
- Moore, L. G., Charles, S. M., & Julian, C. G. (2011). Human at high altitude: hypoxia and fetal growth. *Respir Physiol Neurobiol*, 181-190.

- Moore, L. G., Niermeyer, S., & Zamudio, S. (1998). Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives. *Am J Phys Anthropol*, 25-64.
- Nahum, G. G., & Stanislaw, H. (2004). Hemoglobin, altitude and Birth weight: does maternal anemia during pregnancy influence fetal growth? *J Reprod Med.*, 49(4):297-305.
- Navarro, P., Perez, R., & Sprekelsen, C. (2012). *Manual de otorrinolaringología infantil* (Vol. 1). Barcelona, España : Elsevier.
- Nazer Herrera, J., Garcia, M., & Cifuentes, L. (2005). Malformaciones congénitas en hijos de madres con diabetes gestacional. *Revista Médica de Chile*, 133(5), 547-554.
- Netter, F. H. (2014). *Atlas de anatomía Humana* (segunda ed.). Barcelona, España : Elsevier .
- Nulman I, B. M. (1998). Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: Implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol* , 38: 926–930.
- Okajima, H., Takeichi, Y., Umeda, K., & Baba, S. (1996). Clinical analysis of 592 patients with microtia. *Acta Otolaryngol Suppl*, 525:18-24.
- Ordoñez, M. P., Nazer, J. H., & Aguila, A. (2003). Malformaciones congénitas y patología crónica de la madre. Estudios ECLAM 1971-1999. *Revista Médica de Chile*, 404-411.
- Orioli, I. M., Riberiro, M. G., & Castilla, E. E. (2003). Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAM) population. *Am J Med Genet A.*, 118(A)2:135-145.

- Porter, C., & Tan, S. (mayo de 2005). Congenital Auricular Anomalies: Topographic Anatomy, Embriology, Classification, and Treatment Strategies. *American Society of Plastic Surgeons*, 115(6), 1701-1714.
- Postigo, L., Heredia, G., Illsley, N. P., Torricos, T., Dolan, C., & Echalar, L. (2009). Where the O<sub>2</sub> goes to: preservation of human fetal oxygen delivery and consumption at high altitude. *Journal Physiol*, 693-708.
- Qiao, R., He, Y., Pan, B., Xiao, S., Zhag, X., Li, J., . . . Ren, J. (2015). Understanding the molecular mechanisms of human microtia via a pig model of HOXA1 syndrome. *The Company Biologists*, 8.
- Rebordosa C, K. M.-P. (2008). Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 198(2):178 e171–177.
- Rebordosa, C., Kogevinas, M., Horvath-Puho, E., Norgard, B., Morales, M., Czeizel, A., . . . Olsen, J. (2008). Acetaminophen use during pregnancy: effects on risk for congenital abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*, 198(2):178 e171–177.
- Roberson, J. B., Goldsztein, H., Balaker, A., Schendel, S., & Reinisch, J. F. (2013). HEAR MAPS a classification of congenital microtia/atresia based on the evaluation of 742 patients. *International Journal of Pediatric Otolaryngology*, 77, 1551-1557.
- Rodriguez, S. J. (2003). Branchio-oto-renal syndrome. *J Nephrol*, 16(4):603–5.
- Rollnick BR, K. C. (1983). Hemifacial microsomia and variants: pedigree data. *Am J Med Genet*, 15(2)\_233-53.
- Saddler, T. W. (2010). *Langman Embriología Médica*. Barcelona, España : Panamericana.

- Sadler, T., & Rasmussen, S. (2010). Examining the evidence for vascular pathogenesis of selected birth defects. *Am J Med Genet A*, 152A(10):2426–36.
- Salesa, E. (2002). Audiometría Infantil, distintas pruebas. Realización y valor de las mismas. *Revista pediátrica de audiología*, 11(1), 4-9.
- Shaw, G. M., Carmichael, S. L., Kaidarova, Z., & Harris, J. A. (2004). Epidemiologic characteristics of anotia and microtia in California, 1989-1997. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 70(7):472-5.
- Siebert, J. (2006). Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation (6th edition). *Pediatric and Developmental Pathology*, 171-172.
- Soothill, P. W., Nicolaidis, K. H., Roeck, C. H., & Gamsu, H. (1986). Blood gases and acid-base status of the human secondtrimester fetus. *Obstet Gynecol*, 68:173-6.
- Suutarla, S. (2014). Microtia. *Microtia*. Helsinki, Finlandia .
- Tasse C, B. S.-K. (2005). Oculo-auriculo-vertebral-espectrum (OAVS):clinical evaluation and severity scoring of 53 patients and proposal for a new classification. *Eur J Med Genet*, 48(4):397-411.
- Thomas, D. J. (2015). Could 3D bioprinted tissues offer future hope for microtia treatment. *International Journal of Surgery*, 32(3).
- Thulstrup AM, S. H. (1999). Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. *EuroMap Study Group. Am J Perinatol*, 16(7):321–326.

- Thulstrup, A., Sorensen, H., Nielsen, G., Andersen, L., Barret, D., Vilstrup, H., & Olsen, J. (1999). Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. *EuroMap Study Group. Am J Perinatol*, 16(7):321–326.
- Trinidad , G., Trinidad , G., & De La Cruz, E. (2008). Potenciales evocados auditivos. *Anales de Pediatría Continuada*, 6(5), 296-301.
- Vazquez Pintado, S. (2009). La Catastrófé de la talidomida en el cincuentenario de su comercialización. *JANO*, 34-37.
- Venkata Krishnan, C. J., & Ashish, R. (2015). A simple ear splint for microtia patients. *Indian Journal of Dental Research*, 26(2).
- Villalba, M. I., Campaña, H., Scala, S., Pawluk, M. S., & López, J. (2015). Riesgo de anomalías congénitas en grupos étnicos de sudamérica. *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 17(1), 19-27.
- Yanine , J., & Giugliano, C. (2015). Microtia: denifinición, clasificación y tratamiento. Revisión de la literatura. *Revista Pediátrica Electrónica*, 12(3), 13-24.
- Zabihi, S., & Loeken, M. (2010). Understanding diabetic teratogenesis: where are we now and where are we going? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 88(10):779–90.
- Zamudio, S., Torricos, T., Fik, E., Oyala, M., Echalar, L., & Pullockaran, J. (2010). Hypoglycemia and the origin of hypoxia-induced reduction in human fetal growth. *PLoS One*, 5(1):e8551.

Zhang, Q. G., Zhang, J., Yu, P., & Shen, H. (2009). Environmental and Genetic Factors Associated with Congenital Microtia: a Case-Control Study in Jiangsu, China, 2004 to 2007. *Plastic Reconstructive Surgery*, 124(4):1157-1164.

## CAPITULO IX. ANEXOS

### 9.1 ENCUESTA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATOLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

111

**Objetivos:** Identificar factores de riesgo asociados a Microtia

**A quienes se incluye:** Pacientes del servicio de Otorrinolaringología del HBO diagnosticados de microtia

**Código del paciente** \_\_\_\_\_ **Fecha** \_\_\_\_\_

**Información:**

**Lugar de residencia:** \_\_\_\_\_ **Edad:** \_\_\_\_\_

**Sexo:** M \_\_\_ F \_\_\_ **Hipoacusia (no escucha):** NO \_\_\_ SI \_\_\_ **Lado:** \_\_\_\_\_

**Microtia:** DER \_\_\_ IZQ \_\_\_ **BILATERAL** \_\_\_ **TIPO:** \_\_\_\_\_

**Instrucción de la madre:** \_\_\_\_\_ **Empleo:** \_\_\_\_\_

(marque con una X)

¿Alguien más en la familia tiene Microtia?

NO \_\_\_ SI \_\_\_ Quien: \_\_\_\_\_

¿Edad de la madre en el embarazo? \_\_\_\_\_ años

¿La madre alguna padece enfermedad crónica (toma medicación todos los días)?

NO \_\_\_ SI \_\_\_ Cual: \_\_\_\_\_

¿La madre fue diagnosticada de una enfermedad durante el embarazo?

NO \_\_\_ SI \_\_\_ Cual: \_\_\_\_\_

¿Durante el embarazo la madre fue diagnosticada de Diabetes gestacional?

NO \_\_\_ SI \_\_\_ Mes: \_\_\_\_\_

¿Durante el embarazo la madre fue diagnosticada de Hipertensión Arterial?

NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ Mes: \_\_\_\_\_

¿La madre durante el embarazo tomó alguna medicación?

NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ Cual: \_\_\_\_\_

¿Durante el embarazo hubo amenaza de aborto?

NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ Mes: \_\_\_\_\_

¿Qué número de hijo/a es? \_\_\_\_\_

¿El niño/a es producto de un embarazo múltiple?

NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ # \_\_\_\_\_

¿El niño/a nació a término (no antes o después de lo esperado)?

NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ Mes: \_\_\_\_\_

¿Al nacer el niño/a que peso tenía?

Menos de 5,5 libras \_\_\_\_\_ Más de 5,5 libras \_\_\_\_\_

¿Tiene alguna malformación o enfermedad genética?

NO \_\_\_\_ SI \_\_\_\_ Cual: \_\_\_\_\_

**MUCHAS GRACIAS POR SU COLABORACIÓN**

Realizado por: Diana Sánchez Navarrete

Mary Esther Arévalo

## 9.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO



### PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR FACULTAD DE MEDICINA

Este Formulario de Consentimiento Informado se dirige a las madres de los pacientes que son atendidos en el hospital pediátrico Baca Ortiz con diagnóstico de microtia y se les invita a participar en la investigación titulada: **IDENTIFICACIÓN DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A MICROTIA EN NIÑOS ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO BACA ORTIZ, EN EL PERIODO 2010 AL 2014**

Somos Mary Esther Arévalo y Diana Sánchez, estudiantes de último año de la facultad de Medicina de la PUCE. Estamos investigando sobre la microtia. Vamos a brindarle información e invitarle a participar de esta investigación. Antes de decidirse a participar, puede hablar con alguien que se sienta cómodo sobre la investigación. Puede que haya algunas palabras que no entienda, si esto ocurre, no dude en preguntarnos.

La microtia es una enfermedad muy común en nuestro país, misma que tiene un impacto significativo tanto estético, como funcional en la vida del paciente, se cree que existe una relación entre varios factores como son la altitud y enfermedades de la madre durante el embarazo.

Esta investigación incluirá únicamente una encuesta telefónica.

Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en este hospital y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aun cuando haya aceptado antes.

Nosotros no compartiremos la identidad de los participantes en la investigación. La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá siempre confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla. Cualquier información acerca de usted tendrá un número en vez de su nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es su número y se mantendrá la información en total secreto.

Si tiene alguna pregunta puede hacerlas ahora o más tarde, incluso después de haberse iniciado el estudio. Si desea hacer preguntas más tarde, puede contactar cualquiera de las siguientes personas:

Mary Esther Arévalo: [maryesthermona@gmail.com](mailto:maryesthermona@gmail.com), 099687 6424

Diana Sánchez: [dianganana@hotmail.com](mailto:dianganana@hotmail.com), 099646 0775

He sido invitada a participar en la investigación sobre factores de riesgo asociados a microtia. Entiendo que responderé a las preguntas que se me realizarán por vía telefónica. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona y que no se me recompensará económicamente. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y la dirección que se me ha dado de esa persona. He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

Para fines legales y metodológicos del presente estudio, acepto que esta llamada sea grabada para que quede constancia del procedimiento de recolección de datos sin que la misma sea revelada posterior a la obtención de los resultados propuestos.

SI  NO

Nombre del Participante \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ Día/mes/año