



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán**

**“Estudio epidemiológico de secuencia de
bandas amnióticas en una muestra de recién
nacidos mexicanos”**

Tesis

QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:

Genética Médica

PRESENTA:

Nadia Janet González Moyotl

TUTORA DE TESIS

Dra. Jazmín Arteaga Vázquez

COTUTORA

T. S. Leonora Luna Muñoz



Ciudad de México, Julio 2025.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco profundamente a mis tutoras, la Dra. Jazmin Arteaga y a Leonora Luna (Leo) por su guía constante, paciencia y compromiso durante la realización de este trabajo. Su apoyo académico y humano fue clave en cada etapa del proceso.

Al Dr. Osvaldo Mutchinick, jefe del Departamento de Genética, por su respaldo institucional y por fomentar un espacio donde la investigación y el pensamiento crítico son parte del quehacer cotidiano.

A todos los profesores, médicos adscritos y personal del servicio, por su disposición y enseñanzas. Al Dr. Morales, por escucharnos, ayudarnos a mejorar y sacarnos una sonrisa incluso en los días difíciles. En Biología Molecular: María, Yev y Eira, por su paciencia, por explicarnos con claridad y por impulsarnos a profundizar más allá. En cito, Ren, Vicky y Cristy por compartir su experiencia, resolver nuestras dudas y enseñarnos desde la práctica. Adolfo, por su apoyo en el desarrollo de proyectos y su disposición para orientarnos.

A mis compañeros (Kat R, Anaid, Kat C, Emilio) gracias por acompañarme en el camino, sean cada día mejores. A mis Rs mayores (Isa, Carlos, Pame, Vicky, Dani): gracias por marcar el rumbo, por sus enseñanzas clínicas y por esos consejos que muchas veces valen más que un libro.

A mi familia, especialmente a mis papás, Cheo y Chely, y a mi hermano Pepe, gracias por su apoyo constante en cada etapa. Por enseñarme con su ejemplo, por estar siempre presentes y por darme las herramientas para seguir adelante. Gracias por confiar en mí, por su cariño incondicional y por acompañarme, sin condiciones, en este camino.

A Carlos, por caminar conmigo cada día, incluso cuando el trayecto fue cuesta arriba. Gracias por tu paciencia infinita, por escucharme una y mil veces, por tus consejos y por todo lo que me enseñaste sin querer. Por estar, por quedarte y por compartir conmigo esta etapa. Y gracias también a Bonney y Brook, los mejores compañeros de guardia y de vida.

A mis amigas Ale, Alba y Cris por mantenerse cerca a pesar de la distancia o los horarios imposibles. Su amistad es refugio y alegría.

A Martha y Vico, mis grandes amigas, compañeras y aliadas en la residencia. Gracias por estar en los días buenos y, sobre todo, en los difíciles. Por compartir su conocimiento, por enseñarme tanto dentro y fuera del hospital, por impulsarme cuando dudé y sostenerme sin preguntar. Este camino no habría sido igual sin su fuerza, su risa y su lealtad incondicional. Gracias por hacer que todo esto valiera la pena y por regalarme, desde el primer día, una amistad que se queda para siempre.

Finalmente, al INCMNSZ, por darme una formación que va más allá del aula y el hospital: por enseñarme a ejercer la medicina con vocación, pensamiento crítico y orgullo por esta mística compartida.

RESUMEN

La secuencia de bandas amnióticas (SBA) es una condición congénita de origen disruptivo, clínicamente heterogénea y de baja prevalencia, caracterizada por bandas fibrosas derivadas del amnios que interfieren con el desarrollo fetal normal. Aunque poco frecuente, puede ocasionar malformaciones severas como amputaciones, anillos de constricción, defectos craneofaciales, viscerales y elevada mortalidad neonatal. Este estudio tuvo como objetivo estimar la prevalencia, describir el espectro clínico y analizar factores de riesgo asociados a la SBA en una muestra de recién nacidos mexicanos, utilizando los registros del programa RYVEMCE (1978–2019). Se empleó un diseño de casos y controles pareados por hospital y edad materna, con 104 casos (94 SBA y 10 BWC) y 208 controles sin malformaciones externas.

La prevalencia global fue de 0.76 por cada 10,000 nacimientos, con predominio masculino (0.85 en hombres vs. 0.63 en mujeres) y mayor frecuencia en nacidos muertos (7.17/10,000). Los casos mostraron mayor proporción de nacimientos pretérmino, cesárea y presentación pélvica. Se aplicaron cuatro sistemas de clasificación fenotípica (Patterson, Guzmán-Huerta, Martínez-Frías y Lowry), los cuales mostraron rendimientos variables y baja concordancia. Por ello, se propuso un modelo clasificatorio propio que permitió distinguir subgrupos clínicos de SBA y excluir casos compatibles con BWC, mejorando la utilidad diagnóstica y epidemiológica.

En el análisis de factores sociodemográficos, se identificó una asociación significativa entre la ocupación paterna agrícola y SBA (OR = 1.92), lo que sugiere un posible efecto de exposiciones tóxicas durante el periodo periconcepcional. También se observó mayor frecuencia de infecciones respiratorias maternas en el primer trimestre entre los casos (OR = 3.59), respaldando un posible mecanismo inflamatorio o hipóxico. Geográficamente, la prevalencia más alta se registró en el Noroeste del país. Aunque no se identificó un patrón claro por altitud, la frecuencia aumentó ligeramente a lo largo del tiempo, posiblemente por mejoras en la detección. Desde el enfoque fisiopatológico, se integran tanto teorías extrínsecas (ruptura amniótica) como intrínsecas (alteraciones del mesodermo extraembrionario). Se incorporaron datos sobre genes expresados en el amnios, como *KRT14*, *EGF* y *VEGFA*, cuya disfunción podría comprometer la integridad de las membranas fetales. Además, se revisaron mecanismos epigenéticos que podrían mediar efectos ambientales o tóxicos sobre el desarrollo embrionario temprano.

Este trabajo refuerza la etiología multifactorial de la SBA y la necesidad de fortalecer la vigilancia epidemiológica, implementar clasificaciones más integradoras y explorar mecanismos biológicos que expliquen la susceptibilidad a la disrupción fetal.

ABSTRACT

Amniotic band sequence (ABS) is a congenital condition of disruptive origin, clinically heterogeneous and of low prevalence, characterized by fibrous bands derived from the amnion that interfere with normal fetal development. Although rare, it can result in severe malformations such as limb amputations, constriction rings, craniofacial and visceral defects, and high neonatal mortality. This study aimed to estimate the prevalence, describe the clinical spectrum, and analyze risk factors associated with ABS in a sample of Mexican newborns, using data from the RYVEMCE surveillance program (1978–2019). A matched case-control design was used, pairing cases and controls by hospital and maternal age. The sample included 104 cases (94 ABS and 10 BWC) and 208 controls without external malformations.

The overall prevalence was 0.76 per 10,000 births, with a slight male predominance (0.85 in males vs. 0.63 in females) and a markedly higher rate among stillbirths (7.17/10,000). Cases showed increased frequency of preterm birth, cesarean delivery, and breech presentation. Four phenotypic classification systems (Patterson, Guzmán-Huerta, Martínez-Frías, and Lowry) were applied, each showing variable performance and low inter-system agreement. Consequently, a custom classification model was proposed to better delineate ABS subtypes and exclude cases consistent with body wall complex (BWC), improving diagnostic and epidemiological utility.

Regarding sociodemographic factors, a significant association was found between paternal agricultural occupation and ABS (OR = 1.92), suggesting potential toxic exposures during the periconceptional period. Upper respiratory tract infections during the first trimester were also more frequent among case mothers (OR = 3.59), supporting a possible inflammatory or hypoxic mechanism. Geographically, the highest prevalence was observed in the Northwest region of Mexico. Although no clear pattern by altitude emerged, a slight upward trend in frequency over time was noted, possibly reflecting improved detection and reporting practices. From a pathophysiological perspective, both extrinsic theories (amnion rupture and band formation) and intrinsic theories (primary mesodermal defects) are considered. The study incorporated data on genes expressed in the amnion, *KRT14*, *EGF*, and *VEGFA*, whose dysfunction may compromise fetal membrane integrity. Epigenetic mechanisms potentially mediating environmental or toxic effects on early embryogenesis were also reviewed.

This study supports the multifactorial etiology of ABS and highlights the need to strengthen epidemiological surveillance, adopt more inclusive classification systems, and further investigate the biological mechanisms underlying fetal disruption susceptibility

ABREVIATURAS

RN: Recién nacido

RNM: Recién nacido muerto

RNV: Recién nacido vivo

SBA: Secuencia de bandas amnióticas

BWC: Body Wall Complex, complejo pared corporal

AC: Anillo de constricción

BA: Banda amniótica

RYVEMCE: Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas

ECLAMC: Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas

ECEMC: Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas

ACASS: Alberta Congenital Anomalies Surveillance System

EUROCAT: European surveillance of congenital anomalies

INPer: Instituto Nacional de Perinatología

ARM: Anomalia en reducción de miembros

ASNМ: Altitud sobre el nivel del mar

TPP: Trabajo periconcepcional paterno

INDICE

Agradecimientos	1
Resumen.....	2
Abstract.....	4
Abreviaturas.....	5
Antecedentes.....	10
1. MARCO TEÓRICO	11
1.1 Secuencia de bandas amnióticas.....	11
Definición	11
Epidemiología.....	12
Etiología	13
Factores de riesgo	15
Manifestaciones clínicas.....	22
Clasificación	24
1.2 Registro y vigilancia epidemiológica (RYVEMCE): utilidad SBA	28
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	30
4. JUSTIFICACIÓN.....	30
5. OBJETIVOS.....	31
Objetivo general	31
Objetivos específicos.....	31
6. METODOLOGÍA.....	31
Diseño de estudio	31
Población de estudio	31

Criterios de selección.....	32
Revisión diagnóstica y clasificación de casos	32
Consideraciones éticas.....	33
Operacionalización de las variables	33
Análisis de datos	36
7. RESULTADOS.....	37
Descripción de la población	37
Características clínicas al nacimiento.....	37
Clasificación de los casos	38
Clasificación propuesta por Patterson	38
Clasificación propuesta por Guzmán-Huerta	39
Clasificación propuesta por Martínez-Frías	39
Clasificación propuesta por Lowry.....	40
Clasificación de casos de acuerdo con sistema propuesto.....	42
Tendencia en el tiempo de la prevalencia de la SBA	43
Prevalencia por región geográfica	44
Antecedentes sociodemográficos parentales	45
Factores geográficos y poblacionales	47
Análisis multivariado de factores asociados SBA	49
8. DISCUSIÓN.....	51
9. CONCLUSIONES.....	59
ANEXOS 60	
Anexo 1. Hospitales participantes en el RYVEMCE	60
BIBLIOGRAFIA	61

ÍNDICE TABLAS

Tabla 1. Prevalencia de SBA en registros poblacionales internacionales.....	12
Tabla 2. Factores sociodemográficos asociados a la SBA.....	17
Tabla 3. Factores obstétricos asociados a la SBA	19
Tabla 4. Factores sistémicos asociados a la SBA	20
Tabla 5. Factores obstétricos asociados a la SBA.....	21
Tabla 6. Clasificación clínica de Patterson para la SBA.....	24
Tabla 7. Sistema de clasificación de Guzmán-Huerta	25
Tabla 8. Clasificación por Martínez-Frías (1997).....	26
Tabla 9. Clasificación por Lowry	27
Tabla 10. Clasificación propuesta basada en la población del RYVEMCE	33
Tabla 11. Operacionalización de variables incluidas en el estudio.....	34
Tabla 12. Distribución de casos de SBA y BWC según sexo.....	37
Tabla 13. Clasificación Patterson en casos de SBA.....	38
Tabla 14. Clasificación Guzmán-Huerta aplicada a casos de SBA	39
Tabla 15. Clasificación Martínez-Frías en casos de SBA.....	40
Tabla 16 . Clasificación de Lowry en casos de SBA.....	40
Tabla 17. Rendimiento de clasificación de los sistemas morfológicos en SBA	41
Tabla 18. Índice de concordancia entre sistemas de clasificación diagnóstica.....	41
Tabla 19. Clasificación fenotípica de los casos con SBA según el Modelo 1	42
Tabla 20. Prevalencia SBA en recién nacidos vivos, muertos y totales	42
Tabla 21. Distribución de casos SBA y controles por nivel socioeconómico.....	46
Tabla 22. Asociación trabajo periconcepcional paterno y SBA.	47
Tabla 23. Prevalencia de SBA según ASNMI.....	47

Tabla 24. Factores prenatales obstétricos y sistémicos maternos	49
Tabla 25. Modelo final de regresión logística binaria	50
Tabla 26. Genes expresados en el amnios y posibles correlaciones con la SBA.....	57

INDICE FIGURAS

Figura 1. Esquema de SBA	11
Figura 2. Manifestaciones clínicas de la SBA.....	23
Figura 3. Prevalencia de SBA por quinquenios móviles	43
Figura 4. Correlación entre prevalencia y quinquenios móviles	43
Figura 4. Diagrama de dispersión de prevalencia de SBA.....	44
Figura 5. Prevalencia de SBA por región geográfica de México	45

ANTECEDENTES

Los defectos al nacimiento constituyen un problema prioritario de salud pública, dada su contribución significativa a la mortalidad y morbilidad infantil, así como su impacto en la calidad de vida de los pacientes. Dentro de este grupo, la secuencia de bandas amnióticas (SBA) representa una entidad clínica relevante por su heterogeneidad fenotípica y etiológica, la cual se manifiesta a través de diversas anomalías morfológicas y disrupciones en el desarrollo fetal. A pesar de que su frecuencia es relativamente baja, las consecuencias clínicas pueden ser graves, con implicaciones tanto para el recién nacido como para el sistema de salud.

La comprensión de los factores asociados a la SBA ha sido objeto de múltiples investigaciones a nivel mundial. Sin embargo, la variabilidad geográfica en cuanto a su prevalencia y las limitaciones en los sistemas de vigilancia resaltan la necesidad de contar con registros epidemiológicos locales robustos que permitan caracterizar adecuadamente esta entidad. En México, el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) constituye una herramienta fundamental para la recolección y análisis sistemático de datos sobre defectos al nacimiento, incluyendo la SBA. Este estudio se basa en la información proporcionada por el RYVEMCE, con el objetivo de estimar la prevalencia y explorar los factores de riesgo asociados a la SBA en una población específica.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Secuencia de bandas amnióticas

Definición

La secuencia de bandas amnióticas (SBA), también conocida como: anomalía de Streeter, bandas amnióticas constrictivas (OMIM %217100), complejo ADAM por su acrónimo en ingles Amniotic Deformities, Adhesions, and Mutilations (1), se caracteriza por un evento disruptivo caracterizado por la formación de bandas fibrosas derivadas del amnios, las cuales generan restricciones mecánicas que afectan el desarrollo normal de las estructuras fetales. El término "bandas amnióticas" surgió de la observación de estructuras rodeadas por bandas de constricción secundarias a la ruptura del amnios. La expresión fenotípica de esta disrupción es altamente variable y puede incluir anillos de constricción, linfedema digital, anomalías cráneo-faciales, torácicas, abdominales y de las extremidades. (2,3). Lo anterior, refleja la heterogeneidad clínica de la entidad.

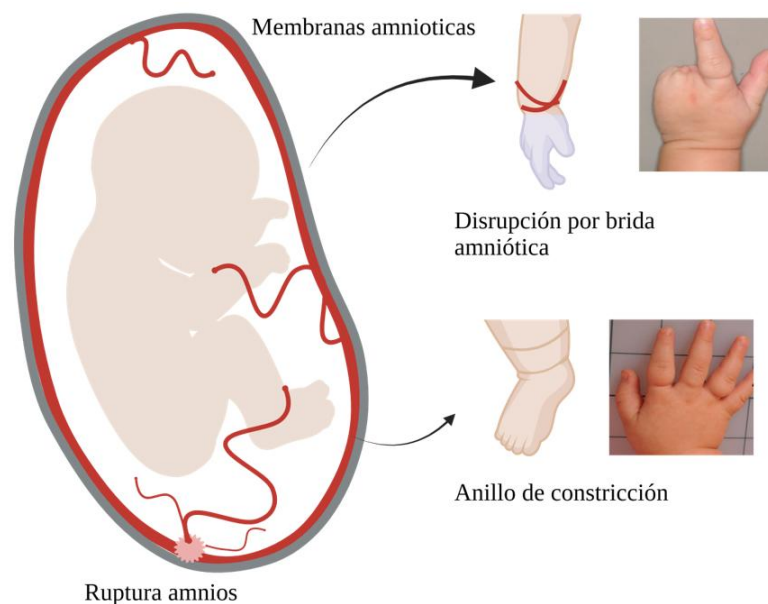


Figura 1. Esquema de SBA donde una ruptura del amnios genera bridas amnióticas que se adhieren al feto. Se muestran las posibles consecuencias en miembros superiores e inferiores.

Epidemiología

A nivel global, la incidencia estimada de la SBA es de 1/10,000 a 1/15,000 recién nacidos vivos; en mortinatos, la incidencia es mayor, alcanzando hasta 1/70 casos (4).

La prevalencia de la SBA varía significativamente entre estudios y regiones. En América Latina, el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) reportó una prevalencia al nacer de 0.97/10,000 nacimientos con datos recolectados entre 1982 y 1998 (5). Esta estimación ha sido reproducida con cifras similares en revisiones posteriores (6). La tasa se mantuvo estable durante el periodo de análisis y fue relativamente homogénea entre los países incluidos, con excepción de Bolivia, donde se documentó una prevalencia aproximadamente dos veces mayor al promedio regional (5,6). La **Tabla 1** resume las principales tasas de prevalencia reportadas en registros poblacionales internacionales, donde se observa una considerable variabilidad entre estudios y regiones.

En cuanto a la distribución por sexo, la mayoría de los estudios coinciden en una afectación equitativa entre hombres y mujeres. No obstante, un estudio realizado en el Instituto Nacional de Perinatología, en México, reportó una mayor frecuencia de casos en el sexo femenino (7).

Tabla 1. Prevalencia de SBA en registros poblacionales internacionales

Fuente de información	Período de estudio	Tasa por 10,000	Referencia
Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, EEUU	1968–1982	1.16 RNV	Garza y cols., 1988
Western Australia Birth Defects Registry, Australia	1986–1989	2.03 RNV	Bower y cols., 1993
South Australia Birth Defects Registry, Australia	1986–1990		
Hungarian Congenital Abnormality Registry, Hungría	1975–1984	1.31 RNV	Czeizel y cols, 1987
British Columbia Health Surveillance Registry, Canada	1952–1984	0.19 RNV (se excluyen casos con solo presencia de anillo)	Froster y cols, 1993

Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas, España	1976–1996	0.59 RNV	Martínez-Frías , 1997
Centro de referencia de tercer nivel, Australia	1996–2001	3.3 RNV y abortos	Luehr y cols., 2002
Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas, Sudamérica	1982–1998	0.97 RNV y óbitos	Orioli y cols., 2003
Polish Registry of Congenital Malformations (PRCM), Polonia	1998–2006	0.29 RNV y óbitos	Jamsheer y cols., 2009
Registros poblacionales de Finlandia, Finlandia	1993–2005	0.9 RNV y óbitos	Koskimies y cols., 2015
Alberta Congenital Anomalies Surveillance System, Canadá	1980–2012	1.08 RNV, óbitos e interrupciones del embarazo (<20 semanas)	Lowry y cols., 2017
Registro del Depto. de Medicina Materno-fetal, INPer, México	1993–2010	5 RNV	Guzmán y cols., 2013
European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT)	1980-2019	0.53 RN	Bergman y cols., 2022

Fuente: adaptada de: López-Muñoz & Becerra-Solano (2018) (8). SBA: secuencia de bandas amnióticas; RNV: recién nacidos vivos; RN: recién nacidos.

Etiología

Dado que la SBA constituye un proceso disruptivo secundario que interfiere con el desarrollo normal de estructuras derivadas del ectodermo y mesodermo, se han planteado diversas teorías etiopatogénicas para explicar su origen. Entre las principales se encuentran: la ruptura temprana del amnios, la cual actúa mediante la formación de bandas fibrosas y la presión intrauterina; el compromiso vascular, que interrumpe el suministro sanguíneo adecuado al feto (9) y relacionado con alteraciones en el disco germinativo o fallos en el ectodermo (10). Se ha sugerido la posibilidad de un patrón de herencia multifactorial o poligénico. No obstante, la mayoría de los casos son esporádicos y no implican un riesgo significativo de recurrencia (11).

Teoría intrínseca

La teoría intrínseca, también conocida como modelo endógeno o teoría de la displasia del disco germinal, fue propuesta por George L. Streeter en 1930. Este modelo plantea que los defectos observados en la SBA tienen un origen embriológico común, derivado de una alteración en el desarrollo temprano del embrión, particularmente en el disco germinal (12). De acuerdo con esta hipótesis, las llamadas “bandas” no serían estructuras externas que constriñen al feto, sino manifestaciones de una histogénesis anómala en tejidos específicos. Tales lesiones corresponderían a displasias congénitas focales, más que a disrupciones secundarias. Streeter fundamentó su propuesta en el análisis micro y macroscópico de 16 casos con constricciones congénitas, en los cuales también se identificaron anomalías viscerales internas y otras disrupciones morfogénicas asociadas, lo que sugiere una afectación sistémica del desarrollo (10,12).

Teoría extrínseca

La teoría extrínseca, también conocida como teoría de la disrupción amniótica o modelo exógeno, fue propuesta por Raymond Torpin en 1965, a partir de observaciones clínicas. En este modelo se plantea que las malformaciones típicas asimétricas observadas en la SBA, que siguen un patrón embriológico primario y que afectan con mayor frecuencia a las extremidades, se originan como resultado de una ruptura temprana del amnios, con integridad del corion. Esta ruptura genera oligohidramnios y permite la exposición parcial o total del feto a la cavidad coriónica, lo que incrementa el riesgo de contacto con filamentos de tejido conectivo derivados de la ruptura del amnios, es decir, bridas amnióticas, las cuales actúan como elementos mecánicos compresivos que se adhieren, enrollan o constriñen partes del cuerpo fetal, generando estrangulamientos, necrosis isquémica o incluso amputaciones completas, lo cual refuerza el carácter disruptivo del mecanismo propuesto (9). En concordancia con esta hipótesis, López-Fernández y cols., reprodujeron en un modelo murino lesiones comparables mediante la aplicación de constricción mecánica alrededor de las extremidades fetales durante la gestación, lo que resultó en amputaciones distales y anillos de constricción (13).

Desde el punto de vista clínico, esta teoría ha sido útil para explicar aquellos casos en los que se identifican bridas amnióticas visibles y lesiones morfológicas localizadas, con un feto por lo demás estructuralmente normal. Rodríguez González y Soriano Padilla (2015) refuerzan esta visión, describiendo que la secuencia inicia con la ruptura del amnios, seguida de oligohidramnios y exposición del feto al corion, donde las bridas ejercen compresión vascular sobre estructuras fetales, provocando necrosis tisular, estrangulamiento o amputación. Por ello, la SBA ha sido considerada una forma de disrupción mecánica, sin participación genética ni embriológica primaria (14).

Modelos integradores

Si bien las teorías propuestas podrían no ser excluyentes entre sí, Vilas M, y cols. (2012), sugieren que la teoría de Streeter funciona como un modelo integrador que incorpora los elementos clave de las demás hipótesis. Según esta perspectiva, la "displasia germinal" actúa como evento primario, causando tanto un amnios frágil y susceptible a la ruptura, como defectos cutáneos (como apéndices y sindactilias), ambos derivados de un origen embriológico común. Según la teoría de Streeter, la displasia germinal afecta tanto al amnios (la membrana que rodea al feto) como a otras estructuras derivadas del mesodermo, y tanto el amnios como la piel tienen un origen embriológico relacionado (principalmente ectodermo y mesodermo). Además, podría explicar la hipoplasia vascular predispuesta al colapso y la obstrucción, generando hipoplasia de extremidades, agenesia de órganos y otros defectos no atribuibles exclusivamente a las bandas amnióticas. En este contexto, las bandas amnióticas, aunque observadas clínicamente y documentadas por estudios ecográficos, serían un efecto secundario y colateral del defecto embrionario primario, no su causa inicial. Finalmente, esta perspectiva también justificaría la ausencia de bandas en numerosos casos compatibles con la SBA (15).

Factores de riesgo

Si bien las teorías extrínsecas sugieren que la ruptura del amnios genera bandas fibrosas que pueden comprometer el desarrollo de estructuras fetales, las hipótesis intrínsecas plantean

una displasia primaria del mesodermo que afectaría tanto la membrana amniótica como la morfogénesis de órganos y extremidades. En este contexto, la presencia de factores de riesgo como factores sociodemográficos, obstétricos, sistémicos y toxicológicos podría actuar como moduladores del proceso patológico al incrementar la susceptibilidad fetal a los mecanismos previamente descritos que predispongan a la disrupción del amnios y al desarrollo de bridas amnióticas.

Factores de riesgo sociodemográficos

La **tabla 2** resume los principales factores sociodemográficos descritos en la literatura, con base en estudios de tipo poblacional y registros clínicos multicéntricos, considerando la magnitud de la asociación y los valores Odds ratios (OR) o riesgos relativos (RR).

Diversos estudios epidemiológicos han señalado que ciertos factores sociodemográficos podrían modular el riesgo de SBA, probablemente a través de mecanismos como disrupciones vasculares tempranas (5,16), inestabilidad del amnios (17–19) o condiciones maternas adversas durante la gestación (18–20).

La edad parental ha sido uno de los factores más consistentemente evaluados. Se ha documentado que la edad materna menor de 25 años se asocia con un incremento significativo del riesgo de defectos de extremidades compatibles con SBA (17–19). Por otra parte, Grewal J y cols., observaron una mayor frecuencia de casos de SBA en hijos de padres jóvenes, definidos como aquellos menores de 29 años, con una reducción del riesgo de entre 7 % y 13 % por cada cinco años adicionales de edad paterna (20).

Respecto a la etnicidad, madres afrodescendientes no hispánicas mostraron un riesgo significativamente mayor en comparación con madres de origen europeo (18,19). Por otro lado, la ascendencia europea no hispánica se ha asociado con una menor probabilidad de SBA, lo cual podría reflejar tanto diferencias genéticas como desigualdades estructurales en el acceso al cuidado prenatal. Asimismo, se observó una mayor proporción de casos en madres con menos de 12 años de escolaridad (32.1 % en madres de hijos con SBA vs. 26.3 % en el grupo control), lo que sugiere que el nivel educativo y, por extensión, el estatus socioeconómico, podrían influir en el riesgo de SBA (18). De manera similar, en Hungría,

Czeizel A y cols., reportaron una mayor frecuencia de SBA en mujeres con bajo nivel socioeconómico y embarazos no planeados (21). Estos hallazgos se incluyen en la **Tabla 2**.

Finalmente, la exposición a gran altura sobre el nivel del mar (>2000 metros) ha sido asociada con una mayor frecuencia de SBA. Datos del ECLAMC reportaron una mayor proporción de casos en zonas elevadas en comparación con regiones de baja altitud (5,22). Castilla y colaboradores propusieron la hipoxia crónica característica de estas altitudes como posible factor implicado en la aparición de este tipo de defectos (22).

Tabla 2. Factores sociodemográficos asociados a la SBA reportados en estudios poblacionales y registros multicéntricos

	OR (IC 95%)	Autor	Registro
Edad materna < 25 años	1.4 (0.6–2.9) 1.4 (0.4–4.9)	Werler, 2003	Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defects Study
	1.72 (1.06–2.80)	Syvänen J, 2021	Reimbursed Drug Purchases and Medical Special , Finlandia
	1.5 (1.0-2.1)	Werler, 2009	National Birth Defects Prevention Study
Edad paterna avanzada	0.87 (0.78–0.97)	Grewal, 2012	California Birth Defects Monitoring Program
Educación materna <12 años	1.5 (0.6–3.6) 1.3 (0.3–5.6)	Werler, 2003	Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defects Study
Etnia materna: ascendencia europea no hispano	0.7 (0.3–1.7) 0.3 (0.1–0.7)	Werler, 2003	Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defects Study
Etnia materna: de ascendencia africana	2.5 (1.5–4.1)	Werler, 2009	National Birth Defects Prevention Study

	1.7 (0.6–4.8) 4.5 (1.3–15.9)	Werler, 2003	Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defects Study
Altitud >2000 msnm	RR: 2.17 (1.16–2.77)	Orioli, 2003	Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations ECLAMC
	1.92 (1.11–3.31)	Castilla, 1999	

SBA: secuencia de bandas amnióticas; msnm: metros sobre el nivel del mar

Factores de riesgo obstétricos

Los factores obstétricos han sido ampliamente estudiados en relación con alteraciones del desarrollo fetal. En el contexto de la SBA, se han asociado con mecanismos que comprometen la integridad del amnios por disrupciones mecánicas, vasculares o inflamatorias, que favorecen la aparición de bandas amnióticas. Sin embargo, solo algunos de estos factores cuentan con un respaldo consistente derivado de estudios poblacionales. Tal es el caso de la asociación con el primer embarazo, en particular en mujeres primigestas o nulíparas. Se ha descrito un riesgo de 2 a 2.4 veces mayor de tener hijos con SBA (5,17,19). En la **Tabla 3** se presentan los estudios multicéntricos correspondientes.

Otros factores obstétricos han sido descritos con menor frecuencia y, en general, derivan de reportes clínicos. Su relevancia ha sido considerada en función de mecanismos fisiopatológicos plausibles, como la disrupción física o la isquemia de las membranas. Entre ellos destacan la tentativa de aborto en el primer trimestre, especialmente cuando se emplean fármacos uterotónicos como el misoprostol, que pueden inducir contracciones y provocar ruptura parcial de membranas. Asimismo, se ha reportado una mayor frecuencia de hemorragia en el primer trimestre (5). También se han descrito asociaciones con procedimientos obstétricos invasivos, como la amniocentesis, la biopsia de vellosidades coriónicas, el cerclaje cervical o la cirugía fetoscópica. En particular, la separación corioamniótica posterior a la cirugía láser para síndrome de transfusión feto-fetal ha sido

identificada como un factor de riesgo independiente para la formación de bandas amnióticas post-procedimiento (23).

Tabla 3. Factores obstétricos asociados a la SBA reportados en estudios poblacionales y registros multicéntricos.

	OR (IC 95%)	Autor	Registro
Nuliparidad	2.1 (1.4–3.0)	Werler, 2009	National Birth Defects Prevention Study
	2.42 (1.52-3.88)	Syvänen J, 2021	Reimbursed Drug Purchases and Medical Special , Finlandia
Primiparidad	2.16 (1.25–3.72)	Orioli, 2003	Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations ECLAMC
Hemorragia	2.00 (1.00-4.00)	Orioli, 2003	Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations ECLAMC

Factores de riesgo sistémicos

Además de los factores obstétricos y sociodemográficos, se ha planteado que ciertas enfermedades sistémicas maternas podrían incrementar el riesgo de SBA debido a su posible influencia sobre la homeostasis del ambiente materno-fetal, la integridad del amnios y la perfusión placentaria, incluyendo alteraciones de origen nutricional y metabólico materno (24).

En este contexto, la fiebre materna durante el primer trimestre del embarazo ha sido uno de los factores más consistentemente asociados. En los registros del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), Orioli y cols., observaron un mayor riesgo de SBA en presencia de fiebre o enfermedades agudas durante ese en ese periodo (5) (**Tabla 4**).

También se han documentado casos de SBA en asociación con enfermedades hereditarias del tejido conectivo caracterizados por fragilidad tisular, con presencia de rupturas focales o

disrupciones en la integridad del saco amniótico. Entre ellas destacan el síndrome de Ehlers–Danlos tipo IV (OMIM #130050), la osteogénesis imperfecta (OMIM #166200) y la epidermólisis bullosa (OMIM #131750 y #226600) (25–27).

Tabla 4. Factores sistémicos asociados a la SBA reportados en estudios poblacionales y registros multicéntricos

	OR (IC 95%)	Autor	Registro
Fiebre	9.0 (1.25–394.48)	Orioli, 2003	Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations ECLAMC
Enfermedad aguda	2 (1.08–3.72)		
Índice glucémico dietético elevado (≥ 62)	3.95 (1.4–10.8)	Yazdy, 2012	Slone Epidemiology Birth Defects Study

Factores de riesgo teratogénico

La exposición materna a agentes tóxicos durante la gestación ha sido propuesta como un factor de riesgo para la SBA, especialmente cuando estas sustancias inducen disrupciones vasculares o comprometen la integridad del amnios. El tabaquismo, particularmente el consumo de más de 10 cigarrillos al día, se ha asociado con hipoxia crónica y daño endotelial, mecanismos que podrían favorecer la formación de bandas (18,19,21).

El consumo materno de cocaína provoca vasoconstricción placentaria, hemorragia intraamniótica y se ha asociado con anomalías de reducción de miembros (28). Esta última coincide con las malformaciones más frecuentemente observadas en la SBA y ha sido reproducida en modelos murinos (28,29).

El efecto teratogénico del alcohol ha sido bien documentado, en las SBA. Nedghie y cols., encontraron identificaron un mayor riesgo cuando se asoció al uso de otros medicamentos como broncodilatadores o ácido acetilsalicílico (30). El efecto teratogénico del alcohol ha sido ampliamente documentado. En el contexto de la SBA, Adrien y cols., identificaron un mayor riesgo cuando se combinaba con otros agentes como broncodilatadores o ácido

acetilsalicílico. Asimismo, se ha reportado un incremento del riesgo asociado al uso materno de diversos fármacos durante el primer trimestre, incluyendo ácido acetilsalicílico, prometazina, progestágenos, misoprostol y betabloqueadores (**Tabla 5**).

Tabla 5. Factores obstétricos asociados a la SBA reportados en estudios poblacionales y registros multicéntricos

Factor de riesgo	OR (IC95%)	Autor (año)	Estudio
Tabaquismo materno (>10 cigarros/día)	2.4 (1.3–4.4)	Werler, 2009	National Birth Defects Prevention Study
	2.8 (1.5–5.3)	Czeizel, 1993	Registro de Anomalías Congénitas de Hungría
	1.2 (0.7–2.2) 1.5 (0.6–3.8)	Werler, 2003	Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defects Study
Alcohol	1.6 (1.0-2.3)	Adrien, 2020	National Birth Defects Prevention Study
Ácido acetilsalicílico	16.9 (3.7–78.2)	Czeizel, 1993	Registro de Anomalías Congénitas de Hungría
	2.1 (1.2-3.9)	Werler, 2009	National Birth Defects Prevention Study
	2.2 (1.2–3.9)	Nedghie , 2020	
Prometazina	3.1 (1-9.4)	Czeizel, 1993	Registro de Anomalías Congénitas de Hungría
Paracetamol	2.1 (1.1–3.9)	Werler, 2003	Boston University Slone Epidemiology Center Birth Defects Study
	3.4 (1.1–10.3)		
Progestágeno	7.7 (3.4-17)	Czeizel, 1993	Registro de Anomalías Congénitas de Hungría
	3.79 (1.38–10.4)	Syvänen J, 2021	Reimbursed Drug Purchases and Medical Special , Finlandia
Medicamentos [3 casos misoprostol]	2.38 (1.32 – 4.26)	Orioli, 2003	Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations ECLAMC
AINES	1.5 (1-2.2)	Werler, 2009	

Alcohol+broncodilatadores	3.4 (1.4-7.5)		
Cigarro+aspirina	3.3 (1.3-7.1)	Adrien, 2020	National Birth Defects Prevention Study
Alcohol+aspirina	3.7 (1.6–7.8)		
Beta bloqueadores	24.2 (2.57-228)	Syvänen J, 2021	Reimbursed Drug Purchases and Medical Special, Finlandia

Manifestaciones clínicas

La SBA se manifiesta como un espectro de malformaciones congénitas cuya presentación clínica varía en función del momento gestacional en que ocurre la ruptura de la membrana amniótica y de la localización de las bandas fibrosas resultantes. Cuando la ruptura ocurre en etapas muy tempranas, durante los primeros 45 días de gestación, es más probable la aparición de defectos graves, como malformaciones craneofaciales y viscerales. Por el contrario, rupturas posteriores a las 12 semanas suelen asociarse con anillos de constricción, amputaciones de extremidades o sinequias fetales. Las bandas amnióticas pueden limitar el movimiento fetal y generar constricción o disrupción de estructuras en desarrollo, contribuyendo a la expresión fenotípica observada (31).

Durante el embarazo, las manifestaciones clínicas pueden identificarse mediante estudios de imagen prenatal, especialmente a través de técnicas como el ultrasonido bidimensional o la resonancia magnética fetal, generalmente al final del primer trimestre o al inicio del segundo. En el periodo posnatal, el diagnóstico puede confirmarse mediante el análisis histopatológico de la placenta, en el que pueden observarse signos de ruptura crónica del corion (11).

Las manifestaciones clínicas de la SBA también dependen del grado de compresión, estrangulación o adherencia ejercido por las bandas amnióticas sobre estructuras fetales. Este cuadro no se define por una constelación específica de malformaciones, sino por un mecanismo disruptivo común que afecta estructuras previamente normales. Entre las expresiones clínicas más frecuentes se encuentran los anillos de constricción, los cuales se presentan como surcos cutáneos profundos que rodean parcial o totalmente una extremidad

o segmento corporal, simulando una ligadura. Estos anillos pueden asociarse con amputaciones congénitas, acrosindactilia u otras alteraciones de la morfogénesis (32).

La variabilidad fenotípica de la SBA es amplia y puede involucrar diversos sistemas. Las alteraciones más comunes incluyen anillos de constricción, amputaciones, sindactilia y pseudosindactilia a nivel de extremidades, así como anomalías craneofaciales, defectos del sistema nervioso central, cardiopatías congénitas, malformaciones genitourinarias, gastrointestinales y esqueléticas. Un resumen esquemático de las manifestaciones clínicas observadas en la SBA se presenta en la **Figura 2** (32,332).



Figura 2. Manifestaciones clínicas de la SBA. Las malformaciones pueden afectar múltiples regiones corporales, siendo frecuentes las alteraciones en extremidades (33). Se incluye imagen de ultrasonido fetal que muestra bandas amnióticas visibles (34).

Clasificación

Se han realizado diversos sistemas de clasificación de la SBA, de acuerdo con la localización del defecto, extensión del mismo, características asociadas, entre otros. Sin embargo, hasta el momento no se ha llegado a un consenso sobre la clasificación a usar. A continuación se presentan las clasificaciones más completas encontradas la literatura internacional:

Clasificación de Patterson

En 1961, T. J. S. Patterson propuso una clasificación clínica para las constricciones en anillo congénitas. La clasificación se basó en el análisis de 52 pacientes con malformaciones congénitas de la mano, identificados en el contexto de su práctica como cirujano plástico en Oxford, Reino Unido. La edad de los pacientes osciló entre la infancia y la adultez, 34 de ellos fueron examinados directamente por el autor.

La clasificación fue elaborada a partir de observaciones clínicas sistemáticas y se aplicó principalmente durante el periodo neonatal o la infancia temprana. Los anillos de constricción fueron descritos como surcos circulares congénitos en la piel, que variaban desde depresiones superficiales hasta hendiduras profundas que afectaban estructuras subyacentes. Patterson definió cuatro tipos de manifestaciones clínicas: (1) anillos simples, (2) anillos con linfedema o deformidad distal, (3) anillos acompañados de fusión distal (como sindactilia fenestrada o exógena), y (4) amputaciones intrauterinas. Estos tipos podían presentarse de forma aislada o combinada en un mismo paciente (33).

Tabla 6. Clasificación clínica de Patterson para la SBA

Tipo	Descripción	n	%
1) Anillo de constricción simples	Surcos anulares en la piel que varían desde depresiones superficiales hasta bandas profundas que afectan tejidos subyacentes.	30	57.70%
2) Anillos de constricción con deformidad distal y/o linfedema:	Presencia de linfedema o malformación en la porción distal del miembro, sin llegar a la amputación.	8	15.4%

3) Anillos de constricción con fusión distal	Anillos de constricción y sindactilia cutánea distal (terminal o fenestrada). Los dedos se encuentran unidos por tejido blando, sin evidencia de fusión ósea.	7	13.5%
4) Amputaciones intrauterinas	Pérdida completa de estructuras distales como dedos, pies o piernas, con estigmas de amputación con cicatrización al nacer. <i>* Solo se incluyeron aquellas que mostraron evidencia de pérdida secundaria de una estructura ya formada, diferenciándose de las agenesias o hipoplasias primarias.</i>	7	13.5%
Total		52	100%

Clasificación de Guzmán-Huerta

En el año 2013, Guzmán-Huerta y colaboradores propusieron una clasificación morfológica para la SBA basada en el estudio de una población mexicana en el Instituto Nacional de Perinatología. El análisis incluyó 50 casos con diagnóstico prenatal de SBA, recolectados entre enero de 1993 y julio de 2010. El diagnóstico prenatal se estableció mediante ultrasonido, orientado por hallazgos como amputaciones fetales, anillos de constricción, bridas amnióticas visibles y malformaciones craneofaciales o de la pared corporal. La confirmación se realizó por exploración física postnatal o estudio de autopsia, según el caso.

Los pacientes se agruparon con base en las regiones anatómicas afectadas, en cuatro tipos: I) craneofacial y extremidades, II) craneofacial, extremidades y pared corporal, III) extremidades y pared corporal y IV) afectación aislada (**Tabla 7**). La clasificación se derivó del análisis fenotípico documentado en cada paciente, considerando hallazgos estructurales mayores en cabeza, extremidades y tronco (34).

Tabla 7. Sistema de clasificación de la SBA por localización del defecto de Guzmán-Huerta

Tipo	Descripción	n=50	%
I	Defecto craneofacial + defectos en extremidades	17	34

II	Defecto craneofacial + defectos en extremidades + pared abdominal, columna vertebral y/o defectos torácicos	11	22
III	Defectos en extremidades + pared abdominal, columna vertebral y/o defectos torácicos	6	12
IV	Defecto aislado (craneofacial, extremidades o pared abdominal)	16	32

Clasificación de Martínez Frías

En el año 1997, Martínez-Frías y colaboradores propusieron una clasificación clínica basada en hallazgos morfológicos para distinguir la SBA del complejo pared corporal (BWC, por sus siglas en inglés).

La descripción se realizó a partir de una base de datos poblacional del Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), que abarcó 2,204,226 nacimientos registrados en España entre 1976 y 1993. Se incluyeron 109 casos con defectos estructurales mayores, seleccionados por la presencia de alteraciones en extremidades, pared corporal o cabeza. El diagnóstico se basó en criterios clínico-morfológicos documentados al nacimiento.

Los casos se clasificaron en dos grupos: la SBA, definida por la presencia de amputaciones, anillos de constricción, bridas visibles o adherencias, sin defectos mayores de cierre corporal (n=84); y el BWC, caracterizado por defectos extensos de la pared corporal con evisceración, fusión de miembros, escoliosis y cordón umbilical corto o ausente, sin bandas visibles (n=25) (35). Esta clasificación diferencia los fenotipos con afectación segmentaria y interrupciones aisladas (SBA), de aquellos con malformaciones corporales complejas (BWC), basándose en la extensión de los defectos y la presencia o ausencia de bandas amnióticas (**Tabla 8**).

Tabla 8. Clasificación de defectos mayores en SBA y BWC, según criterios morfológicos propuestos por Martínez-Frías (1997)

Grupo	Criterios clínico-morfológicos principales	n	%
SBA	Presencia de amputaciones, anillos de constricción, bridas amnióticas visibles o adherencias fetales; sin	84	77.1 %

	defectos mayores de cierre corporal (ventrales o dorsales)		
BWC	Defectos extensos de la pared corporal (abdominal o torácica), evisceración de órganos, escoliosis, fusión de miembros, cordón umbilical corto o ausente; sin bandas visibles	25	22.9 %
Total	—	109	100 %

Nota: Los casos con onfalocele o gastrosquisis aislada fueron excluidos de esta clasificación. La presencia o ausencia de bandas amnióticas visibles, así como la magnitud y localización de los defectos de la pared corporal, fueron los criterios determinantes para la asignación diagnóstica.

Clasificación de Lowry

En el año 2017, Lowry y colaboradores propusieron una clasificación morfológica para la SBA basada en el análisis de datos poblacionales recolectados a través del Alberta Congenital Anomalies Surveillance System (ACASS), en Canadá. El estudio contempló casos registrados entre 1980 y 2012, correspondientes a nacimientos vivos, mortinatos y muertes neonatales, cuyas anomalías fueron documentadas mediante autopsias, expedientes clínicos y certificados vitales. Se excluyeron del análisis los casos con anomalías cromosómicas reconocidas o síndromes genéticos identificables.

A partir de esta población, se propuso una clasificación clínica en cinco grupos fenotípicos, definidos con base en la localización anatómica y extensión de los defectos congénitos observados, en combinación con la presencia de bandas amnióticas o anillos de constricción. Un total de 153 casos cumplió con los criterios clínicos para ser clasificados dentro de alguno de los cinco grupos propuestos (**Tabla 9**) (36).

Tabla 9. Clasificación morfológica propuesta por Lowry

Grupo	Descripción	n	%
1	Bandas amnióticas / anillos de constricción con o sin deficiencia de extremidades	74	48.4%
2	Defectos de la pared corporal con o sin +ARM +con o sin bandas amnióticas / anillos de construcción	23	15.0%

3	Bandas amnióticas / anillos de constricción con defectos craneofaciales	20	13.1%
4	Bandas amnióticas / anillos de constricción con ARM y defectos craneofaciales	15	9.8%
5	Bandas amnióticas / anillos de constricción con ARM, defectos craneofaciales y BWC	21	13.7%
Total		153	100%

En conjunto, las distintas clasificaciones propuestas para la SBA han buscado sistematizar su amplio espectro fenotípico, considerando criterios como la localización anatómica de los defectos, la combinación de regiones afectadas y la presencia de hallazgos como bandas visibles, anillos de constricción o amputaciones. Actualmente, no existe un consenso sobre una clasificación única que permita agrupar de manera uniforme todos los casos.

1.2 Registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas externas (RYVEMCE): utilidad para el estudio de la SBA

Considerando la relevancia de las malformaciones congénitas como un problema prioritario de salud pública, diversos países han implementado sistemas de vigilancia que permiten registrar y analizar su incidencia, distribución y características clínicas. Estos programas favorecen la identificación de tendencias y factores de riesgo asociados a dichas condiciones mediante la recolección continua de datos. En México, uno de los principales esfuerzos en esta materia ha sido el programa RYVEMCE, diseñado para monitorear de forma sistemática los defectos congénitos visibles al nacimiento. Este programa operó de manera multicéntrica entre 1977 y 2019, recabando información de hospitales ubicados en distintas entidades federativas (**Anexo 1**), con una cobertura aproximada del 3.5 % de los nacimientos a nivel nacional.

El RYVEMCE emplea un diseño de estudio de casos y controles, en el cual los RN con defectos congénitos visibles (casos) son comparados con controles seleccionados bajo

criterios estrictos. El RN control se define como el producto del nacimiento siguiente al del malformado, del mismo sexo, no malformado, aunque no necesariamente sano. En el caso de los RNV se selecciona un control pareado por sexo, lugar y momento del nacimiento, lo que permite minimizar sesgos ambientales y temporales. Para los RNM, no se obtienen controles individuales; en su lugar, se emplean controles vivos pareados conforme a los mismos parámetros, manteniendo la comparabilidad en los análisis. El sistema utilizó un formulario específicamente diseñado para documentar variables relevantes relacionadas con antecedentes obstétricos, características clínicas, reproductivas y sociodemográficas de los RN con defectos al nacimiento, tanto mayores como menores. Desde 1980, el RYVEMCE forma parte del International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, lo que fortaleció la estandarización metodológica y la comparabilidad internacional.

Por su cobertura nacional, estructura multicéntrica y duración de más de cuatro décadas, el RYVEMCE constituye una fuente valiosa para el estudio de malformaciones congénitas poco frecuentes, como la SBA, permitiendo comparaciones según región geográfica, periodo de nacimiento y potenciales factores de riesgo materno-infantiles.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los defectos al nacimiento representan una de las principales causas de morbilidad perinatal y neonatal en todo el mundo, y constituyen un problema prioritario de salud pública en México. Entre estas, la SBA destaca por su baja prevalencia, pero alta heterogeneidad clínica, manifestándose con un amplio espectro de alteraciones morfológicas que van desde anillos de constricción aislados hasta amputaciones, defectos craneofaciales y malformaciones severas de la pared corporal. A pesar de su impacto clínico y el reconocimiento de diversos factores de riesgo sociodemográficos, obstétricos, ambientales y tóxicos, la SBA continúa siendo una entidad infradiagnosticada y pobremente caracterizada en nuestro país.

En México, los estudios epidemiológicos sobre la SBA son escasos y carecen de un análisis sistemático basado en datos nacionales. Los datos proporcionados por el RYVEMCE

permitirán analizar factores que puedan ser considerados de riesgo para SBA debido a su diseño de casos y controles, brindan una muy buena oportunidad de explorar este grave defecto al nacimiento desde un punto de vista clínico-epidemiológico.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia, distribución geográfica y posibles factores de riesgo clínicos, sociodemográficos y ambientales asociados a la SBA en una muestra de recién nacidos mexicanos?

4. JUSTIFICACIÓN

Los defectos al nacimiento constituyen un problema prioritario de salud pública debido a su impacto en la morbilidad, mortalidad y calidad de vida de los recién nacidos. La SBA constituye una entidad de particular interés clínico y epidemiológico debido a su gravedad, atención inmediata, notoria heterogeneidad fenotípica y desconocimiento de la causa etiológica. Las manifestaciones clínicas pueden incluir desde anillos de constricción aislados hasta amputaciones de extremidades, defectos craneofaciales o de la pared corporal, lo que dificulta su clasificación y vigilancia sistemática.

Este estudio tiene como objetivo caracterizar la prevalencia y posibles factores de riesgo asociados a la SBA en una muestra de la población mexicana, mediante el análisis de registros de la base de datos del RYVEMCE. Los resultados permitirán generar conocimiento que contribuya a conocer la prevalencia a través del tiempo, conocer si existen variables maternas y/o obstétricas que confieren riesgo de SBA y mejorar la vigilancia epidemiológica para esta entidad.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la prevalencia, las características clínicas y posibles factores de riesgo asociados a la SBA en una muestra de recién nacidos de la población mexicana.

Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia global y por quinquenio de la SBA durante el periodo de enero de 1978 a diciembre del 2019.
- Identificar posibles factores de riesgo clínicos, maternos y ambientales asociados al desarrollo de SBA en recién nacidos vivos y muertos
- Analizar la distribución geográfica de los casos de SBA registrados en el RYVEMCE para identificar patrones regionales en su frecuencia.
- Evaluar la aplicabilidad a nuestra muestra de las distintas clasificaciones de SBA de acuerdo al fenotipo de los recién nacidos.

6. METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Es un estudio observacional, retrospectivo, comparativo y analítico, de casos y controles.

Población de estudio

La población de estudio está constituida por un total de 1'240,035 recién nacidos vivos y muertos, registrados en el periodo de enero de 1978 a diciembre de 2019, en los hospitales participantes (Anexo 1). La descripción fenotípica fue consignada por el equipo médico de cada unidad (pediatras y neonatólogos) en las fichas clínicas del RYVEMCE. La evaluación fue validada por el Departamento de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Tamaño de muestra

Se incluyeron 104 recién nacidos (vivos y fallecidos) con diagnóstico inicial de SBA y 208 recién nacidos no malformados como grupo control. Para cada caso, se seleccionaron dos controles, pareados por hospital y fecha de nacimiento (primer control), y por edad materna (segundo control).

Criterios de selección

Criterios de inclusión

a) Casos

- Recién nacidos vivos o muertos, masculino, femenino o intersexo.
- Nacidos en los hospitales participantes del RYVEMCE entre enero de 1978 y diciembre de 2019.
- Contar con descripción fenotípica consignada en las fichas del RYVEMCE compatible con SBS

b) Grupo control

- Recién nacidos vivos, sin malformaciones congénitas externas.
- Nacidos en el mismo hospital y día que el caso correspondiente.
- Pareados también por edad materna

Criterios de exclusión

- Casos o controles con más del 20% de datos ausentes en las variables analizadas.

Revisión diagnóstica y clasificación de casos

Los casos registrados inicialmente como probable SBA (n=104) fueron re-evaluados con base en el fenotipo consignado en las fichas del RYVEMCE. La evaluación se llevó de manera independiente por dos médicos genetistas y una experta en codificación de defectos al nacimiento. Se aplicaron cuatro sistemas de clasificación previamente descritos:

Patterson, Guzmán-Huerta, Martínez-Frías y Lowry, así como una propuesta de clasificación desarrollada en el presente estudio, denominada Modelo 1, basada en los defectos observados en los casos documentados (**Tabla 10**).

Tabla 10. Clasificación morfológica propuesta basada en la población del RYVEMCE

Grupo	Descripción
1. BA o AC aislado	Banda visible o anillo sin afectación en cráneo, abdomen o extremidades.
2. BA o AC + 1 región afectada	Banda con afectación de una sola región mayor (cráneo, extremidad o abdomen).
3. BA o AC + múltiples defectos	Banda con afectación en 2 o más regiones anatómicas mayores (cráneo, extremidades y abdomen).
4. BWC	Malformaciones mayores que afectan de manera grave la continuidad corporal, incluyendo encefalocele, anencefalia, eventración, evisceración, agenesia o fusión de miembros, y/o defectos extensos del tubo neural. Pueden o no coexistir bandas visibles. Se excluyen casos con gastrosquisis u onfalocele aislados.

Banda amniótica (BA): Estructura fibrosa visible o inferida clínicamente; AC: anillo de constricción: Depresión cutánea simple, linfedema distal, o asociarse a deformidades, sindactilia o amputaciones.

Consideraciones éticas

El presente trabajo se realizó bajo el previo consentimiento informado según lo estipulado con la Declaración de Helsinki de 1975 revisado en 2013, y la aprobación del comité científico y de bioética.

Operacionalización de las variables

El presente estudio analizó diversas variables clínicas, maternas, paternas, perinatales y sociodemográficas, extraídas de las fichas del RYVEMCE. Las variables seleccionadas incluyeron aspectos antropométricos (peso, talla), datos del nacimiento (sexo, edad gestacional), antecedentes maternos y paternos (edad, paridad), así como factores sociales y

ambientales potencialmente asociados (estado socioeconómico, exposición a teratógenos, etc.).

Tabla 11. Operacionalización de variables incluidas en el estudio

Variable	Definición operativa	Unidad de medida/clasificación	Tipo de variable
Diagnóstico final	Clasificación clínica tras revisión morfológica	Control / SBA / BWC	Nominal
Sexo del RN	Características fenotípicas, incluidas las de los genitales externos que conducen a la asignación de una identidad sexual.	Masculino / Femenino / No asignado	Nominal
Edad gestacional	Edad gestacional calculadas a partir de la FUM hasta el parto.	Término (37-44 sdg) Pretérmino (<37 sdg)	Dicotómica
Peso	Peso al nacimiento	Kilogramos	Cuantitativa continua
Talla	Talla al nacimiento del recién nacido malformado o control.	Centímetros	Cuantitativa continua
Altitud sobre el nivel del mar	Altitud de la ciudad del hospital de nacimiento	0 = <500 m, 1 = 1000–1499 m, 2 = 1500–1999 m, 3 = ≥2000 m	Categórica ordinal
Región geográfica	Agrupación por región del país según ubicación del hospital	Centro, Centro-occidente, Sur, Sureste, Noreste, Noroeste	Categórica ordinal
Edad materna	Edad de madre al momento del embarazo	Años	Cuantitativa continua
Edad paterna	Edad del padre al momento del embarazo	Años	Cuantitativa continua

Paridad	Número de partos previos ≥ 20 sdg	Primigesta Multigesta	Dicotómica
Aborto espontáneo previo	Antecedente de pérdida gestacional < 20 sdg o 500 gramos	Si /No	Dicotómica
Nivel socioeconómico	Escala compuesta por escolaridad materna, paterna y ocupación paterna	Bajo / Medio	Categórica ordinal
Trabajo periconcepcional paterno	Tipo de ocupación paterna	Campesino o agrícola / otro	Dicotómica
Infecciones respiratorias agudas	Presencia de síntomas respiratorios maternos en el primer trimestre del embarazo	Si /No	Dicotómica
Infecciones vaginales	Presencia de vulvovaginitis, cervicitis durante el primer trimestre del embarazo	Si/ No	Dicotómica
Uso de anticonceptivos	Uso de anticonceptivos orales o IM antes o durante el primer trimestre del embarazo	Si/ No	Dicotómica
Mortalidad	Sobrevida del recién nacido	Vivo / RN muerto o fallecido postparto	Dicotómica
Afrodescendencia	Codificación regional de pertenencia étnica	Si/ No	Dicotómica
Periodo de tiempo	Periodo de tiempo analizado desde 1978 al 2012, dividido por quinquenios.	Quinquenio	Nominal

RN: recién nacido. SBA: Secuencia de bandas amnióticas. BWC: Complejo pared corporal “body wall complex”. Sdg: semanas de gestación.

Análisis de datos

Los datos fueron ingresados y analizados utilizando los programas estadísticos IBM SPSS Statistics versión 26 y STATA 14, así como Microsoft Excel para el manejo preliminar de bases y la generación de gráficas descriptivas. Para las variables cuantitativas continuas, se evaluó la distribución mediante las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk, según el tamaño muestral. En función de la distribución observada, los datos se describieron mediante medidas de tendencia central: media y desviación estándar para distribuciones paramétricas, o mediana e intervalos intercuartílicos (IQR) para distribuciones no paramétricas.

Para el análisis inferencial, se emplearon pruebas paramétricas o no paramétricas según correspondiera. Las comparaciones entre dos grupos independientes de variables cuantitativas se realizaron mediante la prueba T de Student para datos con distribución normal o la prueba de Mann–Whitney U cuando no se cumplió este supuesto. En las comparaciones entre más de dos grupos, se utilizaron ANOVA o Kruskal–Wallis, de acuerdo con la distribución de los datos. Para explorar la asociación entre variables cuantitativas, se aplicaron coeficientes de correlación de Pearson o Spearman según la normalidad.

En el caso de las variables cualitativas, se construyeron tablas de contingencia y se utilizó la prueba de Chi cuadrada (χ^2) o, en su caso, la prueba exacta de Fisher cuando se presentaron frecuencias esperadas menores a cinco. Obteniendo razones de momios (odds ratio, OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%). Se consideró un valor de $p < 0.05$ como umbral de significancia estadística.

Se calcularon prevalencias específicas por 10,000 nacimientos para edad materna, región geográfica, altitud sobre el nivel del mar (ASNM) y quinquenio al nacimiento. Para el análisis de tendencia en el tiempo, se aplicó la prueba de tendencia lineal (p-trend) y correlación de Pearson. Asimismo, se realizaron comparaciones entre los subgrupos de SBA, BWC (univariado) para identificar posibles factores de riesgo asociados al diagnóstico de SBA, seleccionando únicamente las variables con significancia estadística en el análisis univariado se realizó un modelo de regresión logística (multivariado). Se considero como significancia estadística una $p < 0.05$.

7. RESULTADOS

Descripción de la población

El presente estudio incluyó 104 casos de los cuales 94 con diagnóstico clínico de SBA y 10 casos compatibles con el complejo pared corporal (BWC), de un total de 1,240,035 recién nacido vivos y muertos en el durante el periodo de 1978 a 2019, detectados en la base de datos del programa RYVEMCE. Los casos fueron reevaluados con base en los hallazgos morfológicos registrados.

La distribución por sexo de ambos grupos se presenta en la **Tabla 12**. En los casos de SBA, se observó un predominio del sexo masculino (57.4%), con una razón de sexo de 1.4 hombres por cada mujer. En contraste, entre los casos de BWC, el predominio masculino fue aún mayor (60%), con una razón de sexo de 3:1.

Tabla 12. Distribución de casos de SBA y BWC según sexo.

Sexo	SBA	%	BWC	%
Masculino	54	57.4	6	60
Femenino	38	40.4	2	20
Ambigüedad genital	2	2.1	2	20
Total	94	100%	10	100

Características clínicas al nacimiento

La presentación pélvica fue significativamente más frecuente en SBA (21.3%) en comparación con los controles (4.4%), con un OR: 5.9 (IC 95%: 2.21–16.4; $p < 0.001$). Asimismo, se observó una mayor proporción de nacimientos pretérmino entre los casos (38.0% vs. 10.7%), observándose una diferencia estadísticamente significativa, OR: 4.1 (IC 95%: 1.8–9.2; $p < 0.001$). En cuanto a la vía del parto, los casos con SBA mostraron una mayor frecuencia de nacimiento por cesárea (48.4%) en comparación con los controles (35.5%), diferencia que también resultó significativa (OR = 1.7; IC 95%: 1.0–2.8; $p = 0.03$).

Se observó una proporción elevada de mortalidad neonatal temprana en los casos con SBA, con un 16.0% de fallecimientos al nacer o en las primeras 72 horas de vida.

Clasificación de los casos

Clasificación propuesta por Patterson

De acuerdo con los criterios propuestos por Patterson (**Tabla 13**), fue posible clasificar aproximadamente el 81% de los casos en la muestra estudiada (n=76/94). La categoría más frecuente correspondió a las amputaciones intrauterinas, que representaron el 52.6% de los casos clasificados. Le siguieron los anillos de constricción con fusión distal (25.0%), los anillos con deformidad distal y/o linfedema (17.1%) y, en menor proporción, los anillos sin otras alteraciones asociadas (5.3%) (Tabla 13). Los 18 casos no clasificados presentaron malformaciones no contempladas por este sistema, tales como malformaciones en sistema nervioso central (anencefalia, encefalocele, acrania, hidranencefalia), agenesia facial, disrupciones múltiples o bandas amnióticas en localizaciones atípicas.

Los casos con BWC tampoco cumplieron con los criterios estrictos de clasificación de Patterson; no obstante, en dos de ellos se observaron anomalías en reducción de miembros compatibles con amputación intrauterina.

Tabla 13. Clasificación Patterson en casos de SBA

Tipo	n (%)
Anillo de constricción	4 (5.3%)
Anillo de constricción con deformidad distal y/o linfedema	13 (17.1%)
Anillo de constricción con fusión distal	19 (25.0%)
Amputaciones intrauterinas	40 (52.6%)
Total	76 (100.0%)

Clasificación propuesta por Guzmán-Huerta

El sistema morfológico de Guzmán-Huerta y cols. fue aplicado a los 94 casos de SBA, la proporción de casos que se pudieron clasificar fue del 98% ($n = 92/94$). La mayoría correspondió al grupo IV (68.5%), definido por defectos aislados. Los grupos I, II y III, que incluyen combinaciones de defectos craneofaciales, de extremidades y de estructuras axiales, representaron cada uno menos del 16% de los casos. La distribución completa se presenta en la **Tabla 14**. Dos de los casos no pudieron ser clasificados por no coincidir con la descripción fenotípica propuesta.

En los casos con BWC se obtuvo una tasa de clasificación del 80% ($n = 8/10$). La mitad fue incluida en el grupo II y el resto en el grupo III, consistente con un fenotipo más severo.

Tabla 14. Clasificación Guzmán-Huerta aplicada a casos de SBA

Fenotipo	n (%)
I. Defecto craneofacial + defectos en extremidades.	14 (15.2%)
II. Defecto craneofacial + defectos en extremidades + pared abdominal, columna vertebral y/o tórax.	12 (13.0%)
III. Defectos en extremidades + pared abdominal, columna vertebral y/o tórax, sin afectación craneofacial.	3 (3.3%)
IV. Defecto aislado: craneofacial, de extremidades o de pared abdominal.	63 (68.5%)
Total	92 (100%)

Clasificación propuesta por Martínez-Frías

Aplicando los criterios de la clasificación de Martínez-Frías (**Tabla 8**), el 89.4% ($n = 84/94$) de los casos con SBA fueron agrupados dentro de la clasificación correspondiente (**Tabla 15**). Los casos no clasificados presentaron malformaciones en sistema nervioso central: acrania e hidranencefalia; malformaciones oftálmicas: agenesia de párpado o u ocular; así como combinaciones atípicas de defectos craneofaciales y de extremidades que no se ajustaban a las categorías definidas en dicho sistema. Ninguno de los casos con diagnóstico de BWC cumplió con los criterios establecidos.

Tabla 15. Clasificación Martínez-Frías en casos de SBA

Fenotipo	n (%)
SBA con defectos en extremidades, craneofaciales o constricción digital.	84 (100%)
Complejo de pared abdominal	0 (0.0%)
Total	84 (100%)

Clasificación propuesta por Lowry

El sistema propuesto por Lowry organiza los casos en cinco grupos clínicos, definidos a partir de la distribución anatómica de las malformaciones y la presencia de bandas amnióticas o anillos de constricción. Se clasificaron los 94 casos con SBA. El grupo 1 concentró la mayor proporción (66%) (**Tabla 16**).

En los casos de BWC, se clasificó el 70% (n=7/10). Los casos restantes presentaron fenotipos con disrupciones mayores o patrones complejos como evisceración severa sin bandas amnióticas o acalvaria con ausencia total de extremidades.

Tabla 16 . Clasificación de Lowry en casos de SBA

	n (%)
Bandas amnióticas / anillos de constricción con o sin deficiencia de extremidades	67 (%)
Defectos de la pared corporal con o sin +ARM +con o sin bandas amnióticas / anillos de construcción	4 (8.5%)
Bandas amnióticas / anillos de constricción con defectos craneofaciales	7 (7.4%)
Bandas amnióticas / anillos de constricción con ARM y defectos craneofaciales	16 (17%)
Bandas amnióticas / anillos de constricción con ARM, defectos craneofaciales y BWC	0 (0%)
Total	94 (100%)

Se comparó el rendimiento de clasificación de los cuatro sistemas diagnósticos previos aplicados a los 94 casos con SBA. (Tabla 17). Observando diferencias estadísticamente significativas $\chi^2 = 29.41$; $p < 0.001$.

Tabla 17. Rendimiento de clasificación de los sistemas morfológicos en SBA

Sistema	Clasificados	No clasificados	% de clasificación
Patterson	76	18	80.9%
Guzmán-Huerta	92	2	97.9%
Martínez-Frías	84	10	89.4%
Lowry	94	0	100%

Posteriormente, se calculó el índice Kappa de Cohen para determinar el grado de concordancia entre los sistemas de clasificación (Tabla 18). Los resultados mostraron una concordancia muy baja entre las distintas metodologías, con valores cercanos a cero. La mayor coincidencia se observó entre los sistemas de Lowry y Martínez-Frías (Kappa = 0.077), mientras que la comparación entre Guzmán-Huerta y Lowry mostró un valor negativo (Kappa = -0.253).

Tabla 18. Índice de concordancia entre sistemas de clasificación diagnóstica

Sistema	Patterson	Guzmán-Huerta	Martínez-Frías	Lowry
Patterson	-	0.036	0.000	0.017
Guzmán-Huerta	0.036	-	0.015	0.253
Martínez-Frías	0.000	0.015	-	0.077
Lowry	0.017	-0.253	0.077	-

Índice Kappa de Cohen calculado entre pares de sistemas de clasificación. Los valores oscilan entre -1 y 1, donde 1 indica concordancia perfecta, 0 ausencia de concordancia y valores negativos indican discordancia sistemática.

Clasificación de casos de acuerdo con sistema propuesto

Se clasificaron los 104 casos iniciales de acuerdo con el sistema propuesto, “Modelo 1”, (**Tabla 10**). La mayoría de los casos, 57.7%, correspondió al Grupo 2, caracterizado por bandas amnióticas (BA) o anillos de constricción (AC) asociados a una sola región anatómica afectada. El 21.2% fue clasificado en el Grupo 3, con afectación de múltiples regiones, y el 11.5% en el Grupo 1, correspondiente a BA o AC aislados. Finalmente, los diez casos compatibles con complejo de la pared corporal (BWC) se agruparon en el Grupo 4. La distribución completa se presenta en la **Tabla 19**.

Tabla 19. Clasificación fenotípica de los casos con SBA según el Modelo 1

Grupos	n (%)
1. BA o AC aislado	12 (11.5%)
2. BA o AC + 1 región afectada	60 (57.7%)
3. BA o AC + múltiples defectos	22 (21.2%)
4. BWC	10 (9.6%)
Total	104 (100.0 %)

La prevalencia total de SBA fue 0.76 por 10,000 RN, La prevalencia por sexo fue para masculino 0.85/10,000 o 1/11,765 y para femenino 0.63/10,000 o 1/15,873 (**Tabla 20**).

Al analizar la prevalencia por estado vital, se observó que existe una mayor prevalencia en los RNM de 7.17 por 10,000 en comparación con los RNV 0.65 por 10,000.

Tabla 20. Prevalencia por 10,000 nacimientos de SBA en recién nacidos vivos, muertos y totales (1978–2019).

Sexo	Nacimientos	SBA	Prevalencia x10,000
Masculino	634,505	54	0.85
Femenino	605,185	38	0.63

Ambigüedad genital	345	2	---
Total	1'240.035	94	0.76

Tendencia en el tiempo de la prevalencia de la SBA

Se analizó mediante quinquenios móviles. Las tasas de prevalencia por cada 10,000 nacimientos mostraron variaciones a lo largo del periodo, con valores más altos registrados en los quinquenios 1990–1994, 2010–2014 y 2015–2019. La prueba de tendencia no mostró DES, $Z = 1.35$; $p = 0.176$.

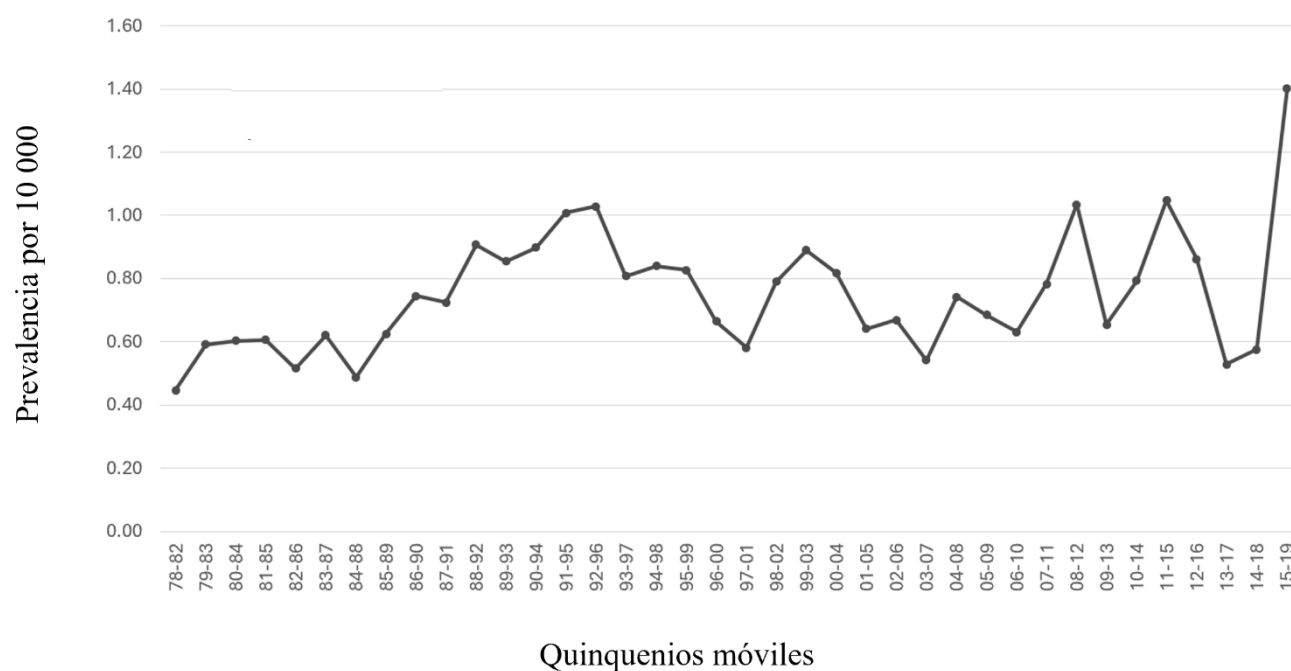


Figura 3. Prevalencia de SBA por quinquenios móviles, 1978–2019. Prevalencia $\times$ 10,000 nacimientos. Correlación entre prevalencia y quinquenios móviles

Se analizó la asociación entre el tiempo y la prevalencia de SBA mediante un análisis de correlación de Pearson. El resultado mostró una correlación positiva estadísticamente significativa ($r = 0.351$; $p = 0.031$). El coeficiente de determinación ($r^2 = 0.123$) indicó que aproximadamente el 12.3% de la variabilidad observada en la prevalencia puede atribuirse al paso del tiempo. La **Figura 4** presenta el diagrama de dispersión correspondiente.

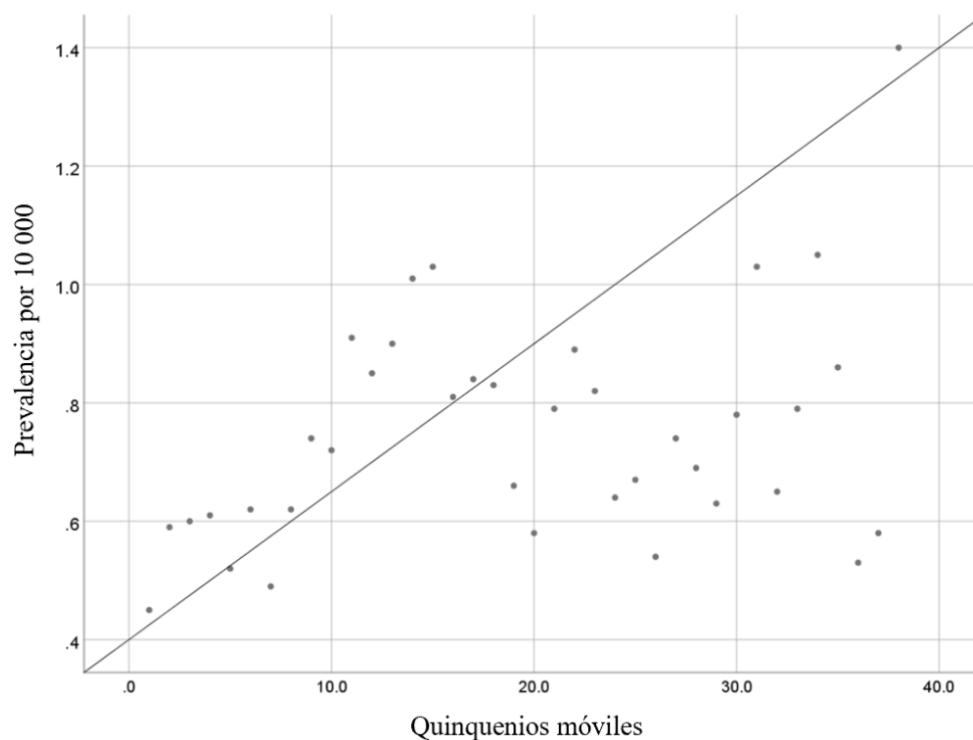


Figura 4. Diagrama de dispersión de prevalencia de SBA por quinquenios móviles. Se identificó una correlación positiva baja y significativa con el tiempo ($r = 0.351$; $p = 0.031$).

Prevalencia por región geográfica

Se analizó la prevalencia de SBA según el lugar de nacimiento registrado, agrupando las entidades federativas en cinco regiones geográficas: Noroeste, Noreste, Centro, Centro-Occidente y Sur-Sureste (INEGI). La prevalencia mostró variación entre las regiones, con los valores más altos en el Noroeste (1.48/10,000 nacimientos) **Figura 5**.

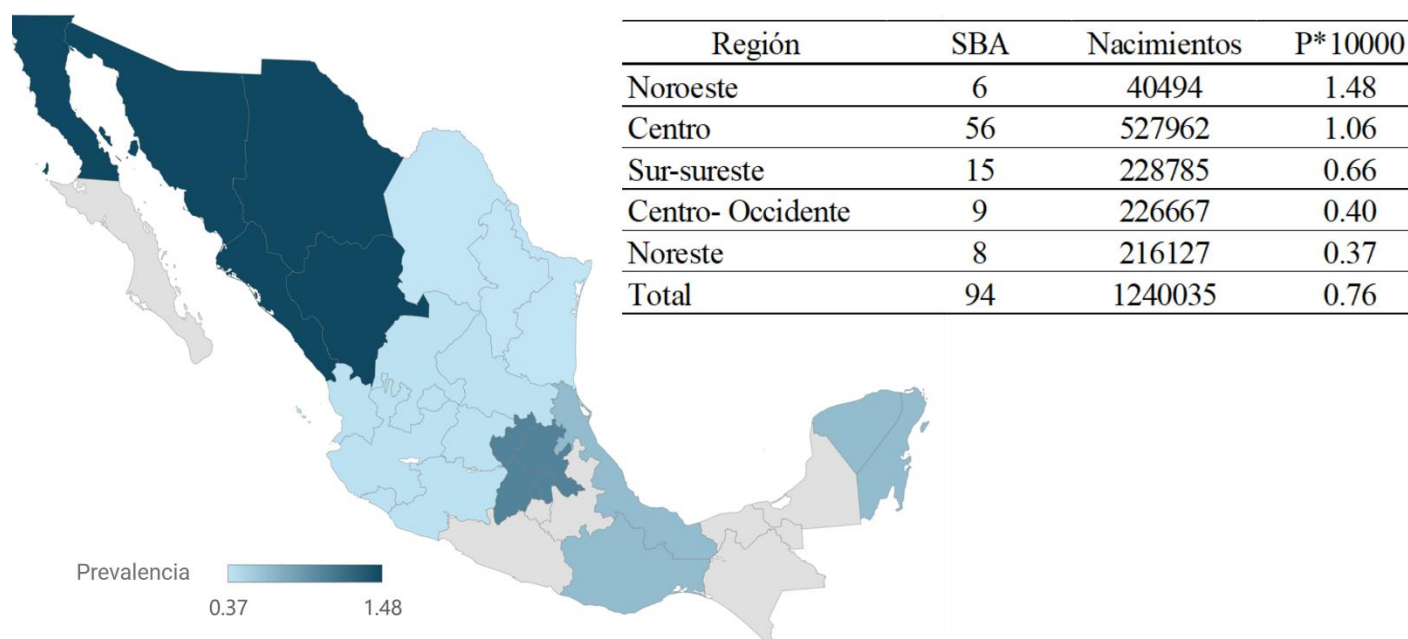


Figura 5. Prevalencia de SBA por región geográfica de México, 1978–2019. Se muestra la prevalencia por cada 10,000 nacimientos en cinco regiones geográficas del país. La intensidad del color indica el valor relativo de prevalencia, observándose las tasas más altas en el Noroeste y Centro del país

Antecedentes sociodemográficos parentales

Se evaluaron los antecedentes sociodemográficos parentales, utilizando el nivel educativo como un indicador indirecto del entorno socioeconómico. La media de años de escolaridad materna fue de 7.05 $\pm$ 3.9 en los casos y de 7.58 años $\pm$ 3.6 en los controles. En el caso de los padres, la media fue de 6.93 años $\pm$ 4.6 en los casos y de 7.47 años $\pm$ 3.8 en los controles. En ambos grupos, los promedios se ubicaron por debajo del valor nacional reportado por el INEGI para la población adulta (≥ 15 años), que fue de 9.10 años en 2020 (37).

Para el análisis del NSE se categorizó en dos niveles: bajo (<4) y medio (≥ 4). Al comparar la distribución del NSE entre casos y controles, se observó una mayor proporción de NSE bajo en el grupo con SBA (59.8%) en comparación con los controles (50.0%). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (OR = 1.4; IC 95%: 0.8–2.5; $p = 0.11$) (Tabla 21).

Tabla 21. Distribución de casos SBA y controles de acuerdo con el nivel socioeconómico.

		Casos		Controles		OR	IC95%	p
		n	%	n	%			
Nivel socioeconómico	Bajo	55	59.8	103	50.0	1.4	0.8-2.5	0.11
	Medio	37	40.2	103	50.0			
	Total	92	100.0	206	100.0			

Se analizó el trabajo periconcepcional paterno (TPP) como posible factor asociado a la exposición a agentes tóxicos o ambientales. Se identificaron 42 padres que laboraban en sectores considerados de riesgo, incluyendo la producción industrial, la construcción y la agricultura, encontrándose una diferencia global estadísticamente significativa entre los casos con SBA y los controles ($p = 0.028$). Cabe señalar que únicamente se consideró la ocupación de los padres, ya que en la mayoría de los casos las madres fueron registradas como amas de casa (82%), sin actividad remunerada.

Al desglosar por tipo de actividad, la ocupación en el sector agrícola, particularmente en labores relacionadas con la exposición a pesticidas (campesinos y agricultores), fue significativamente más frecuente en los casos con SBA (22.8%) en comparación con los controles (12.7%), con una razón de momios de 2.0 (IC 95%: 1.01–4.0; $p = 0.044$). Si bien se identificó una mayor proporción de trabajadores de la construcción (por ejemplo, albañiles) en el grupo de casos, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (OR = 1.9; $p = 0.0661$) (**Tabla 22**).

Tabla 22. Asociación entre trabajo periconcepcional paterno en el sector agrícola y SBA.

		Casos		Controles		OR	IC 95%	
		n	%	n	%			
Campesino o agricultor	Si	21	22.8	26	12.7	1.92	(1.01- 3.67)	p=0.044
	No	71	77.2	178	87.3			
	Total	92	100.0	204	100.0			

OR: odds ratio, IC95% intervalos de confianza al 95%. TPP: Trabajo periconcepcional paterno. $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Factores geográficos y poblacionales

Altitud sobre el nivel del mar (ASNM)

La prevalencia de SBA mostró una distribución no lineal en función de la altitud del lugar de nacimiento, calculada a partir de las tasas regionales (**Tabla 23**). La prevalencia más alta se registró en nacimientos ocurridos a menos de 500 metros (1.05/10,000) y en altitudes ≥ 2000 metros (1.00/10,000). En contraste, el grupo de 1500–1999, metros sobre el nivel del mar (msnm) presentó una reducción significativa en la prevalencia respecto al grupo de referencia (< 500 m) (OR = 0.25; IC95%: 0.10–0.64; $p = 0.004$). No se observaron DES en los grupos de 1000–1499 m ($p = 0.10$) ni ≥ 2000 msnm ($p = 0.87$).

Tabla 23. Prevalencia por 10,000 nacimientos de SBA según ASNM, 1978-2019

ASNM	SBA, n	Px10000	OR	IC95%	p
< 500m	14	1.05	Ref	-	-
1000-1499m	16	0.57	0.87	0.34-2.15	0.74
1500-1999m	7	0.27	0.83	0.28-2.45	0.74
≥ 2000 m	57	1.00	1.00	0.49-2.03	0.98

ASNM : Altitud sobre nivel del mar. Px10,000: prevalencia por 10,000 recién nacidos. IC95%: Intervalo de confianza al 95%. $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo

Etnia

Como parte del análisis de factores ambientales regionales, se integró la proporción de población afrodescendiente por entidad federativa de acuerdo con informes del INEGI. Al agrupar en $<1\%$, $1-2.9\%$, $\geq 3\%$, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la prevalencia de SBA, aunque se detectaron prevalencias ligeramente mayores en los estados con $\geq 3\%$ de población afrodescendiente (1.47 por 10,000 nacimientos).

Factores obstétricos y condiciones periconcepcionales

No se observaron diferencias significativas en la proporción de primigestas entre los grupos: 45.7% en los casos y 47.8% en los controles (OR = 0.91; IC 95%: 0.54–1.5; $p = 0.72$). Así como con el antecedente de aborto espontáneo previo (OR = 1.65; IC 95%: 0.74–3.67; $p = 0.22$).

El antecedente de infecciones respiratorias altas durante el 1er. trimestre del embarazo, se observó una mayor frecuencia en las madres de casos (11.4%) en comparación con los controles (3.4%), siendo estadísticamente significativa (OR = 3.59; IC 95%: 1.32–11.4; $p = 0.008$).

Uso de anticonceptivos hormonales previo al embarazo, se reportó en el 23.6% de los casos y en el 16.1% de los controles, sin alcanzar significancia estadística (OR = 1.61; IC 95%: 0.76–3.34; $p = 0.166$). De forma similar, el uso durante el primer trimestre del embarazo fue más frecuente entre los casos (6.9%) vs controles (2.5%), tampoco fue significativa (OR = 2.87; IC 95%: 0.59–14.87; $p = 0.111$) (**Tabla 24**).

Tabla 24. Factores prenatales obstétricos y sistémicos maternos

Característica		SBA		Controles		OR	IC95%	p
		N	%	n	%			
Primigesta	SI	42	45.7	99	47.8	0.91	0.54-1.5	0.72
	NO	50	54.3	108	52.2			
	Total	92	100.0	207	100.0			
Abortos espontáneos previos	SI	13	26.0	19	17.6	1.65	0.74-3.67	0.22
	No	37	74.0	89	82.4			
	Total	50	100.0	108	100.0			
Infección de vías respiratorias altas	SI	10	11.4	7	3.4	3.59	1.32-11.4	0.008
	No	78	88.6	196	96.6			
	Total	10	11.4	203	100.0			
Anticonceptivos previos a embarazo	SI	17	23.6	27	16.1	1.61	0.76-3.34	0.166
	No	55	76.4	141	83.9			
	Total	72w	100.0	168	100.0			
Anticonceptivos en 1° trimestre	SI	5	6.9	4	2.5	2.87	0.59-14.87	0.111
	No	67	93.1	154	97.5			
	Total	72	100.0	158	100.0			

Análisis multivariado de factores asociados SBA

Con el objetivo de confirmar factores asociados a la presencia SBA, se realizó un análisis de regresión logística múltiple. Se utilizó el modelo Forward, con criterios de inclusión y exclusión establecidos en PIN = 0.05 y POUT = 0.10.

Las variables anexadas fueron las que mostraron significancia estadística en el análisis univariado: antecedente de infección de vías aéreas superiores en el 1er. trimestre del embarazo, ocupación paterna (campesino y agrícola), nivel socioeconómico y escolaridad materna. El análisis se efectuó sobre un subconjunto de 149 casos completos (47.8% del total

de registros). El modelo nulo (sin predictores) mostró una tasa de clasificación global de 68.5%, con especificidad del 100% y sensibilidad del 0%. La constante de este modelo fue significativa ($B = -0.775$; $p < 0.001$), con una OR de 0.461. En el paso 1, la única variable que cumplió con los criterios de inclusión fue la ocupación paterna campesino. Su incorporación mejoró significativamente el ajuste global del modelo ($\chi^2 = 5.034$; $gl = 1$; $p = 0.025$), con una razón de verosimilitud ($-2LL$) de 180.734. El modelo final mostró un poder explicativo menor del 5%, R^2 de Cox y Snell = 0.033; R^2 de Nagelkerke = 0.047.

Tabla 25. Modelo final de regresión logística binaria

Variable	B (Coef.)	Error estándar	Wald	gl	p	OR (Exp(B))
Trabajo periconcepcional paterno (campesino/agricultor)	1.043	0.462	5.083	1	0.024	2.836
Constante	-0.956	0.199	23.079	1	<0.001	0.385

8. DISCUSIÓN

El presente trabajo tuvo como objetivo identificar los factores relacionados a la SBA en una muestra de recién nacidos mexicanos registrados en programa multicéntrico nacional, mediante un diseño de casos y controles pareados. Además de analizar la prevalencia en el tiempo de esta entidad multifactorial.

Un dato importante del estudio fue la estimación de la prevalencia de SBA de 0.76/10,000 nacimientos en una muestra de la población mexicana. Este valor se sitúa dentro del intervalo observado en registros poblacionales internacionales como el ECLAMC (0.97 por 10 000) (5) y el EUROCAT (0.53 por 10,000) (39). En contraste, las prevalencias reportadas en centros hospitalarios de referencia, como el INPer en México (1/2,000 RNV) (33) o en hospitales de referencia en Australia (3.3 por 10 000) (40) son mayores. Estas diferencias reflejan las características y alcances de cada sistema de vigilancia. El RYVEMCE, al tratarse de un registro poblacional con inclusión de nacidos vivos y muertos, ofrece una estimación más precisa, con prevalencia cercana a 1/13,000 nacimientos, comparable a la de sistemas multicéntricos como ECLAMC o EUROCAT. Por el contrario, los hospitales de tercer nivel concentran nacimientos de alto riesgo y cuentan con mayor capacidad diagnóstica, lo que favorece la detección de formas complejas y tiende a sobreestimar la frecuencia relativa de SBA. A su vez, los registros nacionales con cobertura parcial o con criterios diagnósticos más estrictos podrían subestimar la verdadera carga de esta condición.

La estratificación por estado vital evidenció que SBA fue diez veces más frecuente en nacidos muertos (7.17/10,000) que en nacidos vivos (0.65/10,000), lo que sugiere que la mayoría de las formas más graves de esta entidad no logran sobrevivir el periodo perinata. Esta diferencia refuerza la hipótesis de una letalidad intrínseca asociada a ciertos fenotipos disruptivos, al tiempo que sugiere un posible subregistro de formas leves, especialmente aquellas que cursan con bandas amnióticas sin afectación estructural evidente. Este fenómeno ha sido señalado previamente en estudios que destacan la heterogeneidad clínica de la SBA y su potencial para pasar desapercibida en su expresión más sutil (16,18).

Asimismo, tanto el parto pretérmino como la resolución del embarazo vía cesárea se observaron con mayor frecuencia en los casos que en los controles. En aquellos productos

con diagnóstico prenatal de SBA, es frecuente la programación de cesárea electiva para mejorar el apoyo neonatal inmediato ante la posibilidad de complicaciones, lo cual responde a diferentes mecanismos fisiopatológicos. Por un lado, las bandas amnióticas pueden restringir el movimiento fetal favoreciendo presentaciones no cefálicas, comprimir el cordón umbilical y causar sufrimiento fetal agudo, o bien incrementar el riesgo de distocia por defectos craneofaciales, torácicos o de la columna, condiciones que suelen requerir resolución quirúrgica. Además, la restricción del crecimiento uterino, frecuente en SBA, así como las alteraciones en la cantidad de líquido amniótico por defectos craneofaciales o digestivos, pueden inducir parto prematuro espontáneo o requerir finalización anticipada del embarazo. Cabe mencionar que la SBA implica, per se, la ruptura del amnios y aumenta el riesgo de ruptura prematura de membranas que se asocia a nacimiento pretérmino. La frecuencia de ruptura prematura de membranas (RPM) es una variable que se codificó en menos del 10% de los casos y controles, lo que nos limita el saber si la RPM se observa con mayor frecuencia en los productos que presentaron SBA que el grupo control. Esta fragilidad estructural podría estar relacionada con alteraciones en el desarrollo del amnios. De acuerdo con estudios embriológicos, el amnios se origina de células extraembrionarias formas durante los primeros días post-fecundación, aunque su desarrollo depende principalmente del embrión (de origen materno y paterno), cualquier defecto temprano en la formación del mesodermo extraembrionario podría comprometer la integridad estructural del amnios y predisponer a eventos como la RPM (41). En la **Tabla 26** se describen genes expresados en el amnios, sus funciones clave en la integridad de las membranas fetales y su posible implicación en mecanismos de disrupción asociados a la secuencia de bandas amnióticas, incluyendo datos sobre su regulación epigenética en contextos experimentales.

Otro aspecto de interés fue la distribución por sexo, con un predominio masculino (razón 1.4:1), diferencia también descrita en algunos registros poblacionales como el EUROCAT (39). Por el contrario, Garza et al. y Guzmán-Huerta et al. reportaron una mayor proporción de casos femeninos con SBA (33,42). Esta discrepancia podría deberse a criterios de inclusión no uniformes o sesgos en la detección clínica. Aunque no existe una explicación embriológica clara para este patrón, no puede descartarse que la expresión fenotípica leve, más frecuente en mujeres, sea menos reconocida o documentada en entornos donde el diagnóstico se basa en inspección clínica directa. En este sentido, la proporción inusualmente

alta de casos con sexo no definido en esta serie cobra relevancia, ya que probablemente corresponde a recién nacidos con disrupciones morfológicas graves, como ambigüedad genital o defectos extensos, que impiden la asignación fenotípica. Este hallazgo podría representar un punto de convergencia entre los casos más graves de SBA y entidades limítrofes como el BWC, lo que refuerza la importancia de una clasificación morfológica cuidadosa.

Los casos fueron re-evaluados con base en el fenotipo registrado, lo que permitió re-clasificar 10 casos compatibles con el BWC con el fin de evitar sesgos en los datos epidemiológicos específicos de la SBA. Esta decisión responde al debate persistente sobre la relación entre ambas entidades. Algunos autores han sugerido que el BWC podría representar una forma más grave dentro del espectro disruptivo de la SBA, debido a la superposición fenotípica y a la posible participación de mecanismos comunes, como la disrupción amniótica precoz (6). No obstante, otros estudios consideran al BWC como una entidad diferenciada, con variaciones claras en su presentación clínica, frecuencia poblacional y momento de aparición durante el desarrollo embrionario. En este sentido, el BWC suele originarse durante el plegamiento del embrión (días 15–28 post-concepción), mientras que la SBA tiende a manifestarse más tardíamente, una vez formado el amnios y la mayoría de los órganos principales (39,43).

Estas diferencias también se reflejaron en la aplicabilidad de los principales sistemas diagnósticos. El sistema de Patterson (35), centrado en amputaciones y anillos de constricción congénitos, permitió clasificar al 80.9 % de los casos, con predominio de amputaciones intrauterinas (52.6 %), pero presentó limitaciones frente a casos con defectos múltiples. La clasificación de Guzmán-Huerta et al (33) logró clasificar al 97.9 % de los casos, con predominio del grupo IV (defectos aislados, 68.5 %), aunque su enfoque basado en la localización anatómica de las malformaciones podría dificultar la diferenciación entre casos de SBA y otras entidades con fenotipos similares.

El sistema de Martínez-Frías (43) desarrollado con enfoque epidemiológico, clasificó al 89.4 % de los casos y fue útil para excluir fenotipos mayores compatibles con BWC, aunque presenta limitaciones para identificar casos con fenotipos superpuestos o formas atípicas. Por

su parte, el sistema de Lowry (37), estructurado en cinco grupos combinados según distribución anatómica, logró clasificar al 100 % de los casos, incluyendo formas atípicas o mixtas, y fue el de mayor rendimiento técnico en esta muestra.

A pesar del buen desempeño individual, la concordancia entre sistemas fue baja. El índice Kappa de Cohen arrojó valores cercanos a cero o negativos, lo que indica discordancia sistemática. La mayor coincidencia se observó entre Lowry y Martínez-Frías (Kappa = 0.077), y la menor entre Guzmán-Huerta y Lowry (Kappa = -0.253), lo que confirma que los sistemas no son equivalentes ni intercambiables.

Ante la falta de concordancia entre los sistemas diagnósticos tradicionales, se propuso un modelo alternativo de clasificación que busca integrar los hallazgos clínicos y la diversidad fenotípica observada en los casos de SBA. A diferencia de esquemas previos centrados en regiones anatómicas o en la exclusión binaria del BWC, este modelo permite agrupar desde casos simples hasta formas complejas, incluyendo aquellos con bandas sin afectación estructural aparente, configuraciones multirregionales o asociaciones sindrómicas. Asimismo, delimita de forma explícita los casos compatibles con el complejo de la pared corporal, evitando su inclusión inadvertida, práctica que ha generado sesgos importantes en estudios anteriores.

Al aplicar este modelo a la población estudiada, se observó que los patrones más comunes corresponden a afectaciones en una sola región anatómica, aunque también se identificó una proporción considerable de formas más extensas o atípicas. Esto sugiere que un enfoque clasificatorio más flexible puede mejorar la representatividad de los datos fenotípicos y facilitar la comparación entre estudios poblacionales. Además, al reconocer subtipos que suelen pasar desapercibidos en otras clasificaciones, el modelo propuesto podría contribuir a una caracterización más precisa y útil en investigaciones etiológicas futuras.

El análisis por regiones reveló una mayor prevalencia de SBA en el Noroeste (1.48/10,000) y Centro (1.06/10,000) del país, aunque sin una tendencia geográfica. Estas diferencias podrían reflejar variaciones en la vigilancia clínica, exposición ambiental diferencial o mayor precisión diagnóstica en ciertas zonas, como ha sido reportado también en registros europeos con amplia variación regional (39). En cuanto a la altitud, no se observó un gradiente lineal,

pero sí una reducción significativa en el grupo de 1500–1999 m ($p < 0.05$), en contraste con prevalencias elevadas tanto por debajo de 500 msnm como por encima de 2000 msnm. Este comportamiento sugiere una posible interacción entre altitud y otras variables como la hipoxia crónica, factores socioambientales o prácticas obstétricas, en concordancia con lo propuesto por Cignini et al. (6), aunque se requieren estudios adicionales para esclarecer su impacto real.

Aunque no se observó una tendencia lineal sostenida a lo largo del periodo 1978–2019, sí se identificó un ligero aumento en la frecuencia de casos con el paso del tiempo. Este patrón podría reflejar una mejora progresiva en la capacidad de diagnóstico o en la sensibilización del personal que participa en la detección y comunicación de los defectos, más que un incremento real en la incidencia de la SBA. En concordancia con ello, estudios internacionales han reportado una prevalencia estable durante los últimos años, cercana a 1/11,200 nacimientos (6).

Diversos estudios han señalado que el riesgo de SBA no se limita exclusivamente a contextos de marginación social o bajos niveles educativos, lo cual coincide con los hallazgos de este trabajo (6). En este sentido, algunos autores han planteado que la escolaridad y el nivel socioeconómico funcionan más como indicadores indirectos de otras exposiciones relevantes, como el acceso restringido a servicios prenatales o la presencia de condiciones laborales de riesgo (44,45). Por ello, es posible que las variables socioeconómicas generales no capten de forma adecuada los factores ambientales o toxicológicos específicos que inciden en la etiología de la SBA, especialmente durante el periodo periconcepcional.

Se observó una asociación significativa entre infecciones respiratorias maternas y SBA, lo que sugiere una posible relación biológica. Este hallazgo coincide con estudios que han implicado procesos inflamatorios sistémicos, fiebre materna e hipoxia fetal como factores capaces de alterar la perfusión del amnios y favorecer disrupciones anatómicas (46). La fiebre durante el primer trimestre se ha asociado con un mayor riesgo de defectos congénitos, especialmente de tipo disruptivo (47). Asimismo, se ha documentado que algunas infecciones respiratorias virales pueden afectar el entorno intrauterino aun sin fiebre marcada (48). Aunque los casos fueron pocos, la magnitud de la asociación sugiere que este factor merece

mayor exploración, una limitante del presente estudio es que, en general, en las madres con infección de vías aéreas altas no se consignó la presencia de fiebre ni los grados centígrados en caso de contar con el dato previo.

Uno de los hallazgos más relevantes de este estudio fue la asociación entre la ocupación paterna en el sector agrícola y la presencia de SBA. Esta relación es coherente con la hipótesis toxicológica disruptiva, según la cual la exposición a pesticidas, fertilizantes u otros compuestos agrícolas durante el periodo periconcepcional puede inducir alteraciones en la espermatogénesis, disrupciones vasculares o modificaciones epigenéticas que comprometen el desarrollo embrionario temprano. Estudios previos han documentado un mayor riesgo de defectos al nacimiento en la descendencia de trabajadores agrícolas, especialmente cuando las exposiciones involucran sustancias neurotóxicas o vasoconstrictoras (17,49,50). La exposición a pesticidas puede alterar la metilación del ADN, acetilación de histonas, o expresión de microARNs en espermatozoides. Estos cambios epigenéticos heredables pueden afectar el desarrollo del embrión sin requerir mutaciones estructurales. En casos raros, esto podría provocar una mayor fragilidad del amnios o alteraciones del trofoblasto, favoreciendo la ruptura prematura de las membranas, lo cual es clave en la patogénesis de la SBA.

A pesar de que el modelo predictivo mostró un coeficiente de determinación limitado, la consistencia de este hallazgo con la literatura internacional sugiere que la ocupación paterna debe ser considerada un factor ambiental relevante, particularmente en regiones con uso intensivo de agroquímicos. La evidencia acumulada apunta a que los efectos no se limitan a exposiciones maternas directas, sino que también pueden involucrar mecanismos germinales paternos, lo cual amplía el espectro de factores periconcepcionales a considerar en estudios etiológicos sobre defectos disruptivos como la SBA (17,50,51). Muchos pesticidas y solventes agrícolas son genotóxicos o mutágenos (52,53), capaces de causar daños en el ADN de las células germinales masculinas (54). Estos daños pueden provocar mutaciones puntuales, deleciones, o errores epigenéticos en genes implicados en el desarrollo embrionario temprano, especialmente en procesos como: formación de las membranas fetales (amnios/corion), cierre del tubo neural, migración celular (55). Es posible que una alteración del genoma germinal paterno afecte indirectamente el desarrollo normal del saco amniótico

o embrión. Algunos genes implicados en rutas de señalización celular, como BMP, WNT y FGF, desempeñan un papel fundamental en la especificación del mesodermo extraembrionario y en la morfogénesis de estructuras como el amnios y el saco gestacional. Alteraciones en la expresión de estos genes durante el desarrollo temprano podrían comprometer la integridad de las membranas fetales y predisponer a fenómenos disruptivos como la RPM. En modelos animales se ha estudiado el papel de los compuestos químicos utilizados en el contexto agrícola en los cuales se ha observado la capacidad de modificar la expresión o regulación epigenética de estas rutas (56). Por ejemplo, en embriones de ave, la inhibición de WNT o FGF, o la activación de BMP, induce apoptosis localizada en tejidos en desarrollo, lo que evidencia que el equilibrio de estas vías es esencial para la viabilidad tisular (57), lo cual constituye un posible mecanismo biológico relevante para la fisiopatología de la SBA.

Tabla 26. Genes humanos expresados en el amnios, función que desempeñan y posibles correlaciones con la SBA u otros síndromes genéticos.

Gen	Función en el amnios	Posible Relación con SBA	Ruta molecular y/o correlación clínica
<i>TP63</i> ⁽⁵⁷⁾	Regulación del desarrollo epitelial y de membranas	Variantes patogénicas podrían comprometer la integridad del epitelio amniótico	Hiper/hipometilación en el promotor afecta diferenciación de células epiteliales; mutaciones asociadas a displasias ectodérmicas
<i>COL1A1</i> ^(58,59)	Síntesis de colágeno tipo I, estructura extracelular del amnios	Alteración en colágeno puede favorecer ruptura prematura del amnios	Reducción significativa del colágeno 1 y 3 respectivamente, observada en amnios con RPM; se relaciona con debilidad estructural del tejido fetal
<i>COL3A1</i> ^(58,59)	Síntesis de colágeno tipo III, elasticidad y resistencia tisular		
<i>VEGFA</i> ⁽⁶⁰⁾	Angiogénesis y mantenimiento vascular de membranas fetales	Déficit vascular del amnios, favorece isquemia y ruptura precoz.	Hipermetilación en placentas con restricción de crecimiento. Se postula alteración de angiogénesis por hipoxia

<i>MMP2</i> ⁽⁶¹⁾	Degradación de matriz extracelular, remodelación tisular	Sobreexpresión facilita degradación tisular, posible ruptura mecánica	Hiperacetilación de histonas inhibe la expresión de MMP2; su sobreexpresión se asocia a RPM
<i>KRT14</i> ⁽⁶²⁾	Formación de citoesqueleto epitelial, integridad de membranas	Fragilidad epitelial contribuye a rupturas espontáneas	Metilación del promotor inhibe su expresión en queratinocitos inmortalizados; su represión epigenética se asocia a pérdida de integridad estructural
<i>EGF</i> ⁽⁶³⁾	Proliferación celular y reparación de tejidos amnióticos	Fallas en reparación podrían perpetuar microlesiones	Control epigenético en tejidos regenerativos; alteraciones pueden conducir a falla en reparación amniótica

9. CONCLUSIONES

- La SBA es una patología de origen disruptivo, clínicamente heterogénea y de muy baja prevalencia, con alto impacto perinatal reflejado en tasas elevadas de mortalidad neonatal y nacimientos pretérmino.
- La mayor prevalencia en recién nacidos muertos y la distribución diferencial por sexo sugieren un posible subregistro de formas leves y una mayor letalidad en fenotipos graves, lo cual subraya la necesidad de un diagnóstico más preciso.
- La aplicación de sistemas diagnósticos múltiples evidenció baja concordancia en la clasificación del defecto, lo que refuerza la necesidad de contar con criterios diagnósticos más integradores y adaptables al contexto clínico y epidemiológico local.
- El modelo de clasificación que proponemos permitió una mejor delimitación nosológica, incorporando casos con reducción de miembros sin bandas visibles, formas de afectación multi-regionales y casos compatibles con el BWC superando las limitaciones de los sistemas tradicionales.
- Se identificó una asociación significativa entre la SBA y la ocupación paterna agrícola en el periodo periconcepcional, lo que respalda una hipótesis toxicológica vinculada a exposición a pesticidas y otros agentes ambientales.
- Se observó una mayor frecuencia de infecciones respiratorias maternas durante la gestación en los casos afectados, lo que plantea un posible rol de mecanismos inflamatorios o hipoxia fetal en la patogénesis de la SBA.
- Los hallazgos respaldan la etiología multifactorial de la SBA, donde convergen factores mecánicos, ambientales, obstétricos e infecciosos y refuerzan la importancia de mejorar tanto los sistemas de clasificación como los esquemas de vigilancia epidemiológica.

ANEXOS

Anexo 1. Hospitales participantes en el RYVEMCE.



Estados	Nº hospitales participantes
Ciudad de México	10
Puebla	2
Coahuila	3
Jalisco	4
Zacatecas	2
Oaxaca	1
Yucatán	1
San Luis Potosí	1
Tlaxcala	1
Veracruz	3
Tamaulipas	1
Hidalgo	1
Quintana Roo	1
Morelos	1
Chihuahua	1
Baja California Norte	1
Baja California Sur	1

- Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, SSA, Ciudad de México.
- Instituto Nacional de Perinatología, SSA, Ciudad de México.
- Hospital General de México, SSA, Ciudad de México.
- Hospital de la Mujer, SSA, Ciudad de México.
- Hospital Fernando Quiroz, ISSSTE, Ciudad de México.
- Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México.
- U.M.F. Hospital General de Zona No. 8, IMSS, Ciudad de México.
- Hospital General Iztapalapa, SSA, Ciudad de México.
- Hospital Materno Infantil Cuajimalpa, SSA, Ciudad de México.
- Hospital General “Dr. Darío Fernández”, ISSSTE, Ciudad de México.
- Hospital Gineco-Obstetricia, IMSS, Puebla.
- Hospital Universitario, SSA, Puebla.
- Hospital Universitario, SSA, Torreón, Coahuila.
- Hospital Clínica No. 18, IMSS, Torreón, Coahuila.
- Hospital General de Zona No. 16, IMSS, Torreón, Coahuila.
- Hospital General de Occidente, SSA, Guadalajara, Jalisco.
- Hospital Civil de Guadalajara, SSA, Guadalajara, Jalisco.
- Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, SSA, Guadalajara, Jalisco.

- Hospital “Valentín Gómez Farías”, ISSSTE Guadalajara, Jalisco.
- Clínica Hospital del ISSSTE, Zacatecas.
- Hospital General, SSA, Zacatecas.
- Hospital Civil, SSA, Oaxaca.
- Hospital O’Horan, SSA, Mérida, Yucatán.
- Hospital General “Ignacio Morones Prieto”, SSA, San Luis Potosí.
- Hospital Gineco-Obstetricia Santa Ana Chiautempan, SSA, Tlaxcala.
- Hospital Gineco-Obstetricia de la Universidad Veracruzana, SSA, Veracruz.
- Hospital Civil “Dr. Luis F. Nachón”, Xalapa, Veracruz.
- Centro de Especialidades Médicas de Veracruz, SSA, Veracruz.
- Hospital General de Ciudad Victoria, SSA, Tamaulipas.
- Hospital General de Pachuca, SSA, Hidalgo.
- Hospital General de Chetumal, SSA, Quintana Roo.
- Hospital General de Cuernavaca, SSA, Morelos.
- Hospital General de Chihuahua, SSA, Chihuahua.
- Hospital de Tijuana, SSA, Tijuana, Baja California Norte.
- Hospital “José María Salvatierra”, SSA, La Paz, Baja California Sur.

BIBLIOGRAFIA

1. Basha MJ, Nagnur MI, Mohiuddin MS, Mohiuddin MJ, Salman S, Sunder SC. Streeter's Syndrome of Lower Limb Associated with CTEV. J Orthop Case Rep [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 25];12(12):50. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10088393/>
2. Gandhi M, Rac MWF, McKinney J. Amniotic Band Sequence. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Apr 28];221(6):B5–6. Available from: <http://www.ajog.org/article/S0002937819311275/fulltext>
3. Jain JA, Fuchs KM. Amniotic Band Sequence. Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care, 2nd Edition. 2018 Jan 1;434-436.e1.
4. Ajay Pratap Singh, Sudheer R. Gorla. StatPearls Publishing. 2022 [cited 2024 Dec 22]. Amniotic Band Syndrome - StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545283/>
5. Orioli IM, Ribeiro MG, Castilla EE. Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity, adhesion, and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population. Am J Med Genet A [Internet]. 2003 Apr 15 [cited 2024 Dec 23];118A(2):135–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajmg.a.10194>
6. Cignini P, Giorlandino C, Padula F, Dugo N, Cafà EV, Spata A. Epidemiology and risk factors of amniotic band syndrome, or ADAM sequence. J Prenat Med [Internet]. 2012 Oct [cited 2024 Feb 13];6(4):59. Available from: [/pmc/articles/PMC3530965/](https://pmc/articles/PMC3530965/)
7. Guzmán-Huerta ME, Muro-Barragán SA, Acevedo-Gallegos S, Velázquez-Torres B, Gallardo-Gaona JM, Antonio Ramírez-Calvo J, et al. Amniotic band sequence: prenatal diagnosis, phenotype descriptions, and a proposal of a new classification based on morphologic findings. Revista de Investigación Clínica. 2013;65:300–6.

8. López-Muñoz E, Becerra-Solano LE. An update on amniotic bands sequence. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Dec 25];116(3):e409–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756715/>
9. Barros M, Gorgal G, Machado AP, Ramalho C, Matias A, Montenegro N. Revisiting Amniotic Band Sequence: A Wide Spectrum of Manifestations. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2024 Dec 25];35(1):51–6. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000354616>
10. Streeter GL. Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intra-uterine amputations. *Contrib Embryol*. 1930;22:1–46.
11. Bamforth JS. Amniotic band sequence: Streeter’s hypothesis reexamined. *Am J Med Genet* [Internet]. 1992 Oct 1 [cited 2025 Jun 24];44(3):280–7. Available from: </doi/pdf/10.1002/ajmg.1320440304>
12. Torpin R. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amnionic bands: Associated constricting fetal malformations or fetal death. *Am J Obstet Gynecol*. 1965 Jan 1;91(1):65–75.
13. López-Fernández S, Encinas JL, Hernández-Martín S, Vilanova A, Sánchez A, Hernández F, et al. [Experimental model of amniotic band in rats: model description and initial morphological study]. *Cir Pediatr* [Internet]. 2013 [cited 2025 Jun 24];26(4):177–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24645243/>
14. Rodríguez González ZI, Soriano Padilla F. Complejo de deformidades amnióticas, adhesiones, mutilación: interminable debate. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2015 May;72(3):159–68.
15. Vilas M, Maccarone B, Solari A, Mazztelli N, Vauthay L, Rittler M. Secuencia de bridas amnióticas. Descripción clínica y revisión de las teorías patogénicas. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá* [Internet]. 2012 [cited 2024 Dec 24];31:41–4. Available from: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91224234007>

16. Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Epidemiologic analysis of maternal factors and amniotic band defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* [Internet]. 2003 Jan 1 [cited 2024 Mar 23];67(1):68–72. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bdra.10001>
17. Werler MM, Bosco JLF, Shapira SK. Maternal vasoactive exposures, amniotic bands, and terminal transverse limb defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009 Jan;85(1):52–7.
18. Syvänen J, Raitio A, Nietosvaara Y, Heiskanen S, Lahesmaa-Korpinen AM, Löyttyniemi E, et al. Risk Factors and Prevalence of Limb Deficiencies Associated with Amniotic Band Sequence: A Population-based Case-control Study. *Journal of Pediatric Orthopaedics* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Jun 25];41(1):e94–7. Available from: https://journals.lww.com/pedorthopaedics/fulltext/2021/01000/risk_factors_and_prevalence_of_limb_deficiencies.29.aspx
19. Grewal J, Carmichael SL, Yang W, Shaw GM. Paternal age and congenital malformations in offspring in California, 1989-2002. Vol. 16, *Maternal and Child Health Journal*. 2012. p. 385–92.
20. Czeizel AE, Vitéz M, Kodaj I, Lenz W. Study of Isolated Apparent Amniogenic Limb Deficiency in Hungary, 1975-1984. *American Journal of Medical Genetics*. 1993.
21. Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet* [Internet]. 1999 Sep 3 [cited 2025 Jun 25];86(1):9–14. Available from: [/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291096-8628%2819990903%2986%3A1%3C9%3A%3AAID-AJMG3%3E3.0.CO%3B2-X](https://doi/pdf/10.1002/%28SICI%291096-8628%2819990903%2986%3A1%3C9%3A%3AAID-AJMG3%3E3.0.CO%3B2-X)
22. Knijnenburg PJC, Slaghekke F, Tollenaar LSA, Gijtenbeek M, Haak MC, Middeldorp JM, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of postprocedural amniotic band disruption sequence after fetoscopic laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a large single-center case series. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Jun 25];

27];223(4):576.e1-576.e8. Available from:
<https://www.ajog.org/action/showFullText?pii=S0002937820304646>

23. Yazdy MM, Mitchell AA, Liu S, Werler MM. Maternal dietary glycaemic intake during pregnancy and the risk of birth defects. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 2011 Jul 1 [cited 2025 Jun 24];25(4):340–6. Available from: [/doi/pdf/10.1111/j.1365-3016.2011.01198.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01198.x)

24. Schirwani S, van Dijk FS, Cauldwell M, Harrison RE, Kraus A, Brennan P, et al. Amniotic band sequence in vascular Ehlers-Danlos Syndrome (EDS): Experience of the EDS National Diagnostic Services in the UK. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2025 Jun 24];65(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35964932/>

25. Young ID, Lindenbaum RH, Thompson EM, Pembrey ME. Amniotic bands in connective tissue disorders. *Arch Dis Child* [Internet]. 1985 Nov 1 [cited 2025 Jun 24];60(11):1061–3. Available from: <https://adc.bmj.com/content/60/11/1061>

26. Seidman JD, Abbondanzo SL, Watkin WG, Ragsdale B, Manz HJ. Amniotic band syndrome. Report of two cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1989 [cited 2025 Jun 27];113(8):891–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2667496/>

27. van den Anker JN, Cohen-Overbeek TE, Wladimiroff JW, Sauer PJJ. Prenatal diagnosis of limb-reduction defects due to maternal cocaine use. *The Lancet* [Internet]. 1991 Nov 23 [cited 2025 Jun 27];338(8778):1332. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=014067369192628F>

28. Webster WS, Brown-Woodman PDC. Cocaine as a cause of congenital malformations of vascular origin: Experimental evidence in the rat. *Teratology* [Internet]. 1990 Jun 1 [cited 2025 Jun 27];41(6):689–97. Available from: [/doi/pdf/10.1002/tera.1420410605](https://doi.org/10.1002/tera.1420410605)

29. Adrien N, Petersen JM, Parker SE, Werler MM. Vasoactive exposures and risk of amniotic band syndrome and terminal transverse limb deficiencies. *Birth Defects Res*

[Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2025 Jun 27];112(14):1074–84. Available from: [/doi/pdf/10.1002/bdr2.1740](#)

30. Higginbottom MC, Jones KL, Hall BD, Smith DW. The amniotic band disruption complex: Timing of amniotic rupture and variable spectra of consequent defects. *J Pediatr* [Internet]. 1979 Oct 1 [cited 2025 Jan 25];95(4):544–9. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S0022347679807593/fulltext>

31. Purandare SM, Zackai EH. Amniotic Band Sequence. *Neoreviews* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2025 Mar 24];6(12):e567–71. Available from: [/neoreviews/article/6/12/e567/87079/Amniotic-Band-Sequence](#)

32. López-Muñoz E, Becerra-Solano LE. An update on amniotic bands sequence. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Apr 28];116(3):e409–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756715/>

33. Guzmán Huerta ME, Muro Barragán SA, Acevedo Gallegos S, Velázquez Torres B, Gallardo Gaona JM, Ramírez Calvo JA, et al. Amniotic band sequence: prenatal diagnosis, phenotype descriptions, and a proposal of a new classification based on morphologic findings. *Revista de investigación clínica*. 2013;65(4):300–6.

34. Gupta K, Venkatesan B, Chandra T, Rajeswari K, Renuka Devi TK. Amniotic band syndrome with sacral agenesis and umbilical cord entrapment: A case report emphasizing the value of evaluation of umbilical cord. *J Radiol Case Rep* [Internet]. 2015 [cited 2025 Jul 22];9(3):12–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25926929/>

35. Patterson TJS. Congenital ring-constrictions. *Br J Plast Surg*. 1961;14:1–31.

36. Martinez-Frías ML. Clinical and Epidemiological Characteristics of Infants With Body Wall Complex With and Without Limb Deficiency. *Am J Med Genet*. 1997 Dec 12;73(2):170–5.

37. Lowry RB, Bedard T, Sibbald B. The prevalence of amnion rupture sequence, limb body wall defects and body wall defects in Alberta 1980–2012 with a review of risk factors

and familial cases. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Jun 27];173(2):299–308. Available from: [/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.38016](#)

38. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Características educativas de la población [Internet]. 2020. Available from: <https://www.inegi.org.mx/temas/educacion/>

39. Bergman JEH, Barišić I, Addor MC, Braz P, Caverro-Carbonell C, Draper ES, et al. Amniotic band syndrome and limb body wall complex in Europe 1980–2019. *Am J Med Genet A* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jun 29];191(4):995–1006. Available from: [/doi/pdf/10.1002/ajmg.a.63107](#)

40. Bower C, Norwood F, Knowles S, Chambers H, Haan E, Chan A. Amniotic band syndrome: a population-based study in two Australian states. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. 1993 Oct 1 [cited 2025 Jun 29];7(4):395–403. Available from: [/doi/pdf/10.1111/j.1365-3016.1993.tb00421.x](#)

41. Nehme E, Panda A, Migeotte I, Pasque V. Extra-embryonic mesoderm during development and in in vitro models. *Development (Cambridge)* [Internet]. 2025 Mar 1 [cited 2025 Jul 22];152(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40085077/>

42. Garza A, Cordero JF, Mulinare J. Epidemiology of the Early Amnion Rupture Spectrum of Defects [Internet]. *Teratology Society*. 1985. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/>

43. Martínez-Frías ML. Epidemiological characteristics of amniotic band sequence (ABS) and body wall complex (BWC): Are they two different entities? *Am J Med Genet* [Internet]. 1997 Dec 12 [cited 2025 Jun 29];73(2):176–9. Available from: [/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291096-8628%2819971212%2973%3A2%3C176%3A%3AAID-AJMG12%3E3.0.CO%3B2-N](#)

44. Blanco Muñoz J, Lacasaña M, Borja Aburto VH, Torres Sánchez LE, García García AM, López Carrillo L. Socioeconomic Factors and the Risk of Anencephaly in a Mexican Population: A Case-Control Study. *Public Health Reports* [Internet]. 2005 [cited 2025 Jun 29];120(1):39–45. Available from: [/doi/pdf/10.1177/003335490512000108?download=true](#)

45. Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, Williams DR, Pamuk E. Socioeconomic disparities in health in the United States: What the patterns tell us. *Am J Public Health* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2025 Jun 29];100(SUPPL. 1). Available from: [/doi/pdf/10.2105/AJPH.2009.166082?download=true](https://doi/pdf/10.2105/AJPH.2009.166082?download=true)
46. Waller DK, Hashmi SS, Hoyt AT, Duong HT, Tinker SC, Gallaway MS, et al. Maternal report of fever from cold or flu during early pregnancy and the risk for noncardiac birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Birth Defects Res* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Jun 30];110(4):342–51. Available from: [/doi/pdf/10.1002/bdr2.1147](https://doi/pdf/10.1002/bdr2.1147)
47. Graham JM. Update on the gestational effects of maternal hyperthermia. *Birth Defects Res* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2025 Jun 30];112(12):943–52. Available from: [/doi/pdf/10.1002/bdr2.1696](https://doi/pdf/10.1002/bdr2.1696)
48. Kumar M, Saadaoui M, Al Khodor S. Infections and Pregnancy: Effects on Maternal and Child Health. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2022 Jun 8 [cited 2025 Jun 30];12:873253. Available from: www.frontiersin.org
49. Ueker ME, Silva VM, Moi GP, Pignati WA, Mattos IE, Silva AMC. Parenteral exposure to pesticides and occurrence of congenital malformations: Hospital-based case-control study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2016 Aug 12 [cited 2025 Jun 29];16(1):1–7. Available from: <https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-016-0667-x>
50. García AM, Benavides FG, Fletcher T, Orts E. Paternal exposure to pesticides and congenital malformations. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24(6):473–80.
51. Lin S, Marshall EG, Davidson GK. Potential parental exposure to pesticides and limb reduction defects. *Scand J Work Environ Health*. 1994;20(3):166–79.
52. Sánchez-Alarcón J, Milić M, Kašuba V, Tenorio-Arvide MG, Montiel-González JMR, Bonassi S, et al. A Systematic Review of Studies on Genotoxicity and Related Biomarkers in Populations Exposed to Pesticides in Mexico. *Toxics* 2021, Vol 9, Page 272 [Internet]. 2021

Oct 21 [cited 2025 Jul 22];9(11):272. Available from: <https://www.mdpi.com/2305-6304/9/11/272/htm>

53. Bolognesi C. Genotoxicity of pesticides: A review of human biomonitoring studies. *Mutat Res Rev Mutat Res* [Internet]. 2003 [cited 2025 Jul 22];543(3):251–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12787816/>

54. Evenson DP, Wixon R. Environmental toxicants cause sperm DNA fragmentation as detected by the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®). *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2025 Jul 22];207(2 SUPPL.):532–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15987647/>

55. Giambò F, Leone GM, Gattuso G, Rizzo R, Cosentino A, Cinà D, et al. Genetic and epigenetic alterations induced by pesticide exposure: Integrated analysis of gene expression, microrna expression and dna methylation datasets. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2025 Jul 22];18(16):8697. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/16/8697/htm>

56. Collotta M, Bertazzi PA, Bollati V. Epigenetics and pesticides. *Toxicology*. 2013 May;307:35–41.

57. Li Y, Moretto-Zita M, Soncin F, Wakeland A, Wolfe L, Leon-Garcia S, et al. BMP4-directed trophoblast differentiation of human embryonic stem cells is mediated through a Δ Np63⁺ cytotrophoblast stem cell state. *Development (Cambridge)* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2025 Jul 22];140(19):3965–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24004950/>

58. Kanayama N, Terao T, Kawashima Y, Horiuchi K, Fujimoto D. Collagen types in normal and prematurely ruptured amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1985 Dec 15 [cited 2025 Jul 22];153(8):899–903. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4073165/>

59. Strauss JF. Extracellular Matrix Dynamics and Fetal Membrane Rupture. *Reproductive Sciences* 2013 20:2 [Internet]. 2013 Dec 30 [cited 2025 Jul 22];20(2):140–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1177/1933719111424454>
60. Bekkering I, Leeuwerke M, Tanis JC, Schoots MH, Verkaik-Schakel RN, Plösch T, et al. Differential placental DNA methylation of VEGFA and LEP in small-for-gestational age fetuses with an abnormal cerebroplacental ratio. *PLoS One* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2025 Jul 22];14(8):e0221972. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0221972>
61. Effects of histone H4 hyperacetylation on inhibiting MMP2 and MMP9 in human amniotic epithelial cells and in premature rupture of fetal membranes [Internet]. [cited 2025 Jul 22]. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2021.9946>
62. Koh R, Szeverenyi I, Lunny DP, Eng GH, Lane EB. Loss of keratin 14 expression from immortalized keratinocytes by promoter methylation. *Exp Dermatol* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2025 Jul 22];33(8):e15143. Available from: [/doi/pdf/10.1111/exd.15143](https://doi/pdf/10.1111/exd.15143)
63. Yu H, Wang Y, Wang D, Yi Y, Liu Z, Wu M, et al. Landscape of the epigenetic regulation in wound healing. *Front Physiol*. 2022 Aug 11;13.