

11216

3



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION**

SALVADOR ZUBIRAN

EPIDEMIOLOGIA DE LA MICROTIA

**T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:**

ESPECIALISTA EN GENETICA MEDICA

P R E S E N T A:

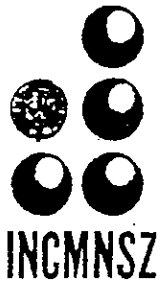
DR. JUAN JOSE MORALES SUAREZ

D I R E C T O R D E T E S I S:

DR. OSVALDO M. MUTCHINICK B.

MÉXICO, D.F.

JULIO 2001.





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.

INDICE

| | PAGINAS |
|--|---------|
| INTRODUCCION | |
| MALFORMACIONES CONGENITAS | 3 |
| MALFORMACIONES CONGENITAS DEL PABELLON AURICULAR | 4 |
| EMBRIOLOGIA Y DESARROLLO DEL OIDO Y PABELLON AURICULAR | 7 |
| PREVALENCIA DE LA MICROTIA | 10 |
| ETIOPATOGENIA DE LA MICROTIA | 11 |
| CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA MICROTIA | 16 |
| FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS | 17 |
| HIPOTESIS | 20 |
| OBJETIVOS | 20 |
| MATERIAL Y METODOS | |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 21 |
| SELECCION DE LA MUESTRA | 21 |
| METODOLOGIA | 22 |
| CRITERIOS DE SELECCION | 23 |
| ANALISIS ESTADISTICO | 23 |
| DEFINICIONES OPERACIONALES | 24 |
| RESULTADOS | |
| CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA MICROTIA | 26 |
| Prevalencia por sexos y total | 27 |
| Lateralidad y presencia de atresia del CAE | 28 |
| Prevalencia por hospital | 29 |
| Prevalencia por altura sobre el nivel del mar | 30 |
| Prevalencia por zonas geográficas del país | 31 |
| Prevalencia por sistemas de salud | 32 |

| | |
|---|----|
| ANALISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO | |
| Peso, talla y perímetro cefálico | 34 |
| Antecedentes reproductivos de los padres | |
| <i>edad materna</i> | 35 |
| <i>edad paterna</i> | 36 |
| <i>orden de paridad</i> | 37 |
| Factores genéticos | |
| <i>gemelaridad</i> | 38 |
| <i>consanguinidad</i> | 38 |
| <i>parientes con malformaciones congénitas</i> | 39 |
| Antecedentes de exposición a factores ambientales de los padres | |
| <i>exposición de la madre en el 1er trimestre del embarazo</i> | 40 |
| <i>trabajo materno periconcepcional</i> | 42 |
| <i>trabajo paterno periconcepcional</i> | 43 |
| Antecedentes escolares de los padres | |
| <i>escolaridad materna</i> | 44 |
| <i>escolaridad paterna</i> | 45 |
| COMENTARIOS | 46 |
| ANEXO 1 | 53 |
| ANEXO 2 | 54 |
| BIBLIOGRAFIA | 56 |

INTRODUCCION

MALFORMACIONES CONGENITAS

Las malformaciones congénitas (MC), son el resultado de alteraciones morfológicas de los tejidos y órganos que ocurren durante el período embrionario, las cuales están presentes al nacimiento se manifiesten o no en ese momento. La severidad de éstas es variable y va desde las que alteran de tal forma órganos y/o tejidos que sus consecuencias médicas o estéticas requieren de tratamiento médico o quirúrgico para restituir la salud o salvar la vida (MC mayores). En tanto que otras no causan serias consecuencias médicas o estéticas al paciente (MC menores). En un individuo las MC pueden presentarse en forma aislada o junto a otras malformaciones (malformado múltiple), o ser parte de algún síndrome, asociación específica o secuencia (1).

En la mayoría de las poblaciones estudiadas, aproximadamente el 2% de los recién nacidos vivos (RNV) presentan una o más MC externas menores y/o mayores. Esta prevalencia del 2%, se eleva al 2.5% si se incluyen las MC internas y al 5% si se toman en cuenta las presentes en recién nacidos muertos (RNM) y las detectadas en estudios de seguimiento realizados durante el primer año de vida (1,2,3). En México, en el programa de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas" (RYVEMCE), se observa una prevalencia semejante a la de otras poblaciones, 1 de cada 50 RNV y 1 de cada 9 RNM presentan una MC mayor y/o menor (4).

En los países desarrollados, las MC o sus complicaciones causan aproximadamente el 25% de las muertes durante la infancia y un 60% de las camas en

hospitales pediátricos están ocupadas por niños internados para tratamiento quirúrgico de las mismas. En países en vías de desarrollo como el nuestro, se observan frecuencias similares a los países desarrollados, sin embargo éstas se encuentran limitadas a hospitales de tercer nivel de atención (5,6).

Por su etiología, las MC se agrupan en: 1) de causa genética, incluyéndose en esta categoría aquellas debidas a mutaciones génicas y anomalías cromosómicas; 2) las de causa ambiental, que son el resultado del efecto teratogénico de infecciones, radiaciones, medicamentos, exposición a sustancias químicas y de trastornos metabólicos maternos; y 3) de etiología multifactorial que resulta de la interacción de una predisposición genética, generalmente poligénica, con factores ambientales diversos. En general, se estima que del 30 al 35% de las MC pueden ser atribuibles a una causa genética o ambiental determinada, mientras que del 65 al 70% son consideradas de origen multifactorial (1).

La dificultad de poder correlacionar causa-efecto en la mayor proporción de estos defectos ha condicionado diversos enfoques en el estudio de este tipo de patología. Uno de estos enfoques es la investigación de tipo epidemiológica con el propósito de estudiar los factores de riesgo asociados a las MC y de monitoreo de teratógenos ambientales.

MALFORMACIONES CONGENITAS DEL PABELLON AURICULAR

Las MC más frecuente del pabellón auricular (7,8,9,10) son las siguientes:

Microtia. Malformación caracterizada por ausencia total o parcial de alguna o algunas de las partes del pabellón auricular, la que puede acompañarse de atresia del conducto auditivo externo (microtia-atresia) y de otras malformaciones de la línea tragonal.

La clasificación de la microtia más aceptada es la de Marx (8.9):

Microtia tipo I. El pabellón auricular es pequeño, localizado en una posición anormal y no pudiéndose identificar diferentes partes de la anatomía normal del pabellón.

Microtia tipo II. El pabellón auricular es pequeño, en posición anormal y está representado únicamente por un rizo incurvado vertical que representa un hélix primitivo.

Microtia tipo III. Se presenta únicamente un rudimento del pabellón auricular el cual no puede ser identificado como alguna porción del pabellón auricular normal.

Microtia tipo IV o anotia. Corresponde a la ausencia completa del pabellón auricular, es usualmente unilateral y esporádica.

Atresia del conducto auditivo externo (ACAE). Puede ser ósea o membranosa.

En la atresia ósea la membrana del tímpano es substituida por una pared de hueso. La atresia membranosa se encuentra localizada en el conducto auditivo externo (CAE), en la apertura externa del mismo, o bien puede presentarse como un conducto corto que termina en un fondo ciego. La ACAE se encuentra frecuentemente asociada a apéndices preauriculares, microtia, alteraciones del oído medio y puede acompañarse con una disminución total o parcial de la audición.

Fístulas auriculares. Son fositas estrechas con fondo ciego, que se localizan con mayor frecuencia en la región anterior de la rama ascendente del hélix, aunque puede aparecer en diversos lugares del pabellón auricular o muy próximas a él. Puede ocurrir en raros casos comunicación entre la fístula y el oído medio.

Apéndices preauriculares. Son masas que tienen una base de tejido cartilaginoso recubierto de piel. Varían en tamaño y número, pudiendo ser sésiles o pediculados. Son

más frecuentes los unilaterales que los bilaterales. se localizan a nivel de la línea tragoral y se asocian con frecuencia a microtia, melotia y fisuras faciales oblicuas.

Poliotia. Es el desarrollo de una o más orejas supernumerarias con presencia de concha y conducto auditivo. Es una anomalía muy rara pero se conoce al menos un caso reportado por Boid y deKlyen (citado por Warkany) (9).

Otras MC raras del pabellón auricular son

Sinotia. Esta anomalía se asocia a agenesia o hipoplasia severa de la mandíbula, lo cual ocasiona que los huesos temporales se encuentren en estrecha proximidad. Los pabellones auriculares se observan en posición horizontal y los lóbulos muy próximos entre sí a nivel de la región anterolateral superior del cuello. Los conductos auditivos son bastante cortos o ausentes y junto con la cavidad timpánica (la cual desemboca directamente en la faringe) se encuentran en la región inferior de la cabeza. En estos casos el ascenso de las orejas no tiene lugar y mantienen su posición embrionaria.

Melotia. Este término se utiliza para designar la localización de la oreja en la mejilla en cuyo caso el lóbulo se encuentra muy cerca del ángulo de la boca. En raras ocasiones la oreja puede estar representada únicamente por varias prominencias que se encuentran distribuidas a lo largo de la línea tragoral.

Criptotia. Se refiere a la adherencia anómala de la parte superior del pabellón auricular a la cabeza, encontrándose la piel de la región cefálica postauricular unida con la piel de la oreja. Esta unión es normal en la vida fetal hasta el cuarto mes de gestación, por lo que esta anomalía se considera una persistencia de la adherencia fetal o falta del proceso apoptótico celular.

EMBRIOLOGIA Y DESARROLLO DEL OIDO Y PABELLON AURICULAR

El oído está compuesto de tres porciones: *el oído externo, el oído medio y el oído interno*. Este órgano se compone de las tres capas germinales embriológicas. El ectodermo constituye el origen de los oídos interno y externo, el endodermo participa en la formación del oído medio y el mesodermo participa en la formación de las tres partes del oído (11).

El oído interno inicia su desarrollo durante la tercera semana de gestación. En el embrión humano se observa la placoda auditiva en la zona del rombencéfalo la cual se invagina gradualmente formando la vesícula auditiva u ótica. La vesícula primaria se contrae y forma el utrículo y los conductos semicirculares, dorsalmente el conducto endolinfático y ventralmente el sáculo y el conducto coclear. Estas estructuras sufren una gradual y compleja diferenciación para alcanzar un desarrollo completo poco después del día 70 postconcepción (11-12).

El pabellón auricular, el conducto auditivo y el oído medio derivan del primero y segundo arcos branquiales y de la primera hendidura branquial situada entre ellos. Los arcos branquiales están constituidos por masas de mesodermo revestidas por epitelio ectodérmico. Estos arcos se encuentran separados por surcos que en el exterior se denominan hendiduras y en el interior bolsas faríngeas. De la parte anterior del primer arco branquial se originará el cartílago de Meckel, en tanto que, el martillo y el yunque se forman en la parte posterior del mismo arco. La mandíbula y los músculos de la masticación se forman a partir de los tejidos que rodean al cartílago de Meckel. El segundo arco branquial da origen al cartílago de Reichert, al estribo del oído medio, la apófisis

estiloides, el ligamento estilohioideo y a la parte superior del cuerpo del hueso hioides. Además, también da origen al músculo cutáneo del cuello y a los músculos de la expresión facial. El tercer y cuarto arcos branquiales dan lugar a estructuras no relacionadas con la formación del oído, y el quinto y sexto arcos no se desarrollan en el ser humano (11,12).

La cavidad timpánica del oído medio es de origen endodérmico y proviene de la primera bolsa faríngea. Esta bolsa se encuentra revestida de epitelio de origen endodérmico y aparece aproximadamente durante la cuarta semana de vida embrionaria. La pared externa de esta bolsa entra en contacto con el piso de la primera hendidura (extremo profundo del conducto auditivo externo) hacia finales del sexto mes de vida fetal. Entre estas dos capas que se unen queda atrapada una delgada capa de tejido mesodérmico. La combinación de estas tres capas da origen al tímpano. La parte distal de esta bolsa faríngea se ensancha y da lugar a la cavidad timpánica primitiva mientras que la parte proximal se estrecha y forma la trompa de Eustaquio. Después del nacimiento el epitelio de la cavidad timpánica invade el hueso de la apófisis mastoideas formando sacos aéreos revestidos de epitelio, lo cual se conoce como proceso de neumatización. Posteriormente, la mayor parte de estos sacos aéreos entran en contacto con la caja del tímpano (12,13).

Hacia fines de la séptima semana la proliferación de los extremos dorsales de los arcos branquiales I y II provoca una serie de condensaciones en el mesénquima que se encuentra por encima de la cavidad timpánica primitiva. Estas condensaciones se convierten en los precursores cartilagosos de los huesillos del oído medio (martillo, yunque y estribo). Los huesillos aparecen durante la primera mitad de la vida fetal, y el

mesénquima circundante sufre un proceso apoptótico gradual hasta que quedan completamente liberados hacia el octavo mes. El mango del martillo y el nervio del tímpano se encuentran inmersos en la delgada capa de mesodermo del tímpano. Al nacimiento las cavidades del oído medio se llenan de aire a través de la trompa de Eustaquio. Estas cavidades junto con los huesillos forman el sistema de transmisión de las vibraciones al oído interno (12).

El oído externo se origina en la parte dorsal del primer surco branquial, en la envoltura externa de los arcos I y II que lo bordean. El primer surco branquial, debido a la proliferación del ectodermo superficial, da origen a un cordón celular extenso o tapón meatal. El cordón llega a la cavidad timpánica, se ahueca durante el séptimo mes de la gestación para dar origen al conducto auditivo externo. El epitelio de revestimiento sufre invaginaciones y da origen a glándulas serosas y folículos pilosos (12). En el adulto el conducto auditivo se abre a nivel de las aias de la nariz; la cabeza es mantenida erecta, la anchura del meato externo varía entre individuos y entre razas (8).

El pabellón auricular se forma por la coalescencia de una serie de proliferaciones mesenquimáticas que constituyen pequeños tubérculos o elevaciones que aparecen alrededor de la porción superior del primer surco branquial aproximadamente en el día 40 de la gestación. Los tubérculos anteriores provienen del lado maxilar del primer surco branquial mientras que los tubérculos posteriores provienen del lado hioideo. Se pueden apreciar en ese estadio seis elevaciones, tres a cada lado del conducto auditivo externo. Dichas elevaciones se fusionan y forman gradualmente la oreja primitiva. La primera elevación forma el trago; la segunda, la raíz del hélix; la tercera, el hélix; la cuarta, el

antihélix; la quinta, el antitrago y la sexta, la parte inferior del hélix y el lóbulo. El desarrollo del oído externo se completa aproximadamente al cuarto mes de gestación (11). En el ser humano la oreja alcanza el 85% de su tamaño final hacia el tercer año de vida. Del nacimiento a la pubertad la oreja alcanza un desarrollo de aproximadamente 46 a 60 mm y continúa aumentando de tamaño lentamente durante la edad adulta. Los cambios en el ancho de la oreja son muy pequeños después de los 10 años de edad (10).

PREVALENCIA DE LA MICROTIA

La microtia es una de las MC más frecuentes en México. Según datos del programa de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas" (RYVEMCE) la prevalencia de microtia en recién nacidos vivos y muertos para el período 1978-1988 fue de 6.4 por 10,000 nacimientos (4). Esta prevalencia es una de las más altas dentro de los países participantes de la International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS) (14). La prevalencia observada en los diversos países miembros de la ICBDMS para el período de 1974 a 1988 varió desde 0.1 a 6.4 por 10,000 nacimientos (15)

En otras poblaciones se han descrito prevalencias mayores a la observada en nuestro país. por ejemplo en los indios Navajos de Nuevo México, U.S.A., se ha encontrado una frecuencia de 8.3 por 10,000 individuos (16). Castilla y colaboradores (17), analizando los datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) encontraron una mayor prevalencia en la ciudad de Quito, Ecuador. En esta ciudad observaron una prevalencia de 17.4 por 10,000, en tanto que en

el resto de los países participantes la prevalencia conjunta fue de 3.2 por 10.000. Otros estudios reportaron prevalencias menores a la de México, por ejemplo el estudio realizado por Sánchez y colaboradores en el Hospital Universitario de Ciudad Bolívar, Venezuela y en el cual sólo se incluyeron RNV mostró una prevalencia total de 3.88 por 10.000 nacimientos (18). En otro estudio de tipo epidemiológico, Mastroiacovo y colaboradores, con datos del Registro Multicéntrico de Malformaciones al Nacimiento de Italia (IPIMC) encontró una prevalencia total de esta malformación de 1.46 por 10,000 nacimientos (19). Por su parte, Harris y colaboradores (20), en un estudio colaborativo obteniendo datos de tres registros de malformaciones, observaron una prevalencia conjunta para microtia de 1.84 por 10,000 nacimientos, siendo de 0.83, 2.00 y 2.35 para Francia, California, Suecia, respectivamente.

ETIOPATOGENIA DE LA MICROTIA

En la mayoría de los casos la microtia es un defecto del desarrollo de etiología multifactorial. Al igual que otras características multifactoriales, este defecto es el resultado de la interacción de factores genéticos, principalmente poligénicos, y factores ambientales. Se han realizado varios estudios con el propósito de conocer la etiopatogénea de esta malformación, sin embargo aún no se conoce el mecanismo de su producción (21,22,23).

Keith (24) postula que los defectos en el desarrollo del pabellón auricular son el resultado de una necrosis facial intrauterina. Sugiere que la crisis isquémica que antecede a la necrosis podría ocurrir como consecuencia del desarrollo anormal o ausencia de la

arteria del estribo. El tronco de la arteria del estribo, en etapas tempranas del desarrollo embrionario es una colateral de la arteria hioidea. De la arteria hioidea, también deriva la arteria faríngea ventral. A partir de estas 3 arterias se desarrolla el sistema arterial definitivo de la carótida externa alrededor del día 40 postfertilización (25).

La hipótesis de necrosis isquémica producida por anomalías o ausencia del tronco de la arteria del estribo ha sido defendida por McKenzie (26). Este autor postula una alteración del desarrollo de los vasos del estribo y relaciona esto con la posibilidad de una formación retardada del tronco de la arteria del estribo y las anastomosis compensatorias, dando como resultado un eventual desarrollo final caótico de la morfogénesis de los derivados del primer arco branquial. Este mismo autor, haciendo una extensión de la hipótesis de la isquemia incluye no sólo la disostosis otomandibular y el síndrome de Berry-Treacher-Collins, sino también la secuencia de Pierre Robin, labio y paladar hendido, y sordomudez con hipertelorismo (26)

Otros autores aunque atraídos por la hipótesis vascular, han tomado la misma con mayor reserva. Rubin y colaboradores (27), discutiendo una serie de casos de pacientes afectados fueron de la opinión de que la teoría de "anormalidades de la arteria del estribo" es una hipótesis atractiva, pero manifiestan la necesidad de trabajos experimentales que la soporten.

Stark y Saunders (28), en una discusión acerca del *síndrome del primer arco branquial* sugieren que la patogénesis podría ser análoga a lo que sucede en el labio hendido en donde el defecto podría ser explicado por una deficiencia en el desarrollo del mesodermo del primer arco branquial. Sin embargo, no ofrecen ninguna razón por la cual

podría existir dicha deficiencia, ni prueba alguna que explique por qué el hueso hiorideo y el cuerpo de la mandíbula en ocasiones no están afectados siendo derivados del mismo mesodermo.

Poswillo (29), trabajando con ratones y primates expuestos a azul de tripano y a triazeno respectivamente, provocó en ellos una gran gama de anomalías de estructuras derivadas de los arcos branquiales I y II. En todos los animales con alteraciones encontró una hemorragia o restos de ella a nivel del primer arco branquial o sus derivados. Él propone la teoría de que esta hemorragia podría ser el mecanismo mediante el cual se producen anomalías similares en el humano. Postula que la intensidad de la hemorragia produciría hematomas de diversos grados en forma y extensión, lo cual daría como resultado una gran variabilidad de alteraciones morfológicas debido a que los tejidos afectados por el hematoma sufren diversos grados de destrucción. El grado final de diferenciación embrionaria dependería en gran medida de la capacidad del tejido involucrado en la reparación y rediferenciación antes de que el proceso de diferenciación programada sea interrumpido hacia el final de la embriogénesis (29).

Grabb (30), propone que el oído interno escapa al daño durante el desarrollo porque en su origen la placoda auditiva adyacente a las crestas neurales se encuentra alejada del primer y segundo arcos branquiales. Poswillo (29) en cambio sugiere que el oído interno es protegido del daño causado por el hematoma por la existencia previa de una cápsula ótica cartilaginosa. Este autor encontró además que las estructuras que no estaban involucradas en el hematoma no resultaban afectadas, como por ejemplo la porción más distal de la mandíbula, las glándulas submaxilares y la lengua. Los primordios

cresta neural antes y durante su migración a los arcos branquiales. Así, el primer arco es más susceptible en periodos tempranos, mientras que el tiempo de mayor sensibilidad del segundo ocurre posteriormente (33). Se ha observado un segundo período crítico de teratogénesis durante el desarrollo de primer arco. La existencia de más de un período crítico para la inducción de malformaciones en las estructuras derivadas de los arcos branquiales, fue evidenciada por un extenso estudio realizado por Shenefelt (34) en 1972 en hámster tratados con ácido retinoico (AR), en los cuales indujo malformaciones. Por ejemplo, la frecuencia de hipoplasia mandibular y de paladar hendido inducida por AR mostró tres picos de sensibilidad durante diferentes estadios del desarrollo.

Sulik y colaboradores (35), observaron que la muerte celular ocurre en la parte dorsal de las prominencias maxilar y mandibular de los arcos branquiales I, II, y de la primera hendidura branquial, áreas donde se encuentran la primera y segunda placodas ectodérmicas. Las estructuras derivadas de esta región se encuentran severamente afectadas en la disostosis mandibulofacial (DMF) o síndrome de Treacher-Collins. Estos autores suponen que la agresión a las células de las placodas ectodérmicas del primero y segundo arcos branquiales ocurren en un momento posterior a la liberación de las células de la cresta neural durante el desarrollo de la región craneal, lo cual tiene una importancia en la patogénesis de la DMF. Lo anterior está en contra de la hipótesis de que esas malformaciones son el resultado directo de un daño primario a las células de la cresta neural.

Estos autores (35) proponen que la patogénesis de la DMF estaría relacionada con una excesiva y prematura muerte celular en aquellas poblaciones de células derivadas de

las placodas ectodérmicas del primero y segundo arcos. La extensa muerte celular provoca deficiencias subsecuentes en los tejidos que forman la región dorsal de las prominencias mandibular y maxilar del primer arco branquial. También de la región dorsal del segundo arco, ya sea por una disminución de la cantidad de células o por una inadecuada inducción del desarrollo y diferenciación. El estadio de desarrollo en el cual este daño ocurre en el ser humano es aproximadamente durante la cuarta semana postfertilización. Los mismos factores que ocasionan muerte celular a nivel de los arcos branquiales podrían ocasionar muerte celular o falta de desarrollo del mesodermo en los distintos somitas del embrión, lo cual ocasionaría malformaciones de las extremidades u otros órganos y sistemas ya que, tanto los músculos, como cartílagos y huesos son derivados mesodérmicos.

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA MICROTIA

La microtia es una malformación congénita de grado variable, que puede manifestarse desde una hipoplasia leve del pabellón auricular hasta su forma más severa que es la ausencia completa del mismo denominada anotia. Generalmente esta malformación se presenta de forma aislada, sin embargo en una considerable proporción de los casos se acompaña con otros defectos del oído, siendo los más frecuentes la atresia del conducto auditivo externo y los apéndices y fistulas auriculares (36).

Se ha postulado que la microtia aislada podría ser considerada como la expresión mínima de la secuencia facio-auriculo-vertebral (37). Esta secuencia se caracteriza por microtia, hipoplasia mandibular unilateral, alteraciones vertebrales y alteraciones oculares.

Aunque existe controversia al respecto por algunos autores debido a que refieren que para el diagnóstico de esta alteración se requieren de por lo menos 2 alteraciones en diferentes órganos (37,38).

En la mayoría de los estudios clínico-epidemiológicos reportados la frecuencia de esta malformación es similar en ambos sexos. La microtia se observa más frecuentemente en forma unilateral (85-90%), siendo el lado derecho es el más afectado (70 a 80%), el lado izquierdo en aproximadamente 20% y bilateral en un 10 a 15%. La microtia unilateral se asocia con atresia del conducto auditivo externo (CAE), en un 70% de los casos, aumentando hasta en un 90% cuando la microtia se presenta en forma bilateral (17,18,19,20,39).

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Se definen como factores de riesgo asociados, a aquellas características que se relacionan más frecuentemente a los casos que a la población general, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (40). En diversos estudios de la literatura relacionados con la microtia se han descrito algunos factores de riesgo asociados a la misma, los cuales pueden ser distintos en diferentes poblaciones (17,18,19,20).

Harris, Kallén y Roberts, al analizar algunos factores de riesgo para microtia de 3 distintos registros de MC (California, Francia y Suecia), observaron una mayor frecuencia de madres mayores de 35 años entre los casos que entre los controles. También mencionan como otro factor de riesgo el ser productos de madres multiparas. De los datos obtenidos del registro de California, los casos fueron estratificados por tipos de razas,

observando un mayor riesgo en hispanos y asiáticos en comparación con caucásicos, negros y otras razas. Ellos mencionan que estos hallazgos ponen de manifiesto el componente genético en la etiología de esta malformación (20).

En otro estudio de tipo epidemiológico utilizando los datos del registro de MC de Italia, Mastroiacovo y colaboradores encontraron que los casos presentaban una mayor frecuencia de madres con diabetes mellitus no dependiente de insulina en comparación con los controles y, al contrario de lo referido por Harris, Ka. én y Roberts, presentaron un mayor riesgo los productos de madres primíparas (19).

Al igual que otras MC, la microtia se ha asociado a diversos agentes ambientales. Los que han mostrado un mayor riesgo teratogénico son la talidomida, el ácido retinoico, difenilhidantoína, antineoplásicos antagonistas del ácido fólico y trastornos metabólicos maternos como la diabetes gestacional (21,35)

A pesar de que aún no es muy claro cómo actúan estos agentes en el desarrollo de la microtia se sabe que el ácido retinoico induce una apoptosis prematura sobre las células que derivan de la cresta neural (32,35). Otros autores refieren que esta sustancia también ejerce un efecto teratogénico sobre las células de mesodermo del segundo arco branquial (34,41). El efecto teratogénico del ácido retinoico se ha demostrado en cualquier etapa de la embriogénesis a dosis bajas como de 50mg/kg de peso (42).

La talidomida es otra sustancia que se asocia con alteraciones del pabellón auricular. Esta sustancia induce malformaciones múltiples que frecuentemente afecta a estructuras derivadas de los arcos branquiales I y II, observándose que alrededor del 15% de los niños de madres expuestas a esta droga presentaron microtia (43). Al igual que el

ácido retinoico, la exposición a este medicamento induce un cuadro de malformaciones múltiples característico, siendo la microtia la segunda malformación más frecuentemente observada (44).

La difenilhidantoína y algunos antimetabolitos como los antagonistas del ácido fólico, se cree que estén relacionados a una apoptosis prematura de las células mesenquimatosas de los arcos branquiales. Estas sustancias también muestran cuadros característicos de malformaciones en los cuales la frecuencia con que se presenta la microtia depende de la dosis, el momento y el tiempo de exposición a las mismas (21,35).

En la embriopatía diabética, unas de las malformaciones más comunes son las del órgano auditivo siendo las más frecuentes los apéndices preauriculares y la microtia ó anotia con atresia del CAE. Saldler y colaboradores (45) postularon que los trastornos metabólicos ocasionados por esta enfermedad podrían estar relacionados con alteraciones en la migración de las células de la cresta neural. Lo anterior también ha sido observado por Johnson y Fineman (46) ya que ellos observaron que los productos de madres diabéticas se asocian con alteraciones morfológicas de estructuras derivadas de la cresta neural, como por ejemplo alteraciones oculares, vertebrales y cardíacas.

HIPOTESIS

La prevalencia de la microtia es mayor en hospitales ubicados a 2000 o más metros de altura sobre el nivel del mar en comparación con hospitales ubicados a una menor altura. Además, los recién nacidos con microtia se asocian a factores de riesgo de tipo genéticos, sociodemográficos, de exposición a factores ambientales y reproductivos.

OBJETIVOS PRIMARIOS

Determinar y comparar la prevalencia de la microtia en los hospitales ubicados a menos de 2000 y de 2000 o más metros de altura sobre el nivel del mar.

Identificar en recién nacidos con microtia aislada factores de riesgo asociados de tipo genéticos, sociodemográficos, de exposición a factores ambientales y reproductivos.

OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar las características epidemiológicas de la microtia en una muestra de recién nacidos vivos de distintas regiones del país.

HIPOTESIS

La prevalencia de la microtia es mayor en hospitales ubicados a 2000 o más metros de altura sobre el nivel del mar en comparación con hospitales ubicados a una menor altura. Además los recién nacidos con microtia se asocian a factores de riesgo de tipo genéticos, sociodemográficos, de exposición a factores ambientales y reproductivos.

OBJETIVOS PRIMARIOS

Determinar y comparar la prevalencia de la microtia en los hospitales ubicados a menos de 2000 y de 2000 o más metros de altura sobre el nivel del mar.

Identificar en recién nacidos con microtia aislada factores de riesgo asociados de tipo genéticos, sociodemográficos, de exposición a factores ambientales y reproductivos.

OBJETIVO SECUNDARIO

Determinar las características epidemiológicas de la microtia en una muestra de recién nacidos vivos de distintas regiones del país.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio de casos y controles, retrospectivo, descriptivo y comparativo.

SELECCION DE LA MUESTRA

La muestra del estudio se obtuvo de la base de datos del RYVEMCE. Esta base contiene los datos de 16,160 RNV malformados con sus respectivos controles obtenidos de una muestra poblacional de 817,509 nacidos vivos examinados, los cuales 418 106 son masculinos 399,270 femeninos y 133 de sexo no definido. También cuenta con los datos de 1,856 RNM malformados de una muestra poblacional de 14,469 nacidos muertos examinados durante el periodo de 1978 a 1997. Esta muestra se obtuvo de un total de 40 hospitales ubicados en 12 diferentes Estados de país (ANEXO 1) De la misma se seleccionaron 529 RN con microtia los cuales 497 (94.0%) son RNV y 32 (6.0%) corresponden a RNM (Tabla 1)

Para el análisis de frecuencias de lateralidad y presencia de atresia del CAE así como de las prevalencias por sexo, hospitales, altura sobre el nivel del mar, regiones geográficas del país y sistemas de salud, además del análisis de factores de riesgo sólo se incluyeron los RNV con microtia aislada conformados por 394 sujetos y sus respectivos controles

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA

| RECIENTOS NACIDOS | NACIMIENTOS EXAMINADOS | CASOS MASCULINO | | CASOS FEMENINO | | CASOS TOTALES | |
|----------------------|---------------------------|--------------------|------|-------------------|------|------------------|-------|
| | | N | % | N | % | N | % |
| VIVOS | 817509 | 268 | 50.7 | 229 | 43.3 | 497 | 94.0 |
| MUERTOS | 14469 | 17 | 3.2 | 15 | 2.8 | 32 | 6.0 |
| TOTAL | 831978 | 285 | 53.9 | 244 | 46.1 | 529 | 100.0 |

METODOLOGIA

El estudio se basa en la metodología del RYVEMCE (4), el cual es un programa multicéntrico de casos y controles. La información a analizar es recolectada en los hospitales participantes del programa, donde pediatras, neonatólogos ó genetistas examinan a todos los RNV y RNM para la detección de MC. Dicho especialista mediante interrogatorio directo a la madre y con datos del expediente clínico, llena una ficha especialmente diseñada. En esta ficha se incluyen, entre otros datos, la descripción de la(s) malformación(es), datos antropométricos del RN, antecedentes reproductivos de los padres, datos sociodemográficos, otros malformados en la familia y antecedentes de exposición a factores ambientales (Anexo 2).

Mensualmente cada uno de los médicos responsables del programa en su hospital, envía las fichas correspondientes a los casos y sus respectivos controles, así como los informes mensuales del total de nacimientos del hospital a la coordinación del RYVEMCE. Esta coordinación se encuentra en el Departamento de Genética del Instituto Nacional de

Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en donde se revisa, codifica y captura la información en una base de datos

CRITERIOS DE SELECCION

Para la selección de la muestra se tomaron en cuenta los siguientes criterios de inclusión y de exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron aquellos RN que presentaran microtia o anxia con o sin atresia del conducto auditivo externo

Se incluyeron también aquellos RN no malformados que fueran controles de los RN malformados.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron a aquellos individuos con malformaciones aisladas del conducto auditivo externo, además de aquellos sujetos con microtia asociada a otra MC mayor

Se excluyeron también los sujetos con microtia que fueran clasificados como síndromes cromosómicos, génicos ó secuencias

ANALISIS ESTADISTICO

Para el análisis estadístico se utilizaron pruebas paramétricas y no paramétricas. En el caso de las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central así como la prueba t de Student para la comparación de las medias de poblaciones independientes. Para la comparación de las varianzas de 2 muestras se utilizaron la prueba de ANOVA con

un nivel de significancia del 5%. Para la comparación de frecuencias de variables categóricas utilizamos la prueba de chi cuadrada con sus intervalos de confianza al 95%. En caso de obtener valores esperados menores de 5 en la chi cuadrada, utilizamos la prueba exacta de Fisher. Para el análisis estadístico de factores de riesgo utilizamos medidas de asociación, específicamente razón de momios (RM) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. En todos los casos aceptamos un valor de significancia del 5%.

DEFINICIONES OPERACIONALES

CASO. Será todo aquel recién nacido vivo que se le diagnostique microtia o anotia con o sin presencia de atresia del conducto auditivo externo.

CONTROL. Será aquel nacimiento siguiente, no malformado, del mismo sexo, nacido en el mismo hospital que el malformado.

MALFORMACION CONGENITA MAYOR. Se considera como tal aquella malformación que altera de tal forma órganos y/o tejidos que sus consecuencias médicas o estéticas requieren de tratamiento médico o quirúrgico para restituir la salud o salvar la vida.

MALFORMACION CONGENITA MENOR. Se considera como tal aquella malformación que no causa serias consecuencias médicas o estéticas al paciente.

MICROTIA AISLADA. Es toda microtia con o sin atresia del CAE que se presenta en un individuo como única malformación o puede estar asociada a una malformación congénita menor.

MICROTIA ASOCIADA. Es toda microtia con o sin atresia del CAE que se presenta en un individuo asociada a otra u otras malformaciones mayores.

MICROTIA SINDROMICA. Es toda microtia con o sin atresia del CAE que se presenta en un individuo formando parte de un síndrome o entidad clínica reconocida.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LA MICROTIA

Se observaron 529 recién nacidos con microtia de un total de 831.978 RNV y RNM examinados dando por resultado una prevalencia total de 6.36 por 10.000 nacimientos. De estos casos 401 (75.8%) presentaron microtia aislada (MA) y 88 (16.6%) microtia asociada a otra(s) MC mayor(es) (MM) correspondiéndoles una prevalencia de 4.82 y 1.06 por 10.000, respectivamente. Los primeros estuvieron conformados por 394 casos en RNV y 7 en RNM. Los MM estuvieron conformados por 68 casos en RNV y 20 en RNM. Con respecto a las microtias que forman parte de síndromes o secuencias se observaron 40 casos (7.6%: 35 RNV y 5 RNM). De éstos, 22 correspondieron a secuencias específicas, 10 a síndromes cromosómicos y 8 a síndromes génicos, para una prevalencia de 0.26, 0.12 y 0.10 por 10,000 nacimientos, respectivamente. Por lo que corresponde a las secuencias todas ellas fueron consideradas facio-auriculo-vertebral. Los síndromes cromosómicos estuvieron conformados por tres trisomías 13, cinco trisomías 18, una trisomía 21 y una monosomía en mosaico del par 22 (46.XY/45.XY,-22). Todos los síndromes génicos fueron considerados síndromes de Treacher-Collins (Tabla 2).

TABLA 2. PROPORCION DE MICROTIA POR ENTIDAD CLINICA

| MICROTIA | RNV | | RNM | | TOTAL | | P X 10,000* |
|------------------|------------|-------------|------------|------------|------------|--------------|-------------|
| | N | % | N | % | N | % | TOTAL |
| AISLADAS | 394 | 74.5 | 7 | 1.3 | 401 | 75.8 | 4.82 |
| ASOCIADAS | 68 | 12.9 | 20 | 3.7 | 88 | 16.6 | 1.06 |
| SECUENCIAS | 18 | 3.4 | 4 | 0.8 | 22 | 4.2 | 0.26 |
| CROMOSOMICOS | 9 | 1.7 | 1 | 0.2 | 10 | 1.9 | 0.12 |
| TREACHER-COLLINS | 8 | 1.5 | 0 | 0.0 | 8 | 1.5 | 0.10 |
| TOTAL | 497 | 94.0 | 244 | 6.0 | 529 | 100.0 | 6.36 |

* Prevalencia por 10,000 nacimientos

PREVALENCIA DE MICROTIA EN RNV AISLADOS POR SEXO Y TOTAL

Al analizar la prevalencia por sexo se observó que de los 394 casos vivos aislados 216 (54.8%) correspondieron al sexo masculino y 178 (45.2%) al femenino. Acorde a estos datos, la prevalencia por 10 000 observada fue del 5.17 para el sexo masculino y 4.46 para el femenino, en tanto que el índice de masculinidad fue de 1.21 (Tabla 3).

TABLA 3. PREVALENCIA POR SEXO Y TOTAL EN RNV AISLADOS

| RECIEN NACIDOS EXAMINADOS | CASOS | | P X 10,000* | |
|---------------------------|----------------|------------|--------------|-------------|
| | N | % | | |
| MASCULINOS | 418,106 | 216 | 54.8 | 5.17 |
| FEMENINOS | 399,270 | 178 | 45.2 | 4.46 |
| TOTAL | 817,376 | 394 | 100.0 | 4.82 |

* Prevalencia 10,000 nacimientos

LATERALIDAD Y PRESENCIA DE ATRESIA DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

Las variantes de lateralidad y sus frecuencias, así como la presencia de atresia del conducto auditivo externo fueron analizadas en cada uno de los sexos por separado y son mostradas en la Tabla 4. Se observó que la proporción de masculinos y femeninos fue muy semejante para cada una de las variantes de lateralidad, razón por la cual se analizaron tomando en cuenta ambos sexos. Una vez eliminando los casos no especificados (8.9%), las proporciones fueron las siguientes: Microtia derecha (con y sin atresia del CAE) con el 56.4% de los casos, la izquierda el 25.6% y la forma bilateral el 9.1%. Al comparar las frecuencias de cada una de las variantes de lateralidad se observó una mayor frecuencia del lado derecho la cual fue significativamente diferente a la de izquierdo ($X^2=4.32$, $P=0.04$) y a la de la forma bilateral ($X^2=50.81$, $P<0.01$). Al comparar el lado izquierdo con el bilateral la diferencia también fue significativa ($X^2=13.75$, $P<0.01$). En cuanto a la presencia de atresia, el 63.0% de los casos presentaron atresia y el 37.0% no la presentaron. Al comparar la frecuencia de los casos que presentaron o no presentaron atresia observamos que la diferencia entre ambos fue estadísticamente significativa ($X^2=23.75$, $P<0.01$). Cuando obtuvimos la frecuencia de atresia en casos unilaterales y bilaterales se observó que en los primeros es de 64.7% mientras que en el resto es de 47.2%. Al comparar ambos grupos esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa ($X^2=3.53$, $P=0.06$).

TABLA 4. FRECUENCIA DE LATERALIDAD DE MICROTIA Y PRESENCIA DE ATRESIA DEL CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO POR SEXO

| LATERALIDAD | SEXO | | | | | |
|------------------------------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|
| | MASC | | FEM | | TOTAL | |
| | N | % | N | % | N | % |
| DERECHA CON ATRESIA | 79 | 36.6 | 65 | 36.5 | 144 | 36.6 |
| DERECHA SIN ATRESIA | 40 | 18.5 | 38 | 21.3 | 78 | 19.8 |
| IZQUIERDA CON ATRESIA | 40 | 18.5 | 25 | 14.1 | 65 | 16.5 |
| IZQUIERDA SIN ATRESIA | 17 | 7.9 | 19 | 10.7 | 36 | 9.1 |
| BILATERAL SIN ATRESIA | 10 | 4.6 | 9 | 5.1 | 19 | 4.8 |
| BILATERAL CON ATRESIA BILATERAL | 10 | 4.6 | 7 | 3.9 | 17 | 4.3 |
| NO ESPECIFICADA | 20 | 9.3 | 15 | 8.4 | 35 | 8.9 |
| TOTAL | 216 | 100.0 | 178 | 100.0 | 394 | 100.0 |

PREVALENCIA POR HOSPITALES

Para el análisis de la prevalencia por hospitales sólo se tomaron en cuenta aquellos hospitales participantes que tuvieron 5.000 o más nacimientos examinados (ANEXO 1). La distribución de la prevalencia entre los hospitales varió desde 1.83 a 12.40 por 10.000 RNV. Tomando como referencia la prevalencia total en RNV aislados (4.82 por 10,000), se observó que tanto el hospital "20 de Noviembre" como el hospital "Dr. Manuel Gea González" presentaron prevalencias significativamente mayores siendo éstas de 12.40

($X^2=15.89$, $P<0.01$), y 9.06 ($X^2=5.49$, $P=0.02$), respectivamente. En cambio, el Nuevo Hospital Civil de Guadalajara y el Hospital-Clínica No.16 de Torreón, presentaron prevalencias significativamente menores, siendo estas cifras de 2.82 ($X^2=4.35$, $P=0.04$), y 3.09 ($X^2=3.99$, $P=0.046$), respectivamente. El resto de los hospitales no difirieron significativamente de la prevalencia de referencia.

PREVALENCIA POR ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

Para el análisis de la prevalencia de microtia por altura los hospitales participantes se estratificaron en 2 grupos según la altura sobre el nivel del mar (ASNM) a que se encuentran: menos de 2000 metros e igual o mayor a 2000 metros (Tabla 5). Se observó una prevalencia de 3.88 y 5.62 por 10,000 nacimientos, respectivamente. Al hacer la comparación de los grupos se encontró que los hospitales ubicados a 2000 o más metros de altura presentaron una prevalencia significativamente mayor que aquellos situados en ciudades a menos de 2000 metros de ASNM ($X^2=12.4$; $P<0.01$).

TABLA 5. PREVALENCIA DE MICROTIA POR ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

| ASNM | RN EXAMINADOS | MICROTIAS | P X 10000 | IC 95% |
|-------|---------------|-----------|-----------|-------------|
| <2000 | 376208 | 146 | 3.88 | 3.26 – 4.56 |
| ≥2000 | 441168 | 248 | 5.62 | 4.94 – 6.37 |
| TOTAL | 817376 | 394 | 4.82 | 4.36 – 5.32 |

PREVALENCIA POR ZONAS GEOGRAFICAS DEL PAIS

Para investigar diferencias geográficas se dividió al país en 4 regiones. Estas regiones fueron: Norte en la cual se incluyen las ciudades de La Paz, Torreón, Ciudad Victoria y Zacatecas. Centro que incluye el D.F., Puebla, Cuernavaca, Pachuca, Tlaxcala y S.L.P. La región occidente comprendió a las ciudades de Guadalajara, Morelia y Oaxaca. Por último, el sudeste que incluyó a las ciudades de Jalapa y Mérida. Se observó una mayor prevalencia de microtia en la región centro siendo ésta de 5.62 por 10000 RNV y una menor prevalencia en la región occidente siendo de 3.31 (Tabla 6). Al comparar las prevalencias entre las diversas regiones se observó que la región centro difiere significativamente de la región norte ($X^2=7.06$, $P<0.01$). También mostró diferencias significativas la comparación centro contra occidente ($X^2=9.72$, $P<0.01$). Las restantes comparaciones no fueron estadísticamente diferentes. Para determinar si la diferencia entre centro y norte, y centro y occidente, podía estar influenciada por la variable ASNM se estratificaron las diversas regiones geográficas por dicha variable. Se observó que los hospitales de la región centro ubicados a una altura igual o mayor a 2000 metros presentan una prevalencia de 5.60 (IC 95% 4.87 - 6.41). En tanto que los hospitales con la misma altura en la región norte presentan una prevalencia de 4.71 (IC 95% 2.95 - 7.14). Al realizar la comparación estadística entre estos hospitales de las 2 regiones no encontramos diferencias significativas ($X^2=0.44$; $P=0.51$). En los hospitales ubicados en el occidente y sudeste ninguno presentó ASNM igual o mayor de 2000 metros.

TABLA 6. PREVALENCIA DE MICROTIA POR REGIONES GEOGRAFICAS

| REGIONES GEOGRAFICAS | RN EXAMINADOS | MICROTIAS | P X 10000 | IC 95% |
|----------------------|---------------|-----------|-----------|-------------|
| CENTRO | 405957 | 228 | 5.62 | 4.91 – 6.39 |
| SUDESTE | 77637 | 42 | 5.41 | 3.90 – 7.31 |
| NORTE | 206816 | 82 | 3.96 | 3.15 – 4.92 |
| OCCIDENTE | 126966 | 42 | 3.31 | 2.38 – 4.47 |
| TOTAL | 817376 | 394 | 4.82 | 4.36 – 5.32 |

PREVALENCIA POR SISTEMAS DE SALUD

Al realizar el agrupamiento de los hospitales por sistemas de salud la prevalencia más alta se observó en los hospitales del ISSSTE siendo de 6.83 por 10.000 nacimientos (Tabla 7). En tanto que los hospitales de la Secretaría de Salud y del IMSS tuvieron una prevalencia de 4.72 y 3.98, respectivamente. Al comparar a cada grupo, los hospitales del ISSSTE mostraron una prevalencia significativamente mayor en comparación con los hospitales de la SSA ($X^2=5.76$, $P=0.02$) y con los hospitales del IMSS ($X^2=6.77$, $P<0.01$). No se encontraron diferencias estadísticas entre los hospitales de la SSA y del IMSS. Para descartar que las diferencias observadas fueran debido a la variable ASNM, se estratificaron los diferentes sistemas de salud por la misma. Se observó que la prevalencia de los hospitales de la SSA ubicados a 2000 o más metros de altura fue de 5.23 (IC95% 4.50 - 6.04), los hospitales del IMSS de 5.85 (IC95% 3.34- 9.50) y los del ISSSTE de 7.20 (IC95% 5.25 - 9.63). Al realizar las comparaciones estadísticas entre los hospitales del

ISSSTE y los de la SSA no se observó diferencia significativa ($\chi^2=3.88$; $P=0.06$), ni entre los hospitales del ISSSTE y los del IMSS ($\chi^2=0.33$; $P=0.57$). De igual manera que el anterior, se realizó el análisis de cada uno de los sectores de salud estratificando por regiones. La prevalencia por 10,000 nacimientos de microtia en los hospitales de la SSA y del IMSS ubicados en la región centro son muy similares: 5.41 y 5.84, respectivamente, no así para los hospitales del ISSSTE con una prevalencia de 7.48. Para la región norte, la prevalencia en los hospitales de la SSA y el IMSS fue de 3.16 y 3.38 respectivamente, en tanto que en los del ISSSTE fue de 6.52. En la región de occidente no se observaron hospitales del IMSS, por lo que la prevalencia en hospitales de la SSA fue de 3.23 y en los del ISSSTE de 5.59. Por último, en la región sureste no se observó hospitales ni del IMSS ni del ISSSTE. Al realizar las comparaciones estadísticas entre la prevalencia del ISSSTE con la SSA e IMSS por región geográfica no se observaron diferencias significativas.

TABLA 7. PREVALENCIA DE MICROTIA POR SISTEMAS DE SALUD

| SISTEMAS DE SALUD | RN EXAMINADOS | MICROTIAS | P X 10000 | IC 95% |
|-------------------|---------------|-----------|-----------|-------------|
| ISSSTE | 77551 | 53 | 6.83 | 5.12 – 8.94 |
| SSA | 620076 | 293 | 4.72 | 4.20 – 5.30 |
| IMSS | 113187 | 45 | 3.98 | 2.90 – 5.32 |
| TOTAL | 810814 | 391 | 4.82 | 4.36 – 5.32 |

ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO

PESO, TALLA Y PERIMETRO CEFALICO

Para el análisis de estas variables se tomaron en cuenta la edad gestacional de los productos. En la Tabla 8 se muestran los promedios de peso, talla y perímetro cefálico estratificados por semanas de gestación. La gran mayoría de casos y de controles (72.1 y 74.6%, respectivamente) presentaron una edad gestacional entre 38 a 41 semanas. La comparación de los promedios de peso, talla y perímetro cefálico entre casos y controles para cada estrato se realizó mediante la prueba de análisis de varianza (ANOVA). En ninguna de las comparaciones se observaron diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 8. PESO, TALLA Y PERIMETRO CEFALICO POR EDAD GESTACIONAL EN CASOS Y CONTROLES

| SEMANAS DE GESTACION | PESO (gr) | | TALLA (cm) | | PERIMETRO CEFALICO (cm) | |
|----------------------|-----------|-----------|------------|-----------|-------------------------|-----------|
| | CASOS | CONTROLES | CASOS | CONTROLES | CASOS | CONTROLES |
| < 36 | 2543.8 | 2558.8 | 47.9 | 49.2 | 32.9 | 32.8 |
| 36-37 | 2771.0 | 2961.9 | 49.0 | 50.1 | 33.8 | 34.2 |
| 38-39 | 2999.1 | 3072.4 | 49.7 | 49.4 | 34.2 | 34.1 |
| 40-41 | 3138.0 | 3197.8 | 49.9 | 49.5 | 34.4 | 34.1 |
| ≥ 42 | 3102.2 | 3135.3 | 50.2 | 49.6 | 34.4 | 34.8 |

ANTECEDENTES REPRODUCTIVOS DE LOS PADRES

EDAD MATERNA

El promedio de edad en las madres de los casos fue de 24.8 años, en tanto que en las madres de los controles fue de 24.4 años, no siendo esta diferencia significativa ($T=0.943$; $P=0.346$). Al estratificar por grupos etarios se observó una mayor frecuencia de madres en el quinquenio de 20 a 24 años de edad (Tabla 9), tanto para casos (33.8%) como para controles (37.8%). Las comparaciones por grupo etario tampoco mostraron diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 9. RIESGO DE EDAD MATERNA POR GRUPOS ETARIOS EN CASOS Y CONTROLES

| GRUPOS ETARIOS | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|----------------|------------|--------------|------------|--------------|------|------------|
| | N | % | N | % | | |
| < 20 | 87 | 22.1 | 87 | 22.1 | 1.00 | 0.70--1.42 |
| 20-24 | 133 | 33.8 | 149 | 37.8 | 0.84 | 0.62--1.13 |
| 25-29 | 83 | 21.1 | 76 | 19.3 | 1.12 | 0.78--1.61 |
| 30-34 | 55 | 14.0 | 42 | 10.6 | 1.36 | 0.87--2.14 |
| 35-39 | 28 | 7.1 | 29 | 7.4 | 0.96 | 0.54--1.71 |
| 40-44 | 7 | 1.8 | 7 | 1.8 | 1.00 | 0.30--3.37 |
| ≥ 45 | 1 | 0.2 | 0 | 0.0 | --- | ----- |
| NE | 0 | 0.0 | 4 | 1.0 | --- | ----- |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 | | |

EDAD PATERNA

La edad promedio de los padres en los casos fue de 28.2 años mientras que en los controles de fue de 27.6 años, no encontrándose diferencias significativas entre ambos grupos ($T=1.154$; $P=0.251$). Al igual que lo realizado con edad materna se estratificó por grupos etarios (Tabla 10). Se observó una mayor frecuencia de padres en los quinquenios de 20 a 24 años de edad, tanto en casos (27.9%) como en controles (30.2%), y de 25 a 29 años, tanto en casos (25.9%) como en controles (25.4%). Para comprobar diferencias, en cada uno de los grupos etarios se aplicó una prueba de X^2 los cuales no mostraron diferir significativamente.

TABLA 10. RIESGO DE EDAD PATERNA POR GRUPOS ETARIOS EN CASOS Y CONTROLES

| GRUPOS ETARIOS | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|----------------|-------|-------|-----------|-------|------|------------|
| | N | % | N | % | | |
| < 20 | 31 | 7.8 | 30 | 7.6 | 1.04 | 0.59--1.81 |
| 20-24 | 110 | 27.9 | 119 | 30.2 | 0.89 | 0.65--1.23 |
| 25-29 | 102 | 25.9 | 100 | 25.4 | 1.03 | 0.74--1.43 |
| 30-34 | 56 | 14.2 | 69 | 17.5 | 0.78 | 0.52--1.17 |
| 35-39 | 44 | 11.2 | 36 | 9.1 | 1.25 | 0.76--2.10 |
| 40-44 | 21 | 5.3 | 11 | 2.8 | 1.96 | 0.89--4.56 |
| ≥45 | 15 | 3.8 | 11 | 2.8 | 1.38 | 0.58--3.62 |
| NE | 15 | 3.8 | 18 | 4.6 | --- | ----- |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 | | |

ORDEN DE PARIDAD

Las proporciones por orden de paridad fueron muy semejantes en los casos y en los controles (Tabla 11). Se observó una mayor frecuencia de casos y controles nacidos de madres primíparas (35.8% y 40.1%, respectivamente). Para determinar diferencias significativas entre casos y controles en cada una de las diferentes ordenes de paridad se aplicó una prueba de X^2 no observándose diferencias estadísticas en ninguno de los grupos.

TABLA 11. RIESGO POR ORDEN DE PARIDAD EN CASOS Y CONTROLES

| ORDEN DE PARIDAD | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|------------------|-------|-------|-----------|-------|------|-------------|
| | N | % | N | % | | |
| 1 | 141 | 35.8 | 158 | 40.1 | 0.83 | 0.62 - 1.12 |
| 2 | 109 | 27.7 | 96 | 24.4 | 1.19 | 0.85 - 1.65 |
| 3 | 56 | 14.2 | 64 | 16.2 | 0.85 | 0.57 - 1.28 |
| ≥4 | 87 | 22.1 | 73 | 18.5 | 1.25 | 0.87 - 1.79 |
| NE | 1 | 0.2 | 3 | 0.8 | -- | ----- |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 | | |

FACTORES GENETICOS

GEMELARIDAD

Al analizar esta variable se observaron 7 casos de gemelos en los malformados y 2 casos en los controles (Tabla 12). De acuerdo con esto, la frecuencia de gemelos fue 3.5 veces mayor en los malformados que en los controles, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($X^2=1.78$, $P=0.18$).

TABLA 12. PROPORCION DE GEMELARIDAD EN CASOS Y CONTROLES

| GEMELARIDAD | MICROTÍAS | | CONTROLES | |
|-------------|-----------|-------|-----------|-------|
| | N | % | N | % |
| NO | 385 | 97.72 | 388 | 98.48 |
| SÍ | 7 | 1.78 | 2 | 0.50 |
| NE | 2 | 0.50 | 4 | 1.02 |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 |

CONSANGUINIDAD

Se detectaron 4 casos de consanguinidad entre los padres de los malformados, 2 casos de primos un grado aparte, 1 de primos dos grados aparte y un caso de tasa de consanguinidad desconocida. En los controles hubo 3 casos de padres consanguíneos, 1 caso de medios hermanos, 1 de primos dos grados aparte y 1 de tasa de consanguinidad

no especificada (Tabla 13).

TABLA 13. PROPORCION DE CONSANGUINIDAD EN CASOS Y CONTROLES

| CONSANGUINIDAD | CASOS | | CONTROLES | |
|----------------|-------|-------|-----------|-------|
| | N | % | N | % |
| NO | 381 | 96.70 | 383 | 97.20 |
| SI | 4 | 1.02 | 3 | 0.90 |
| NE | 9 | 2.30 | 8 | 2.00 |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 |

PARIENTES CON MALFORMACIONES CONGENITAS

Para el análisis de esta información se tomaron en cuenta las mismas MC observadas en el propósito (microtia/atresia), otras MC asociadas al pabellón auricular (PA) y MC no asociadas al PA. También obtuvimos el número de casos y controles con parientes de primero, segundo y tercer grado malformados (Tabla 14). Los resultados muestran que los casos presentaron una mayor frecuencia de parientes malformados que los controles, ya sea con la misma MC que el propósito, otra MC asociada al PA o no asociada al mismo. En los controles no se observaron parientes malformados con microtia/atresia ni con otras MC asociadas al PA. Al realizar la comparación entre el número total de casos y de controles con parientes de 1er grado malformados se observó una diferencia significativa ($X^2=11.54$, $P<0.01$). Lo mismo se observó al comparar

parientes de 2do grado ($X^2=7.77$, $P<0.01$) y de 3er grado ($X^2=11.46$, $P<0.01$).

TABLA 14. NUMERO DE CASOS Y CONTROLES CON PARIENTES DE 1ro, 2do Y 3er GRADOS MALFORMADOS.

| TIPO DE MALFORMACION | CASOS | | | CONTROLES | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | PARIENTES | | | PARIENTES | | |
| | 1er GRADO | 2do GRADO | 3er GRADO | 1er GRADO | 2do GRADO | 3er GRADO |
| MICROTIA / ATRESIA | 3 | 7 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| OTRAS MC ASOCIADAS AL PA | 9 | 4 | 5 | 0 | 0 | 0 |
| OTRAS MC NO ASOCIADAS AL PA | 6 | 5 | 12 | 2 | 3 | 3 |
| TOTAL | 18 | 16 | 20 | 2 | 3 | 3 |

MC: Malformaciones Congénitas

PA: Pabellón Auricular

ANTECEDENTES DE EXPOSICION A FACTORES AMBIENTALES EN LOS PADRES

EXPOSICION DE LA MADRE EN EL PRIMER TRIMESTRE DEL EMBARAZO

Los factores ambientales considerados fueron: Enfermedades agudas, enfermedades crónicas, factores físicos, factores químicos y presencia de metrorragia tanto para casos como para controles (Tabla 15). Cuando se compararon los diferentes factores de exposición entre malformados y controles, se observó una mayor frecuencia de exposición a enfermedades agudas en los casos (34.2%) que en los controles (24.9%), y también en exposición a agentes químicos (41.1% vs 32.1%), mientras que en el resto

de los factores de exposición los porcentajes fueron muy similares. Al realizar una prueba de X^2 , se observó una diferencia significativa en los casos expuestos a enfermedades agudas ($X^2=8.21$; $P=0.004$), y a factores químicos ($X^2= 8.61$; $P=0.003$). También se observó que la exposición a factores físicos es significativamente más frecuente en los controles que en los casos ($X^2=8.3$; $P=0.004$). El resto de los factores no mostraron diferencias significativas.

TABLA 15. RIESGO DE EXPOSICION MATERNA A FACTORES AMBIENTALES DURANTE EL 1er TRIMESTRE DEL EMBARAZO

| TIPO DE EXPOSICION | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|--------------------------|-------|------|-----------|------|------|------------|
| | N | % | N | % | | |
| ENF. AGUDAS | | | | | | |
| SI | 80 | 34.2 | 52 | 24.9 | 1.79 | 1.19--2.69 |
| NO | 252 | 65.5 | 293 | 74.0 | | |
| ENF. CRONICAS | | | | | | |
| SI | 35 | 9.8 | 26 | 7.2 | 1.39 | 0.83--2.22 |
| NO | 351 | 89.4 | 362 | 91.8 | | |
| FACTORES FISICOS | | | | | | |
| SI | 4 | 7.2 | 19 | 8.2 | 0.21 | 0.05--0.64 |
| NO | 361 | 92.0 | 359 | 90.7 | | |
| FACTORES QUIMICOS | | | | | | |
| SI | 115 | 41.1 | 81 | 32.1 | 1.67 | 1.18--2.37 |
| NO | 225 | 57.6 | 265 | 66.3 | | |
| METRORRAGIA | | | | | | |
| SI | 21 | 10.1 | 20 | 6.6 | 1.09 | 0.55--2.15 |
| NO | 352 | 89.4 | 364 | 92.3 | | |

TRABAJO MATERNO PERICONCEPCIONAL

Se clasificaron las distintas ocupaciones de acuerdo al Manual de Clasificación Mexicana de Ocupaciones, tomándose en cuenta sólo las 10 más frecuentes (Tabla 16). En las madres de los casos con microtia y en las de los controles la ocupación más frecuente fue de ama de casa (76.9% vs 74.1%), seguidas por oficinistas y trabajadoras administrativas (6.6% vs 5.3%). Al comparar el resto de las ocupaciones todas tuvieron una frecuencia muy similar. Las comparaciones entre casos y controles no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

TABLA 16. RIESGO POR TRABAJO MATERNO EN CASOS Y CONTROLES

| TIPO DE OCUPACION | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|-------------------------------|-------|-------|-----------|-------|------|------------|
| | N | % | N | % | | |
| NO ESPECIFICADO | 2 | 0.5 | 2 | 0.5 | --- | ----- |
| HOGAR | 303 | 76.9 | 292 | 74.1 | 1.16 | 0.83--1.63 |
| INDUSTRIA | 2 | 0.5 | 7 | 1.8 | 0.28 | 0.03--1.49 |
| OFICINISTAS Y ADMINISTRATIVOS | 26 | 6.6 | 21 | 5.3 | 1.25 | 0.67--2.39 |
| VENDEDORES | 2 | 0.5 | 6 | 1.5 | 0.33 | 0.03--1.86 |
| SERVICIO PUBLICO | 8 | 2.0 | 6 | 1.5 | 1.34 | 0.40--4.73 |
| SERVICIO DOMESTICO | 8 | 2.0 | 15 | 3.8 | 0.52 | 0.19--1.34 |
| TECNICOS | 4 | 1.0 | 12 | 3.0 | 0.33 | 0.76--1.09 |
| ENSEÑANZA | 11 | 2.8 | 9 | 2.3 | 1.23 | 0.46--3.39 |
| OTRAS OCUPACIONES | 28 | 7.1 | 25 | 6.3 | 1.13 | 0.62--2.06 |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 | | |

TRABAJO PATERNO PERICONCEPCIONAL

Se clasificaron las diversas ocupaciones paternas de igual manera que las maternas (Tabla 17). La ocupación más frecuente tanto en los padres de los casos como en los de los controles fueron los trabajadores de la producción industrial (casos 28.4%, controles 25.4%). El resto de las ocupaciones presentaron frecuencias muy similares entre los dos grupos. Las comparaciones estadísticas no mostraron diferencias significativas.

TABLA 17. RIESGO POR TRABAJO PATERNO EN CASOS Y CONTROLES

| TIPO DE OCUPACION | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|-------------------------------|-------|-------|-----------|-------|------|------------|
| | N | % | N | % | | |
| NO ESPECIFICADO | 6 | 1.5 | 5 | 1.3 | --- | ----- |
| INDUSTRIA | 112 | 28.4 | 100 | 25.4 | 1.17 | 0.84--1.62 |
| CONSTRUCCION | 37 | 9.4 | 27 | 6.9 | 1.41 | 0.82--2.46 |
| CAMPESINOS | 55 | 14.0 | 41 | 10.4 | 1.40 | 0.89--2.21 |
| OFICINISTAS Y ADMINISTRATIVOS | 33 | 8.4 | 48 | 12.2 | 0.66 | 0.40--1.08 |
| TRANSPORTE | 28 | 7.1 | 27 | 6.9 | 1.04 | 0.58--1.87 |
| VENDEDORES | 32 | 8.1 | 39 | 9.9 | 0.80 | 0.48--1.35 |
| SERVICIO PUBLICO | 16 | 4.1 | 16 | 4.1 | 1.00 | 0.46--2.17 |
| TECNICOS | 12 | 3.0 | 15 | 3.8 | 0.79 | 0.33--1.84 |
| ENSEÑANZA | 17 | 4.3 | 12 | 3.0 | 1.44 | 0.64--3.34 |
| PROFESIONALES | 17 | 4.3 | 17 | 4.3 | 1.00 | 0.47--2.12 |
| OTRAS OCUPACIONES | 29 | 7.4 | 47 | 11.9 | 0.58 | 0.35--0.98 |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 | | |

ANTECEDENTES ESCOLARES DE LOS PADRES

ESCOLARIDAD MATERNA

Para el análisis de esta variable se estratificó la misma en diferentes niveles. Se observó una mayor frecuencia de madres con primaria completa en casos (29.2%) y en controles (32.0%), también fueron muy frecuentes las madres con secundaria completa o preparatoria incompleta para ambos grupos (28.2% vs 26.9). Al comparar cada uno de los estratos ninguno mostró diferencias estadísticas (Tabla 18).

TABLA 18. RIESGO POR ESCOLARIDAD MATERNA EN CASOS Y CONTROLES

| ESCOLARIDAD | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|----------------------------|-------|-------|-----------|-------|------|-----------|
| | N | % | N | % | | |
| NINGUNA, NO LEE NI ESCRIBE | 23 | 5.8 | 15 | 3.8 | 1.57 | 0.77-3.28 |
| NINGUNA, LEE Y ESCRIBE | 9 | 2.3 | 11 | 2.8 | 0.81 | 0.29-2.19 |
| PRIMARIA INCOMPLETA | 68 | 17.3 | 74 | 18.8 | 0.90 | 0.62-1.32 |
| PRIMARIA COMPLETA | 115 | 29.2 | 126 | 32.0 | 0.88 | 0.64-1.20 |
| SECUNDARIA COMPLETA | 111 | 28.2 | 106 | 26.9 | 1.06 | 0.77-1.48 |
| PREPARATORIA COMPLETA | 32 | 8.1 | 37 | 9.4 | 0.85 | 0.50-1.44 |
| UNIVERSIDAD INCOMPLETA | 7 | 1.8 | 9 | 2.3 | 0.77 | 0.24-2.36 |
| UNIVERSIDAD COMPLETA | 22 | 5.6 | 12 | 3.0 | 1.88 | 0.87-4.23 |
| NO ESPECIFICADO | 7 | 1.8 | 4 | 1.0 | 1.76 | 0.44-8.28 |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 | | |

ESCOLARIDAD PATERNA

Semejante a lo observado en la escolaridad materna, la mayor frecuencia de padres en los casos se presentó en el nivel de primaria completa (28.4%), en tanto que en los controles la frecuencia fue mayor en el nivel de secundaria completa (26.9%). Todos los estratos mostraron frecuencias muy similares, no observándose diferencias significativas (Tabla 19).

TABLA 19. RIESGO POR ESCOLARIDAD PATERNA EN CASOS Y CONTROLES

| ESCOLARIDAD | CASOS | | CONTROLES | | RM | IC 95% |
|----------------------------|-------|-------|-----------|-------|------|-----------|
| | N | % | N | % | | |
| NINGUNA, NO LEE NI ESCRIBE | 11 | 2.8 | 12 | 3.0 | 0.91 | 0.36-2.29 |
| NINGUNA, LEE Y ESCRIBE | 13 | 3.3 | 6 | 1.5 | 2.20 | 0.77-7.15 |
| PRIMARIA INCOMPLETA | 50 | 12.7 | 53 | 13.5 | 0.93 | 0.60-1.45 |
| PRIMARIA COMPLETA | 112 | 28.4 | 98 | 24.9 | 1.99 | 0.86-1.67 |
| SECUNDARIA COMPLETA | 99 | 25.1 | 106 | 26.9 | 0.91 | 0.65-1.27 |
| PREPARATORIA COMPLETA | 37 | 9.4 | 49 | 12.4 | 0.73 | 0.45-1.17 |
| UNIVERSIDAD INCOMPLETA | 11 | 2.8 | 10 | 2.5 | 1.10 | 0.42-2.93 |
| UNIVERSIDAD COMPLETA | 39 | 9.9 | 29 | 7.4 | 1.38 | 0.81-2.37 |
| NO ESPECIFICADO | 22 | 5.6 | 31 | 7.9 | 0.69 | 0.37-1.26 |
| TOTAL | 394 | 100.0 | 394 | 100.0 | | |

DISCUSION

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS

Los resultados del presente estudio muestran que la microtia es una de las MC más frecuentes en México con una prevalencia total de 6.36 por 10.000 nacimientos. Esta malformación ocupa el quinto lugar en frecuencia dentro de las diversas MC no sindrómicas registradas en el programa del RYVEMCE, después de: anencefalia, espina bífida, labio hendido con o sin paladar hendido y polidactilia (RYVEMCE 1978-1998).

La frecuencia de microtia observada en ambos sexos fue diferente, 53.9% en masculinos y 46.1% en femeninos con un índice de masculinidad de 1.21. Las comparaciones estadísticas no mostraron diferencias significativas. Estos resultados concuerdan con otros estudios de la literatura como por ejemplo el de Mastroiacovo y colaboradores en población italiana, y el de Sánchez y colaboradores en población venezolana. Ellos obtuvieron una razón masculinofemenino de 1.13 y 1.71, respectivamente (18,19), no difiriendo estadísticamente. Por el contrario, en población japonesa, Okajima, Makishima y Sugaya observaron cada uno de ellos, en estudios diferentes, una frecuencia significativamente mayor de casos del sexo masculino (36).

En cuanto a las características clínicas de la microtia se observó que se presenta en la mayoría de las ocasiones (94%) en RN vivos siendo la forma aislada su presentación más frecuente con una proporción del 75.8%. En tanto que los casos con microtia asociada representaron el 16.6% y con microtia sindrómica el 7.6%. Al comparar cada una de las formas de presentación de la microtia, ya sea, aislada, asociada o sindrómica por

sexos no se observaron diferencias significativas entre ellos. Considerando los datos referidos en la literatura en cuanto a la frecuencia de cada una de las formas de presentación (17-20,36,38), éstas muestran una amplia variación dependiendo en parte de la definición utilizada por cada autor para cada una de los tipos de presentación. Esta frecuencia es referida desde un 47.4 a un 87.7% para microtia aislada, de 6.8 a 28.9% para microtia asociada y de 5.6 a 23.7% para microtia sindrómica. Por lo que las cifras obtenidas en nuestro trabajo se encuentran en el rango de lo comunicado en la literatura.

El análisis de la prevalencia por hospitales reveló una marcada variación entre los mismos. Para determinar si esta diferencia podría ser debida a variables regionales, se estratificó al país en 4 regiones observándose una mayor frecuencia en la región centro. Las diferencias observadas en esta región fueron significativamente mayor que en la región norte (RM=1.42, IC 95% 1.09-1.84) y que en la región oeste (RM=1.70, IC 95% 1.21-2.39). Estos resultados sugieren que las diferencias observadas podrían relacionarse en parte a factores étnicos debido a que la población mexicana presenta una diversidad étnica muy marcada (47). Otro estudio en donde se muestran diferencias étnicas fue realizado por Aase y colaboradores en Nuevo México, EUA (22), ellos observaron que la prevalencia de la malformación fue 8 veces mayor en grupos amerindios que en otros grupos étnicos tales como caucásicos, negros y asiáticos. Acorde con estos resultados, en el análisis de los datos del registro de MC de California (20), Harris y colaboradores observaron un mayor riesgo en población hispana en comparación con caucásicos (RM=2.91, IC 95% 2.30-3.68), sin embargo, dichos autores también observaron un mayor riesgo en población asiática que en caucásicos (RM=1.87, IC 95% 1.25-2.78), lo cual no

sucedió en población negra (RM=1.06. IC 95% 0.64-1.74). Por su parte, Castilla y Orioli (17) al analizar los datos del ECLAM y comparar los grupos étnicos conformados por europeos latinos, nativos y negros no observaron una mayor prevalencia en alguno de ellos.

Castilla y Orioli encontraron una asociación positiva de la frecuencia de microtia con ASNM (17). Al analizar nuestros datos tomando en consideración esta variable, y estratificando la ASNM en menor de 2000 y 2000 o más metros, observamos que los RN nacidos en los hospitales ubicados a 2000 o más metros de ASNM presentaron un mayor riesgo en comparación con los nacidos en hospitales a menos de 2000 metros (RM=1.45. IC 95% 1.18-1.79). Estos mismos autores demostraron posteriormente que el efecto de la altitud no es específico para microtia ya que ploidactilia postaxial, labio hendido con o sin paladar hendido y atresia anal también presentaron una mayor frecuencia en los hospitales ubicados a 2000 o más metros. Ellos postularon que el efecto es debido a una hipoxia durante el desarrollo embrionario y que puede afectar distintos tejidos (48).

Al analizar la prevalencia de microtia por sistemas de salud se observó que los recién nacidos de los hospitales del ISSSTE presentan un mayor riesgo de tener esta malformación que los nacidos en hospitales de la Secretaría de Salud (RM=1.45. IC95% 1.07-1.96) o del IMSS (RM=1.72, IC95% 1.14-2.60). También se observó que estas diferencias no estaban relacionadas con las variables ASNM ni regiones geográficas. Otro factor que pudiese estar influenciando las diferencias observadas es que esta malformación podría estar relacionada con edad materna avanzada. Esto probablemente debido a que los hospitales del ISSSTE presentan una mayor proporción de madres

mayores de 35 años en comparación con los hospitales de la SSA y del IMSS. Sin embargo, la proporción observada en esta muestra de madres mayores de 35 años para la SSA (6.8%), el IMSS (2.2%) y el ISSSTE (9.4%) no mostraron diferencias estadísticas.

Con respecto a otras características clínicas de la microtia como la lateralidad y la presencia de atresia del CAE, nuestros resultados coinciden con lo señalado en la literatura (17,19,20), observándose una mayor frecuencia de microtia unilateral en comparación con la forma bilateral (78.8% y 21.2%, respectivamente). A su vez, el lado derecho se encontró afectado con una frecuencia significativamente mayor en comparación con el izquierdo y en forma bilateral. La presencia de atresia del CAE se asoció frecuentemente a la microtia, siendo mayor esta asociación en casos de microtia unilateral que en casos bilaterales (64.7% y 47.2%, respectivamente), por lo que es importante tener en cuenta esta asociación en RN con microtia. Si bien aún no hay una explicación de por qué una malformación se presente más frecuentemente de un lado que de otro, algunas teorías han sido propuestas. Paulozzi y Lary (49) analizaron 102 diferentes MC externas para determinar la distribución de lateralidad en cada una de éstas. Los autores mencionados observaron que en 15 de ellas el defecto mostraba un patrón asimétrico, ya sea con una mayor frecuencia del lado derecho o del izquierdo. Postularon que esta asimetría pudiera ser debida a que durante el desarrollo embriológico temprano, anterior o durante la gastrulación, la conformación del eje denominado derecha-izquierda en el embrión pudiera influenciar el desarrollo asimétrico de las estructuras bilaterales, teniendo un riesgo de desarrollo asimétrico diferente cada una de las estructuras bilaterales. Ellos basan esta hipótesis en diversos estudios donde se

demuestra que algunos genes estudiados en diversos embriones de vertebrados, incluyendo al ser humano, como por ejemplo: *sonic hedgehog*, *nodal*, *lefty*, *CSNR*, *Vg1* y *ZIC3*, entre otros (50), pueden expresarse en diferentes períodos para cada lado del embrión. Estas diferencias en la expresión génica daría por resultado diferencias en la proliferación celular, movimientos u otros procesos morfogénicos para cada uno de los lados, lo que podría manifestarse por una mayor sensibilidad a efectos adversos de teratógenos, factores genéticos y maternos durante la organogénesis favoreciendo la aparición de patrones de lateralidad para algunos defectos congénitos.

Una explicación alternativa en cuanto a los patrones de lateralidad fue propuesta por Fantel y colaboradores (51), quienes en embriones de rata observaron una mayor susceptibilidad a daño hipóxico en el lado derecho que en el izquierdo. Las MC que mostraron mayor susceptibilidad a daño hipóxico fueron las anomalías en reducción de miembros y la anoftalmia. Ellos atribuyeron estas diferencias de lateralidad a un retardo en la maduración mitocondrial del lado derecho lo cual resulta en una menor reserva de energía y mayor daño tisular durante la hipoxia. Sin embargo, aún no explican por qué ocurre este retardo en la maduración (52).

FACTORES DE RIESGO

Para determinar ciertos factores de riesgo en esta población, se analizaron algunas características genéticas, reproductivas y de exposición a factores ambientales de los padres. Los factores genéticos analizados en los cuales se pudo determinar una mayor asociación en los casos que en los controles fueron los siguientes: Un mayor riesgo de

tener por lo menos un pariente ya sea de primero, segundo o tercer grado con una o más MC. Al respecto, Castilla y Orioli (17) observaron una frecuencia de 1.2% de casos que tenían al menos un pariente de primer grado con microtia. Por su parte, Okajima (36) y Mastroiacovo (19) reportaron esto mismo con una frecuencia de 0.7% y 0.6%, respectivamente. En nuestro estudio se observó con una frecuencia muy similar a la mencionada la cual fue de 0.8%. Gemelaridad no mostró diferencias estadísticas significativas a pesar que se observó con una frecuencia 3.5 veces mayor en los casos que en los controles. Con respecto a consanguinidad ésta fue muy similar en los casos (1%) y en los controles (0.8%), siendo ambas frecuencias muy similares a las de la población general (21).

El análisis de exposición a diversos factores ambientales mostró un riesgo significativamente mayor de tener un hijo malformado en aquellas madres que habían cursado con una enfermedad aguda o habían estado expuestas a algún factor químico durante el primer trimestre de embarazo. Al respecto, lo observado por otros autores es que las madres diabéticas que requieren tratamiento con insulina y madres con ingesta de medicamentos no especificados presentaron mayor riesgo de tener hijos con microtia (17,19). Otras variables relacionadas con exposición ambiental como son trabajo materno y paterno periconcepcional no mostraron ser un factor de riesgo en esta muestra.

Al análisis de algunos factores reproductivos como edad materna, edad paterna y orden de paridad, ninguno se observó asociado con mayor frecuencia a los casos que a los controles. Lo mismo se encontró en el análisis de antecedentes escolares de los padres. Trabajos previos en donde se analizaron algunos de estos factores se observó un

mayor riesgo de presentar la malformación si la madre tenía 40 o más años de edad (20). Mastroiacovo y colaboradores observaron que los recién nacidos con una orden de paridad de 4 o más tenían mayor riesgo de presentar microtia. sin embargo. Castilla y Orioli analizando esta misma variable encontraron un mayor riesgo en recién nacidos de madres primiparas (17,19).

En resumen podemos mencionar que la microtia es una de las malformaciones congénitas más frecuentes observadas en el RYVEMCE. Se presenta más frecuentemente en recién nacidos vivos y se manifiesta con mayor frecuencia del lado derecho, asociándose en la mayoría de los casos con atresia del conducto auditivo externo. También se observó una mayor prevalencia de este defecto en los hospitales ubicados a alturas de 2000 o más metros sobre el nivel del mar. así como en los hospitales de la región centro del país y los pertenecientes al ISSSTE. Además. de los factores de riesgo analizados. el tener parientes malformados ya sea de primero. segundo o tercer grado. y la exposición de la madre a enfermedades agudas ó factores químicos se asociaron más frecuentemente en casos que en controles.

Por último. llama la atención los escasos trabajos con un enfoque epidemiológico encontrados en la literatura para esta malformación. creemos conveniente contar con un mayor número de estudios con este enfoque para determinar de manera más precisa las características epidemiológicas de la microtia.

ANEXO 1

PREVALENCIA POR HOSPITALES

| HOSPITALES | NACIMIENTOS EXAMINADOS | NUMERO DE CASOS | PREVALENCIA POR 10,000 |
|---|------------------------|-----------------|------------------------|
| Centro Materno-Infantil "Maximino Avila Camacho" | 13118 | 5 | 3.81 |
| Hospital General "Dr. Manuel Gea González" | 17665 | 16 | 9.06 |
| Instituto Nacional de Perinatología | 55829 | 27 | 4.84 |
| Hospital General de México | 131762 | 75 | 5.69 |
| Hospital de la Mujer | 59181 | 20 | 3.38 |
| Hospital de Gineco-obstetricia "Dr. Ricardo Cortés" | 19558 | 12 | 6.14 |
| Hospital General "José María Salvatierra" | 13208 | 6 | 4.54 |
| Hospital Universitario de Torreón | 24390 | 6 | 2.46 |
| Hospital General de Occidente | 8897 | 4 | 4.50 |
| Hospital-Clinica del ISSSTE de Zacatecas | 18416 | 12 | 6.52 |
| Hospital General de Zacatecas | 28263 | 10 | 3.54 |
| Hospital Universitario de Puebla | 9028 | 3 | 3.32 |
| Hospital "Fernando Quiroz" | 24532 | 13 | 5.30 |
| Hospital Civil de Oaxaca | 17226 | 6 | 3.48 |
| Hospital-Clinica del ISSSTE de Oaxaca * | 1720 | 4 | 23.26 |
| Hospital General de Zona de Torreón | 11468 | 6 | 5.23 |
| Hospital General de Tlanepantla | 6855 | 5 | 7.29 |
| Hospital General de Mérida "O'horan" | 22595 | 12 | 5.31 |
| Hospital del ISSSTE de Morelia | 5354 | 2 | 3.74 |
| Hospital General de S.L.P. "Ignacio M. Prieto" | 26685 | 17 | 6.37 |
| Hospital General de Cuernavaca | 5993 | 2 | 3.34 |

PREVALENCIA POR HOSPITAL (CONTINUACION....)

| | | | |
|--|---------------|------------|-------------|
| Hospital del ISSSTE "20 de Noviembre" | 15328 | 19 | 12.40 |
| Hospital-Clínica No. 16 Torreón | 74364 | 23 | 3.09 |
| Hospital Civil de Guadalajara | 25698 | 13 | 5.06 |
| Nuevo Hospital Civil de Guadalajara | 60190 | 17 | 2.82 |
| Hospital General de Tlaxcala * | 1150 | 2 | 17.39 |
| Hospital General de Apizaco * | 3832 | 2 | 7.83 |
| Hospital de Gineco-obstetricia de Santa Ana Chiautempan * | 2134 | 4 | 18.74 |
| Hospital General de Calpulalpan | 5634 | 2 | 3.55 |
| U. M. F. No 8 "Dr. Manuel Rodríguez Barros"* | 2351 | 3 | 12.76 |
| Hospital General de Huamantla * | 426 | 0 | 0.00 |
| Hospital Central Norte de Concentración de PEMEX * | 4689 | 2 | 4.27 |
| Hospital de Gineco-obstetricia de la Universidad Veracruzana | 22847 | 13 | 5.69 |
| Hospital del ISSSTE "Valentín Gómez Farias" | 7242 | 2 | 2.76 |
| Hospital Civil de Occidente | 19605 | 3 | 2.04 |
| Hospital Estatal del ISSSTE de Xalapa * | 718 | 0 | 0.00 |
| Hospital Civil de Xalapa "Luis F. Nachón" | 10676 | 6 | 5.62 |
| Hospital General de Ixtapalapa | 17225 | 13 | 7.55 |
| Hospital General de Ciudad Victoria | 10062 | 2 | 1.99 |
| Hospital de PEMEX de Minatitlán* | 1875 | 1 | 5.33 |
| Hospital Materno-Infantil de Cuajimalpa * | 2944 | 1 | 4.40 |
| Hospital Regional del ISSSTE "Lic. Adolfo López Mateos" | 5468 | 1 | 1.83 |
| Hospital del ISSSTE "Dr. Gonzalo Castañeda" * | 1308 | 0 | 0.00 |
| TOTAL | 817509 | 394 | 4.82 |

• Hospitales en los que no hubo comparación por tener menos de 5000 nacimientos

ANEXO 2

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|

| | | | |
|-----------------------|---|--------|---------------------|
| HTAL DR. (A) _____ | NACIMIENTO DIA: MES AÑO: SEXO <input type="checkbox"/> MASC. <input type="checkbox"/> FEM. <input type="checkbox"/> INT. | CORDON | No. DE VASOS: _____ |
|-----------------------|---|--------|---------------------|

| | | | |
|---------------|----------------|-----------------|--|
| PESO _____ | TALLA _____ | NOMBRE _____ | <input type="checkbox"/> VIVO <input type="checkbox"/> AL <input type="checkbox"/> ALTA <input type="checkbox"/> MUERTO A _____ Hs. de Vida |
|---------------|----------------|-----------------|--|

| | |
|--|---|
| PRESENTACION <input type="checkbox"/> CEFALICA <input type="checkbox"/> PELVICA <input type="checkbox"/> OTRA <input type="checkbox"/> NE | TIPO DE PARTO <input type="checkbox"/> ESPONTANEO <input type="checkbox"/> FORCEPS <input type="checkbox"/> CESAREA <input type="checkbox"/> OTRO TIPO <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> SIMPLE <input type="checkbox"/> DOBLE <input type="checkbox"/> TRIPLE <input type="checkbox"/> CUADRUPLE <input type="checkbox"/> QUINTUPLE <input type="checkbox"/> NE |
|--|---|

MALFORMADO CONTROL SIGUIENTE NO SIGUIENTE DE:

| | |
|--------------|--|
| DIAGNOSTICOS | |
|--------------|--|

CERTEZA BUENA DUDOSA EVIDENCIA: CLINICA RADIOL CIRUGIA PATOL OTRA

| | | | | | | | |
|----------|---------|--------|--------|------|------|-------------|-----------|
| APELLIDO | NOMBRES | CIUDAD | ESTADO | PAIS | EDAD | ESCOLARIDAD | OCUPACION |
| MADRE | | | | | | | |
| PADRE | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| EMBARAZO No. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
| PRODUCTO (*) | | | | | | | | | | | | | | | |
| SEXO (M.F.I.) | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | |
|--|-----|-----|-----|
| FECHA DE COMIENZO DE CONVI- VENCIA CON EL PADRE DE ESTE NIÑO | DIA | MES | AÑO |
|--|-----|-----|-----|

TODO DEL MISMO PADRE SI NO
ESPECIFICAR _____

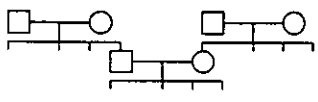
| | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|
| ULTIMA MENSTRUACION: | DIA | MES | AÑO |
|----------------------|-----|-----|-----|

LA MADRE CONCIBE FACIL SI NO

OTRO MALFORMADO EN LA FAMILIA SI NO
CONSANGUINIDAD ENTRE LOS PADRES SI NO

ESTUDIOS:
 TRATAMIENTOS:

GENEALOGIA



Antepasados

- EUROPEOS
- EUROPEOS NO LATINOS
- JUDIOS
- MEXICANOS
- SIRIOLIBANESES
- NEGROS
- ORIENTALES

ANTECEDENTES DURANTE EL EMBARAZO - TRIMESTRE

| | | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|
| | 1o. | 2o. | 3o. |
| ENFERMEDADES AGUDAS | | | |
| ENFERMEDADES CRONICAS | | | |
| FACTORES FISICOS | | | |
| FACTORES QUIMICOS | | | |
| METORRAGIA | | | |

DOMICILIO MATERNO _____

ANTICONCEPTIVOS: SI NO ORALES INYECTABLE DIU TIEMPO: MESES.....AÑOS.....

CONTINUO CON A.C. DURANTE EL EMBARAZO SI NO HASTA SEMANA ¿CUAL?.....

TRABAJO ACTUAL DEL PADRE: _____ TIEMPO: _____

TRABAJO ANTERIOR DEL PADRE: _____ TIEMPO: _____

TRABAJO ACTUAL DE LA MADRE: _____ TIEMPO: _____

TRABAJO ANTERIOR DE LA MADRE: _____ TIEMPO: _____

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | |

REGISTRO Y VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA DE MALFORMACIONES CONGENITAS EXTRAS (RYVEIMCE)

BIBLIOGRAFIA

1. Mutchinick Osvaldo. Malformaciones Congénitas y Teratogénesis. Tratado de Medicina Interna. Capitulo XV. Editorial Panamericana, México. pp: 1739-43, 1995.
2. Mutchinick Osvaldo. Epidemiología de las Malformaciones Congénitas. Temas Selectos de Pediatría Clínica. Vol.2, No.80; pp:105-12.
3. Eskes Tom K.A.B., Mooij Petrus N.M., Steegers-Theunissen Regine P.M., Lips Jos P, Pasker-de Jong Pieterneel C.M. Pregnancy Care and Prevention of Birth Defects. *J. Perinat. Med.* 20:253-63, 1992.
4. Mutchinick O., Lisker R., Babinski V. Programa Mexicano de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas". *Revista Salud Pública de México* 30: 88-100, 1988.
5. Mutchinick Osvaldo. Epidemiología de las Malformaciones Congénitas. Los Defectos al Nacimiento. Estado del Arte. Memorias del 1er. Congreso Nacional sobre Defectos al Nacimiento.
6. Carnevale A., Hernández M., Reyes R., Paz F., Sosa C. The Frequency and Economic Burden of Genetics Disease in a Pediatric Hospital in Mexico City. *Am. J. Med. Genet.* 20:665-75. 1985.
7. Bergsma M.D. Birth Defects Compendium. Second Edition. Edit. The National Foundation-March of Dimes.
8. Marx. H. Die Missbildungen des Ohres, et. al. *Handbuch der Spez Path Anat Hist.* Berlín. Springer, 1926; 12: 620-25
9. Warkany J. Congenital Malformations. Malformations of the Ear. Edit: Year Book Medical Publishers East Eaker Drive-Chicago. Part VI; Chapter 41; pp: 400-416. 1975.
10. Goodman R.M., Gorlig R.J. Atlas of de Face in Genetic Disorders. Second Edition. Editorial Mosby. Saint Louis 1977. pp: 53-58.
11. Moore Keith L. APARATO BRANQUIAL: Cara, Faringe y Derivados Branquiales Relacionados. *Embriología Clínica. Segunda Edición.* Nueva Editorial Interamericana. México, D.F. pp:159-75, 1985.
12. O'Rahilly Ronan and Muller Fabiola. Human Embryology and Teratology. Carnegie Laboratories of Embryology. University of California of Davis, Davis Cal. pp: 305-16, 1994.

13. Klueber M.Kathleen. Craniofacial Morphogenesis. ENT Journal. 71:472-76.
14. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. ANNUAL REPORT 1998. International Centre for Birth Defects, Roma, Italy.
15. Congenital Malformations Worldwide. A Report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System. Elsevier Science Publishers B.V.. Amsterdam, Holanda. 1991.
16. Jaffe, B.F. The incidence of ear diseases in the Navajo Indians. Laryngoscope 79:2126. 1969.
17. Castilla E. and Orioli I.M. Prevalence Rates of Microtia in South America. Int. J. Epidemiol. 15:364-8, 1986.
18. Sánchez O., Méndez RM., Gómez E. y Guerra D. Estudio Clínico Epidemiológico de la Microtia. Invest. Clín. 38:203-217, 1997.
19. Mastroiacovo P., Corchia C., Botto L.D., Lanni R., Zampino G., Fusco D. Epidemiology and Genetics of Microtia-antia: a Registry Based Study on Over One Million Births. J. Med. Genet. 32:453-57, 1995.
20. Harris J., Kallen B., Robert E. The Epidemiology of Anotia and Microtia. J. Med. Genet. 33:809-813, 1996
21. Melnick M. and Myrianthropoulus N. External Ear Malformations: Epidemiology, Genetics, and Natural History. BD: OAS XV, 9. National Foundation March of Dimes. 1979.
22. Aase JM., Tegmeier RE. and et al. Microtia in New Mexico: Evidence for Multifactorial Causation. BD: OAS XIII (3ª). National Foundation March of Dimes. 1977.
23. Frazer J.S. Maldevelopments of the Auricle. External Acoustic Meatus and Middle Ear: Microtia and Congenital Meatal Atresia, Arch. Otol. 13:1, 1931.
24. Keith A. Three Demonstrations of Congenital Malformation of Palate, Face and Neck. Br. Med. J. 2:483. 1909.
25. Braithwaite F. and Watson J. A Report on Three Unusual Cleft Lips. Br. J. Plast. Surg. 2:38, 1949.
26. McKenzie J. The First Arch Syndrome. Arch. Dis. Child. 33:477, 1958.

27. Rubin R.J., Toriyama M., Dische M.R. et al. External and Middle Ear Malformations Associated With Mandibulo-facial Dysostosis and Renal Abnormalities: A Case Report. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 78:605, 1969.
28. Stark R.B. and Saunders D.E. The First Branchial Syndrome; the Oro-Mandibular-Auricular Syndrome. *Plast. Reconstr. Surg.* 29:229, 1962.
29. Poswillo D. The pathogenesis of the first and second branchial arch syndrome. *Oral Surg.* 35:302-329, 1978.
30. Grabb W.C. The First and Second Branchial Arch Syndrome. *Plast. Reconstr. Surg.* 36:485, 1965.
31. Stevenson A.C., Johnston H.A., Stewart M.I.P. et al. A report of a study of series of consecutive birth in 24 centres. *Bull. Wld. Hlth. Org. Suppl* 34:70-1, 1966.
32. Wiley M.J., Cauwenbergs P. and Taylor I.M. Effects of retinoic acid on the development of the facial skeleton in hamsters: Early changes involving cranial neural crest cells. *Acta Anat.* 116:180-192, 1983.
33. Nichols D.H. Formation and Distribution of Neural Mesenchyme to the First Pharyngeal Arch Region of the Mouse Embryo. *Am. J. Anat.* 176:221-231, 1986.
34. Shenefelt R.E. Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: Relation to dose and stage at treatment. *Teratology* 5:103-118, 1972.
35. Sulik K.K., Cook C.S. and Webster W.S. Teratogens and craniofacial malformation: relationships to cell death. *Development* 103 suppl: 213-232, 1988.
36. Okajima H., Takeichi Y., Umeda K. and et al. Clinical Analysis of 592 Patients with Microtia. *Acta Otolaryngol Suppl* 525:18-24, 1996.
37. Rollnick B.R. Oculoauriculovertebral dysplasia and variants: Phenotypic and characteristics of 294 patients. *Am. J. Med. Genet.* 26: 361-375, 1987.
38. Llano R. Estudio clínico y genético de la microtia. Tesis de Especialidad. UNAM. INP, 1996.
39. Kaye C.I., Rollnick B.R., Hauck W.W., et al. Microtia and Associated Anomalies: Statistical Analysis. *Am. J. Med. Genet.* 34:574-78, 1989.
40. Rothman K., Greenland S., et al. *Modern Epidemiology*. Second Edition. Lippincott-Raven publishers, 1998.

41. Wei X., Makori N., Peterson P. and et al. Pathogenesis of Retinoic Acid-Induced Ear Malformation in a Primate Model. *Teratology* 60:83-92, 1999.
42. Lammer E.J., Chen D.T., Hoar R.M., et al. Retinoic Acid Embryopathy. *New England Journal Medicine*. 303: 437-441, 1985.
43. Speirs A.L., Aberd M.D. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *The Lancet*. February 10: pp:303-05, 1962.
44. Smithells R.W., Lond M.B. The Incidence of Limb and Ear Defects Since the Withdrawal of Thalidomide. *The Lancet*. May 18; pp:1095-97, 1963.
45. Sadler L., Robinson L and Msall M. Diabetic Embryopathy: Possible Pathogenesis. *Am. J. Med. Genet*. 55:363-366, 1995.
46. Johnson J.P. and Fineman R. Branchial Arch Malformation in Infants of Diabetic Mothers: Two Case and a Review. *Am. J. Med. Genet*. 13:125-130, 1982.
47. Lisker R. *Estructura Genética de la Población Mexicana*. Salvat, México: pp 41-96, 1981.
48. Castilla E.E., Lopez-Camelo J.S. and Campaña H. Altitude as a Risk Factor for Congenital Anomalies. *Am J Med Genet*. 86:9-14, 1999.
49. Paulozzi L.J. and Lary J.M. Laterality Patterns in Infants With External Birth Defects. *Teratology* 60:265-271, 1999.
50. Ramsdell A.F. and Yost H.J. Molecular Mechanisms of Vertebrate Left-right Development. *Trends in Genetics*. 14:459-465, 1998.
51. Fantel A.G., Juchau M.R., Tracy J.W. and et al. Studies of Mechanisms of Niridazole-elicited Embryotoxicity. Evidence That Oxygen Depletion Plays a Role in Dysmorphogenicity. *Teratology*. 39:63-74, 1989.
52. Fantel A.G., Person R.E., Burroughs-Gleim C., and et al. Asymmetric Development Mitochondrial Activity in Rat Embryos as a Determinant of the Defects Patterns Induced by Exposure to Hypoxia, Hyperoxia, and Redox Cyclers in vitro. *Teratology*. 44:355-362, 1991.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA