



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**

**“SALVADOR ZUBIRÁN”**

**MALFORMACIONES CONGÉNITAS ASOCIADAS A ALTITUD SOBRE  
EL NIVEL DEL MAR EN UNA MUESTRA DE RECIÉN NACIDOS DE  
LA POBLACIÓN MEXICANA**

**TESIS**

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

**GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA**

**DRA. BLANCA REBECA IBARRA IBARRA**

**TUTOR DE TESIS**

**DR. OSVALDO MÁXIMO MUTCHINICK BARINGOLTZ**





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.

## ÍNDICE

1.0 Introducción	2
1.1 Malformaciones congénitas	2
1.2 Definición de malformaciones congénitas aisladas	8
1.3 Definición de altitud y componentes relacionados	9
1.4 Altitud y malformaciones congénitas	12
1.5 Modelos animales con hipoxia hipobárica e hiperoxia hiperbárica	15
1.6 Justificación	17
1.7 Planteamiento del problema	17
2.0 Objetivos	18
3.0 Hipótesis	18
4.0 Material y Métodos	19
5.0 Resultados	27
6.0 Discusión	44
7.0 Conclusiones	51
8.0 Agradecimientos	52
9.0 Apéndice	53
10.0 Bibliografía	54

## **1.0 INTRODUCCIÓN**

Se estima que 3% de los recién nacidos vivos presentan una malformación congénita. Diversos estudios se han realizado acerca de los factores que las ocasionan, sin embargo, no fue sino hasta la segunda mitad del siglo pasado que comenzaron a estudiarse los posibles efectos de los factores geográficos sobre el desarrollo de malformaciones congénitas. El presente estudio trata la relación que existe entre la altitud y diferentes malformaciones congénitas mayores frecuentes en una muestra de la población mexicana.

### **1.1 Malformaciones congénitas**

Las malformaciones congénitas son alteraciones en la morfogénesis de órganos o tejidos. Generalmente estas malformaciones son evidentes al nacimiento, si bien en la actualidad pueden ser diagnosticadas temprano in útero por medio de técnicas ultrasonográficas de alta definición. Las malformaciones congénitas (MC) se deben a alteraciones en el desarrollo embrionario temprano, principalmente durante las primeras ocho semanas de gestación (Figura 1) <sup>(1)</sup>. Pueden ocurrir de manera aislada o asociada a una o más MC en el mismo recién nacido. Se clasifican en dos tipos: MC mayores y menores. Las malformaciones mayores son anormalidades anatómicas que tienen un impacto tal que reduce la expectativa de vida o compromete la función normal del organismo o la estética afectando la adaptación del individuo como los defectos de tubo neural, defectos de cierre de la pared abdominal, labio con o sin paladar hendido, microftalmia, cardiopatías congénitas entre otras. Las malformaciones menores son alteraciones estructurales que pueden no requerir tratamiento o que pueden ser tratadas

fácilmente y que no tienen una consecuencia permanente para tener una expectativa de vida normal <sup>(2)</sup>.

Según la Organización Mundial de Salud (OMS), cerca de tres millones de fetos y recién nacidos ocurren cada año con MC mayores <sup>(2,3)</sup>. Se han reportado prevalencias en nacidos vivos que varían entre 1.5% y 3%. La prevalencia de malformaciones congénitas en mortinatos es significativamente mayor y varía entre 15% y 20% <sup>(2)</sup>. Estas variaciones pueden deberse a diversos factores como el tipo de población estudiada, la definición de malformación congénita que se considere en el momento del estudio, el sistema de detección, el registro, la cobertura de la población examinada, así como, si en los resultados se incluyen malformaciones congénitas mayores y menores, internas o externas, recién nacidos vivos o muertos. La prevalencia aumenta al 5% al final del primer año de vida, debido a la detección de malformaciones congénitas internas como cardíacas, renales, entre otras <sup>(1)</sup>. De todas las malformaciones congénitas diagnosticadas durante el primer año, un 60% es identificado en el primer mes y un 80% en los tres primeros meses de vida. La prevalencia de MC mayores es aún mayor en los óbitos donde los defectos al nacimiento se han reportando entre u 15-20% de los todos óbitos. La incidencia de MC mayores en ciertos órganos se muestra en el Cuadro 1.

Las malformaciones congénitas son una causa importante de morbilidad y mortalidad infantil tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Aproximadamente el 20% de todas las muertes infantiles se deben a malformaciones mayores en países desarrollados <sup>(2)</sup>. En México las malformaciones congénitas ocupan el segundo lugar en mortalidad infantil, constituyen el 19% de las causas de discapacidad y se encuentran entre las veinte principales causas de hospitalizaciones.

**Cuadro 1. Incidencia de malformaciones mayores en órganos humanos al nacimiento <sup>(2)</sup>**

Órgano	Incidencia de Malformación
Cerebro	10:1000
Corazón	8:1000
Riñón	4:1000
Extremidades	2:1000
Otras	6:1000
Total	30:1000

Las causas de las malformaciones congénitas se dividen en cuatro categorías: genética, ambiental, multifactorial y desconocida. Se desconoce la etiología de aproximadamente el 60% de las MC. Dentro de las causas conocidas, un 15-25% son causas genéticas (mutaciones de un solo gen, modo de herencia específico y citogenética) y un 5-10% son factores ambientales como radiaciones, infecciones, enfermedades maternas, sustancias químicas, desnutrición, estilo de vida, entre otras. Además, algunos autores consideran que un 20-35% se debe a causas multifactoriales <sup>(1, 4, 5, 6)</sup> (Cuadro

**Cuadro 2. Etiología de las malformaciones congénitas observadas en el primer año de vida.** <sup>(1, 2, 7.)</sup>

<b>Etiología</b>	<b>% Total</b>
Desconocido (multifactorial)	~60%
Genética (enfermedades genéticas con modo de herencia específico, citogenética y mutaciones de novo)	15-25%
Ambientales	10%
<b>*Condiciones maternas: alcoholismo, diabetes, endocrinopatías, fenilcetonuria, tabaquismo, déficit nutricional, otros.</b>	<b>~4%</b>
<b>*Agentes infecciosos</b>	<b>~3%</b>
<b>*Químicos: medicamentos, drogas, radiación ionizante, hipertermia</b>	<b>&lt;1%</b>

---

Los factores ambientales juegan un papel importante en la etiopatogenia de gran parte de las MC. El desarrollo normal embrionario puede ser afectado por la exposición materna a agentes ambientales dando como resultado MC mayores y menores. Los agentes que tienen el potencial de inducir anomalías estructurales en el desarrollo se denominan teratógenos. Los mecanismos exactos por los cuales los teratógenos inducen anomalías no son muy claros, pero incluyen la histogénesis, migración y diferenciación celular, apoptosis, síntesis de ácidos nucleicos, expresión génica y síntesis de proteínas. La presencia de una MC posterior a la exposición de un teratógeno depende de su naturaleza, de la dosis del agente, el momento del desarrollo, la duración de la exposición, el metabolismo materno y la susceptibilidad genética del embrión.

Es importante conocer el desarrollo embrionario normal, para poder conocer en qué momento, ya sea durante la embriogénesis o el desarrollo fetal, ocurrió la alteración que dio como resultado un determinado defecto congénito. El desarrollo prenatal se divide en tres períodos: período preembrionario o etapa de implantación; la etapa embrionaria y la etapa fetal.

La etapa preembrionaria inicia con la fertilización y la formación del cigoto, que se transforma en blastocisto para el final de la primera semana de gestación. El blastocisto se caracteriza por la presencia de células totipotenciales y una rápida proliferación celular. Éste se implanta al término de la segunda semana de gestación. Cualquier teratógeno durante este período puede ocasionar que no sobreviva el embrión o en algunos casos puede no producir efecto alguno.

El período embrionario se caracteriza por la diferenciación tisular y la formación definitiva de órganos. En la tercera semana de gestación, se inicia la formación de la estría primitiva, la notocorda y las tres capas germinales de donde se desarrollaran los tejidos y órganos del embrión. El período comprendido entre la cuarta semana de gestación y la octava semana es en el que se forman la gran mayoría de los órganos a partir de las tres capas germinales (endodermo, ectodermo y mesodermo) <sup>(2)</sup>. Este período se considera el más vulnerable para el desarrollo de malformaciones congénitas (Figura 1).

El tiempo restante de gestación se caracteriza por crecimiento y diferenciación de tejidos y órganos. En este período se considera que existe menor susceptibilidad, aunque pueden interferir en el desarrollo y crecimiento del cerebro y ojos (Figura 1).

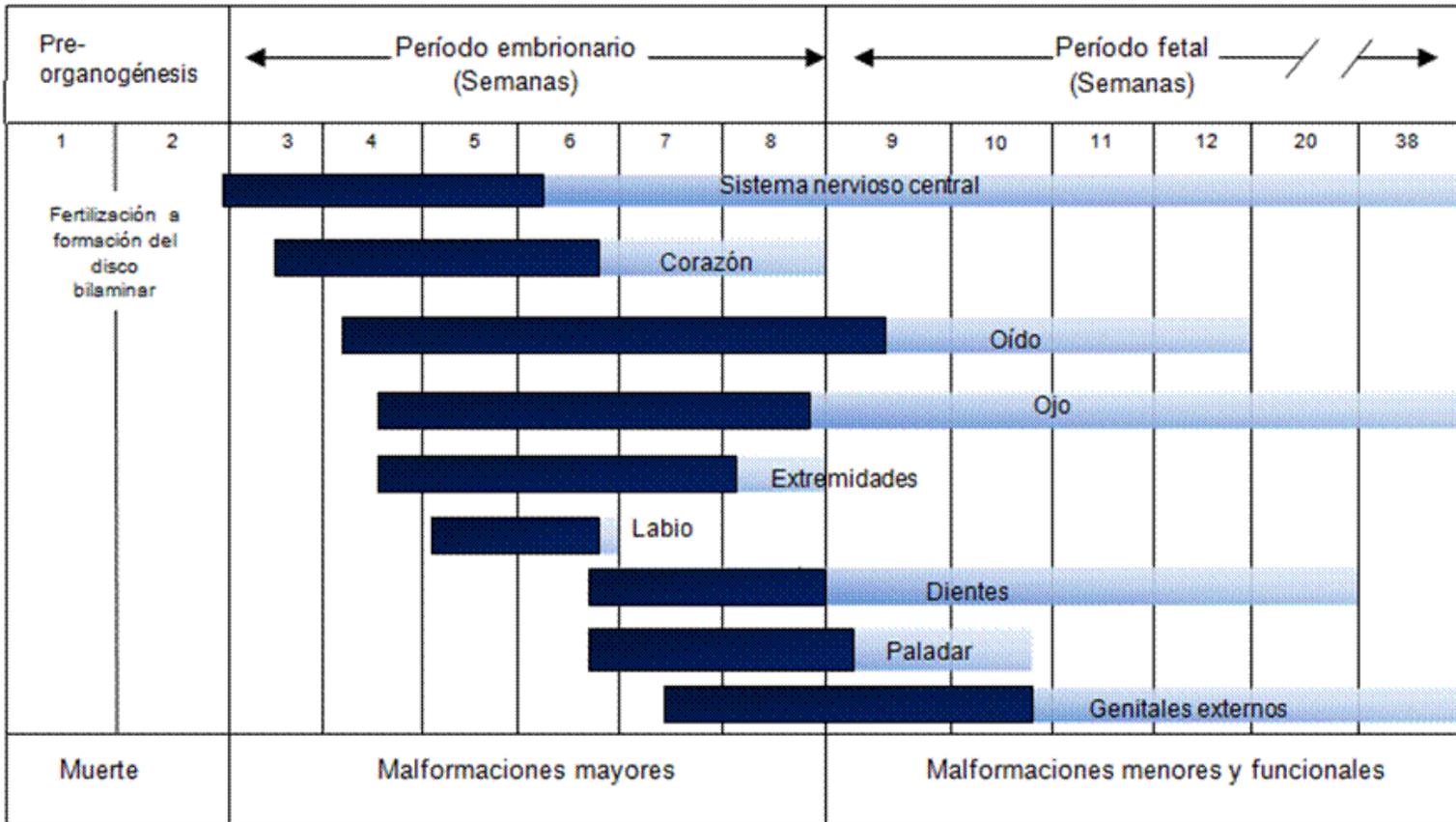


Figura 1. Susceptibilidad a teratogénesis para diferentes órganos o tejidos. Las barras oscuras indican período crítico. Clayton-Smith J, Donald D. Human Malformation. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics Vol I. 3rd ed. New York; Edinburgh: Churchill Livingstone; 1997:383-94.)

## 1.2 Definición de malformaciones congénitas aisladas

Cuadro 3. Definición de malformaciones congénitas aisladas analizadas<sup>(2)</sup>.

Malformación congénita	Definición
Anencefalia	Ausencia parcial o completa del cerebro resultado de la falla de cierre en la porción cefálica del tubo neural.
Ano imperforado	Ausencia u obstrucción del orificio anal.
Anomalía en reducción de miembro (ARM)	Ausencia congénita parcial o completa de uno o varias extremidades.
Apéndice preauricular	Tumoración congénita formada por piel y/o cartílago en la región preauricular o en la línea media mandibular.
Atresia esofágica	Ausencia de un segmento de esófago generalmente asociado a fístula traqueoesofágica. Se clasifica en 5 variaciones.
Encefalocele	Herniación del cerebro y las meninges a través de un defecto del cráneo. Puede estar cerrado (cubierto con piel) o abierto (pequeña capa de epitelio).
Espina bífida	Malformación congénita que involucra la protrusión de tejido nervioso y membranas a través de los arcos vertebrales en una lesión abierta o en saco a lo largo de la columna vertebral.
Gastrosquisis	Defecto paraumbilical congénito de la pared abdominal anterior resultado de la herniación de las vísceras fuera de la cavidad abdominal.
Hidrocefalia	Condición asociada al incremento en el volumen del líquido cefalorraquídeo en las cavidades ventriculares, usualmente asociada a incremento de la presión intracraneal, resultado de la obstrucción del flujo normal o a exceso de producción de líquido cefalorraquídeo.
Hipospadias	Es una anomalía en la uretra anterior del pene en donde el orificio uretral se encuentra en una localización ectópica
Labio y paladar hendido (LPH)	Defecto en el labio superior localizado en forma lateral a cualquiera de los pilares del filtrum que involucra al paladar, como consecuencia de la fusión incompleta de los procesos maxilares y nasales mediales.
Microtia	Disminución en el tamaño del pabellón auricular y/o forma anormal del pabellón auricular.
Paladar hendido	Defecto del paladar como consecuencia de la fusión incompleta de procesos palatinos.
Polidactilia	Aumento en la cantidad normal de dígitos en las manos o pies.

### 1.3 Definición de altitud y componentes relacionados

La altitud se define como la distancia vertical de un punto de la tierra respecto al nivel del mar. La composición del aire es 21% oxígeno ( $O_2$ ), 78% nitrógeno y el porcentaje restante corresponde a bióxido de carbono y gases nobles, la cual no se modifica por la altitud. No obstante, a mayores altitudes y con su respectiva disminución en la presión atmosférica, se modifica la cantidad de moléculas de  $O_2$  que entra a los pulmones <sup>(8)</sup>. Además se sabe que a mayor altitud, existen otros factores a ser considerados mayor cantidad de radiación ultravioleta, de los rayos cósmicos y una disminución de la humedad y de la temperatura <sup>(8)</sup>. La concentración de  $O_2$  a nivel del mar es aproximadamente del 21% y la presión barométrica promedio (PB) de 760 mmHg. Conforme se incrementa la altitud, la concentración de oxígeno y otras partículas permanece constante, pero disminuye significativamente el número de moléculas de oxígeno inhaladas (Gráfica 1).

De acuerdo a la Medicina de Montaña, la altitud se clasifica en: alta (1500m-3500m), muy alta (3500m-5500m) y extremadamente alta (>5500m). A 12000 pies (3658m) la (PB) disminuye a 496 mmHg, es decir, hay aproximadamente un 40% menos de moléculas de  $O_2$  inhaladas <sup>(9)</sup>. Para mantener una adecuada oxigenación, tiene que incrementarse la frecuencia respiratoria aún en reposo. Esta ventilación aumentada compensa el déficit de concentración de  $O_2$  en la sangre, pero nunca a las concentraciones existentes a nivel del mar.

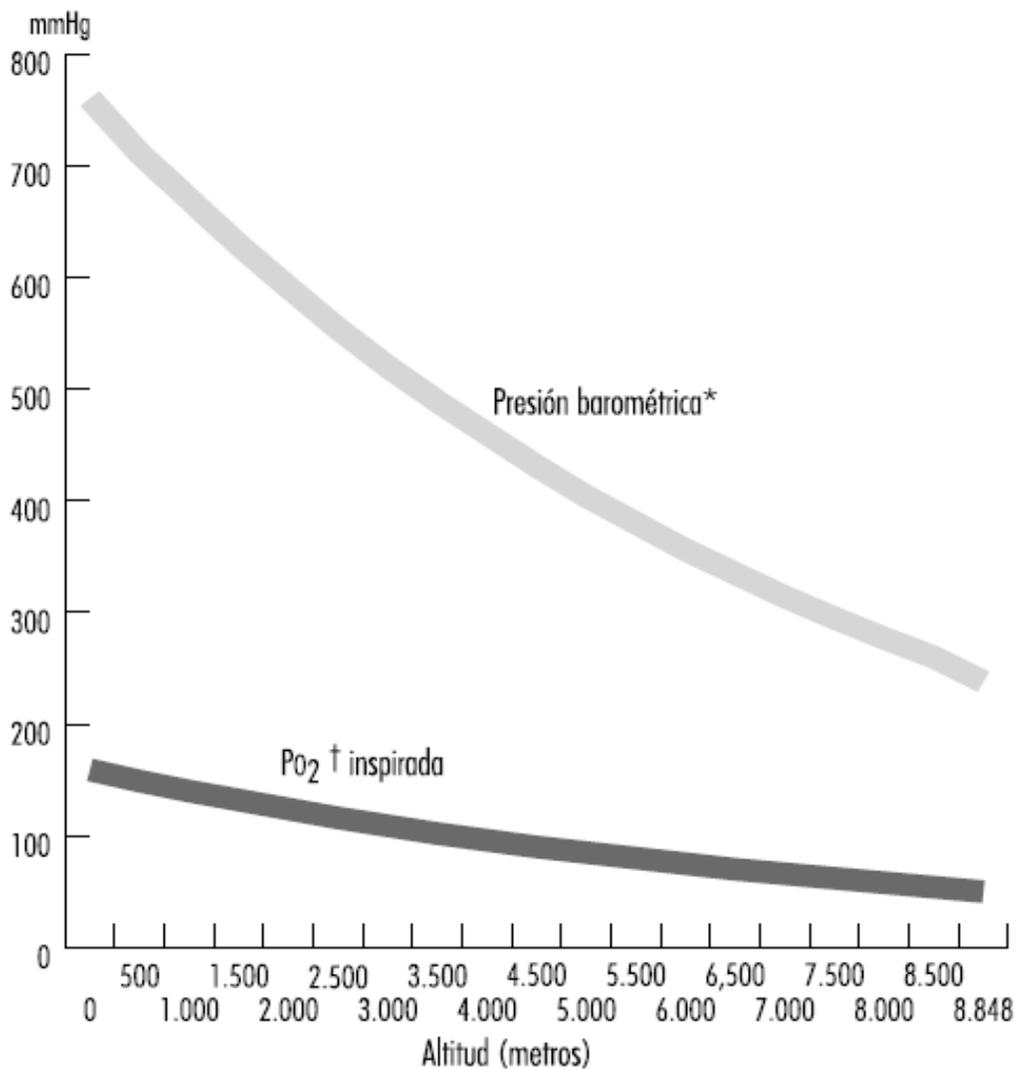
Los efectos más importantes de las grandes altitudes en el ser humano dependen de los cambios de (PB) y de los cambios que ésta provoca en la presión de oxígeno del aire ambiental. La (PB) disminuye de forma logarítmica al aumentar la altitud, y puede

calcularse mediante la ecuación siguiente:  $P_B = 760(e^{-a/7924})$  donde  $a$  = altitud, expresada en metros y  $e$  = antilogaritmo natural.

Puesto que la presión parcial del oxígeno inspirado ( $PO_2$ ) permanece constante al 20.93 % aproximadamente, el determinante más importante de la  $PO_2$  inspirada será, a cualquier altitud, la ( $P_B$ ). En consecuencia, al disminuir ésta con la altitud, también lo hace el oxígeno inspirado, como se muestra en la gráfica 1 <sup>(10)</sup>.

La temperatura y la radiación ultravioleta también varían con la altitud. La primera disminuye con la altura, a un ritmo aproximado de 6.5°C por cada 1000 metros. La segunda aumenta un 4 % por cada 300 metros a causa del menor espesor de la capa de nubes, del polvo y del vapor de agua <sup>(10)</sup>.

Gráfica 1. Efecto de la altitud sobre la presión barométrica y PO<sub>2</sub> inspirada.



\* Presión barométrica calculada según la ecuación:  $P_B = 760(e^{-a/7924})$  donde

$P_B$  = presión barométrica (mmHg)

$e$  = antilog natural, y

$a$  = altitud en metros

† PO<sub>2</sub> inspirada calculada según la ecuación:  $PO_2 = P_B \times 0,2093$  donde

PO<sub>2</sub> = presión parcial de oxígeno en mmHg

$P_B$  = presión barométrica en mmHg.

#### 1.4 Altitud y malformaciones congénitas

Diversos estudios reportan una mayor frecuencia de MC asociadas a diferente altitud sobre el nivel del mar (msnm). Entre éstas se encuentran las cardiopatías congénitas, los defectos del tubo neural (DTN), la microtia, el paladar hendido, la atresia anal, el labio con/sin paladar hendido, el apéndice preauricular y anomalías de arcos branquiales, <sup>(11, 12, 13, 14, 15)</sup>.

Se ha observado que la incidencia de cardiopatías congénitas, se encuentra aumentada en niños que nacen en regiones con altitudes mayores a 3000 msnm. Por ejemplo, la persistencia del conducto arterioso se encuentra con mayor frecuencia en ciudades como Junin y Lima en Perú <sup>(11)</sup> y en la Altiplanicie Mexicana <sup>(16)</sup>. Ingalls, Curley y Prindle demostraron en 1952 que el factor causal era la hipoxia, por lo que fue comparado su efecto teratogénico al producir defectos septales interventriculares en ratones <sup>(17)</sup>.

La prevalencia de cardiopatías congénitas como la persistencia del conducto arterioso (PCA) y la comunicación interauricular (CIA), varía según el sitio siendo nula al nivel del mar e incrementa conforme la altitud es mayor ( $p < 0.0001$ ). Una comparación entre dos poblaciones en China mostraron que la altitud es un factor de riesgo para desarrollar PCA y CIA con un OR 4.85 ( $P < 0.001$ ) <sup>(18)</sup>. En dicho estudio se postuló que el incremento de la prevalencia de la PCA a mayor altitud se debe a la disminución de la presión de oxígeno <sup>(19)</sup>.

Muchos estudios han confirmado que el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) es efecto de residir en una región con una altitud mayor a 2500 msnm <sup>(12, 20, 21)</sup>.

En 1963, se realizó un estudio multicéntrico en Estados Unidos, donde se encontró que los recién nacidos con peso menor 2500g en ciudades con altitud mayor 5390 msnm eran más prevalentes en comparación con ciudades a 630 msnm, así también como la

mortalidad neonatal <sup>(12)</sup>. Otro estudio mostró que la altitud mayor de 2743 msnm estaba asociada significativamente al bajo peso al nacer (RM 1.7 IC95% (1.2-2.3) P 0.0012) <sup>(21)</sup>. Otros estudios realizados en Bolivia concluyeron que el bajo peso al nacer no se debe a la mala nutrición pero sí a la hipoxia ocasionada por la mayor altitud <sup>(22)</sup>.

Estudios de Castilla y colaboradores reportaron altas frecuencias de malformaciones congénitas en regiones con mayor altitud <sup>(13,23)</sup>. En 1999, se realizó un estudio a partir de un análisis de la base de datos ECLAMC (Estudio Latino Americano de Malformaciones Congénitas), donde se analizó la relación entre la altitud mayor a 2000msnm y 14 malformaciones congénitas. El estudio reveló una asociación significativa para las siguientes MC: microtia RR 3.21; 99%IC (2.35-4.79), apéndice preauricular RR 2.09; 99% IC (1.86-2.36), malformaciones de arcos branquiales RR 1.79; 99%IC (1.23-2.61), labio hendido RR 1.57;99%IC (1.27-1.94), atresia anal RR 1.61; 99%IC (1.01-2.57), bandas amnióticas RR 1.92; 99%IC (1.11-3.31). También se encontró una menor prevalencia de ciertas MC a más de 2000msnm como anencefalia RR 0.33; 99%IC (0.20-0.54), espina bífida RR 0.57; 99%IC (0.37-0.78), hidrocefalia RR 0.41; 99%IC (0.27-0.77) y pie equinovaro RR 0.70; 99%IC (0.51-0.96). A pesar de que en este estudio se descartaron variables como el nivel socioeconómico, el peso al nacimiento y la edad gestacional, los autores concluyeron que variables confusoras podrían estar influyendo en los resultados obtenidos <sup>(15)</sup>.

En 2007, Saldarriaga y colaboradores<sup>(24)</sup> realizaron un estudio sobre la relación de la altitud con defectos de tubo neural en ciudades con altitud mayor a 2000 msnm, donde se obtuvieron resultados similares a los observados previamente por Castilla et al<sup>(15)</sup> donde la altitud 990 msnm fue factor de riesgo para DTN. Los resultados encontrados

fueron los siguientes: anencefalia con una razón de prevalencia (RP) de 8.46; 95% IC (1.80-39.85), espina bífida (RP 3.81; 95% IC (1.28-11.36)), encefalocele (RP 6.35; 95% IC (0.66-61.03)) y polimalformado con defecto del tubo neural (RP 2.12; 95% IC (0.13-33.83)). Estos autores concluyen que existe una fuerte asociación estadística entre la altitud y la prevalencia de los defectos del tubo neural <sup>(25)</sup>. Es importante recalcar que en este estudio no se consideró otra variable como la ingesta de ácido fólico.

Otro estudio demostró que a una altitud mayor a 2000 msnm, existe mayor prevalencia de craneosinostosis con un RM 1.4 y una RM de 4.6 ambos estadísticamente significativos en mujeres embarazadas fumadoras que vivían en poblaciones con un altitud mayor a 2000 msnm <sup>(26)</sup>. Tanto los autores de dicho estudio como en otros estudios similares sugieren que el riesgo aumenta probablemente ya se suma la hipoxia hipobárica producida por el consumo de tabaco a la hipoxia hipobárica presente a una ASNM mayor a 2000 metros <sup>(27)</sup>.

Los estudios hasta el momento realizados se han basado en teorías que proponen que el posible efecto de una hipoxia hipobárica crónica podría significar un mayor riesgo de ocurrencia de determinadas MC a altitudes sobre el nivel del mar (ASNM) mayores a 2,000 metros (m). Postulan que la ASNM  $\geq 2,000\text{m}$  podría condicionar alteraciones en el desarrollo embrionario, probablemente por las condiciones atmosféricas presentes a mayor altitud <sup>(8, 12, 15)</sup>.

## **1.5 Modelos animales con hipoxia hipobárica e hiperoxia hiperbárica**

Hasta el momento existen varios modelos animales en relación al efecto de la hipoxia y MC, como Millicovsky et al<sup>28</sup>. cuyo estudio demostró que la incidencia de labio y paladar hendido en ratones genéticamente predispuestos podía disminuir o aumentar alterando el porcentaje de moléculas de oxígeno en el ambiente materno durante el período gestacional crítico. La hiperoxia disminuye la incidencia de labio y el paladar hendido <sup>(29)</sup>. En embriones de pollo, se identificó que la incidencia de embriones malformados incrementaba exponencialmente por debajo de una concentración de 13% de oxígeno, sin evidenciar efecto teratogénico con una concentración entre 15 y 20% de oxígeno. La gravedad de las malformaciones así como el número por embrión también aumentaba conforme las condiciones de oxigenación empeoraban <sup>(30)</sup>.

Existe evidencia de que el suministro de oxígeno al embrión humano en el primer trimestre es altamente controlado, sugiriendo que grandes cantidades de oxígeno pudieran intervenir en el desarrollo <sup>(31)</sup>. Durante el primer trimestre del embarazo, las células del citotrofoblasto ocluyen a las arteriolas espirales uterinas creando un ambiente con un bajo nivel de oxígeno <sup>(32)</sup>. Normalmente se requiere de un gradiente de hipoxia para la angiogénesis; cuando la hipoxia es detectada, se induce el factor inducible de hipoxia (HIF), responsable de la regulación de la mayoría de los genes sensibles a oxígeno y la activación de otros factores de crecimiento como el VEGF (Factor de crecimiento del endotelio vascular) para el desarrollo de nuevos vasos. Algunos procesos en el desarrollo embrionario como la formación del corazón, la neurulación y el cierre de la pared abdominal requieren de la formación de vasos para su desarrollo correcto <sup>(33, 34)</sup>. a presencia de hiperoxia durante el primer trimestre del embarazo podría

ocasionar la reducción de la expresión de HIF, inhibiendo la angiogénesis y, por lo tanto, interviniendo en el desarrollo correcto del embrión.

En embriones murinos se analizó el efecto de diferentes concentraciones de oxígeno en el desarrollo embrionario. Se demostró que los embriones a concentraciones bajas de oxígeno (5% a los 9.5 días y 20% a los 10.5 días) en etapas tempranas tenían un desarrollo normal y que los embriones expuestos a concentraciones elevadas de oxígeno (95% a los 9.5 y 10.5 días) o muy bajas (<5% a los 9.5 y 10.5 días), presentaban RCIU y desarrollo anormal, concluyendo que tanto las concentraciones muy bajas como muy altas de oxígeno en el período crítico de desarrollo del ratón, pueden tener un efecto teratogénico <sup>(35)</sup>.

En relación al uso de oxígeno hiperbárico se han realizado estudios en modelos murinos. El oxígeno hiperbárico tiene condiciones similares a las observadas a nivel de mar (100% de moléculas de oxígeno y PB aumentada a aproximadamente 760 mmHg). Estos estudios mostraron que la exposición al oxígeno hiperbárico aumenta el número de fetos con diversas MC como hernias umbilicales, exencefalia, espina bífida y defectos de extremidades <sup>(36, 37, 38)</sup>. Actualmente el uso de oxígeno hiperbárico en mujeres embarazadas está contraindicado por su efecto teratogénico y su disminución del flujo sanguíneo uterino <sup>(39)</sup>. Si se requiere de su uso, se recomienda utilizarlo posterior al primer trimestre de la gestación. Por las características físicas del oxígeno hiperbárico similares a las condiciones encontradas a nivel del mar, sería de interés saber si aumenta la ocurrencia de malformaciones a nivel del mar en comparación con altitudes mayores a 1500msnm

## **1.6 Justificación**

Alzamora et al.<sup>(11)</sup>, Grahn y Kratchman et al.<sup>(12)</sup>, López Camelo et al.<sup>(13)</sup>, Miao et al.<sup>(14)</sup> y Castilla, et al.<sup>(15)</sup> muestran el posible efecto de la altitud sobre la prevalencia al nacimiento de ciertas MC, siendo los hallazgos en cierta medida controversiales. Otro hecho que llama la atención es lo arbitrario del límite de más de 2000m de ASNM como factor de riesgo (FR) de ocurrencia para estos defectos al nacimiento. En general, estas publicaciones relacionan un mayor riesgo con una mayor altitud, pero casi no hacen referencia al posible efecto protector o no a altitudes menores.

El presente trabajo consideró como factor de riesgo tanto la altitud a nivel del mar como a mayores ASNM sustentada la estratificación de las diferentes ASNM en las variaciones de la PB y la proporción de partículas de oxígeno disponibles.

## **1.7 Planteamiento del problema**

Los resultados controversiales observados en los pocos estudios realizados sobre el tema, lo arbitrario en la decisión de utilizar una ASNM superior a 2000m como posible factor de riesgo, la posible existencia de mayor prevalencia de malformaciones congénitas a nivel del mar; así como la total ausencia de investigaciones clínico-epidemiológicas en la población mexicana que incluyan en su análisis a la altitud como un posible factor de riesgo para malformaciones congénitas, motivaron la realización del presente estudio en una muestra de recién nacidos vivos de nuestra población.

## **2.0 OBJETIVO**

Determinar en una muestra de recién nacidos vivos de la población mexicana, si a nivel del mar como mayores ASNM representan un factor de riesgo asociado a una mayor prevalencia de ciertas malformaciones congénitas aisladas.

## **3.0 HIPÓTESIS**

Las malformaciones congénitas aisladas ocurren con mayor frecuencia tanto a nivel del mar por efecto de hiperoxia hiperbárica como a mayores ASNM por efecto de la hipoxia hipobárica.

## **4.0 MATERIAL Y MÉTODOS**

La muestra se obtuvo del programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE)<sup>(40)</sup>, el cual es un estudio multicéntrico de casos y controles, basado en el examen clínico sistematizado de todos los nacimientos vivos y muertos para la detección de MC y recolección de información sobre diferentes aspectos genéticos, demográficos, reproductivos y ambientales relacionados con las mismas. En el RYVEMCE, se define como MC toda alteración morfológica externa o interna clínicamente diagnosticable en los primeros tres días de vida, en todo recién nacido prematuro y de término o nacido muerto.

### **4.1 Selección de la muestra**

Se definió como caso a todos aquellos recién nacidos que presentan una o más malformaciones congénitas mayores o menores detectadas durante el tiempo de permanencia del producto en el hospital. La muestra obtenida de la base de datos del RYVEMCE, estuvo integrada por un total de 1'103,687 recién nacidos vivos examinados durante el periodo comprendido entre enero de 1978 y diciembre 2008 (tabla 1). Se incluyó a todos aquellos recién nacidos vivos que presentaron alguna malformación congénita aislada, habiéndose decidido solo considerar para el análisis aquellas con un mínimo de 100 casos con la misma MC. De esta manera se seleccionaron 14 siendo estas: encefalocele, hidrocefalia, microtia, apéndice preauricular, labio y paladar hendido (LPH), paladar hendido (PH), atresia de esófago, gastrosquisis, espina bífida, hipospadias, ano imperforado, anomalía en reducción de miembro (ARM), y polidactilia. Las ciudades de los hospitales participantes; así como a la altitud a la que se encuentran se muestran en la tabla 2.

**Tabla 1. Número de recién nacidos vivos examinados por ASNM en metros en las ciudades incluidas en el estudio**

<b>ASNM</b>	<b>Número de nacimientos</b>	<b>Ciudades</b>
<b>&lt;500</b>	99,102	Baja California Sur, Ciudad Victoria, Chetumal, Mérida y Minatitlán
<b>1400-1499</b>	274,230	Chihuahua, Torreón y Xalapa
<b>1500-1999</b>	214,807	Cuernavaca, Guadalajara, Morelia, Oaxaca y San Luis Potosí
<b>≥2000</b>	515,548	DF, Estado de México, Pachuca, Puebla, Tlaxcala, Zacatecas

**Tabla 2. Altitud en metros sobre el nivel del mar de la ciudades participantes**

<b>Ciudad</b>	<b>Estado</b>	<b>Altitud en metros sobre el nivel del mar (msnm).</b>
Chetumal	Q. Roo	3
Mérida	Yucatán	9
La Paz	B.C.S	30
Minatitlán	Veracruz	64
Ciudad Victoria	Tamaulipas	311
Torreón	Coahuila	1435
Xalapa	Veracruz	1435
Cuernavaca	Morelos	1528
Guadalajara	Jalisco	1547
Oaxaca	Oaxaca	1558
Saltillo	Coahuila	1558
San Luis Potosí	San Luis Potosí	1867
Durango	Durango	1886
Morelia	Michoacán	1914
Puebla	Puebla	2144
Tlaxcala	Tlaxcala	2229
Distrito Federal	Ciudad de México	2240
Tlalnepantla	Estado de México	2260
Sta. Ana Chiautempan	Tlaxcala	2300
Apizaco	Tlaxcala	2380
Pachuca	Hidalgo	2399
Zacatecas	Zacatecas	2410
Huamantla	Tlaxcala	2500
Calpulalpan	Tlaxcala	2580

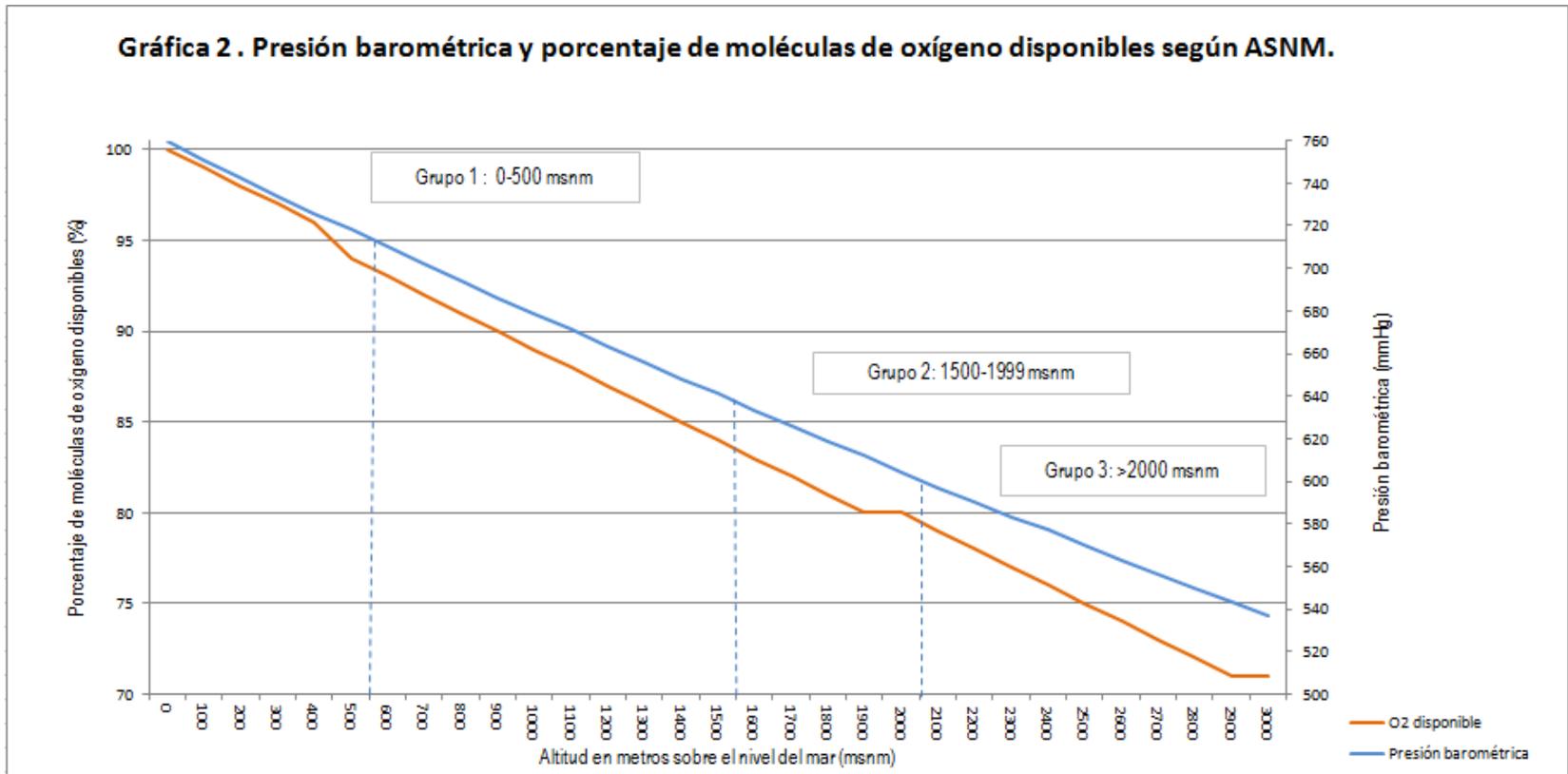
## 4.2 Selección de los grupos de acuerdo a la ASNM

Con base en los niveles de presión barométrica, medida en mmHg, y el porcentaje de moléculas de oxígeno disponibles en la región durante la gestación de los recién nacidos malformados se identificaron tres grupos de altitud, estos son los correspondientes a los siguientes intervalos de **ASNM**: 0-500 msnm, 1500 msnm a 1999 msnm y más de 2000 msnm.

En la gráfica 2 se muestra la presión barométrica y porcentaje de moléculas de oxígeno disponible según la ASNM. De acuerdo con lo expuesto en la gráfica anterior tanto la presión barométrica como el porcentaje de moléculas de oxígeno disminuye conforme la altura aumenta. También se observa la diferencia de presión barométrica y la disminución de moléculas de oxígeno disponibles entre los grupos.

En la tabla se presentan la presión barométrica y porcentaje de moléculas de oxígeno disponibles según la ASNM de los hospitales localizados en las ciudades participantes en el estudio.

Grupos mayores a 2600 msnm no pudieron ser evaluados en el estudio ya que la altitud de las ciudades participantes no superaba dicha cifra.



**Tabla 3. Presión barométrica y porcentaje de moléculas de oxígeno disponible según ASNM de las ciudades estudiadas.**

Altitud en metros sobre el nivel del mar (msnm)	Presión Barométrica (mmHg)	Porcentaje de moléculas de oxígeno disponibles (%)
3	760	100
9	759	100
30	757	99
64	754	99
311	734	96
1435	646	85
1460	644	84
1528	639	84
1547	638	83
1558	637	83
1867	614	80
1914	611	80
2144	595	78
2240	588	77
2260	587	77
2300	582	76
2380	577	75
2399	578	76
2410	576	75
2500	570	74
2580	565	74

### 4.3 Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo y retrolectivo.

### 4.2 Análisis Estadístico

Se obtuvieron las prevalencias al nacimiento de cada una de las malformaciones congénitas seleccionadas. Posteriormente se realizaron dos análisis diferentes, el primer análisis consistió en realizar diferentes comparaciones de las malformaciones congénitas en los tres grupos de altitud (0-500 msnm y mayor a 2000 msnm; 0-500 msnm y 1500-1999 msnm; 0-500 msnm y mayor a 1500 msnm; 1500-1999 msnm y mayor a 2000 msnm; menor a 2000 msnm y mayor a 2000 msnm). Se estimaron las razones de momios (RM) para cada comparación, considerándose una  $p \leq 0.05$  como estadísticamente significativa.

Las RM fueron estimadas después del cálculo de tablas 2 x 2 para cada grupo de comparación. En el cuadro 4 se muestran los grupos de exposición y grupos de comparación que fueron utilizados en el análisis.

Cuadro 4. Grupos de exposición y grupos de comparación.	
Grupo de Exposición	Grupo de comparación
Total de RNV a 0-500 msnm	Total de RNV a mayor de 2000 msnm.
Total de RNV a 0-500 msnm	Total de RNV a mayor de 1500 msnm
Total de RNV a 0-500 msnm	Total de RNV a 1500-1999 msnm
Total de RNV a 1500-1999 msnm	Total de RNV a mayor a 2000 msnm
Total de RNV a mayor a 2000 msnm	Total de RNV a menor a 2000 msnm

El segundo análisis se realizó con base en la comparación de las prevalencias por medio de sus intervalos de confianza del 95% de las MC en los tres grupos de altitud (0-500 msnm y mayor a 2000 msnm; 0-500 msnm y 1500-1999 msnm; 0-500 msnm y mayor a 1500 msnm; 1500-1999 msnm y mayor a 2000 msnm; menor a 2000 msnm y mayor a 2000 msnm). Todas aquellas malformaciones congénitas cuyo intervalo de confianza no incluía el 0 fueron consideradas estadísticamente significativas.

## **5. RESULTADOS**

Durante el periodo 1978-2008, se examinaron en el RYVEMCE un total de 1´103,687 recién nacidos vivos. Las prevalencias e intervalos de confianza del 95% observados en aquellas 14 MC que se seleccionaron por haberse observado en más de 100 casos se presentan en la tabla 4.

Los resultados de las comparaciones entre los grupos de hospitales ubicados diferentes ASNM se muestran en las tablas 5 a 11.

**Tabla 4. Prevalencia de MC en la muestra analizada en un total de 1'103,687 recién nacidos vivos examinados**

<b>Malformación</b>	<b>Número</b>	<b>Prevalencia x 10,000</b>	<b>IC95%</b>
Atresia de esófago	106	0.96	0.79-1.16
Ano imperforado	146	1.32	1.12-1.56
ARM	346	3.13	2.81-3.49
Encefalocele	132	1.20	1.00-1.42
Hidrocefalia	342	3.10	2.78-3.45
Hipospadias	363	3.29	2.96-3.65
Microtia	543	4.92	4.52-5.35
Espina Bífida	1171	10.61	10.01-11.23
LPH	1004	9.10	8.54-9.68
PH	127	1.15	0.96-1.37
Polidactilia	1019	9.23	8.68-9.82
Anencefalia	323	2.93	2.62-3.26
Gastrosquisis	173	1.57	1.34-1.82
Apéndice preauricular	1651	14.96	14.25-15.70

Considerándose como riesgo una altitud de 0-500 msnm, se realizó la comparación entre el grupo 1 (0-500 msnm) y del grupo 3 (>2000 msnm) (Tabla 5), donde observamos que una altitud 0 a 500 msnm representó un riesgo significativamente mayor para encefalocele (RM 2.15, IC95%(1.31-3.5),  $p<0.01$ ), gastrosquisis (RM 2.43, IC95%(1.46-4.04),  $p<0.01$ ) , espina bífida (RM 1.49, IC95%(1.22-1.82),  $p<0.01$ ), polidactilia (RM 1.42, IC95%(1.16-1.74),  $p<0.01$ ) , apéndice preauricular (RM 1.27, IC95%(1.07-1.50),  $p<0.01$ ), hipospadias (RM 1.47, IC95%(1.04-2.07),  $p<0.05$ ) y LPH (RM 1.25, IC95%(1.02-1.54),  $p<0.05$ ). Al comparar las prevalencias por medio de método de análisis estadístico de intervalos de confianza del 95%, se confirman dichos resultados (Tabla 6).

**Tabla 5. Prevalencia y razón de momios (RM) para MCA altitud 0-500 msnm y mayor a 2000msnm**

<b>Prevalencia por 10,000</b>					
<b>MALFORMACIÓN CONGÉNITA</b>	<b>0-500 msnm</b>	<b>&gt;2000 msnm</b>	<b>RM</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Encefalocele</b>	<b>2.22</b>	<b>1.03</b>	<b>2.15</b>	<b>1.31-3.5</b>	<b>***</b>
<b>Gastrosquisis</b>	<b>2.22</b>	<b>0.91</b>	<b>2.43</b>	<b>1.46-4.04</b>	<b>***</b>
<b>Espina bífida</b>	<b>12.92</b>	<b>8.63</b>	<b>1.49</b>	<b>1.22-1.82</b>	<b>***</b>
<b>Polidactilia</b>	<b>12.21</b>	<b>8.55</b>	<b>1.42</b>	<b>1.16-1.74</b>	<b>***</b>
<b>A. Preauricular</b>	<b>17.25</b>	<b>13.58</b>	<b>1.27</b>	<b>1.07-1.50</b>	<b>***</b>
<b>Hipospadias</b>	<b>4.24</b>	<b>2.87</b>	<b>1.47</b>	<b>1.04-2.07</b>	<b>**</b>
<b>LPH</b>	<b>11.50</b>	<b>9.16</b>	<b>1.25</b>	<b>1.02-1.54</b>	<b>**</b>
<b>Anencefalia</b>	3.83	2.75	1.39	0.97-1.99	NS
<b>Ano Imperforado</b>	1.31	1.22	1.07	0.59-1.9	NS
<b>ARM</b>	3.53	3.16	1.11	0.77-1.60	NS
<b>Atresia de esófago</b>	1.21	0.97	1.24	0.66-2.34	NS
<b>Hidrocefalia</b>	3.43	3.69	0.93	0.64-1.34	NS
<b>Microtia</b>	4.54	5.68	0.79	0.58-1.09	NS
<b>PH</b>	1.21	1.28	0.94	0.94-1.76	NS

\*\*\* p<0.01

\*\*p<0.05

NS= no significativo

**Tabla 6. Comparación prevalencias por medio del IC95% 0-500 msnm y >2000 msnm**

<b>Malformación congénita</b>	<b>Prevalencia por 10,000</b>		<b>INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%</b>	
	<b>0-500 msnm</b>	<b>&gt;2000 msnm</b>		
<b>Encefalocele</b>	2.22	1.03	0.224	2.160
<b>Hipospadias</b>	4.24	2.87	0.005	2.730
<b>Espina bífida</b>	12.92	8.63	1.907	6.661
<b>LPH</b>	11.50	9.16	0.081	4.615
<b>Polidactilia</b>	12.21	8.55	1.338	5.973
<b>Gastrosquisis</b>	2.22	0.91	0.345	2.272
<b>A. Preauricular</b>	17.25	13.58	0.902	6.452
<b>Atresia de esófago</b>	1.21	0.97	-0.495	0.977
<b>Ano Imperforado</b>	1.31	1.22	-0.685	0.864
<b>ARM</b>	3.53	3.16	-0.897	1.637
<b>Hidrocefalia</b>	3.43	3.69	-1.012	1.521
<b>Microtia</b>	4.54	5.68	-0.335	2.620
<b>PH</b>	1.21	1.28	-0.682	0.821
<b>Anencefalia</b>	3.83	2.75	-0.221	2.381

En la tabla 7 se muestra los resultados de la comparación entre el grupo de 0-500 msnm (grupo 1) y mayor de 1500 msnm (grupo 2 más grupo 3) observándose un riesgo significativamente mayor para encefalocele (RM 2.02, IC95%(1.28-3.20),  $p<0.01$ ), espina bífida (RM 1.24, IC95%(1.03-1.49),  $p<0.01$ ), polidactilia (RM 1.36, IC95%(1.12-1.65),  $p<0.01$ ) y LPH (RM 1.29, IC95%(1.06-1.57),  $p<0.01$ ). Resultado confirmado por la comparación del análisis de prevalencias por medio de sus respectivos intervalos de confianza al 95% (Tabla 8).

**Tabla 7. Prevalencia y razón de momios (RM) para MCA a 0-500 msnm y altitud mayor a 1500 msnm**

<b>Prevalencia por 10,000</b>					
<b>MALFORMACIÓN CONGÉNITA</b>	<b>0-500 msnm</b>	<b>&gt;1500 msnm</b>	<b>RM</b>	<b>IC (95%)</b>	<b>Valor p</b>
<b>Encefalocele</b>	<b>2.22</b>	<b>1.09</b>	<b>2.02</b>	<b>1.28-3.20</b>	<b>***</b>
<b>Espina bífida</b>	<b>12.92</b>	<b>10.38</b>	<b>1.24</b>	<b>1.03-1.49</b>	<b>***</b>
<b>LPH</b>	<b>11.50</b>	<b>8.86</b>	<b>1.29</b>	<b>1.06-1.57</b>	<b>***</b>
<b>Polidactilia</b>	<b>12.21</b>	<b>8.94</b>	<b>1.36</b>	<b>1.12-1.65</b>	<b>***</b>
<b>A. Preauricular</b>	17.25	14.73	1.17	0.99-1.37	NS
<b>Anencefalia</b>	3.83	2.84	1.35	0.96-1.89	NS
<b>Ano imperforado</b>	1.31	1.32	0.99	0.56-1.75	NS
<b>ARM</b>	3.53	3.10	1.14	0.80-1.61	NS
<b>Atresia de esófago</b>	1.21	0.94	1.29	0.70-2.36	NS
<b>Gastrosquisis</b>	2.22	1.50	1.47	0.94-2.31	NS
<b>Hidrocefalia</b>	3.43	3.07	1.11	0.78-1.59	NS
<b>Hipospadias</b>	4.24	3.20	1.32	0.96-1.82	NS
<b>Microtia</b>	4.54	4.96	0.91	0.67-1.24	NS
<b>PH</b>	1.21	1.14	1.05	0.58-1.91	NS

\*\*\* p <0.01

NS = no significativo

**Tabla 8. Comparación prevalencias por medio del IC95% 0-500 msnm y >1500 msnm**

Malformación congénita	Prevalencia por 10,000		INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
	0-500 msnm	>1500 msnm		
<b>Encefalocele</b>	2.22	1.09	0.18	2.07
<b>Espina bífida</b>	12.92	10.38	0.21	4.86
<b>LPH</b>	11.50	8.86	0.45	4.83
<b>Polidactilia</b>	12.21	8.94	1.02	5.52
<b>Gastrosquisis</b>	2.22	1.50	-0.24	1.67
<b>A. Preauricular</b>	17.25	14.73	-0.17	5.22
<b>Hipospadias</b>	4.24	3.20	-0.29	2.37
<b>Atresia de esófago</b>	1.21	0.94	-0.44	0.99
<b>Ano Imperforado</b>	1.31	1.32	-0.74	0.76
<b>ARM</b>	3.53	3.10	-0.78	1.66
<b>Hidrocefalia</b>	3.43	3.07	-0.84	1.57
<b>Microtia</b>	4.54	4.96	-0.98	1.81
<b>PH</b>	1.21	1.14	-0.65	0.78
<b>Anencefalia</b>	3.83	2.84	-0.27	2.26

Al comparar el grupo 0-500 msnm (Grupo 1) y 1500-1999 msnm (Grupo 2) el encefalocele (RM 1.96, IC95%(1.13-3.39),  $p<0.01$ ), la polidactilia (RM 1.39, IC95%(1.11-1.74),  $p<0.01$ ) y el LPH (RM 1.48, IC95%(1.19-1.85),  $p<0.01$ ) la altitud de 0-500msnm representó un riesgo estadísticamente significativo (Tabla 9 y 10 )

**Tabla 9. Prevalencia y razón de momios (RM) para MCA a 0-500 msnm y altitud de 1500-1999 msnm**

MALFORMACIONES CONGÉNITAS	Prevalencia por 10,000		RM	IC (95%)	Valor p
	0-500 msnm	1400<2000 msnm			
<b>Encefalocele</b>	<b>2.22</b>	<b>1.17</b>	<b>1.96</b>	<b>1.13-3.39</b>	<b>***</b>
<b>LPH</b>	<b>11.50</b>	<b>8.55</b>	<b>1.39</b>	<b>1.11-1.74</b>	<b>***</b>
<b>Polidactilia</b>	<b>12.21</b>	<b>9.34</b>	<b>1.48</b>	<b>1.19-1.85</b>	<b>***</b>
<b>A. Preauricular</b>	17.25	15.95	0.99	0.83-1.18	NS
<b>Anencefalia</b>	3.83	2.92	1.54	1.03-2.30	NS
<b>Ano Imperforado</b>	1.31	1.43	0.81	0.44-1.51	NS
<b>ARM</b>	3.53	3.03	1.12	0.76-1.66	NS
<b>Atresia de esófago</b>	1.21	0.90	1.44	0.71-2.90	NS
<b>Espina bífida</b>	12.92	12.23	1.07	0.87-1.32	NS
<b>Gastrosquisis</b>	2.22	2.13	0.95	0.58-1.54	NS
<b>Hidrocefalia</b>	3.43	2.41	1.49	0.98-2.26	NS
<b>Hipospadias</b>	4.24	3.54	1.35	0.93-1.95	NS
<b>Microtia</b>	4.54	4.19	1.12	0.79-1.58	NS
<b>PH</b>	1.21	1.00	1.07	0.55-2.08	NS

\*\*\* p<0.01

NS= no significativo

**Tabla 10. Comparación prevalencias por medio del IC95% 0-500 msnm y 1500-1999 msnm**

<b>Malformación congénita</b>	<b>Prevalencia por 10,000</b>			
	<b>0-500 msnm</b>	<b>1500-1999 msnm</b>	<b>INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%</b>	
<b>Encefalocele</b>	2.22	1.17	0.079	2.030
<b>LPH</b>	11.50	8.55	0.691	5.221
<b>Polidactilia</b>	12.21	9.34	0.527	5.203
<b>Hipospadias</b>	4.24	3.54	-0.685	2.086
<b>Espina bífida</b>	12.92	12.23	-1.755	3.131
<b>Gastrosquisis</b>	2.22	2.13	-0.920	1.107
<b>A. Preauricular</b>	17.25	15.95	-1.513	4.123
<b>Atresia de esófago</b>	1.21	0.90	-0.424	1.046
<b>Ano Imperforado</b>	1.31	1.43	-0.668	0.908
<b>ARM</b>	3.53	3.03	-0.762	1.773
<b>Hidrocefalia</b>	3.43	2.41	-0.215	2.251
<b>Microtia</b>	4.54	4.19	-1.097	1.794
<b>PH</b>	1.21	1.00	-0.531	0.949
<b>Anencefalia</b>	3.83	2.92	-0.400	2.220

Al comparar el grupo 2 (1500 a 1999 msnm) con el grupo 3 (mayor a 2000 msnm), se observó una altitud entre 1500 a 1999 msnm es factor riesgo para espina bífida (RM 1.41, IC95% (1.25-1.60),  $p<0.01$ ), gastrosquisis (RM, 2.33, IC95%(1.65-3.29),  $p<0.01$ ) y apéndice preauricular (RM 1.17, IC95%(1.06-1.30),  $p<0.01$ ). Además se observó que una altitud entre 1500 a 1999 msnm era factor protector para hidrocefalia (RM 0.65, IC95%(0.52-0.82),  $p<0.01$ ) y microtia (RM 0.73, IC95%(0.61-0.88),  $p<0.01$ ) (Tabla 11 y 12).

**Tabla 11. Prevalencia y razón de momios (RM) para MCA altitud de 1500-1999 msnm y mayor a 2000 msnm**

Prevalencia por 10,000					
Malformación congénita	1500-1999 msnm	>2000 msnm	RM	IC (95%)	Valor p
Hidrocefalia	2.41	3.69	0.65	0.52-0.82	***
Microtia	4.19	5.68	0.73	0.61-0.88	***
Espina bífida	12.23	8.63	1.41	1.25-1.60	***
Gastrosquisis	2.13	0.91	2.33	1.65-3.29	***
A. Preauricular	15.95	13.58	1.17	1.06-1.30	***
Polidactilia	9.34	8.55	1.09	0.95-1.24	NS
Hipospadias	3.54	2.87	1.23	0.98-1.53	NS
Anencefalia	2.92	2.75	1.06	0.84-1.33	NS
Ano Imperforado	1.43	1.22	1.17	0.83-1.64	NS
ARM	3.03	3.16	0.95	0.76-1.19	NS
Atresia de esófago	0.90	0.97	0.92	0.61-1.39	NS
Encefalocele	1.17	1.03	1.13	0.78-1.64	NS
LPH	8.55	9.16	0.93	0.81-1.06	NS
PH	1.00	1.28	0.78	0.54-1.13	NS

\*\*\* P<0.01

\*\* P<0.05

NS= no significativo

**Tabla 12. Comparación prevalencias por medio del IC95% 1500-1999 msnm y >2000 msnm**

Malformación congénita	Prevalencia por 10,000		INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
	>2000 msnm	1500-1999 msnm		
Hidrocefalia	3.69	2.41	0.59	1.95
Microtia	5.68	4.19	0.62	2.36
Espina bífida	8.63	12.23	2.33	4.86
Gastrosquisis	0.91	2.13	0.73	1.70
A. Preauricular	13.58	15.95	0.87	3.88
Atresia de esófago	0.97	0.90	-0.31	0.45
Ano Imperforado	1.22	1.43	-0.24	0.66
ARM	3.16	3.03	-0.55	0.82
Encefalocele	1.03	1.17	-0.27	0.55
Hipospadias	2.87	3.54	-0.03	1.37
LPH	9.16	8.55	-0.56	1.77
PH	1.28	1.00	-0.14	0.70
Polidactilia	8.55	9.34	-0.38	1.96
Anencefalia	2.75	2.92	-0.49	0.83

Cuando se comparó altitud mayor a 2000 msnm (Grupo 3) y menor a 2000 msnm (Grupo 1 y 2), donde se consideró como riesgo una altitud mayor a 2000 msnm, el efecto de la altitud resultó estadísticamente significativo para 7 de las 14 malformaciones estudiadas. La altitud como factor de riesgo para: hidrocefalia (RM 1.43, IC95%(1.15-1.77)  $p<0.01$ ) y microtia (RM 1.34, IC95%(1.13-1.59)  $p<0.01$ ) y la altitud como factor protector para: hipospadias (RM 0.79, IC95%(0.63-0.97)  $P<0.05$ ), espina bífida (RM 0.70, IC95%(0.62-0.79)  $p<0.01$ ), polidactilia RM 0.87, IC95%(0.77-0.99)  $p<0.05$ ), gastrosquisis (RM 0.43, IC95%(0.30-0.60)  $p<0.01$ ) y apéndice preauricular (RM 0.84, IC95%(0.76-0.93)  $p<0.01$ ) (Tabla 13 y 14).

**Tabla 13. Prevalencia y razón de momios (RM) para MCA altitud mayor a 2000 msnm y menor a 2000 msnm**

Malformación congénita	Prevalencia por 10,000		RM	IC (95%)	Valor p
	>2000 msnm	<2000 msnm			
<b>Hidrocefalia</b>	3.69	2.58	1.43	1.15-1.78	***
<b>Microtia</b>	5.68	4.25	1.34	1.13-1.59	***
<b>Espina bífida</b>	8.63	12.34	0.70	0.62-0.79	***
<b>Gastrosquisis</b>	0.91	2.14	0.43	0.30-0.60	***
<b>A. Preauricular</b>	13.58	16.17	0.84	0.76-0.93	***
<b>Polidactilia</b>	8.55	9.83	0.87	0.77-0.99	**
<b>Hipospadias</b>	2.87	3.66	0.79	0.63-0.97	**
<b>Anencefalia</b>	2.75	3.08	0.90	0.72-1.12	NS
<b>Ano Imperforado</b>	1.22	1.41	0.87	0.62-1.22	NS
<b>ARM</b>	3.16	3.11	1.02	0.82-1.26	NS
<b>Atresia de esófago</b>	0.97	0.95	1.00	0.67-1.49	NS
<b>Encefalocele</b>	1.03	1.34	0.77	0.53-1.10	NS
<b>LPH</b>	9.16	9.05	1.01	0.89-1.15	NS
<b>PH</b>	1.28	1.04	1.24	0.86-1.78	NS

\*\*\* P<0.01

\*\* P<0.05

**Tabla 14. Comparación prevalencias por medio del IC95% altitud mayor a 2000 msnm y menor a 2000 msnm**

Malformación congénita	Prevalencia por 10,000		INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
	>2000 msnm	1500-1999 msnm		
Hidrocefalia	3.69	2.58	0.44	1.77
Microtia	5.68	4.25	0.60	2.27
Hipospadias	2.87	3.66	0.12	1.46
Espina bífida	8.63	12.34	2.50	4.91
Polidactilia	8.55	9.83	0.14	2.41
Gastrosquisis	0.91	2.14	0.77	1.68
A. Preauricular	13.58	16.17	1.15	4.03
Atresia de esófago	0.97	0.95	-0.35	0.39
Ano Imperforado	1.22	1.41	-0.24	0.62
ARM	3.16	3.11	-0.61	0.71
Encefalocele	1.03	1.34	-0.09	0.72
LPH	9.16	9.05	-1.02	1.23
PH	1.28	1.04	-0.16	0.64
Anencefalia	2.75	3.08	-0.31	0.96

## **6. DISCUSIÓN:**

Gran parte de las MC se deben a causas multifactoriales y se conocen muy pocos factores involucrados hasta el momento. El efecto de la altitud sobre las MC ha sido previamente estudiado, no obstante la mayoría de los resultados difieren entre las poblaciones.

En el presente estudio se determinó en una muestra de recién nacidos vivos de la población mexicana, si el nivel del mar como mayores ASNM representan un factor de riesgo asociado a una mayor prevalencia de ciertas malformaciones congénitas aisladas.

Los datos observados en el presente estudio mostraron que el nivel del mar (0- 500 msnm) es un factor de riesgo para ciertas MC como encefalocele, LPH, hipospadias y polidactilia en comparación a una altitud mayor a 1500 msnm, esto en relación con lo observado en las tablas 6, 8 y 10.

En cambio una altitud menor a 2000 msnm es un factor de riesgo para espina bífida, gastrosquisis y apéndice preauricular (Tabla 6 y 12).

Y una altitud mayor a 2000 msnm es factor de riesgo para hidrocefalia y microtia (Tabla 13 y 14). Un hallazgo interesante, es que el riesgo para microtia e hidrocefalia se observa a partir de 1500 msnm (Tabla 12).

Como se observa en el estudio la mayor prevalencia de ciertas MC a diferentes altitudes esta en relación con la presión barométrica y al porcentaje de moléculas de oxígeno disponibles a determinada altura.

Muy pocos estudios han sido realizados con el propósito de investigar la asociación de la ASNM y malformaciones congénitas aisladas. La mayor parte de los estudios realizados se han enfocado a ciertas cardiopatías congénitas <sup>(14, 16)</sup> y a retraso del crecimiento intrauterino <sup>(12,41,42)</sup>. Apoyándose en lo demostrado en ratones, donde la hipoxia resultó ser el factor causal, los estudios realizados han postulado que el incremento de la prevalencia de MC en humanos a mayor altitud se debería a la disminución de la presión parcial de oxígeno (PO<sub>2</sub>), correlacionando su efecto teratogénico al inducir defectos interventriculares <sup>(11)</sup>.

Dentro de los estudios que han investigado diversas MC, Alzamora et al. <sup>(11)</sup>, Grahn y Kratchman et al. <sup>(12)</sup>, López Camelo et al. <sup>(13)</sup>, Miao et al. <sup>(14)</sup> y Castilla, et al. <sup>(15)</sup> los hallazgos del posible efecto de la altitud sobre la prevalencia de ciertas MC, resultan en cierta medida controversiales, además de analizar la ASNM de forma arbitraria, menos y más de 2000msnm.

Si bien todos los estudios previos consideraron la altitud mayor a 2000 msnm como factor de riesgo para diversas malformaciones congénitas, ninguno de ellos consideró la altitud a nivel del mar como factor de riesgo.

La diferencia entre el presente trabajo y los otros citados se basa en que para su elaboración se realizó una búsqueda exhaustiva de las condiciones físicas a diferentes altitudes. Se consideraron grupos de ASNM que cumplieran con características similares tanto para la presión barométrica como para el porcentaje de moléculas de oxígeno disponible. Lo anterior se hizo con base en lo observado en modelos animales para

hipoxia hipobárica e hiperoxia hiperbárica, condiciones observadas a altitudes superiores a 1500 msnm y a nivel del mar respectivamente.

Con la finalidad de poder comparar nuestros resultados con una población étnicamente relacionada, estos se cotejaron con el estudio de Castilla et al. <sup>(15)</sup>, el cual se muestra en la tabla 15. Con tal propósito, se invirtió en el cálculo la ASNMM, considerándose como factor de riesgo una ASNMM >2000m. Esta comparación mostró que solamente microtia y espina bífida presentaron un resultado similar. Como puede observarse en dicha tabla, para microtia la asociación encontrada en el estudio de Castilla et al. <sup>(15)</sup> fue mayor a una ASNMM  $\geq$ 2000m (RR 3.21,  $p < 0.01$ ) que la observada en el presente estudio (RM 1.34,  $p < 0.001$ ). En cambio, para el caso de hidrocefalia y apéndice preauricular los resultados difieren (Tabla 15).

**Tabla 15. Comparación de las prevalencias x 10,000 de MC al nacimiento comparando el estudio actual con la literatura**

Malformación	Presente estudio					Castilla, et al. 1999				
	Prevalencia		RM	IC95%	Valor p	Prevalencia		RM	IC99%	Valor p
	$\geq$ 2000 ASNMM	<2000 ASNMM				$\geq$ 2000 ASNMM	<2000 ASNMM			
Hidrocefalia	3.69	2.58	1.43	1.15-1.77	***	1.5	3.7	0.41	0.22-0.77	**
Microtia	5.68	4.25	1.34	1.13-1.59	***	0.7	1.4	3.21	2.35-4.79	**
Espina Bífida	8.63	12.34	0.70	0.62-0.79	***	3.2	5.7	0.57	0.37-0.78	**
Gastrosquisis	0.91	2.14	0.43	0.30-0.60	***	0.3	0.5	NO DETERMINADO		
Apéndice preauricular	13.58	16.17	0.84	0.76-0.93	***	57.5	24.8	2.09	1.86-2.36	**

\*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$

Un estudio sobre la relación de ASNMM y DTN en ciudad con ASNMM de 990 msnm en comparación a una ciudad a 2600 msnm mostró una razón de prevalencias (RP) global de 4.94 IC 95% (2.26-10.78), siendo la RP de 8.46, 3.81 y 6.35 para anencefalia, espina

bífida y encefalocele, respectivamente <sup>(24)</sup>. Resultados que se confirman en el estudio de Castilla et al. y en el presente estudio <sup>(15)</sup> (Tabla 16).

**Tabla 16. Comparación del efecto de la altitud sobre DTN en diversos estudios**

Malformación congénita	Presente estudio 0-500msnm->2000 msnm			Castilla et al. >2000 msnm - <2000 mnsn			Saldarriaga et al. 990 msnm-2600 msnm		
	RM	IC95%	Valor p	RR	IC99%	Valor p	RP	IC95%	Valor p
Anencefalia	2.15	1.31-3.5	***	0.33	0.20-0.54	**	8.46	1.80-39.85	S
Espina bífida	2.43	1.46-4.04	***	0.60	0.37-0.78	**	3.81	1.28-11.36	S
Encefalocele	1.39	0.97-1.99	NS	NO DETERMINADO			6.35	0.66-61.03	S

\*\*\* p<0.001

\*\* p<0.01

NS= No significativo

S= Significativo no específica

valor

Como se puede observar tanto en los estudios previos como en el presente estudio las condiciones físicas relacionadas como la hiperoxia hiperbárica al nivel del mar como la hipoxia hipobárica en ASNM influyen en el desarrollo de MC. Por lo que debe tener en consideración al evaluar mujeres embarazadas para la detección oportuna de MC.

Los resultados obtenidos en el presente estudio son concordantes con lo previamente observado en diversos modelos animales en relación con los efectos producidos en el embrión por la exposición a diferentes cantidades de oxígeno y de presión barométrica durante días específicos de la gestación <sup>(29,30,31,32,35,36,37,38,39,47)</sup>.

Tanto el aumento de oxígeno con presión barométrica aumentada (hiperoxia hiperbárica) como la disminución de oxígeno con presión barométrica disminuida (hipoxia hipobárica)

han demostrado tener un efecto teratogénico en el primer trimestre de la gestación en humanos <sup>(29,30,31,32,35,36,37,38,39,47)</sup>.

Durante el primer trimestre del embarazo, la angiogénesis juega un papel fundamental tanto para el desarrollo de la placenta como para los órganos y tejidos. Para que se lleve a cabo la angiogénesis se requiere del factor inducible de hipoxia (HIF) y de un gradiente de hipoxia, que permite la expresión de otros factores de crecimiento como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) <sup>(31,32)</sup>, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF- $\beta$ ), factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) <sup>(43)</sup>, Flt-1, Kdr <sup>(44)</sup>, genes involucrados con eritropoyesis y proliferación dando a lugar al desarrollo de nuevos vasos seguido de la formación de órganos y tejidos.

Durante el desarrollo embrionario algunos procesos como la formación del corazón, la neurulación y el cierre de la pared abdominal requieren de la angiogénesis para su desarrollo <sup>(45, 46)</sup>. Por lo que la presencia de un aumento de las moléculas de oxígeno o hiperoxia parcial durante el primer trimestre del embarazo podría ocasionar la reducción de la expresión de HIF afectando la angiogénesis y por lo tanto intervenir en el desarrollo correcto del embrión.

Asimismo, estudios en los que expusieron ratones gestantes a tratamientos con oxígeno hiperbárico, condiciones similares a las observadas al nivel del mar, han demostrado un aumento en el número de MC, principalmente defectos del tubo neural y defectos de

cierre de la pared abdominal <sup>(36,37,39)</sup>, mismos observados en la población mexicana al nivel del mar.

En relación con riesgo de presentar microtia e hidrocefalia a altitudes mayores a 2000 msnm, éste se puede explicar por el efecto de la hipoxia hipobárica como lo observado en estudios previos. La hipoxia derivada de la disminución del ingreso de moléculas de oxígeno al organismo ocasiona un importante estrés biomédico y ambiental debido a que: incrementa la mortalidad embrionaria, induce retraso del crecimiento intrauterino y redistribuye la actividad del sistema cardiovascular en respuesta al cambio hipóxico. Recientemente <sup>(47)</sup>, se ha demostrado en diferentes cepas de ratón, que existen diferencias en la expresión génica entre ratones expuestos a concentraciones normales de oxígeno y otros expuestos a hipoxia (21% y 13% respectivamente).

Analizando patrones de expresión por microarreglos, los autores observaron que 50 transcritos estaban sobre-expresados en embriones sometidos a hipoxia y 21 transcritos se sub-expresaban. De los genes que mostraron sobre-expresión, se identificaron varios relacionados con crecimiento y diferenciación celular, contracción muscular y transducción de señales y sub-expresión en genes que participan en comunicación celular, transporte de iones, fosforilación y transducción de señales.

Una de las limitantes del presente estudio fue no contar con una población que habitará a altitudes mayores a 2600 msnm para evaluar con mayor contraste el efecto tanto de la hipoxia hipobárica como el de la hiperoxia hiperbárica. A pesar de ello, el estudio proporcionó una aportación importante al considerar el posible efecto de la hiperoxia

hiperbárica sobre las malformaciones congénitas, situación que no había sido considerada en estudios previos.

Se espera que el presente estudio sea la base para realizar mayor investigación al respecto en otras poblaciones en donde se permita evaluar altitudes con mayor contraste y que se considere tanto el nivel del mar como ASNM mayor a 1500 msnm como factor de riesgo para el desarrollo de malformaciones congénitas. A través de los resultados del presente estudio se aprecia que es de suma importancia fomentar en ambas poblaciones, con mayor ímpetu, las medidas de prevención tales como el consumo de ácido fólico periconcepcional, estilo de vida sano, programación de embarazo y evitar exposición a otros teratógenos. Así como también tener en consideración durante la evaluación prenatal que ciertas malformaciones congénitas son más prevalentes al nivel mar y otras a ASNM para la detección oportuna de malformaciones congénitas.

## **7. CONCLUSIÓN**

Los resultados observados en el presente estudio sugieren que las condiciones físicas presentes a diversas altitudes pueden afectar al embrión en desarrollo de diferente manera, modificando la expresión de ciertos genes que participan en el desarrollo embrionario temprano. Así cierto tipo de malformaciones congénitas se pueden presentar con mayor frecuencia bajo un porcentaje de moléculas de oxígeno disponible al 100% como ocurre a nivel del mar con presión barométrica alta y otras con menor porcentaje de moléculas de oxígeno disponible con presión barométrica baja como las observadas a ASNM de más de 1500m.

## **8. AGRADECIMIENTOS**

Un agradecimiento a todos los médicos pediatras, neonatólogos y genetistas que participaron y participan en el RYVEMCE y han hecho posible la presente investigación.

## 9. APÉNDICE

### Abreviaturas

ARM	Anomalía en Reducción de Miembro
ASNM	Altitud sobre el nivel del mar
DAS	Defecto atrial septal
DTN	Defecto del tubo neural
ECLAMC	Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas
HIF	Factor inducible de hipoxia
IC	Intervalo de confianza
LPH	Labio y paladar hendido
m	Metros
mmHg	Milímetros de mercurio
msnm	Metros sobre el nivel del mar
O <sub>2</sub>	Oxígeno
PB	Presión barométrica
PCA	Persistencia de conducto arterioso
PH	Paladar hendido
PO <sub>2</sub>	Presión parcial de oxígeno
RCIU	Retraso del crecimiento intrauterino
RM	Razón de momios
RR	Riesgo relativo
RP	Razón de prevalencia
RYVEMCE	Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas
VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular

## 10. BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Mutchinick O. Malformaciones congénitas y teratogénesis. Tratado de Medicina Interna. Capítulo 477. Ed. Panamericana, 1995 pp 1739-1746.
- <sup>2</sup> Kumar P, Burton BK. Congenital malformations: Evidence-Based evaluation and management. Ed. The McGraw Hill, 2008.
- <sup>3</sup> Rosano A, Botto LD, Botting B, et al. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. J Epidemiol Community Health. Sep 2000;54(9):660-6.
- <sup>4</sup> Hobbs CA, Cleves MA, Simmons CJ. Genetic epidemiology and congenital malformations: from the chromosome to the crib. Arch Pediatr Adolesc Med. Apr 2002; 156(4):315-20
- <sup>5</sup> Holmes LB. Current concepts in genetics. Congenital malformations. N Engl J Med. Jul 1976;295(4):204-7.
- <sup>6</sup> Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics. Apr 2004; 113(4):957-68.
- <sup>7</sup> Brent RL, Beckman DA. Environmental teratogens. Bull N Y Acad Med. 1990;66:123-163.
- <sup>8</sup> Curtis R. Outdoor Action Guide to High Altitude: Acclimatization and Illnesses. 1995; Outdoor Action Program, Princeton University.
- <sup>9</sup> Dietz TE. Non-Physician Altitude Tutorial. International Society for Mountain Medicine. 2005, [http://www.ismmed.org/np\\_altitude\\_tutorial.htm](http://www.ismmed.org/np_altitude_tutorial.htm).

- 
- <sup>10</sup> Berger KI, Rom W. Efectos fisiológicos de la reducción de la presión barométrica . En: Enciclopedia de la Salud y Seguridad en el trabajo.
- <sup>11</sup> Alzamora V, Rotta A, Battilana G, Abugattas R, Rubio C, Bouroncle J, Zapata C, Santa-María E, Binder T, Subiria R, Paredes D, Pando B, Graham G. On the possible influence of great altitudes on the determination of certain cardiovascular anomalies. *Pediatrics*. 1953;12(3:1):259-62.
- <sup>12</sup> Grahn D, Kratchman J. Variation in neonatal death rate and birth weight in the United States and possible relations to environmental radiation, geology and altitude. *Am J Hum Genet*. 1963;15:329-52.
- <sup>13</sup> Lopez-Camelo JS, Orioli IM. Heterogeneous rates for birth defects in Latin America: hints on causality. *Genet Epidemiol*. 1996;13(5):469-81.
- <sup>14</sup> Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(1):224-8.
- <sup>15</sup> Castilla EE, Lopez-Camelo JS, Campaña H. Altitude as a risk factor for congenital anomalies. *Am J Med Genet*. 1999;86(1):9-14.
- <sup>16</sup> Chávez I, Espino Vela J, Limón R, Dorbecker N. Patent ductus arteriosus; studies on 200 cases. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1953;23(6):687-755.
- <sup>17</sup> Ingalls, Curley, Prindle, Experimental production of congenital anomalies, timing and degree of anoxia as factors causing fetal deaths and congenital anomalies in the mouse, *New England Journal of Medicine* 1952 247: 758
- <sup>18</sup> Miao C, Zuberbuhler M, Zuberbuhler J, Prevalence of Congenital cardiac anomalies at high altitude, *American College of Cradiology* 1988, 12: 224-8.

---

<sup>19</sup> Penaloza D, Arias Stella J, Sime, Recavarren S, Marticorena E, The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes *Pediatrics* 1964; 34: 568-82.

<sup>20</sup> Keyes LE, Armanza FJ, Niermeyer S, Vargas E, Young DA, Moore LG. Intrauterine Growth Restriction, preeclampsia and Intrauterine mortality at High Altitude in Bolivia. *Pediatric Research* 2003;54:20-25.

<sup>21</sup> Qwenn, Jensen y Moore The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *American Journal of Public Health* 1997; 87:1003-1007.

<sup>22</sup> Ballew C, Haas JD. Altitude differences in body composition among Bolivian newborns. *Hum Biol* 1986 56:209-216.

<sup>23</sup> Castilla E, Orioli IM Prevalence rates of microtia in Southamerica 1986, 15: 364-368

<sup>24</sup> Saldarriaga, Wilmar; Blanco Tamayo, Gonzalo; Bravo López, Diego Fernando; Díaz Hung, Andrés Manuel; Fandiño Losada, Andrés; Isaza, Carolina. La altitud como factor de riesgo para defectos del tubo neural (DTN) *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58(3):189-193

<sup>25</sup> Saldarriaga, Wilmar; Blanco Tamayo, Gonzalo; Bravo López, Diego Fernando; Díaz Hung, Andrés Manuel; Fandiño Losada, Andrés; Isaza, Carolina. La altitud como factor de riesgo para defectos del tubo neural (DTN) *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007;58(3):189-193

---

<sup>26</sup> Alderman BW, Zamudio S, Barón AE, Joshua SC, Fernbach SK, Greene C, Mangione EJ. Increased risk of craniosynostosis with higher antenatal maternal altitude. *Int J Epidemiol.* 1995 Apr; 24(2):420-6.

<sup>27</sup> Shaw GM, Wasserman CR, Lammer EL, O'Malley CD, Murray JC, Basart AM, Tolarova MM. Orofacial cleft, parental cigarette smoking, and transforming growth factor-alpha gene variants. *Am J Hum Genet* 1996 58:551-561.

<sup>28</sup> Millicovsky G, Johnston MC. Hyperoxia and hypoxia in pregnancy: simple experimental manipulation alters the incidence of cleft lip and palate in CL/Fr mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Sep;78(9):5722-3.

<sup>29</sup> Millicovsky G, Johnston MC. Hyperoxia and hypoxia in pregnancy: simple experimental manipulation alters the incidence of cleft lip and palate in CL/Fr mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Sep;78(9):5722-3.

<sup>30</sup> Grabowski CT. A quantitative study of the lethal and teratogenic effects of hypoxia on the three-day chick embryo. *American Journal of Anatomy* 1961 109(1):25-35.

<sup>31</sup> Webster WS, Abela D. The effect of hypoxia in development. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2007 Sep;81(3):215-28.

<sup>32</sup> Pringle KG, Kind KL, Sferruzzi AN, Thompson JG, Roberts CT. Beyond oxygen: complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy *Hum. Reprod. Update* (2010) 16 (4): 415-431.

- 
- <sup>33</sup> Stevenson RE, Kelly JC, Aylsworth AS, Phelan MC. Vascular basis for neural tube defects: a hypothesis. *Pediatrics*. 1987 Jul;80(1):102-6.
- <sup>34</sup> Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr*. 1981 Feb;98(2):228-31
- <sup>35</sup> Miki A, Fujimoto E, Ohsaki T, Mizoguti H. Effects of oxygen concentration on embryonic development in rats: a light and electron microscopic study using whole-embryo culture techniques. *Anat Embryol (Berl)*. 1988;178(4):337-43.
- <sup>36</sup> Ferm VH. Teratogenic effects of hyperbaric oxygen. *Exp Biol Med* 1964 vol. 116 no. 4 975-976
- <sup>37</sup> Wolff-Quenot MJ, Vidal S. Teratogenic effect of hyperbaric oxygen in rat and mouse *Arch Anat Histol Embryol*. 1979;62:3-11.
- <sup>38</sup> Yusa T. Chromosomal and teratogenic effects of oxygen in the mouse *Br. J. Anaesth.* (1981) 53 (5): 505-510.
- <sup>39</sup> Mencías E. Mayero L. *Manual de toxicología básica*. Ed. Díaz de Santos 2000:595.
- <sup>40</sup> Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V. Programa Mexicano de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas". *Salud Pública Mex* 1988;30:88-100.

- 
- <sup>41</sup> Jensen GM, Moore LG. The effect of high altitude and other risk factors on birthweight: independent or interactive effects? *Am J Public Health.* 1997;87(6):1003-7.
- <sup>42</sup> Moore LG, Zamudio S, Zhuang J, Sun S, Droma T. Oxygen transport in tibetan women during pregnancy at 3,658 m. *Am J Phys Anthropol.* 2001;114(1):42-53.
- <sup>43</sup> Ramírez-Bergeron DL, Simon MC. Hypoxia-inducible factor and the development of stem cells of cardiovascular system. *Stem Cells* 2001;19(4):279-86.
- <sup>44</sup> Waltenberg J, Mayr U, Pentz S, Hombach V. Functional upregulation of the vascular endothelial growth factor receptor genes. *J. Biol.Chem.* 1997; 272, 23659-23667
- <sup>45</sup> Stevenson RE, Kelly JC, Aylsworth AS, Phelan MC. Vascular basis for neural tube defects: a hypothesis. *Pediatrics.* 1987 Jul;80(1):102-6.
- <sup>46</sup> Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr.* 1981 Feb;98(2):228-31
- <sup>47</sup> Li M, Zhao C. Study on Tibetan Chicken embryonic adaptability to chronic hypoxia by revealing differential gene expression in heart tissue. *Sci China C Life Sci.* 2009;52(3):284-95.