



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
PEDRO RUIZ GALLO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**“FACTORES ASOCIADOS A FISURA LABIAL Y/O  
PALATINA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.  
NOVIEMBRE 2012-DICIEMBRE 2016”**

## **TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

**AUTORES:**

**BACH. ESTEBAN ALBERTO PLASENCIA DUEÑAS**

**ASESOR TEMÁTICO:**

**DR. JORGE LUIS SOSA FLORES**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. CRISTIAN DÍAZ VÉLEZ**

**LAMBAYEQUE, MARZO DEL 2017**



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
PEDRO RUIZ GALLO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**“FACTORES ASOCIADOS A FISURA LABIAL Y/O  
PALATINA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.  
NOVIEMBRE 2012-DICIEMBRE 2016”**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

---

**BACH. ESTEBAN ALBERTO PLASENCIA DUEÑAS  
ASESOR**

---

**DR CRISTIAN DIAZ VELEZ  
ASESOR METODOLÓGICO**

---

**DR JORGE LUIS SOSA FLORES  
ASESOR TEMÁTICO**

**LAMBAYEQUE, MARZO DEL 2017**



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
PEDRO RUIZ GALLO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**“FACTORES ASOCIADOS A FISURA LABIAL Y/O  
PALATINA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL  
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS.  
NOVIEMBRE 2012-DICIEMBRE 2016”**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE  
MÉDICO CIRUJANO**

---

**DR. SEGUNDO ALEJANDRO CABRERA GASTELO  
PRESIDENTE**

---

**DR. VICENTE ALFONSO CASTAÑEDA SERRANO  
SECRETARIO**

---

**DR MARIA PILAR ROJAS HERRERA  
VOCAL**

---

**DR JORGE ALBERTO POSTIGO CAZORLA  
SUPLENTE**

**LAMBAYEQUE, MARZO DEL 2017**

## **DEDICATORIA**

**Gracias ante todo a Dios, mi Padre celestial, a quien todo lo debo...**

**Este trabajo va dedicado a mis padres: Gaby Dueñas Dávila y Esteban Plasencia Rodríguez. Quienes con su apoyo material y moral me permitieron culminar mis estudios universitarios, formando, más que un profesional, una persona con principios, valores y vocación de servicio.**

**A mis hermanos: Rubí, Nahún e Ivette, pues estuvieron siempre conmigo y lo seguirán estando como futuros colegas.**

**A mis compañeros y asesores de la SOCIEM-UNPRG y SOCIMEP, pues con ellos encontré la oportunidad de tener contacto directo con la investigación científica y la capacitación oportuna para hacerle frente.**

**A mi casa de estudio y todos mis maestros, quienes con cada enseñanza construyeron un acervo de conocimientos, que pronto serán vertidos a la sociedad, para beneficio y mejora de la calidad de salud de nuestra población.**

**A todos mis familiares y amigos que me mostraron su confianza y apoyo en todo momento.**

**LUIGUI**

## **AGRADECIMIENTO**

A la Dra. Milagros Dueñas Roque, médico asistente del Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) por su desinteresado apoyo en la realización de este estudio, desde la concepción de la idea de investigación, tanto en el aspecto temático, administrativo como en la recolección de los datos.

Al Dr. Cristian Díaz Vélez, no sólo por su asesoría metodológica, sino por sus enseñanzas y motivación para involucrarme en el mundo de la investigación a lo largo de toda la carrera.

Al Dr. Jorge Luis Sosa Flores por su tiempo y exhaustividad en la revisión del proyecto del presente estudio, siendo asesor temático.

Al personal administrativo de archivo del HNERM, por las facilidades otorgadas para acceder a las historias clínicas neonatales y maternas.

A mis compañeros y asesores de la Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo (SOCIEM-UNPRG) y la Sociedad Científica Médico Estudiantil Peruana (SOCIMEP), pues con ellos encontré la oportunidad de tener contacto directo con la investigación científica y la capacitación oportuna para hacerle frente.

A la Facultad de Medicina Humana, mi casa de estudio y todos mis maestros, quienes con cada enseñanza construyeron un acervo de conocimientos, que pronto serán vertidos a la sociedad, para beneficio y mejora de la calidad de salud de nuestra población.

# ÍNDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS.....	5
DATOS PRELIMINARES.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	9
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
III. RESULTADOS.....	18
IV. DISCUSIÓN.....	25
V. CONCLUSIONES.....	33
VI. RECOMENDACIONES.....	35
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS.....	42

## **DATOS PRELIMINARES**

### **1. TÍTULO:**

FACTORES ASOCIADOS A FISURA LABIAL Y/O PALATINA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. NOVIEMBRE 2012-DICIEMBRE 2016.

*“Factors associated with cleft lip and/or palate in newborns of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital. November 2012-December 2016.”*

### **2. AUTOR:**

Plasencia Dueñas, Esteban Alberto.

### **3. RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DEL PROYECTO:**

N° 134-2017-FMH-UNPRG

### **4. TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

Estudio Cuantitativo, Observacional, analítico, casos-control emparejado.

### **5. ÁREA DE INVESTIGACIÓN:**

Salud Perinatal y Neonatal.

### **6. LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Malformaciones congénitas.

### **7. LOCALIDAD E INSTITUCIÓN DE EJECUCIÓN:**

Lima - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

### **8. DURACIÓN DEL PROYECTO:**

6 meses.

### **9. FECHA DE INICIO:**

AGOSTO 2016.

### **10. FECHA DE TÉRMINO:**

FEBRERO 2017.

## RESUMEN

**Introducción:** La fisura labial y/o palatina es una malformación congénita muy frecuente a nivel mundial, que no sólo tiene implicancias estéticas sino funcionales y sociales. Su etiología no está totalmente aclarada, pero parece ser multifactorial. El objetivo principal del presente estudio identificar los factores asociados a fisura labial y/o palatina en recién nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo noviembre 2012-diciembre 2016. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, caso-control emparejado, obteniendo datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). Se analizaron 61 casos y 61 controles. Se recogieron variables clínicas, epidemiológicas, obstétricas y prenatales de los sujetos. **Resultados:** Se encontró una incidencia de 2,0/1000 nacidos vivos en el periodo estudiado. Estas fisuras se presentaron más frecuentemente como labiopalatinas (59%), con extensión completa, en el sexo masculino (59%), con cariotipo normal (75,9%) y sin diagnóstico prenatal (65,6%). Las malformaciones asociadas más frecuentes fueron las faciales (44,2%), seguidas de las cardíacas (29,6%). Se construyó un modelo estadístico mediante análisis multivariado conformado por 3 variables: enfermedad crónica durante el embarazo (OR=3,8), edad materna mayor a 35 años (OR=6,85) y antecedente familiar (OR=14,5). La media del peso al nacer y la edad gestacional fue menor en los casos, mientras la gesta y edad paterna fueron mayores. No hubo diferencias en cuanto al tipo de parto, presentación fetal, enfermedades agudas, consumo de medicamentos ni alcohol. **Conclusiones:** Las enfermedades crónicas en el embarazo, la edad materna avanzada y el antecedente familiar son factores de riesgo de fisura labial y/o palatina.

## ABSTRACT

**Introduction:** The cleft lip and/or palate is a very common congenital malformation worldwide, which has not only aesthetic but functional and social implications. Its etiology is not fully understood, but appears to be multifactorial. The main objective of the present study was to identify the factors associated with cleft lip and/or palate in newborns of the Edgardo Rebagliati Martins National Hospital during the period November 2012-December 2016. **Methods:** We used a observational, analytical, matched case-control study, obtaining data from the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC). We analyzed 61 cases and 61 controls. Clinical, epidemiological, obstetric and prenatal variables of the subjects were collected. **Results:** An incidence of 2.0/1000 live births was found in the study period. These fissures were more frequently presented as labiopalatinas (59%), with complete extension, in the male sex (59%), with normal karyotype (75.9%) and without prenatal diagnosis (65.6%). The most frequent associated malformations were the facial (44.2%), followed by the cardiac (29.6%). A statistical model was constructed using a multivariate analysis of three variables: chronic disease during pregnancy (OR = 3.8), maternal age over 35 years (OR = 6.85) and family history (OR = 14.5). The mean of birth weight and gestational age were lower in the cases, while the gestation and paternal age were higher. There were no differences in the type of delivery, fetal presentation, acute diseases, consumption of drugs or alcohol. **Conclusions:** Chronic diseases in pregnancy, advanced maternal age and family history are risk factors for cleft lip and/or palate.

# **I. INTRODUCCIÓN**

## I. INTRODUCCIÓN

La fisura del labio y/o paladar es la anomalía craneofacial congénita más frecuente. La incidencia mundial promedio es aproximadamente 1/700 recién nacidos vivos, (1) variando desde 1/500 nacimientos en poblaciones asiáticas, 1/2500 en africanos y 1/1000 entre caucásicos, hispanos y latinos (2). En el Perú las cifras van desde 0.8/1000 hasta 1,7/1000 (3-5).

Forman parte de un grupo de entidades llamados fisuras orofaciales, que se producen por fusión incompleta de los procesos maxilares superiores y nasomedial. Este grupo comprende las fisuras orofaciales “típicas” (fisura labial, fisura palatina y fisura labiopalatina) y las fisuras “atípicas” (fisura medial, transversa, oblicua, y otros tipos). Estas fisuras pueden presentarse aisladamente o asociadas a otros defectos, ya sea como parte de un síndrome o no (6, 7).

Su etiología no se encuentra totalmente aclarada y parece ser multifactorial, representando una condición genética, en cerca del 25% de los casos. Entre los factores ambientales se postulan el consumo de fármacos (especialmente antiepilépticos, pero también retinoides, antiinflamatorios, corticoides, relajantes musculares), tabaco, alcohol y enfermedades durante el primer trimestre de embarazo. Asimismo, la deficiencia nutricional, déficit o exceso de ácido fólico, nivel socioeconómico, gestaciones de la madre, edad de los padres, radiaciones ionizantes, contaminación y pesticidas en agricultura. (3, 8-11)

Estas entidades no sólo tienen implicancia estéticas, sino que afecta diferentes funciones en el niño como la masticación, deglución, amamantamiento, habla, audición, ventilación del oído medio y el desarrollo social. (12, 13) Constituye además un problema económico por su costoso y prolongado, que va desde nacimiento hasta la adolescencia, a pesar de lo cual aproximadamente en el 25% de los niños correctamente tratados persisten problemas de fonación. (14, 15)

El estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) es un programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías congénitas del desarrollo en nacimientos hospitalarios latinoamericanos. Dado que más de la mitad de las malformaciones tienen causa desconocida, el principal objetivo y estrategia del ECLAMC es la prevención por medio de la investigación (16). El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) es un hospital peruano referencial que concentra embarazos de alto riesgo y participa en el ECLAMC desde noviembre del 2012 a la fecha, registrando casos de malformaciones mayores y menores, entre ellas las fisuras labiales y/o palatinas.

Existen distintas clasificaciones usadas para describir estas fisuras (17). El ECLAMC utiliza la fórmula de Kilner, para describir las características clínicas de estas fisuras. Para ello se consideran 4 áreas (Labio, Encía, Paladar Blando, Paladar Óseo); indicando el o los lados afectados. Se indica además la extensión de la fisura para cada área, en tercios. Así para el labio: 0/0 (No hay fisura), 1/3 (fisura no pasa del reborde mucocutáneo), 2/3 (pasa del reborde mucocutáneo), 3/3 (penetra en la nariz). Para la encía: 0/0 (No hay fisura), 1/3 (fisura afecta menos de la mitad del espesor del reborde alveolar), 2/3 (más de la mitad del espesor del reborde alveolar y es incompleta), 3/3 (Fisura completa que quiebra el arco maxilar y produce su dislocación). Y análogamente para el paladar óseo y blando según la proporción afectada (18).

Nazer J et al (2010) basándose en datos del ECLAMC 2001-2008, encontraron 46 casos de fisura oral en 15.635 nacimientos. 14 casos fueron PEG (30,4%), distinto al 10% observado en controles. El promedio de peso de nacimiento (2675 g) fue significativamente inferior al de los controles (3 321 g), al igual que la edad materna (31,39 años en casos y 29,4 años en controles). Mencionan que en este periodo la tasa de labio leporino se elevó con respecto a años anteriores, en probable relación a la fortificación de la harina con ácido fólico (2).

Prada A et al, el 2014 en Colombia realizaron un estudio casos y controles. Hallaron como factores protectores el grado de instrucción superior (OR: 0,1 IC 95%: 0,01 – 0,70) y la condición socioeconómica más alta (OR: 0,07 IC 95%: 0,02 – 0,60). Y como factores de riesgo: la exposición a plaguicidas (OR: 14,3 IC 95%: 4,3 – 47,8) y la presencia de fisura labial y/o palatina en la familia (OR: 5,7 IC 95%: 1,3 – 24,9). El 2016 Figueroa N P y col., encontraron que el alcoholismo se asociaba a fisura labial y/o palatina con un OR de 5.33 (1.26-22.56). Además la exposición a agentes químicos (solventes orgánicos, ácido acético) se encontró en 3 casos y en ningún control (9).

En el Perú, Torres M y Evaristo T, publicaron un estudio: Factores de riesgo de labio y/o paladar fisurado en neonatos del Hospital Nacional Docente Madre - Niño San Bartolomé en el período 2000 al 2009. En este, se encontró una prevalencia de fisura labial y/o palatina de 1,7/1000 recién nacidos vivos. El género masculino representó el 58,5 % de los casos. La edad materna mayor a 30 años (RRI (Riesgo Relativo Indirecto) 8,4) y menor de 20 años (RRI 3,9), los antecedentes familiares de FLP (RRI 3,3), el número de gestaciones anteriores en cuanto a gestación única (RRI 4,6) y segunda gestación (RRI 1,1) frente a más de dos gestaciones fueron factores de riesgo (4).

Ángel A, en su tesis realizada en el Hospital Belén de Trujillo (2016), estudió los factores asociados a fisura labiopalatina no sindrómica. Realizó un estudio en 30 casos y 60 controles, hallando significancia estadística para el sexo masculino (OR=2,59) y para las madres primigestas (OR=3,5). También reporta que la edad materna <20 años tuvo mayor prevalencia en casos; pero, esto no fue estadísticamente significativo (5).

La presente investigación tuvo como objetivo principal identificar los factores asociados a fisura labial y/o palatina en recién nacidos del HNERM en el periodo noviembre 2012-diciembre 2016, comparando diversos factores epidemiológicos, prenatales y obstétricos entre casos y controles. Además, describir la frecuencia y características clínicas de estas fisuras, así como las malformaciones congénitas asociadas a estas.

## **II. MATERIALES Y MÉTODOS**

## II. MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, analítico, retrospectivo, caso-control emparejado. La población de estudio estuvo constituida por todos los recién nacidos del HNERM en el periodo noviembre 2012 a diciembre 2016 (N= 31010 nacimientos), la información de casos y controles se obtuvo de los registros del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) del mismo hospital.

Para el cálculo de muestra se utilizó el software EPIDAT v. 4.2, mediante la fórmula de tamaño de muestra para estudios de casos y controles emparejados, con una proporción de 61,53% de casos expuestos (con madre alcohólica) y OR a detectar de 5,33, según antecedente (10), con un nivel de confianza de 95% y potencia de 90%, resultando un tamaño muestral de 36 pares de individuos como mínimo. Sin embargo se trabajó con todos los casos disponibles, es decir 70 casos.

Definición de caso: Recién nacido, vivo o muerto, en el que se observa fisura labial y/o palatina (de acuerdo a la definición del ECLAMC).

Definición de control: Recién nacido vivo no malformado y de igual sexo que un caso que haya nacido en el hospital inmediatamente después de un malformado. Cuando no ha sido posible tomar como control al nacimiento siguiente y de igual sexo a un caso: se toma como control al nacimiento vivo no malformado y de igual sexo al caso que nazca primero a partir de las 8 horas del día siguiente al momento en que el médico supo de la necesidad de tomar un control no siguiente. En caso el sexo del recién nacido sea ambiguo, se asignará un control no siguiente tras la confirmación cariotípica del sexo del caso. Además los recién nacidos muertos y abortos malformados no tienen control apareado (18).

Se tomó como criterio de inclusión a todo caso y todo control nacido en el periodo noviembre 2012-diciembre 2016 en el HNERM, cuyas madres hayan aceptado participar

del ECLAMC. Se excluyeron también a los recién nacidos muertos, por no tener control apareado. Además se eliminaron sujetos cuya ficha de recolección de datos presente más del 10% de datos incompletos, sin que esta pueda ser completada mediante revisión de las historias clínicas materna o neonatal, ni por medio de comunicación telefónica.

La información fue recolectada mediante la Ficha de Recolección de Datos del ECLAMC (ANEXO 1), en la que se registran aspectos clínicos y sociodemográficos de los casos y controles. En caso de encontrarse datos incompletos, estos se recabaron de la historia clínica del neonato y/o de la madre.

La variable dependiente fue la presencia de fisura labial y/o palatina. Se recogieron también las características clínicas de estos casos, mediante la clasificación de Kilner, peso al nacer, edad gestacional y peso para la edad gestacional, así como las malformaciones asociadas pudiendo ser estas múltiples (si se presentan a la vez, pero sin constituir un síndrome clínico conocido) o sindrómicas (si constituyen un síndrome clínico conocido). Como variables independientes se recogieron datos epidemiológicos (ocupación y grado de instrucción de la madre, edad materna y paterna) y prenatales (antecedente familiar de fisura labial y/o palatina, gesta de la madre, así como el consumo de medicamentos, alcohol, tabaco, enfermedades crónicas y agudas durante el primer trimestre de gestación).

La base de datos fue tabulada en el software Microsoft Excel 2013 y el análisis estadístico se realizó en el programa SPSS (Statistical Package for Social Science) v. 24.0. Para el análisis descriptivo se utilizó medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar) para describir las variables cuantitativas. Se evaluó además la normalidad de dichos datos mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para variables cualitativas se reportaron frecuencias absolutas y relativas. El análisis bivariado se realizó mediante la prueba t de student (o U de Mann

Whitney si la variable no cumplía criterios de normalidad), para comparación de medias entre casos y controles. Asimismo para comparación de proporciones se empleó Chi cuadrado o el test exacto de Fisher estuviera indicado. Como Medida de Asociación se obtuvo Odds Ratio (OR) con nivel de confianza de 95% y significancia estadística  $p < 0.05$ . Además se realizó análisis multivariado utilizando regresión logística binaria.

La aplicación del ECLAMC cuenta con el aval del comité de investigación y ética del HNERM. Para participar del estudio las madres de los recién nacidos firmaron un documento de Consentimiento Informado (ANEXO 2). El presente estudio ha sido revisado y aprobado por el comité de investigación del HNERM (ANEXO 3). Se otorgó acceso al archivo virtual de fichas del ECLAMC (<http://eclamcsql.eclamc.org/>), mediante un usuario y contraseña confidenciales. Se mantuvo el anonimato tanto del recién nacido como de la madre en todo momento.

### **III. RESULTADOS**

### III. RESULTADOS

En el HNERM hubo 30734 nacidos vivos, durante el periodo noviembre 2012-diciembre 2016. Se registraron 70 casos de fisura labial y/o palatina, de los cuales 7 fueron natimueertos, lo que equivale a una incidencia de 2,0/1000 nacidos vivos. De estos 63 casos se eliminaron 2 por presentar datos insuficientes en la ficha de recolección de datos, constituyendo un total de 61 casos y 61 controles analizados.

Las fisuras se presentaron en 36 de los casos (59%) como labiopalatinas, en 12 casos (19,7%) como labial aislada, 10 (16,4%) como palatinas aisladas y sólo se observaron 3 casos de fisuras mediales (4,9%). El sexo más frecuente en general fue el masculino (59%), pero el femenino predominó en las fisuras palatinas aisladas (60%). (Tabla 1)

Asimismo, la extensión de las fisuras correspondió en la mayoría de los casos a la clasificación 3/3 de Kilner (80% de las labiales, 79% de las gingivales, 82,9% del paladar óseo y 97,8% del paladar blando), no existiendo predilección por presentarse en el lado derecho, izquierdo o bilateral. Las malformaciones asociadas tuvieron mayormente una presentación múltiple (n=31, 50,8%), y en 13 casos (21,3%) fueron sindrómicas. De ellas, las más frecuentes fueron las faciales que se encontraron en 27 casos (44,2%), de los cuales 15 presentaban malformaciones del oído externo. En segundo lugar se encontraron las cardíacas con 18 casos (29,6%). Además, de los 58 cariotipos con resultado disponible, 44 (75,9%) fueron normales, hallándose 4 casos de trisomía 13, 3 de trisomía 18 y 2 de trisomía 21. Sólo 21 casos (34,4%) tuvieron diagnóstico prenatal, siendo la mayoría (57,7%) diagnosticados al nacimiento (Tabla 1).

**Tabla 1. Características clínicas de los recién nacidos con fisura labial y/o palatina del HNERM. Noviembre 2012- Diciembre 2016.**

<b>Características</b>		<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	72	59,0
	Femenino	50	41,0
<b>Tipo de fisura</b>	Labial aislada	12	19,7
	Palatina aislada	10	16,4
	Labiopalatina	36	59,0
<b>Extensión de fisura labial</b>	Medial	3	4,9
	Kilner 1/3	2	4,0
	Kilner 2/3	8	16,0
<b>Lado de fisura labial</b>	Kilner 3/3	40	80,0
	Izquierdo	16	31,4
	Derecho	17	33,3
<b>Extensión de fisura gingival</b>	Bilateral	15	29,4
	Medial	3	5,8
	Kilner 1/3	1	2,3
<b>Lado de fisura gingival</b>	Kilner 2/3	8	18,6
	Kilner 3/3	34	79,0
	Izquierdo	14	31,8
<b>Extensión de fisura de paladar óseo</b>	Derecho	13	29,5
	Bilateral	14	31,8
	Medial	3	6,8
<b>Extensión de fisura de paladar blando</b>	Kilner 1/3	2	4,9
	Kilner 2/3	5	12,2
	Kilner 3/3	34	82,9
<b>Presentación de la malformación</b>	Kilner 1/3	1	2,2
	Kilner 2/3	0	0,0
	Kilner 3/3	45	97,8
<b>Malformaciones asociadas</b>	Aislada	17	27,9
	Múltiple	31	50,8
	Sindrómica	13	21,3
<b>Cariotipo</b>	Faciales	27	44,2
	Cardíacas	18	29,6
	Musculoesqueléticas	14	23,0
	SNC	10	16,4
	Trisomías	7	11,4
	Genitales	6	9,8
<b>Edad del diagnóstico</b>	Otras	6	9,8
	Normal	44	75,9
	Trisomía 13	4	6,9
	Trisomía 18	3	5,2
	Trisomía 21	2	3,4
<b>Edad del diagnóstico</b>	Otras alteraciones	5	8,6
	Prenatal	21	34,4
	Natal	35	57,4
	Postnatal	5	8,2

La ocupación materna fue en el 41,9% (n=49) de labores domésticas seguido de labores de oficina en el 13,1% (n=16). 23,9% de las madres (n=28), no especificaron su ocupación. Ninguna madre refirió haber consumido tabaco ni drogas y sólo 5 (4,1%) refirieron haber consumido alcohol, llegando ocasionalmente a la embriaguez, durante el primer trimestre de gestación.

El peso promedio de los recién nacidos fue de 3154,4 g  $\pm$  678,6 g, con mediana de 3265,0 g. La edad gestacional promedio fue 38,3  $\pm$  1,8 semanas, con mediana de 39 semanas. La edad materna promedio fue 31,4  $\pm$  7,2 años, con mediana 30,5 años; mientras que la edad paterna fue 34,1  $\pm$  7,7 años, con mediana de 34 años. La gestación media fue 2,4  $\pm$  1,3 gestaciones, con mediana de 2 gestaciones. Sólo la variable edad paterna cumplió criterios de normalidad según la prueba de Kolmogorov-Smirnov ( $p > 0,05$ ).

En el análisis bivariado se encontró que 46 de los casos (75,4%) tuvieron un peso adecuado para la edad gestacional (AEG), frente a 59 controles (96,7%); y 11 casos (18%) fueron pequeños para la edad gestacional (PEG), frente a ningún control, hallazgo estadísticamente significativo (Chi<sup>2</sup>: 13,3;  $p < 0,05$ ). Los 11 casos PEG tuvieron malformaciones asociadas, ya sea múltiples o sindrómicas. Ningún caso con malformaciones sindrómicas se clasificó como grande para la edad gestacional (GEG) (Tabla 2).

En 10 de los casos (17,5%) se registró el antecedente familiar de fisura labial y/o palatina, el mismo que se registró en sólo un control (1,7%), diferencia estadísticamente significativa (chi<sup>2</sup>: 8,6;  $p < 0,05$ ) con un OR=12,6 (IC 95%: 1,5-101,6) (Tabla 2). Además para esta variable se calculó la potencia del estudio mediante el programa Epidat v.4.2 encontrando que para las proporciones mencionadas con el tamaño muestral empleado, la potencia fue de 83,4%.

Al comparar medias de las variables numéricas entre casos y controles se encontró lo siguiente que la edad paterna promedio fue 36,2 en casos y 31,9 en controles diferencia estadísticamente significativa al aplicar la prueba t-student para muestras

independientes ( $t: -3,1$ ;  $p < 0,05$ ). La contrastación de las demás variables numéricas se realizó con U de Mann Whitney por no cumplir criterios de normalidad. Así, el número promedio de gestaciones en los casos fue de 2,75 y 2,11 en los controles ( $p < 0,05$ ); la media del peso al nacer fue 2923,5 g en casos y 3385,3 g en controles ( $p < 0,05$ ); la edad materna 34,2 años en casos y 28,5 años en controles ( $p < 0,05$ ). La edad gestacional no obtuvo diferencia estadísticamente significativa, siendo 38,7 semanas en casos y 37,8 semanas en controles ( $p > 0,05$ ). (Tabla 2)

Se categorizó además las variables gesta y edad materna. Se halló que una gesta de 4 a más se encontró asociada con un OR= 3,86 (IC 95%: 1,18-12,62;  $p < 0,05$ ), no así el ser primigesta, que no tuvo significancia estadística ( $p > 0,05$ ). Asimismo una edad materna superior a 35 años mostró un OR=5,97 (IC 95%: 2,51-14,22).

En este análisis bivariado no se halló asociación entre el tipo de parto, la presentación del feto, las enfermedades agudas, enfermedades crónicas, medicamentos, grado de instrucción, ocupación y consumo de alcohol con los casos de fisura labial y/o palatina (Tabla 2).

**Tabla 2. Factores asociados a fisura labial y/o palatina en recién nacidos del HNERM. Noviembre 2012-Diciembre 2016.**

		Casos		Controles		OR (IC 95%)	p
		N/Media	%/D.S.	N/Media	%/D.S.		
Peso para la edad gestacional	PEG*	11	18,0	0	0,0	-----	0,01
	AEG*	46	75,4	59	96,7	0,1 (0,2-0,5)	0,01
	GEG*	4	6,6	2	3,3	2,1 (0,4-11,7)	0,34
Tipo de parto	Eutócico	23	37,7	24	39,3	1,1 (0,5-2,2)	0,85
	Cesárea	38	62,3	37	60,7		
Presentación	Cefálica	55	91,7	58	95,1	0,6 (0,1-2,5)	0,35
	Podálica	5	8,3	2	3,3	2,7 (0,5-14,4)	0,21
	Transversa	0	0,0	1	1,6	-----	
Enfermedades Agudas	Si	6	9,8	13	21,3	0,4 (0,1-1,1)	0,08
	No	55	90,2	48	78,7		
	ITU	5	8,2	9	14,8	0,5 (0,2-1,6)	0,25
	Otras	1	1,6	4	6,6	0,2 (0,03-2,2)	0,18
Enfermedades Crónica	Si	12	19,7	5	8,2	2,7 (0,9-8,3)	0,07
	No	49	80,3	56	91,8		
	Anemia	3	4,9	0	0,0	-----	
	Obesidad	2	3,3	1	1,6	2,0 (0,2-23,0)	0,50
	Otras	7	11,5	4	6,6	-----	
Medicamentos	Si	20	32,8	18	29,5	1,2 (0,5-2,5)	0,69
	No	41	67,2	43	70,5		
	Penicilinas	3	4,9	2	3,3	1,5 (0,2-9,5)	0,50
	Ác. Fólico	12	19,7	7	11,5	1,9 (0,7-5,2)	0,21
	Multivitamín.	6	9,8	3	4,9	2,1 (0,5-8,9)	0,25
	Clotrimazol	1	1,6	6	9,8	0,2 (0,02-1,3)	0,06
	Análgesicos	2	3,3	1	1,6	2,0 (0,2-23,0)	0,50
	Otras	1	1,6	1	1,6	-----	
Consumo de alcohol	SI	4	6,6	1	1,6	4,2 (0,45-38,8)	0,18
	NO	57	93,4	60	98,4		
Grado de Instrucción	Primaria	4	7,0	3	5,0	1,4 (0,3-6,7)	0,47
	Secundaria	33	57,9	36	60,0	0,9 (0,4-1,9)	0,82
	Superior	20	35,1	21	35,0	1,0 (0,5-2,1)	0,99
Antecedente Familiar	Si	10	17,5	1	1,7	12,6(1,6-101,6)	0,03
	No	47	82,5	59	98,3		
Gesta (N° de gestación)		2,8	±1,5	2,1	±1,0	-----	0,01
Peso al nacer (gramos)		2923,5	±815,3	3385,3	±394,5	-----	<0,01
Edad gestacional (semanas)		37,8	±2,3	38,7	±1,0	-----	0,06
Edad materna (años)		34,2	±6,6	28,5	±6,6	-----	<0,01
Edad paterna (años)		36,2	±7,4	31,9	±7,5	-----	<0,01

\*PEG: Pequeño para la Edad Gestacional; AEG: Adecuado para la Edad Gestacional; GEG: Grande para la Edad Gestacional.

Se realizó análisis multivariado mediante regresión logística binaria, en el cual se incluyeron todas aquellas variables que, en el análisis bivariado, alcanzaron significancia estadística o un valor cercano a esta ( $p < 0,20$ ), excepto variables como peso al nacer, edad gestacional y peso para la edad gestacional. Se observó que las variables: gesta, y edad paterna perdieron significancia estadística. Por el contrario la variable enfermedades crónicas cobró significancia, con lo que el modelo final quedó conformado por 3 variables, resultando adecuada la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow ( $p = 0,92$ ) y con un R cuadrado de Nagelkerke = 0,31 (Tabla 3).

**Tabla 3. Modelo estadístico final con 3 variables.**

<b>Variable</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Antecedente Familiar</b>	14,52	(1,68-125,56)	0,015
<b>Enfermedad Crónica</b>	3,81	(1,11-13,08)	0,034
<b>Edad materna &gt;35 años</b>	6,85	(2,69-17,43)	<0,01

\*Hosmer y Lemeshow  $p > 0,05$ ; R cuadrado de Nagelkerke = 0,31

## **IV. DISCUSIÓN**

## IV. DISCUSIÓN

En el presente estudio la incidencia en el periodo evaluado fue de 2,0/1000 nacidos vivos (NV), cifra superior a lo reportado a nivel mundial (1/700 o 1,4/1000 NV) y en poblaciones latinas (1/1000 NV). En Perú se han reportado incidencias de 1/1000 NV en el Instituto Especializado Materno Perinatal y 1,7/1000 NV en el Hospital Nacional Docente Madre Niño “San Bartolomé”. La incidencia reportada por una tesis realizada en el Hospital Belén de Trujillo no es comparable pues se trabajó sólo con fisura labiopalatina no sindrómica. Esta elevada incidencia puede deberse a que el HNERM es un hospital referencial a nivel nacional, donde se concentra gran cantidad de casos complejos (1-5). Aun así llama la atención que en el 65,8% de los casos el diagnóstico se hizo en el periodo natal o postnatal. Cabe resaltar asimismo que estas cifras son válidas para este hospital y no extrapolables a otras poblaciones.

Las fisuras se presentaron con mayor frecuencia afectando tanto labio como paladar (labiopalatinas) en el 59% de casos, lo que concuerda con otros estudios en que se muestran porcentajes similares (51,4%-58,1%) (1,11, 12, 14).

En las fisuras palatinas aisladas se encontró predominio femenino (60%). Pero tanto las labiopalatinas como las labiales aisladas predominaron en varones, por lo que el sexo masculino tuvo predominio global (59%), lo cual concuerda con numerosa literatura (1-5, 8-11, 15). Sin embargo, no fue posible establecer asociaciones, puesto que los casos y controles estuvieron emparejados por sexo, según la metodología del ECLAMC.

Muchos estudios indican el predominio izquierdo de las fisuras (6, 8), pero en nuestros hallazgos no hubo predominancia alguna, concordando con lo hallado por Nazer, et al. quienes reportan frecuencias homogéneas de fisuras derechas, izquierdas y bilaterales.

(2)

Asimismo su extensión fue predominante del tipo 3/3 de Kilner para todo tipo de fisura. Lo que significa que las fisuras labiales se extienden la mayoría de veces hasta la nariz, en la encía quiebran el arco maxilar y produce su dislocación, y si afectan el paladar, mayormente lo comprometen en toda su extensión.

La mayoría de los casos de fisura labial y/o palatina presentaron malformaciones asociadas (72,1%), proporción superior a la encontrada por Sacsquispe et al (42%) y Rittler et al (31%) (3, 19). Esta diferencia podría ser metodológica, dependiendo de la forma en que se haya definido una malformación asociada, tal como lo expresa Rittler et al (19), pues en los estudios mencionados se consideraron como tales sólo a las malformaciones mayores, mientras en el presente estudio se incluyeron tanto mayores como menores. Lo más frecuente es que estas sean malformaciones múltiples, es decir, que aunque se presentan al mismo tiempo, entre ellas no se ha descrito una etiología común subyacente y no configuran un síndrome clínico. Se reconoce sin embargo, que ciertos defectos de nacimiento no son reconocibles al nacer y que la prevalencia de síndromes diagnosticados y otras anomalías asociadas podría aumentar con el pasar del tiempo, sobre todo durante el primer mes de vida (19).

Los tipos de malformaciones más frecuentemente asociadas fueron las faciales y las cardíacas. Dentro de las faciales, se observó con mayor frecuencia malformaciones del oído externo, lo que concuerda con lo reportado por Rittler et al y cuya asociación se ha descrito además en más de 100 síndromes clínicos, quizás por ser estructuras que derivan del primer y segundo arco faríngeo (19).

La mayoría de cariotipos de los casos fueron reportados como normales (75,9%). Asimismo de los 13 casos sindrómicos identificados, 9 correspondieron a trisomías. Rittler et al, reporta también que los síndromes de anomalías cromosómicas fueron ligeramente más frecuentes que aquellos sin anomalías cromosómicas (19).

En el presente estudio ninguna madre refirió haber consumido tabaco durante el primer trimestre de gestación, por lo que no se pudo realizar ningún análisis estadístico. Sin embargo, existen estudios, como el de Butali et al, que reportan el consumo de tabaco como un factor de riesgo, tanto de fisura labial (OR=1,62) como palatina (OR=1,38) (9, 20). Incluso el tabaquismo pasivo aumentó 1,5 veces el riesgo de fisuras orales, similar a la magnitud del riesgo notificado para el tabaquismo activo, según un metaanálisis publicado por Sabbagh et al. (21)

El peso al nacer fue en promedio menor en los casos que en los controles, igual a lo reportado por Nazer et al y Zarate et al. (2, 22). Asimismo el peso de acuerdo a la edad gestacional también se encontró asociado, con predominio de AEG en controles. Asimismo se encontraron 11 PEG entre los casos, sin embargo, el hecho de no contar con ningún PEG en los controles, impidió profundizar el análisis estadístico. Pero puede resaltarse el hecho de que los 11 casos PEG tuvieron malformaciones asociadas, las cuales podrían ser las causantes de este bajo peso. Nazer et al, aunque no hallaron asociación también reportan una distribución distinta de esta variable entre casos y controles, con mayor proporción de PEG en casos y de AEG en controles (2).

El tener un antecedente familiar de fisura labial y/o palatina fue el factor asociado con mayor fuerza, con un OR=12,6, que al realizar el análisis de regresión aumenta hasta 14,5, según lo cual los casos tuvieron un riesgo 14,5 veces superior de haber tenido un antecedente familiar de fisura labial y/o palatina en comparación a los controles. Estudios como el de Prada et al y Torres y Evaristo, reportan también esta asociación, aunque en valores menores (OR de 3,3 y 4,3 respectivamente) (4, 9). Todo esto denota la gran influencia del conocido componente genético de estas entidades, sobre el cual aún se vienen realizando numerosos estudios (6, 7, 13, 20, 27).

La edad materna tuvo un promedio superior en casos que en controles, siendo este hallazgo estadísticamente significativo. Asimismo se categorizó la variable en mayores

y menores de 35 años, encontrando también diferencia significativa con  $OR=5,97$ . No se encontró asociación al categorizar la variable en mayores y menores de 20 años. Al respecto algunos autores como Torres y Evaristo reportan un RR de 8,4 si la madre es mayor a 30 años y de 3,9 si es menor de 20 años. No obstante numerosos estudios no encuentran diferencias significativas en esta variable (5, 9, 10, 22). En el presente estudio la asociación se mantuvo al realizar el análisis multivariado, incrementando incluso el OR a 6,85, lo que indica que las madres de los casos tuvieron una chance 6,85 veces superior a los controles de encontrarse en el grupo de edad mayor a 35 años. La edad paterna también presentó una media superior en casos que en controles, no obstante, dicha diferencia perdió significancia al realizar el análisis multivariado.

La gesta tuvo un promedio significativamente mayor en el grupo de casos y de igual manera al categorizarla se encontró que los casos presentaron un riesgo 3,86 mayor de haber correspondido a una gesta de 4 o superior. En ambos casos, sin embargo, la variable perdió significancia al realizar el análisis multivariado. Situación similar es la reportada por Gili et al, quienes al realizar análisis bivariado encontraron más frecuencia de gesta 4 o mayor en los casos con un  $OR= 1,41$ , pero al realizar un análisis estadístico más complejo, dicha asociación se perdió (23). Ángel A, y Torres y Evaristo reportan por el contrario, que ser primigesta es factor de riesgo de fisura labiopalatina (4, 5), pero en el presente estudio no se obtuvo dicha asociación.

Las enfermedades crónicas de la madre, aunque no alcanzaron diferencia significativa en el análisis bivariado, si lo hicieron en el multivariado ( $OR$  ajustado= 3,81). Se puede interpretar que las madres de los casos tuvieron una chance 3,81 veces superior a los controles de haber tenido una enfermedad crónica durante el embarazo. Dentro de este grupo, fueron la anemia (3 casos, 0 controles) y la obesidad (2 casos, 1 control) las que se distribuyeron con mayor frecuencia en los casos. Al respecto Blanco et al, realizaron un metaanálisis en el que encontraron que la obesidad materna aumenta el riesgo de hendiduras orofaciales en su descendencia ( $OR$  1,18; IC del 95%: 1,11 a 1,26), aunque

los mecanismos teratogénicos de esta no están dilucidados (24). No se encontraron estudios que hayan estudiado la anemia como factor de riesgo de fisura. Sacsquispe et al, reportaron que 35% de las madres de neonatos con fisura labial y/o palatina sufrieron anemia en algún momento de la gestación, mientras Cruz Rivas et al, encontraron que en el primer trimestre la anemia se encontró en el 5, 35% siendo la segunda enfermedad más frecuente tras el asma, pero ambos fueron estudios descriptivos (3, 25). En el presente estudio no se pudieron establecer asociaciones por no tener casos de anemia entre los controles.

El alcoholismo ha sido reportado como factor de riesgo en estudios como el de Zarante et al (OR=2.45), y el de Figueroa et al (OR=5,33) (10, 22). Pero otros, como Prada et al, no encontraron dicha asociación (9). Bell et al, intentaron realizar un metaanálisis para aclarar la influencia de este factor, mas según reportan no fue posible establecer una asociación por la heterogeneidad de los diversos estudios (26). Se ha asociado el consumo materno de alcohol durante el embarazo con anomalías craneofaciales derivadas de alteraciones en las células craneales de la cresta neural, a partir de las cuales se desarrollan también el labio y el paladar, lo que se ha observado en modelos animales (10, 26). En el presente estudio no se encontró asociación, pero se observó una mayor frecuencia de consumo de alcohol (en el primer trimestre) en los casos (4 casos frente a 1 control). Tal vez estudios en que se pueda registrar mayor número de casos pueda evaluar mejor esta influencia.

Tampoco se encontraron asociadas las variables enfermedad aguda ni consumo de medicamentos durante el primer trimestre. A propósito de enfermedades agudas, Zarante et al, tampoco las encontró asociadas a las fisuras labiopalatinas, pero sí el consumo de medicamentos (OR=2), específicamente: Sulfato ferroso (OR=1,46), ácido fólico (OR=1,35) y Nifedipino (OR= 2,88) (22). Sin embargo, otros estudios no comparten estos hallazgos, aunque tal vez el poco tamaño de muestra de ellos tenga mucho que ver (4, 9, 10). Muchos otros fármacos son mencionados desde hace mucho

tiempo como factores de riesgo tales como benzodiazepinas, anticonvulsivos, antirretrovirales, corticosteroides, antieméticos y suplementos con malonilcarnitina o acetilcarnitina, que sin embargo no se encontraron entre los sujetos del presente trabajo. (8, 27)

En cuanto al ácido fólico se han reportado muchos y contradictorios hallazgos, pues mientras para algunos constituye un factor protector, como Butali et al que reporta un OR= 0,7 o Wehby et al, quienes realizaron un ensayo clínico aleatorizado hallando disminución de frecuencia de estas malformaciones en los grupos que recibieron suplemento de ácido fólico (20, 28); para otros constituye un factor de riesgo (como el ya mencionado estudio de Zarante et al) (22). Nazer et al, por ejemplo reportan un incremento de las tasas de fisura labiopalatina en probable relación temporal con la introducción de harina fortificada con ácido fólico (2). La evidencia continúa siendo inconsistente y las investigaciones al respecto continúan.

Con respecto al modelo estadístico final, se construyó un modelo de 3 variables (Enfermedades maternas crónicas, antecedente familiar de fisura y edad materna mayor a 35 años), el cual es significativo según la prueba de bondad de ajuste ( $p=0,919$ ) y representa al 31,3% de los casos según el R cuadrado de Nagelkerke. Según este modelo, las madres casos presentaron un chance 3,8 mayor de haber sufrido una enfermedad crónica durante el embarazo, 6,85 mayor de haber tenido más de 35 años y 14,5 mayor de tener un antecedente familiar de fisura labial y/o palatina. Prada et al, construyeron también un modelo mediante análisis multivariado, el cual se constituyó de 2 variables: antecedentes familiares (OR= 5,7) y plaguicidas (OR=14,3). En el presente estudio no se evaluó la exposición a pesticidas, pero ambos modelos podrían complementarse. Por ello resultan necesarios más estudios al respecto que configuren nuevos modelos cada vez más completos, que ayuden a comprender este complejo rompecabezas multifactorial que aún presenta muchas piezas por ubicar.

Entre las limitaciones del presente trabajo se encuentran los sesgos a los que son susceptibles los estudios de casos y controles. Entre ellos, el sesgo de memoria, que puede haber causado que las madres de los casos recuerden mejor los factores a los que estuvo expuesta durante la gestación (sobre todo si el diagnóstico fue prenatal). El sesgo del encuestador, puesto que las personas que recogían los datos conocían el grupo (caso o control) al que correspondía el hijo de la encuestada, lo que pudo haber causado un interrogatorio más exhaustivo en el grupo de casos. Además, ya que se cuenta con datos de años atrás, el recojo de estos ha venido realizándose por distintas personas y pudiera no haber homogeneidad en la forma de realizar el interrogatorio.

## **V. CONCLUSIONES**

## V. CONCLUSIONES

Las enfermedades crónicas en el embarazo, la edad materna avanzada y el antecedente familiar son factores asociados al desarrollo de fisura labial y/o palatina.

La frecuencia de fisura labial y/o palatina en el HNERM fue de 2,0 casos por cada 1000 nacidos vivos, en el periodo estudiado.

Estas fisuras se presentaron más frecuentemente como labiopalatinas, con extensión completa (3/3 de Kilner), en el sexo masculino, con cariotipo normal y sin diagnóstico prenatal.

El peso al nacer fue menor en los casos, encontrándose mayor proporción de peso AEG en los controles. La edad gestacional fue mayor en los controles, mientras que la gesta y la edad paterna fue mayor en los casos. No hubo diferencias en cuanto al tipo de parto, presentación fetal, enfermedades agudas, consumo de medicamentos ni alcohol.

Las malformaciones asociadas se presentaron mayormente como múltiples, siendo las más frecuentes las faciales, seguidas de las cardíacas.

## **VI. RECOMENDACIONES**

## VI. RECOMENDACIONES

En base a los hallazgos se puede recomendar que los servicios de salud deberían considerar a las madres mayores de 35 años, con enfermedades crónicas y antecedentes familiares de fisura labial y/o palatina, como un grupo de riesgo, en quienes priorizar sobre todo el diagnóstico prenatal, tanto de las fisuras como de las malformaciones asociadas, para concientizar a los padres y tomar medidas oportunamente.

De estos factores, el único modificable es la enfermedad crónica. Por ello es necesario realizar estudios más específicos acerca de las enfermedades crónicas, a fin de evaluar cuáles de estas aumentan el riesgo de desarrollar fisuras y así poder realizar trabajar en su prevención.

Con el mismo objetivo, hacen falta más estudios acerca del consumo de sustancias tóxicas (como pesticidas, tabaco, alcohol, etc) así como fármacos específicos que pudieran constituir un riesgo o una protección. Al respecto resultaría útil definir el rol del ácido fólico.

## **VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Bastida C, Martín Bailón M, Faraldo García A, García Rielo J M, Méndez Gallart R. Evaluación de la actividad del comité multidisciplinar de atención de pacientes con fisuras palatinas. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringología e Cirurgia Cérvico-Facial*. 2015. 53(4); 215-9.
2. Nazer H J, Ramirez R M C, Cifuentes L. 38 Años de vigilancia epidemiológica de labio leporino y paladar hendido en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. *Rev. méd. Chile*. 2010; 138 (5): 567-72.
3. Sacsquispe S, Ortiz L. Prevalencia de labio y/o paladar fisurado y factores de riesgo. *Rev Estomatol Herediana* 2004; 14 (1-2): 54-8.
4. Torres Durand M A y Evaristo Chiyong T. Factores de riesgo de labio y/o paladar fisurado en neonatos del Hospital Nacional Docente Madre - Niño San Bartolomé en el período 2000 al 2009. *Odontol. Sanmarquina* 2011; 14(1): 12-4.
5. Ángel Villanueva A A. Factores de riesgo asociados a fisura labio palatina en recién nacidos en el Hospital Belén de Trujillo. 2006-2015. (Tesis Médico Cirujano) Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego. Facultad de Medicina Humana; 2016.
6. Santos M R. Ancestralidad y Factores de Riesgo en Fisuras Orales. Universidad Nacional de la Plata. Facultad de Ciencias Naturales y Museo. 2012
7. López N, Rodríguez M J, Salas A, Gonzales F, Rojas N, Yezioro S, et al. Características Fenotípicas en Padres y su Asociación con Fisura Labio Palatina Sindrómica en su Descendencia en Familias de Bogotá y Pasto. *Revista Colombiana de Investigación en Odontología* 2015; 6(17): 106-14.
8. Sadler T W. Langman. *Embriología Médica*. 12° edición. Barcelona: Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 275-82.
9. Prada AM, Eljach GM, Caballero V, Torres EA. Factores ambientales asociados con labio o paladar hendido no sindrómico en una población del Magdalena Medio colombiano. *Ustasalud*. 2014; 13: 18–25.

10. Figueroa Fernández N P, Meraz Acosta H F, Navarro Espinoza N E, Serafín Higuera N A, Beltrán Partida E A, Isirdia Espinoza M A. Evaluación de factores de riesgo maternos y ambientales asociados a labio y paladar hendidos. *Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial* 2016; 12 (3): 93-8.
11. Gutiérrez-Rodríguez M R, Peregrino-Mendoza A C, Borbolla-Sala M E, Bulnes-López R M. Beneficios del tratamiento temprano con ortopedia pre-quirúrgica en neonatos con labio y paladar hendido. *Salud en Tabasco*. 2012; (18) 3: 96-102.
12. Monasterio L, et al. Fisuras labio palatinas. Tratamiento multidisciplinario. *REV MED CLIN CONDES*. 2016; 27(1) 14-21.
13. Madera Anaya M V, González Martínez F, Romero Suarez D E, Suárez Causado A. Gene Expression of Transforming Growth Factor Bet in Children with Non-Syndromic Cleft Lip and Palate. *Int. J. Odontostomat*. 2016; 10(1): 75-84.
14. Cisneros Domínguez G, Castellanos Ortiz B, Romero García L I, Cisneros Domínguez C M. Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con malformaciones labiopalatinas. *MEDISAN*. 2013; 17(7): 1039-46.
15. Ferreira Díaz F, Rodríguez Vásquez J F. Factores predisponentes a labio leporino y/o paladar hendido en pacientes atendidos en el Hospital Regional de Loreto periodo 2008- 2014. (Tesis Cirujano dentista) Iquitos: Universidad Nacional de la Amazonía Peruana. Facultad de Odontología: 2015.
16. ECLAMC. Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas. [Sede web]. [consultado 02 de enero 2017]. Disponible en: <http://www.eclamc.org/>
17. Rossell-Perry P. Nueva clasificación de severidad de fisuras labiopalatinas del programa outreach surgical center Lima, Perú. *Acta Med Per*. 2006; 23(2): 59-66.
18. Castilla EE. Manual Operacional del ECLAMC (2009). Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Rio de Janeiro. Brasil. Ed Fundación Oswaldo Cruz; 2009.
19. Rittler M, Cosentino V, López-Camelo J, Murray J, Wehby G, Castilla E. Associated Anomalies among Infants with Oral Clefts at Birth and during a 1 year Follow-up. *Am J Med Genet A*. 2011; 0(7): 1588-96.

20. Butali A, Little J, Chevrier C, Cordier S, Steegers-Theunissen R, Jugessur A, et al. Folic Acid Supplementation Use and the MTHFR C677T Polymorphism in Orofacial Clefts Etiology: An Individual Participant Data Pooled-Analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. [Internet]. 2013 Aug [citado 2017 Mar 11]; 97(8): Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3745533/>
21. Sabbagh HJ, Hassan MHA, Innes NPT, Elkodary HM, Little J, Mossey PA (2015) Passive Smoking in the Etiology of Non-Syndromic Orofacial Clefts: A Systematic Review and Meta-Analysis. [Internet]. *PLoS ONE* 2015 March [citado 2017 Mar 11] 10(3): Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356514/>
22. Zarante I, López M A, Caro A, García-Reyes J C, Ospina J C. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009; 73 (10): 1434-7.
23. Gili J A, Poletta F A, Campana H, Comas B, Pawluk M, Rittler M, et al. Is Gravity 4+ a Risk Factor for Oral Clefts? A Case-Control Study in Eight South American Countries Using Structural Equation Modeling. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013; 50 (5): 591-6.
24. Blanco R, Colombo A, Suazo J. Maternal obesity is a risk factor for orofacial clefts: a meta-analysis. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 53(8):699-704.
25. Cruz Rivas Y, Pérez Mateo M T, De León Ojeda N E, Suárez Bosch F, Llanes Rodríguez M. Maternal disease backgrounds present in patients with cleft lip and palate or both in Havana City. *Rev Cubana Estomatol* [Internet]. 2009 Jun [citado 2017 Mar 13]; 46 (2): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75072009000200003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75072009000200003&lng=es).
26. Bell J, Raynes-Greenow C, Turner R, Bower C, Nassar N, O'Leary C. Maternal alcohol consumption during pregnancy and the risk of orofacial clefts in Infants: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014; 28(4): 322-32.
27. Zambrano Sosa A J, Mora Vergaras A S, Araque Cabeza M J, Rodríguez Barrios M E, Zambrano Graterol M C y Guillén Lugo R E. Factores de Riesgo del Labio o Paladar Hendido: Una Revisión Sistemática. *Rev Venez Invest Odont IADR*. 2017; 5(2): 263-86.

28. Wehby G, Félix T M, Goco N, Richieri-Costa A, Chakraborty H, Souza J, et al. High Dosage Folic Acid Supplementation, Oral Cleft Recurrence and Fetal Growth. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2013; 10: 590-605.

# **ANEXOS**



## ANEXO N° 2: CONSENTIMIENTO INFORMADO ECLAMC

---

Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas-ECLAMC

### **TÉRMINO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ECLAMC, PARA FICHA Y DOCUMENTACIÓN**

#### INFORMACIÓN:

La mayoría de las anomalías congénitas no tienen una causa conocida. Es posible que factores familiares y también del ambiente puedan, en conjunto, causar estos problemas. Usted está siendo invitada a participar de esa investigación que tiene por objetivo saber mejor porque ocurren estos defectos. Para tal, recogeremos algunos datos de usted y su familia, así como documentación fotográfica, radiográfica y de otros procedimientos médicos, si ello fuera necesario. Esta investigación podrá beneficiar a muchas personas porque el riesgo de ocurrencia de esos defectos podría ser mejor previsto y así tomar medidas para disminuirlo. Así, si usted quiere colaborar firme el Término de Consentimiento abajo, después de leerlo detenidamente y después de aclarar todas sus dudas sobre este asunto con el médico que la está atendiendo.

#### CONSENTIMIENTO:

Declaro que, después de haber sido convenientemente aclarada por el investigador consiento en participar, en calidad de familiar responsable informante, de la investigación sobre malformaciones congénitas en esta entidad, siempre que se resguarde mi identidad y la de mi hijo; así como, tengo conocimiento de que podré solicitar informaciones sobre el desarrollo de la investigación, así como retirar mi consentimiento en participar de la misma.

---

Firma del responsable

---

Firma del testigo

---

Fecha y lugar

---

# ANEXO N° 3: RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DEL PROYECTO POR EL HNERM.



"Año de Lucha Contra la Corrupción"

RESOLUCION DE GERENCIA DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI N° 027-GRAR-EsSalud-2017

Lima

VISTA:

19 ENE. 2017

La Carta N°185-OCID-GRAR-EsSalud-2017, mediante la cual se solicita a la Gerencia General de la Red Asistencial Rebagliati la aprobación y autorización para la ejecución del Proyecto de Investigación titulado: "FACTORES ASOCIADOS A FISURA LABIAL Y/O PALATINA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. NOVIEMBRE 2012 - DICIEMBRE 2016", aprobado por el Comité de Investigación;

### CONSIDERANDO:

Que, la Oficina de Capacitación Investigación y Docencia de la Red Asistencial Rebagliati ha procedido a evaluar la pertinencia de la aprobación del Proyecto de Investigación, titulado: "FACTORES ASOCIADOS A FISURA LABIAL Y/O PALATINA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. NOVIEMBRE 2012 - DICIEMBRE 2016", aprobado por el Comité de Investigación, presentado por el **IM. ESTEBAN ALBERTO PLASCENCIA DUEÑAS**, como Investigador Principal;

Que de conformidad con el numeral 1.2 del artículo 1° de la Ley N°27056, Ley de la Creación del Seguro Social, EsSalud tiene la finalidad de dar cobertura a los asegurados y sus derechohabientes, a través del otorgamiento de prestaciones de prevención, promoción, recuperación, rehabilitación, prestaciones económicas y prestaciones sociales que corresponden al régimen contributivo de la Seguridad Social en Salud, así como otros seguros de riesgos humanos;

Que, el numeral XV del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establece que el Estado promueve la investigación científica y tecnológica en el campo de la salud, así como la formación, capacitación y entrenamiento de recursos humanos para el cuidado de la salud;

Que, el literal d) del artículo 15° de la ley en mención, establece que toda persona usuaria de los servicios de salud, tiene derecho a no ser objeto de experimentación para la aplicación de medicamentos y tratamientos sin ser debidamente informada sobre las condiciones experimentales de éstos, de los riesgos que corre sin que medie previamente su consentimiento escrito o el de la persona llamada legalmente a darlo, si correspondiere o si estuviere impedida de hacerlo;

Que, con Resolución de Presidencia Ejecutiva N° 546-PE-EsSalud-2011 del 22 de julio del 2011, se aprueba el Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati y con Resolución de Presidencia Ejecutiva N°341-PE-ESSALUD-2012, del 30 de marzo del 2012, aprueba la modificación de la Estructura Orgánica de la Red Asistencial Rebagliati y la Micro Estructura Orgánica del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins";

Que de conformidad con los incisos i) y j) del artículo 7°, Capítulo I, Unidad Orgánica de la Dirección, del Reglamento de Organización y Funciones de la Red Asistencial Rebagliati, establece que la Gerencia Asistencial, tiene entre otras funciones la de conducir y gestionar la implementación y desarrollo de las actividades del Sistema de Gestión de la Calidad y Seguridad del Paciente. Cautelar que las Guías de Práctica Clínica, Protocolos, Manuales, Guías de Procedimientos y demás instrumentos de gestión estén actualizadas para su operatividad asistencial y administrativa, así como aprobar, autorizar, determinar los diversos procesos de responsabilidad de la Red Asistencial, según correspondan, y establecer los mecanismos de información, control, medición y evaluación que correspondan;



Lima 19 ENE 2017

ISIDRO HANCO MARTA ALBERCA  
Res. N° 1201 - GRAR - ESSALUD - 2014

Av. Rebagliati 490  
Jesús María  
Lima 11, Perú  
T. 265-4901 / 265-4904

**RESOLUCION DE GERENCIA DE LA RED ASISTENCIAL REBAGLIATI N° 027-GRAR-EsSalud-2017**

Que, con Resolución de Gerencia N° 757-GG-ESSALUD-2009, se aprueba la Directiva N° 009-GG-ESSALUD-2009, Directiva de los Comités de Ética en Investigación de los Centros Asistenciales del Seguro Social de Salud – EsSalud;

Que, la Oficina de Capacitación Investigación y Docencia, de la Red Asistencial Rebagliati tiene como función de organizar, promover y evaluar el desarrollo de proyectos de investigación sobre los avances científicos-técnicos, de acuerdo a normatividad institucional vigente;

Que, con Resolución de Gerencia de la Red Asistencial Rebagliati N° 338-GRAR-EsSalud-2016, se Ratifica a los Integrantes del Comité de Investigación de la Red Asistencial Rebagliati, para el periodo 2016-2017, que tiene como función la de evaluar y aprobar los aspectos técnicos de los proyectos de investigación, de acuerdo a las prioridades sanitarias y objetivos estratégicos institucionales; así como establecer pautas para su autorización facilitando la investigación científica, orientada a mejorar las condiciones de salud de la población asegurada;

Que, con Resolución de Gerencia de la Red Asistencial N° 170-GRAR-ESSALUD-2016, modifica los integrantes del Comité de Ética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para el periodo 2016-2017, que tiene como función principal de evaluar los aspectos éticos, científicos-técnicos del proyecto, auditar la ejecución del estudio clínico según protocolo aprobado y hacer seguimiento y evaluación del desarrollo de las investigaciones con seres humanos a nivel nacional;

En mérito a la delegación de competencias dispuestas mediante Resolución de Presidencia Ejecutiva N°607-PE-ESSALUD-2016 del 16 de diciembre del 2016, que encargan la dirección de la Red Asistencial Rebagliati al Dr. José María Silva Barandiaran;

**SE RESUELVE:**

**1° APROBAR Y AUTORIZAR**, la Ejecución del proyecto de investigación titulado: "FACTORES ASOCIADOS A FISURA LABIAL Y/O PALATINA EN RECIÉN NACIDOS DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. NOVIEMBRE 2012 - DICIEMBRE 2016", aprobado por el Comité de Investigación, presentado por el **IM. ESTEBAN ALBERTO PLASCENCIA DUEÑAS**, como Investigador Principal.

**2° DISPONER**, que los Jefes de Departamentos y de Servicios concernientes, brinden las facilidades que requiera(n) el(los) investigador(es) pueda(n) tener acceso a la información necesaria para el desarrollo de la investigación.

**REGISTRESE Y COMUNIQUESE**

RED ASISTENCIAL REBAGLIATI-INERM

Dr. JOSÉ MARÍA SILVA BARANDIARAN  
C.M.F. 1388 RNE. 3921  
Gerente

ES COPIA FIEL DEL ORIGINAL  
RED ASISTENCIAL REBAGLIATI  
ESSALUD

Lima 19 ENE 2017

ISIDRO NARCIZO MATTA ALBERCA  
Fedatario Titular  
Res. N° 1384 - GRAR - ESSALUD - 2016

C.c: GRAR, Oficina de Capacitación Investigación y Docencia, Investigador Principal y Archivo  
NIT: 5578-2017-003

Av. Rebagliati 490  
Jesús María  
Lima 11, Perú  
T. 265-4901 / 265-4904