



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN**

**TÍTULO:
FACTORES DE RIESGO PERINATALES ASOCIADOS A LA
INCIDENCIA DE HENDIDURAS OROFACIALES NO
SINDRÓMICAS**

**FORMA DE TITULACIÓN:
TESIS DE INVESTIGACIÓN**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN ODONTOLOGÍA**

**P R E S E N T A:
GALIA MARINA CRUZ DURÁN**

**TUTOR: MTRO. BENJAMÍN SÁNCHEZ
TROCINO**

**ASESORES:
MTRO. JACINTO ARMANDO DÍAZ ACEVEDO
DRA. FÁTIMA DEL CARMEN AGUILAR DÍAZ**



LEÓN, GUANAJUATO; AGOSTO 2016.



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

AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	6
PALABRAS CLAVE	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I	9
1. Marco Teórico	9
2. Antecedentes	15
CAPÍTULO 2	29
1. Planteamiento del problema.....	29
2. Justificación	29
3. Objetivos	30
4. Hipótesis	31
CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS	32
1. Diseño del estudio:.....	32
2. Material de Investigación:.....	32
3. Definición del Universo:.....	32
4. Tamaño de la muestra y asignación de pacientes:	32
5. Criterios de inclusión:	32
6. Criterios de exclusión:	33
7. Variables dependientes:	33
8. Variables independientes:	33
9. Selección de fuentes:	34
10. Recolección de datos:	34
11. Análisis de datos	39
12. Recursos Humanos:	39
13. Consideraciones éticas:	39
CAPÍTULO 4	40
1. Resultados	40
2. Discusión	47
3. Conclusiones.....	55
4. Bibliografía	56

DEDICATORIAS

A mi madre, a quien le debo todo,
y quien ha sido el mejor ejemplo durante toda mi vida.

A mi padre, pilar fundamental de mi formación personal y académica,
cuyo apoyo constante fue de suma importancia para llegar a este día.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, Nuestro Señor,

Por haberme permitido llegar hasta este día, y por estar conmigo a cada paso.

A la Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León,

Por haberme formado durante estos 4 años, brindándome todas las herramientas necesarias y el apoyo para poder concluir mis estudios de una manera satisfactoria.

A mi tutor, Maestro Benjamín Sánchez Trocino,

Por su valioso tiempo invertido en el presente trabajo, su paciencia y sobre todo por la confianza que depositó en mí al permitirme realizar esta investigación.

A los Cirujanos Maxilofaciales del programa tiENES que sonreír UNAMos esfuerzos,

Por permitirme participar en este programa, que ha sido para mí una de las experiencias más importantes de mi vida, y por todo el conocimiento compartido durante los 3 años de voluntariado en el mismo.

A los pacientes del programa tiENES que sonreír UNAMos esfuerzos,

Quienes han sido una fuente de inspiración en todos los aspectos de mi vida, quienes me han enseñado la importancia de sonreír, y quienes son ejemplo para todos nosotros de fortaleza y optimismo ante cualquier adversidad.

A las madres de los pacientes del programa tiENES que sonreír UNAMos esfuerzos,

Las cuales son un ejemplo de perseverancia, y quienes día con día luchan por dar a sus hijos la mejor calidad de vida, sin importar los obstáculos que tienen que superar para lograrlo.

A las madres de los pacientes de las Clínicas de Odontología de la ENES, Unidad León de la UNAM,

Por su excelente disposición para participar en este estudio.

A todos mis profesores de la licenciatura,

Por sus enseñanzas invaluable, sus consejos y su compromiso con la formación de cada uno de sus estudiantes.

A mi familia y amigos,

Quienes me acompañaron estos 4 años, y con quienes estoy eternamente agradecida por su apoyo en los momentos más difíciles, y el haberme acompañado en cada uno de mis logros.

RESUMEN

Introducción: La presencia de Hendiduras Orofaciales No Sindrómicas (HONS) ha sido frecuentemente relacionada con múltiples factores que son considerados de riesgo durante el embarazo. Estos factores de riesgo incluyen la ocupación y edad de los padres, consumo de tabaco, alcohol u otras sustancias tóxicas; consumo de fármacos, deficiencia en la dieta, infecciones durante el embarazo o la ocurrencia de otras alteraciones patológicas. Múltiples estudios han sido realizados con la finalidad de encontrar posibles causas de la incidencia de esta anomalía, pero los resultados no han sido concluyentes.

Objetivo: El propósito de este estudio es encontrar asociación entre la presencia de diferentes factores de riesgo, descritos en la literatura, y la presencia de HONS en un grupo de niños que presenta esta afección.

Material y métodos: Estudio de casos y controles, que incluye a los pacientes del programa tiENES que sonreír UNAMos esfuerzos (casos) y a pacientes en edad pediátrica que acuden a las clínicas de Odontología de la ENES Unidad León de la UNAM (controles) y cuyos registros se completaron a través de un interrogatorio directo a las madres de los pacientes en un periodo que comprende de 2013 a 2016.

Resultados: Se incluyeron 269 pacientes con HONS (grupo de casos) y 270 pacientes sin HONS (grupo control). Se encontró una diferencia significativa ($p < 0.05$) al analizar los siguientes factores de riesgo: antecedentes heredofamiliares, edad materna, número de producto, presencia de accidentes o complicaciones en el primer trimestre de gestación, ingesta de fármacos en el primer trimestre de gestación, presencia de infección de vías urinarias en el primer trimestre de gestación y tabaquismo del padre.

Conclusiones: El presente trabajo permitió realizar una investigación adecuada para evidenciar que la alta incidencia de HONS en la población del estado de Guanajuato puede estar relacionada con diferentes factores de riesgo, y las asociaciones encontradas son de gran valía para los diferentes Sistemas de Salud y todos los involucrados en el bienestar social, ya que la prevención debe estar

basada en evidencias que permitan encaminar los esfuerzos dedicados a esta labor, de una manera más precisa y con más material para informar a la población. Esta investigación abre una línea a otras muchas que amplíen el conocimiento que se ha expuesto aquí, y que permita indagar más a fondo en cada uno de los factores de los que se ha hablado.

PALABRAS CLAVE:

Labio hendido, paladar hendido, labio y paladar hendido, factores de riesgo, estudio de casos y controles.

INTRODUCCIÓN

Las hendiduras orofaciales son malformaciones congénitas caracterizadas por la formación incompleta de estructuras que separan la cavidad oral y nasal. Estas hendiduras son resultado de una inadecuada fusión de los procesos de formación embrionaria de la cara y de una palatogénesis anormal, debido a una falla en el proceso de desarrollo. La presencia de estas hendiduras ha sido frecuentemente relacionada con múltiples factores que son considerados de riesgo durante el embarazo. Estos factores de riesgo incluyen la ocupación y edad de los padres, consumo de tabaco, alcohol u otras sustancias tóxicas; consumo de fármacos, deficiencia en la dieta, infecciones durante el embarazo o la ocurrencia de otras alteraciones patológicas. Múltiples estudios han sido realizados con la finalidad de encontrar posibles causas de la incidencia de esta anomalía, pero los resultados no han sido concluyentes. Para caracterizar dicha relación entre factores de riesgo y hendiduras orofaciales en nuestra población de pacientes, se diseñó un estudio de casos y controles, el cual es el estudio con la mayor potencia para investigar este tipo de variables y obtener resultados sin someter a los pacientes a un riesgo innecesario, ya que no podemos someter a los sujetos a un estudio de cohortes o experimental, en el que se intentaría comprobar la hipótesis por medio de una modificación de los hábitos (Por ejemplo, dar a mujeres embarazadas ácido fólico y a otras no, u observar que pasa con las que llevan dietas deficientes y las que no). El propósito de este estudio es encontrar asociación entre la presencia de diferentes factores de riesgo, descritos en la literatura, y la presencia de hendiduras orofaciales no sindrómicas, en un grupo de niños del Estado de Guanajuato que presenta esta afección.

CAPÍTULO I

1. Marco Teórico

Las hendiduras orofaciales son malformaciones congénitas caracterizadas por la formación incompleta de estructuras que separan la cavidad oral y nasal. Cuando estas hendiduras ocurren en la región peribucal, afectan: labio, alveolo, paladar duro y paladar blando. Se clasifican en hendiduras orofaciales sindrómicas (HOS) y no sindrómicas (HONS). Estas hendiduras son resultado de una inadecuada fusión de los procesos de formación embrionaria de la cara y de una palatogénesis anormal, debido a una falla en el proceso de desarrollo. Dentro de las hendiduras orofaciales las más comunes son Paladar Hendido (PH) Labio Hendido (LH) y Labio y Paladar Hendido (LPH). Las HONS hacen referencia a aquellas malformaciones que no tienen relación con algún síndrome clínicamente reconocido y pueden ser unilaterales y bilaterales, e incluir el labio, el paladar o ambos. LH puede ser clasificado por su lateralidad, extensión y severidad. La extensión del LH incluye hendidura alveolar, la cual puede ser completa o incompleta. PH es descrito como unilateral o bilateral y su extensión se clasifica como completo, incompleto o submucoso.

El Paladar Hendido (PH) y el Labio y Paladar Hendido (LPH) son las malformaciones orofaciales congénitas más comunes en los Estados Unidos (1), y en México ocupan el primer lugar entre todas las malformaciones congénitas de la cara (2). En algunas series han alcanzado prevalencias que oscilan de 1 a 2 casos por cada 2500 hasta 1 a 2 por cada 500 recién nacidos vivos a nivel mundial (3, 4, 5) causando una morbilidad considerable en los pacientes que lo padecen (6).

LPH y PH demuestran tener etiologías heterogéneas, inciertas y complejas (7). Factores hereditarios y ambientales han sido relacionados con la incidencia de esta anomalía congénita (8) pero aún sigue siendo poco claro el mecanismo a través del cual estos factores afectan el producto (6). Por esta razón, se ha insistido en que la identificación de factores de riesgo modificables es el primer

paso para prevenir la presentación de esta patología. Factores de riesgo como la edad de la madre, una nutrición inadecuada, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol, las infecciones y la ingesta de ciertos fármacos y teratógenos durante la etapa de gestación, han sido tomados en cuenta en investigaciones previas, buscando relacionarlos con la incidencia de esta anomalía congénita (6). Este concepto ha sido apoyado por estudios epidemiológicos que sugieren que algunos factores exógenos como el consumo de tabaco y el uso de multivitamínicos en el periodo periconcepcional están asociados con la ocurrencia de PH y/o LPH. Además, también existe evidencia sobre la posible relación entre el consumo de alcohol y la ocurrencia de PH y/o LPH (7).

Alimentación y vitaminas

Se trata de factores de riesgo modificables. Sin embargo, la prevención de una palatogénesis anormal no está completamente clara por la falta de información precisa sobre el impacto de estos factores de riesgo. La razón de estas imprecisiones es porque la madre es el microambiente del feto en desarrollo y existe una intensa interacción entre genética y los factores del estilo de vida, los cuales se involucran con la palatogénesis anormal. Además el concepto de macroambiente es complejo y amplio, y frecuentemente se asocia a contaminantes, infecciones y conductas de riesgo, entre otros. Sin embargo, la alimentación es el factor ambiental al cual todos estamos permanentemente expuestos desde la concepción. Por consiguiente, los hábitos de dieta y el consumo de nutrientes son los factores ambientales más importantes que modulan la expresión de los genes durante toda la vida. El aporte nutrimental al embrión puede estar influido por un número de cambios fisiológicos adaptativos que ocurren durante el embarazo, incluyendo alteraciones en la absorción intestinal y los mecanismos de transferencia. Un estado pobre de nutrición de la madre puede llevar a muchas complicaciones, tanto a corto como a largo plazo. Las primeras semanas de desarrollo embrionario son particularmente sensibles a los cambios en el ambiente materno, influenciado a su vez, por el ambiente exterior. Frecuentemente los médicos solamente recomiendan a las madres llevar “una

dieta sana” y tener un peso adecuado durante el embarazo. Sin embargo, para lograr estos fines se deben tomar en cuenta las conductas relacionadas a la dieta que pueden afectar al embarazo, tales como la ingesta de nutrientes y vitaminas (9). Se ha encontrado que es posible asociar la deficiencia de zinc, vitamina E y citrulina con el riesgo de hendiduras en humanos; sugiriéndose que se debe cuidar el consumo de alimentos y suplementos, que son una importante fuente de estos nutrientes en la edad reproductiva de la mujer. También se han encontrado evidencias de que la comida procesada o con alto contenido calórico está asociada a la presencia de hendiduras orofaciales. Además se ha señalado la importancia de una dieta balanceada que contenga frutas, verduras crucíferas, betabel, aceites vegetales y cantidades moderadas de carne roja y pescado, ya que existen evidencias de que es una buena manera de contrarrestar las deficiencias en la nutrición.

A finales del siglo pasado, muchos estudios reportaron que el consumo de multivitamínicos con ácido fólico en el periodo periconcepcional ayudaba a prevenir defectos en el tubo neural en los productos. Con respecto a las hendiduras faciales, se ha demostrado que el uso de estos complementos vitamínicos reduce del 25 al 50 % el riesgo (10). Otra evidencia que soporta la relación entre el folato y las hendiduras surgió a partir de pacientes quienes se encontraban bajo tratamiento anticonvulsivante. Hoy en día se sabe que algunos de estos fármacos son antagonistas del folato, presentando cierto tipo de asociación entre la ingesta de este tipo de fármacos y la presencia de hendiduras orofaciales (10).

Tabaquismo

En la actualidad, el tabaquismo es uno de los factores que más se han estudiado en relación con cualquier defecto congénito (3). El cigarro contiene nicotina, hidrocarburos policíclicos aromáticos, alquitrán, partículas de carbón y monóxido de carbón. La intensidad de la exposición de los tejidos del embrión a tales

agentes nocivos dependen de la frecuencia y cantidad del consumo de tabaco de la mujer gestante. El mecanismo a través del cual el tabaco afecta al embrión permanece aún desconocido, sin embargo, se postula que fumar durante el embarazo incrementa el riesgo de que los genes se alteren en ciertas vías metabólicas, teniendo un papel importante en el desarrollo de HONS (6). El consumo de tabaco disminuye los niveles séricos de folato en mujeres embarazadas, lo que podría abonar a una relación entre tabaquismo e incidencia de hendiduras orofaciales (10).

Edad de los padres

Se sabe que a mayor edad materna en la gestación, aumenta el riesgo de aberraciones cromosómicas y que la edad paterna avanzada aumenta el número de mutaciones en el ADN del espermatozoides, y por lo tanto, el riesgo a desarrollar diferentes tipos de síndromes genéticos. De esto, se sigue que la edad avanzada de ambos padres puede aumentar el riesgo de incidencia de hendiduras faciales en el producto (11). Sin embargo, en países subdesarrollados, la incidencia de malformaciones congénitas también se asocia con padres muy jóvenes (2).

Ocupación de los padres

Mirilas y col. (12) mencionan que entre los trabajadores de madera y peluqueros de las áreas boscosas de Noruega se presentaba de manera especial descendencia con LH con y sin paladar hendido asociado. En el mismo estudio se destaca que en Italia, donde las industrias del vestido y el calzado están muy desarrolladas, las mujeres trabajadoras en la manufactura de piel y zapato estaban en mayor riesgo de tener hijos con hendiduras faciales. También señalaron que en el área agrícola metropolitana de Atlanta, USA, los agricultores y bomberos mostraron mayor riesgo de tener hijos con LH o LPH. Debido a la gran variedad de ocupaciones estudiadas, en su artículo clasificaron la ocupación materna y paterna como de alto y bajo riesgo, de acuerdo con la exposición ocupacional a materiales peligrosos. Como alto riesgo se incluyeron agricultores,

trabajadores en la fábrica de químicos, mecánicos de maquinaria pesada, carpintero, ebaneros, mecánicos de vehículos y plomeros. Incluyéndose también algunos comportamientos de los padres que podrían resultar en exposición de la madre a contaminantes químicos, como por ejemplo, llevar la ropa contaminada a casa.

Estrés

La relación entre el bajo nivel socioeconómico y el estrés ya ha sido estudiada y documentada. Los niveles de estrés afectan el metabolismo y el ambiente en el que las células se reproducen y desarrollan. El grado de desarrollo y la función alcanzada de los tejidos y órganos fetales son directamente proporcionales a la cantidad de sangre que reciben. En su paso a través de la placenta, las hormonas de una madre que experimenta estrés alteran la distribución del flujo de sangre al feto y cambia el desarrollo fisiológico de este (13).

Fármacos

Se ha estimado que los efectos adversos de la exposición fetal a fármacos y químicos ambientales son responsables del 2% al 3% de todos los defectos de desarrollo que se presentan en el ser humano (14). Diversos fármacos, que son frecuentemente prescritos, tienen un efecto teratógeno sobre el feto. El uso de medicamentos potencialmente teratógenos es muchas veces necesario para tratar enfermedades en las mujeres en edad reproductiva. Por esto, la FDA instituyó una clasificación de los medicamentos para identificar teratógenos potenciales. Esta clasificación incluye una denominación para los fármacos que va de la A a la D y X, en la que éstas últimas se consideran totalmente contraindicados en las mujeres embarazadas (15). Por ejemplo, la Ampicilina, antibiótico de uso muy común en las mujeres embarazadas, rápidamente cruza la placenta hacia la circulación fetal y al líquido amniótico, pudiéndose detectar en el suero fetal en los primeros 30 minutos después de haber sido administrada, obteniéndose concentraciones equilibradas del suero materno y fetal, en una hora (16).

De acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM 034-SSA2-2002 (17) para la prevención y control de los defectos del nacimiento, se consideran los siguientes factores de riesgo, para la prevención de los defectos craneofaciales: tabaquismo, edad materna menor de 20 años o mayor a 40; edad paterna mayor a 45 años, periodo intergenésico menor de dos años, consanguinidad, uso de fármacos nocivos durante el embarazo como anticonvulsivos, anticoagulantes y benzodiazepinas; infecciones como toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, y herpes (TORCH); radiaciones, fertilizantes y plaguicidas; abortos previos, hijo previo con defecto congénito estructural, metabólico o cromosomopatía; padres portadores de alteración cromosómica balanceada, embarazo múltiple, metrorragia durante el primer trimestre de la gestación, diabetes del embarazo y el uso de vitaminas durante el periodo prenatal (2, 18).

2. Antecedentes

Con base en la publicación de Wyszynski y Beaty (3) hoy los factores de riesgo para HONS se clasifican en diferentes apartados que se han utilizado para una diversidad de estudios de investigación. A continuación se menciona lo más relevante acerca de ellos.

Factor de riesgo prenatal

Mejía y Suárez (2) estudiaron 39 casos de niños con labio y paladar hendido en el Estado de México y reportaron que el 53.8% de las madres estuvieron en el rango de edad de 18 a 35 años. En la mayoría de los pacientes sus madres fueron multigestas (41%). El 59% tuvo antecedente de periodo intergenésico corto. El 28.2% tuvo antecedente de exposición a radiaciones y/o fertilizantes durante la gestación. El 15.4% presentó ingesta de anticoagulantes durante el embarazo. Así mismo, tenían antecedentes de TORCH el 5.1% de las madres de niños afectados. El antecedente de tener un hijo previo con LPH estuvo presente en el 20.5%, y el 2.6% de los pacientes tuvieron antecedente de consanguinidad.

Shaw y Lammer (7) reportaron en su estudio de control de casos una relación referente a que las madres del grupo de casos con PH y con LPH eran multigestas y que habían consumido alcohol y tabaco durante el periodo periconcepcional.

Natsume y col. (8) realizaron un estudio de casos y controles que comparaba 306 madres que tuvieron hijos con labio hendido, paladar hendido, o ambos, y las compararon con 306 madres de hijos sanos, en un mismo lugar y en el mismo periodo de tiempo. Para realizar este estudio, ellos obtuvieron la siguiente información de cada paciente: sexo, fecha de nacimiento, peso al nacimiento, orden de nacimiento respecto a sus hermanos, duración de la gestación y si tenían antecedentes heredo familiares de enfermedades congénitas. A cada madre se le preguntó la siguiente información: edad al momento del parto, peso antes del embarazo, peso, grupo sanguíneo y ocupación en las primeras etapas del embarazo y en qué momento se enteró de estar embarazada; cómo y cuándo

cambió su estilo de vida al saberse embarazada (incluyendo detalles como consumo de alcohol y cafeína, así como sus hábitos alimenticios). Un mayor número de madres reportaron algún tipo de padecimiento durante los primeros meses de embarazo, lo cual fue estadísticamente significativo ($P=0.02$). No hubo diferencias en cuanto a dieta. Las madres que tuvieron hijos con defecto revelaron haber tomado menos alcohol y menos café. 48 de 306 de los pacientes con LPH tenían antecedente heredofamiliar de hendiduras comparado con 7 de 306 en el grupo control. 101 madres de 306 en el grupo de casos cursaron con algún tipo de enfermedad durante el inicio del embarazo comparado con 74 de 306 en el grupo de control. En este estudio en particular se observó de manera interesante que las madres del grupo de casos consumían menos alcohol previo al embarazo que las madres del grupo de control, como se señaló líneas arriba.

Hao y col. (19) realizaron un estudio retrospectivo en el que participaron 499 casos y 480 controles en una provincia de China. Este estudio se realizó durante un periodo de 5 años, entre 2009 y 2014. Los casos eran pacientes diagnosticados con LH, LPH o PH. Los niños cuyas hendiduras eran de origen conocido (bandas amnióticas, síndrome de alcoholismo fetal, desórdenes genéticos o anomalías cromosómicas) fueron excluidos. Los casos se dividieron en 2 grupos: grupo con PH y grupo con LPH. Se extrajo información a las madres de los casos y los controles mediante cuestionarios realizados por un entrevistador. El contenido del cuestionario estaba compuesto principalmente por características demográficas, como la edad de la madre, el sexo del niño, la educación de los padres, el ingreso anual; además gravidez, índice de masa corporal de la madre, el historial de exposiciones maternas como heridas, uso de medicamentos, consumo de tabaco, ingesta de alcohol, posible exposición a tóxicos y uso de suplementos alimenticios. En el cuestionario se preguntó a las madres si tuvieron alguna historia de fiebre, resfriado común sin fiebre o enfermedad en la piel durante el primer trimestre del embarazo, y qué medicamentos usó para tratar la enfermedad. La exposición pasiva al tabaco se definió como haber estado expuesta a más de un cigarrillo por día en el primer trimestre. También se preguntó a las mujeres si habían usado

multivitaminas, suplementos de ácido fólico, o aceite de hígado de bacalao durante el mes anterior al embarazo y el primer trimestre de este. Los principales hallazgos repostados por ellos fueron que las madres del grupo de casos tuvieron mayor porcentaje de edad juvenil (menor de 25) que las del grupo control, y se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Se encontró que el uso de antipiréticos, analgésicos y medicamentos antimicrobianos estaba significativamente asociado con todos los subtipos de hendiduras faciales no sindrómicas (HONS).

Xu y col. (4) realizaron un estudio de casos (200 niños con HONS) y controles (372 niños sanos), y encontraron que la edad de la madre en el momento del parto tenía una asociación significativa con un aumento del riesgo de HONS. También se relacionó el nivel de estudio de la madre; mientras más bajo, más aumentaba el riesgo a HONS. Las madres con presión arterial normal mostraron menor riesgo que las madres con bajo o alto nivel de presión arterial. El historial materno de abortos también se asoció significativamente con HONS, al igual que los antecedentes heredofamiliares.

Otro estudio realizado por Berg y col. (11) arrojó resultados similares en cuanto a la edad de los padres en el momento de la concepción. Para este estudio se tomó el Registro Médico de Nacimientos de Noruega, y se tomaron en cuenta 2,890 casos de Labio Hendido en 2,449,218 nacimientos. Los resultados sugirieron una asociación entre el aumento de edad de los padres y el aumento de riesgo a LH (con o sin paladar), solamente cuando el aumento en la edad era en ambos padres.

También la residencia en zonas de bajo estrato socioeconómico ha sido relacionada con un aumento en hendiduras orofaciales. Messer y col. (5) realizaron un estudio en Texas comparando la zona de residencia de las madres en el momento del parto, y la clasificaron en 6 categorías de rural a urbana. En este estudio se utilizaron los datos de 1,054 niños con PH y 1,949 con LH con o

sin paladar, y todos los nacidos vivos en Texas de los años 1999-2003 (1'827,317). Como resultado encontraron que comparado con la categoría de mayor urbanización, vivir en una zona rural está asociado con un aumento en el riesgo de LPH.

Mirilas y col. (12) realizaron un estudio en el que asociaron la exposición de los padres y el riesgo a HONS en su descendencia. En este participaron 35 pacientes con HONS y 35 controles, con características similares. La ocupación de alto riesgo más común fue la de agricultor, y se considera así debido a la exposición a agentes peligrosos como pesticidas y solventes tóxicos. Como resultado encontraron que la ocupación paterna que conlleva un aumento a la exposición a solventes peligrosos (alto riesgo) estaba correlacionada con un aumento en el riesgo de tener hijos con HONS.

Estrés como factor de riesgo

Wallace y col. (13) mencionan dos estudios que sugieren que puede haber una asociación entre el estrés de la madre durante el embarazo y la incidencia de LPH. El primero fue un estudio de casos y controles, en República Checa. Fue realizado por Poradowska y col. (20) y reportaron que el 47.1% de las madres de hijos con LPH bilateral habían sido seriamente perturbadas por algún tipo de estado depresivo o de ansiedad; se encontraron sobre todo conflictos familiares, alcoholismo del padre y muerte de algún familiar; esto en comparación con el grupo de control, en el cual el 35.7% de las madres habían pasado por estas situaciones. El otro estudio en Basrah Iraq (citado por Wallace y col., 13) mostró que la incidencia de HONS en el periodo 2000-2005 aumentó el doble que en el periodo de 1996-1998. Se relacionaron niveles de estrés, falta de acceso a nutrición adecuada y toxinas ambientales como factores principales.

Basados en estos antecedentes, Wallace y col. (13) realizaron un estudio en el que incluyeron a niños con HONS menores de dos años. Se realizó una entrevista a las familias de 44 niños, en las cuales se cuestionaba el consumo de tabaco de

los padres, consumo de alcohol durante el embarazo, suplementos nutricionales o medicamentos, y detalles de la edad durante la concepción, así como altura y peso. También se incluyó historial médico de ambos padres y antecedentes heredo familiares. Se encontró una media de edad de los padres en la concepción de 31.7, y que el 51% de los pacientes eran producto de segunda gesta. En 16 de las 43 familias (37.2%) las madres indicaron que durante el tiempo de concepción sus vidas eran altamente estresantes. Otros 15 casos (34.9) mencionaron estrés o ansiedad pero de carácter mucho más leve. Sin embargo, la ansiedad fue evidente durante el periodo de concepción en el 72% de los casos.

Consumo de tabaco como factor de riesgo

Muchos estudios realizados entre los años 1972 y 1995 muestran controversia en cuanto a la relación entre la presencia de HONS y el consumo de tabaco de la madre durante el embarazo.

Andrews y McGarry (21) en un estudio con 18,631 pacientes, encontraron un aumento de HONS en los bebés de madres fumadoras (OR=2.4).

Kelsey y col. (22) en Connecticut, EUA presentaron un estudio de casos y controles en el que encontraron que mujeres que fumaban más de 20 cigarrillos al día tenían un riesgo relativo de 1.7 para LPH, en comparación con las no fumadoras.

Ericson y col. (23) en Suecia estudiaron 66 niños con LPH y los compararon con 130 controles y observaron un marcado aumento en la frecuencia de tabaquismo en las madres del grupo de niños con LPH (PR=2.7 para LPH y 4.6 para PH).

Evans y col. (24) siguieron 67,609 partos registrados entre 1965 y 1976. Aun cuando había una prevalencia ligeramente mayor de HONS en niños cuyas madres fumaban de manera moderada o severa, la diferencia estadística no fue significativa. Un resultado similar obtuvieron en su estudio Shiono y col. (25),

quienes siguieron 34,434 nacidos vivos en California, en los cuales no se encontró diferencia estadística significativa entre las madres de pacientes con LPH y las madres de paciente sanos.

Khoury y col. (26) realizaron un estudio de casos y controles con 27 casos con LPH y 26 con PH y los compararon con 196 pacientes con defectos de nacimiento menores. La razón de momios para los efectos del consumo de tabaco durante el embarazo en pacientes con LPH aislado fue estadísticamente significativa (OR=3.33, 95% CI=1.3-8.4). Sin embargo, la razón de momios para PH aislado no fue estadísticamente significativa (OR= 1.82%, 95% CI= 0.67-4.9).

Malloy y col. (27), usando un registro de defectos congénitos desarrollado en Missouri construyeron una base de datos con 288,067 nacimientos simples, de los cuales 451 tenían LH y/o PH. Cuando se hicieron ajustes estadísticos para minimizar el impacto de posibles factores de confusión, la razón de momios para hendiduras palatinas en mujeres que fumaron durante el embarazo no fue mayor (OR=0.84. 95% CI= 0.68-1.05).

Khoury y col. (28) usaron datos de una población base de Atlanta, encontrada en un estudio de casos y controles de defectos congénitos, para evaluar la asociación entre el consumo de tabaco materno y el riesgo de LPH, estratificados con base en la presencia de otros defectos agregados a las HONS. La descendencia de madres fumadoras tuvieron 1.55 (95% CI= 1.10-2.18) y 1.96 (95% CI= 1.10-3.50) riesgo de tener LPH y PH aislados, que la descendencia de madres no fumadoras, respectivamente. Por otro lado, el riesgo de tener hijos con LPH o PH asociado con otro defecto no fue mayor. Al ajustar posibles factores de confusión (raza, periodo de nacimiento, hospital de nacimiento, edad materna, educación de la madre, abortos anteriores, si el embarazo fue planeado o no, uso de anticonceptivos, uso de tranquilizantes o espermicidas) no se alteraron los resultados.

Werler y col. (29) como parte del estudio de la unidad de Epidemiología de defectos congénitos Slone, seleccionaron niños con malformaciones congénitas tanto de Canadá como de Iowa. Se comparó el consumo de tabaco durante el embarazo para 400 niños con LPH y 215 niños con PH, contra 2,710 niños con otras malformaciones (controles), ellos concluyeron que, basados en su larga serie de casos, el consumo de tabaco de la mamá durante el embarazo no pareció incrementar el riesgo de HONS.

Sin embargo los resultados de Beaty y col. (18) arrojaron que el 22% de las madres de casos de LPH fumaron tabaco durante los 3 meses anteriores al embarazo y 19% durante el primer trimestre, pero sólo el 12% dijo fumar en el segundo y tercer trimestre; ellos obtuvieron estos datos de 171 casos aislados de LPH sin síndromes asociados y de 182 casos de controles no afectados.

Mejía y Suárez (2) reportaron en su estudio de 39 pacientes con LPH, que el 28.2% de las madres tuvieron antecedentes de consumo de tabaco durante la gestación.

En el año 2015, Hao y col. (19) reportaron en un estudio de casos que el consumo de tabaco tuvo asociación con todos los subtipos de HONS, al igual que el consumo de alcohol. También ellos reportaron que el consumo pasivo de cigarro de la madre se asoció con todos los subtipos de HONS de su muestra.

Barbosa y col. (6) en un estudio de casos que incluyó un total de 1519 niños, de los cuales 843 presentaban alguna forma de LPH o PH, reportaron que en el grupo de casos el tabaquismo fue positivo en 25% de las madres durante el periodo periconcepcional. Aunque el consumo de tabaco incrementa el riesgo de tener hijos con hendiduras de ambos sexos, en este estudio la incidencia fue mayor para productos del sexo femenino.

Xu y col. (4) en su estudio de casos (200 niños con HONS) y controles (372 niños sanos), encontraron una asociación significativa entre el consumo materno de tabaco y HONS (OR=15.36). Más de la mitad de las madres de los casos (56,9%) fueron fumadoras durante los primeros meses de embarazo, y esto se asoció con un aumento en el riesgo de HONS (OR=4.05).

Factor de riesgo dieta y multivitaminas

Desde inicios del siglo pasado se empezaron a reportar resultados que relacionaban la dieta con las hendiduras faciales.

Strauss y col. (30) encontraron evidencia de que las deficiencias en la dieta podrían ser factores causales del nacimiento con PH. En 1909 observó que 32 jaguares habían nacido con paladar hendido. Estos cachorros deformes eran todos de la misma hembra y del mismo padre. Se creía que la dieta había sido inadecuada, y se cambió por carne fresca, después de lo cual no hubo ningún otro nacimiento con paladar hendido de los mismos padres.

Pickerill (31) reportó que el 99% de los leones nacidos en el Parque Regent's en Londres, sufrieron PH. Después de que se cambió la dieta desde el inicio de los embarazos, sólo dos cachorros nacieron con paladar hendido.

Hale (32), encontró que la deficiencia de vitamina A experimental durante el embarazo, causaba anoftalmia, poliotia, LH y/o PH, y piernas malformadas en un estudio que realizó en cerdos.

Conway (33) reportó un estudio en el que administró vitamina B, junto con vitaminas A, C y D a 39 mujeres durante un periodo temprano de su embarazo, todas estas mujeres habían previamente dado a luz a un niño con hendidura facial. Las 39 madres tuvieron un total de 59 niños. Ninguno de estos niños nació con hendidura facial, sin embargo, 4 de los 78 niños del grupo control que no

recibió suplementos presentaron alguna hendidura facial (2 casos de LPH y 2 casos de P) ($P=0.078$).

Briggs (34) siguió a 228 mujeres que habían tenido previamente hijos con LPH y que habían recibido terapia de vitaminas suplementarias durante el primer trimestre del siguiente embarazo. El grupo de control consistió en 417 mujeres que tuvieron previamente niños con LPH y no recibieron terapia con vitaminas suplementarias en sus siguientes embarazos. La prevalencia de nacimiento con LPH cuando terminó el estudio fue de 4.8% para el grupo control y 3.1% para el grupo tratado ($X^2=1.09$, 1 df, $P= 0.30$).

Tolarová (35) comenzó un estudio prospectivo de embarazos con alto riesgo de LPH en Bohemia, dando suplementos de preparaciones multivitamínicas que contenían vitaminas A, B1, B2, B6, C, D3, E, nicotinamida, pantotenato de calcio y 10 mg de ácido fólico. El grupo tratado consistió en 85 mujeres que vivían en Bohemia y que tenía un niño con LPH unilateral, y que no tenían antecedentes heredofamiliares de hendiduras faciales. El grupo control incluyó 212 mujeres (que también tenían un niño afectado) y que no recibieron suplemento vitamínico durante ningún embarazo. Se encontró 1 caso de hendidura facial recurrente en el grupo tratado y 15 casos recurrentes en el grupo no tratado ($P=0.023$).

Khoury y col. (28) encontraron suficientes datos en un estudio de casos y controles de defectos congénitos en Atlanta para mostrar que las madres que consumieron vitaminas durante el embarazo tenían un menor riesgo de tener un hijo con LPH que las madres que no tomaron vitaminas. Shaw y col. (9) estudiaron a las madres de 734 niños con LPH y PH de California y observaron una reducción del riesgo de LPH de 50% al tomar vitaminas suplementarias durante el embarazo.

Hao y col. (19) reportaron que el grupo de casos formado por hijos de madres que no habían tomado ácido fólico durante el periodo de la preconcepción (un mes) tuvo asociación con LPH y que la ingesta de multivitaminas durante el periodo

periconcepcional se asoció con todos los subtipos de HONS. La gran mayoría de las madres entrevistadas en su estudio no planearon su embarazo y, como resultado, comenzaron a tomar ácido fólico y multivitaminas en el segundo o tercer mes de gestación, y un adecuado nivel de ácido fólico se alcanzó hasta tres meses después.

Xu y col. (4) en su estudio de casos (200 niños con HONS) y controles (372 niños sanos), encontraron que el 82.6% de las madres del grupo control tuvieron suplementos de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo, mientras que sólo el 45.4% de las madres de los casos lo tuvieron ($\chi^2=74.2$, $P<0.05$). Se encontró que el suplemento de ácido fólico tiene una influencia de protección contra HONS ($OR=0.18$). También encontraron que la ingesta de multivitaminas es un factor de protección para HONS.

Factor de riesgo infecciones y fármacos

Se ha demostrado que diferentes virus tienen efectos teratogénicos (citomegalovirus, virus de la rubéola, virus del herpes simple) (36).

Coffey y Jessop (37) encontraron que en un grupo 12,552 mujeres, un mayor número de mujeres con hijos con malformaciones genéticas padecieron influenza durante el embarazo, que aquellas con descendencia normal.

La prescripción de teratógenos en los Estados Unidos fue estudiada por Schwarz y col. en 2005 (15), y recolectaron información sobre todos los medicamentos prescritos a las mujeres en edad reproductiva. Esto arrojó que los medicamentos potencialmente teratógenos más prescritos fueron ansiolíticos, anticonvulsivos, antibióticos y estatinas. Entre 1998 y 2001, hubo aproximadamente 147 millones de visitas al médico de parte de mujeres en edad reproductiva. El uso de uno o más medicamentos se documentó en 97 millones, de los cuales 11.7 millones eran de clase D o X (teratógenos potenciales).

Los corticosteroides fueron los primeros fármacos reconocidos como teratógenos potenciales en los humanos, a mitad del siglo pasado. Estos son indicados para el tratamiento de diversas enfermedades, tales como asma, enfermedades autoinmunes, alergias, cáncer, artritis reumatoide y eccema.

Skuladottir y col. (38) basados en un estudio en el cual se demostraba la asociación de corticoesteroides dermatológicos y las hendiduras de los productos, realizaron dos estudios para demostrar esta asociación en una población de Noruega. El primero de estos estudios fue de casos y controles, que invitó a todos los padres de los bebés nacidos con hendiduras en el periodo 1996-2001, de los centros especializados en cirugía de Oslo y Bergen. Los controles fueron seleccionados del Registro Médico de Nacimientos de Noruega. Se eligieron 763 niños del Registro (controles) y 653 casos aceptaron participar. Particularmente se preguntó a las madres acerca del uso de medicamentos durante el primer, segundo y tercer mes de embarazo. Como resultados se encontró que las madres que reportaron haber usado corticoesteroides dermatológicos tuvieron un riesgo mayor de tener un niño con cualquier tipo de hendidura. No se encontró asociaciones entre el reporte de uso de otro tipo de corticoesteroides en el primer trimestre y hendiduras. El otro estudio mencionado, se realizó con base en un estudio de tipo cohorte, realizado sobre un periodo de tiempo que comprendía de 1999 a 2008, por el Instituto Noruego de Salud Pública, que invitó a participar a todas las madres embarazadas de Noruega. En este estudio participaron 109,000 niños, 91,000 madres y 71,700 padres. Dentro de este estudio se encontraron 123 casos de LPH y 61 casos de PH. Se seleccionaron 551 madres al azar para usarlos como control. Como resultados se encontró que el 6% de las madres de niños con LPH y 5% de las madres de niños con PH usaron corticoesteroides dermatológicos, comparados con el 5% de las madres de los controles. No hubo asociación entre el estudio cohorte y cualquier tipo de hendidura.

Hao y col. (19) en el año 2015 reportaron en un estudio de control de casos en el que se encontró que si la madre había usado corticosteroides tópicos durante los primeros meses de embarazo, se relacionaba con la presencia de LPH.

Xu y col. (4) en su estudio de casos (200 niños con HONS) y controles (372 niños sanos), encontraron asociación significativa entre el uso de anticonceptivos y un aumento en el riesgo de tener hijos con HONS (OR=2.09).

Czeizel y col. (16) examinaron la asociación entre el uso de ampicilina durante el embarazo y la prevalencia de anomalías cardiovasculares congénitas y otras anomalías congénitas con un estudio de casos y controles en Hungría. Se tomaron 22,865 casos de pacientes con diferentes anomalías congénitas y 38, 151 controles. En su grupo de control, 2,631 madres fueron tratadas 2,071 veces con ampicilina durante el embarazo, y en el grupo de casos 1,644 madres recibieron 1,703 tratamientos de ampicilina. Encontraron que había un aumento significativo de uso de ampicilina en el grupo de pacientes con paladar hendido, durante el segundo y tercer mes de gestación. Solamente este grupo con paladar hendido tuvo un rango mayor de tratamiento con ampicilina que los otros 24 grupos que obtuvieron con diferentes anomalías congénitas. La posible asociación entre ampicilina y paladar hendido se confirmó en la evaluación de historial médico del uso de fármacos en el segundo y tercer mes de gestación. Se estima que de 100,000 mujeres embarazadas por año, 2,000 son tratadas con ampicilina, lo que podría causar aproximadamente 2 casos extras de paladar hendido al año. Con este estudio, se genera la hipótesis de esta relación de paladar hendido con el uso de ampicilina en los primeros meses de gestación.

El uso de aspirina durante el embarazo resultó ser relativamente seguro, de acuerdo a un estudio realizado en Hungría, en el que se obtuvieron los datos de 1,202 pacientes con defectos del tubo neural, 238 con onfalocele/gastrosquisis, 1,374 pacientes con LH o LPH, y 601 pacientes con paladar hendido secundario. Al analizar los datos de estos pacientes, con los de 19,428 controles, se obtuvo

que el uso materno de aspirina en el inicio del embarazo no estaba asociado con aumento de riesgo a ninguna de estas anomalías (39).

Factor de riesgo consumo de alcohol

Beaty y col. (18) recolectaron datos de 171 casos aislados de LPH sin síndromes asociados y de 182 controles no afectados, acerca del consumo de alcohol de la madre durante el embarazo. Encontraron que este fue más común en las madres de los controles. El OR ajustado permaneció significativamente por debajo de uno en el grupo de HONS.

Shaw y Lammer (7) reportaron que el 39% de las madres del grupo de casos y el 42% de las madres del grupo control, habían consumido alcohol durante el periodo periconcepcional.

Khoury y col. (28) realizaron un análisis a madres de niños con LPH y PH en un estudio de casos y controles de defectos de nacimiento en Atlanta y no encontraron ninguna asociación entre la ingesta de alcohol y LPH. Una asociación marginal se encontró para PH (OR: 0.66, 95% CI: 0.44-0.99).

Werler y col. (40) seleccionaron 615 casos de hendidura facial y 1427 controles con malformaciones de estructuras no derivadas de células de la cresta neural y no se reportó asociación con el consumo de alcohol de la madre.

Xu y col. (4) en su estudio de casos (200 niños con HONS) y controles (372 niños sanos), obtuvieron que el consumo de alcohol de la madre en los primeros meses de embarazo estuvo significativamente asociado con un aumento en el riesgo de desarrollar HONS (OR=9.39)

Antecedentes heredo familiares como factor de riesgo

Xu y col. (4) en su estudio de casos (200 niños con HONS) y controles (372 niños sanos), encontraron que un historial positivo de antecedentes heredo familiares tuvo una influencia significativa en el riesgo de tener un hijo con HONS. Este historial se refiere a tener al menos un familiar con HONS en cinco generaciones.

En un estudio realizado por Zarante y col. (41) en Colombia, en el cual participaron 374 casos de malformaciones craneofaciales y 728 controles, se encontró que tener antecedentes heredo-familiares de labio hendido con y sin paladar aumentaban el riesgo de presentar malformaciones craneofaciales congénitas (OR: 2.83 [1.13-7.10]).

CAPÍTULO 2

1. Planteamiento del problema

¿Cuál es la relación entre los factores de riesgo modificables (ambientales) con la incidencia de LH, PH y LPH?

2. Justificación

PH y LPH son las anomalías congénitas más comunes en la región de cabeza y cuello en nuestro país y en el mundo (2, 4, 5, 6).

Actualmente significan un desafío para los sistemas de salud debido a que la alta incidencia rebasa la capacidad de atención integral (6).

A pesar de que se ha establecido que las causas principales de esta afección son genéticas y ambientales, la etiología sigue siendo incierta y compleja (7).

Algunos factores de riesgo han sido ampliamente investigados, pero muchos de los resultados son controversiales (6) sobre todo, porque las madres de niños con esta anomalía se ven expuestas a diversos factores ambientales modificables, en un ambiente muy complejo (8).

Los beneficios buscados con este estudio son encontrar datos que respalden la utilización de medidas preventivas fundamentadas y sistemáticas, para disminuir la incidencia de LH, PH, LPH en la población, lo que beneficiaría no sólo a los pacientes, sino también a las instituciones de salud, al mejorar la atención brindada, evitando las secuelas graves e incapacitantes, además de la demanda excesiva de atención médica.

3. Objetivos

General:

Determinar el tipo de asociación entre los factores de riesgo modificables (ambientales) y la presencia de HONS.

Específicos:

- Conocer los factores de riesgo modificables (ambientales) a los que estuvieron expuestas las madres de niños con HONS.
- Conocer los factores de riesgo modificables (ambientales) a los que estuvieron expuestas las madres de niños sin HONS.
- Cuantificar la asociación entre el acceso a servicios públicos de las madres de los niños afectados con HONS en los primeros tres meses de gestación y la presencia HONS.
- Cuantificar la asociación entre la presencia de antecedentes heredofamiliares de HONS y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre madre multigesta y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre la edad de los padres y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre ocupación de los padres en el momento de la concepción y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre el consumo de tabaco de los padres y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre el consumo de alcohol de los padres y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre el consumo de drogas de los padres y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre el consumo de fármacos de la madre y la presencia de HONS.
- Cuantificar la asociación entre antecedentes periconcepcionales de la madre y la presencia de HONS.

4. Hipótesis

Los factores de riesgo modificables (ambientales) a los cuales están expuestas las madres durante el periodo periconcepcional, se relacionan con la presencia de HONS.

CAPÍTULO 3: MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio:

Estudio de investigación clínico retrospectivo de Casos y Controles.

2. Material de Investigación:

Humano.

3. Definición del Universo:

Pacientes en edad pediátrica que acuden a las Clínicas de Odontología de la ENES, Unidad León de la UNAM.

4. Tamaño de la muestra y asignación de pacientes:

Grupo de casos.

Pacientes con diagnóstico de HONS registrados en la Clínica de Atención Integral de Pacientes con Labio y Paladar Hendido de la ENES, Unidad León de la UNAM.

Grupo control.

Pacientes sin diagnóstico de HONS que acuden a las Clínicas de Odontología de la ENES, Unidad León de la UNAM.

5. Criterios de inclusión:

Grupo de casos:

- Pacientes en edad pediátrica (0 a 16 años).
- Pacientes de sexo masculino.
- Pacientes de sexo femenino.

- Con diagnóstico de HONS, registrados en la Clínica de Atención Integral de pacientes con Labio y Paladar Hendido de la ENES, Unidad León de la UNAM.

Grupo de control:

- Pacientes en edad pediátrica (0 a 16 años).
- Pacientes de sexo masculino.
- Pacientes de sexo femenino.
- Sin diagnóstico de HONS, que acuden a las clínicas de Odontología de la ENES, Unidad León de la UNAM.

6. Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnósticos de otros síndromes congénitos.
- Pacientes cuyo registro no fue debidamente completado.
- Pacientes con cuyas madres no se pudo tener contacto directo.
- Pacientes que no autorizaron su participación en el estudio.

7. Variables dependientes:

- Hendiduras Orofaciales No Sindrómicas.

8. Variables independientes:

- Acceso a servicios básicos de vivienda.
- Antecedentes Heredofamiliares de HONS.
- Madre multigesta.
- Edad de los padres en el momento de la concepción.
- Padres con ocupación de riesgo.
- Tabaquismo de los padres

- Consumo de alcohol de los padres .
- Uso de drogas de los padres
- Consumo de fármacos por la madre
- Antecedentes prenatales patológicos.

9. Selección de fuentes:

Directas (entrevistas).

Indirectas (consulta de expedientes y base de datos).

10. Recolección de datos:

Los datos del grupo de casos se obtendrán de la base de datos de la CAIPLPH ENES, Unidad León de la UNAM en un periodo comprendido entre el año 2013 al 2016.

Los datos de los controles se recopilarán en una hoja de Excel (Microsoft Office 2010) a través de un interrogatorio directo a las madres de pacientes sin HONS, en un periodo que comprende los meses de enero, febrero y marzo del año 2016.

La recolección de los datos de ambos grupos será realizado por un mismo investigador, quien recopilará la información de acuerdo a los criterios que se muestran en la *tabla 1*. En dicha tabla se muestran las preguntas realizadas a las madres de los pacientes, y la forma en que eran registradas en la base de datos. En algunas preguntas específicas las preguntas se registraron de diferente manera, tal como se muestra en las *tablas 2, 3, 4 y 5*.

TABLA 1: VARIABLES INDEPENDIENTES			
Variable Independiente	Pregunta general	Pregunta específica	Criterio de registro
Acceso a los Servicios Básicos de Vivienda	¿En el momento de la concepción y los primeros tres meses de embarazo contaba con servicio de agua, luz, drenaje, gas? (CONEVAL, 2010)	Ninguna	Sí/No
Antecedentes Heredofamiliares de Hons	¿Su hijo tiene algún antecedente heredofamiliar de LH, PH ó LPH de parte de la familia del padre o de la madre?	¿Qué tipo de parentesco o relación hay entre ambos?	Sí/No En caso de sí: Tabla 2
Madre multigesta	¿Qué número de producto es su hijo respecto al número total de sus embarazos?	Ninguna	
Edad de la madre en el momento de la concepción	¿Qué edad tenía cuando se embarazó del niño en cuestión?	Ninguna	-Menor de 20 -De 20 a 40 -Mayor de 40
Ocupación de la madre en el momento de la concepción	¿A qué se dedicaba en el momento de la concepción?	Ninguna	Tabla 3
Consumo de tabaco de la madre	¿Fumaba usted en el momento de la concepción?	Ninguna	Sí/No
Consumo de alcohol de la madre	¿Tomaba usted en el momento de la concepción?	Ninguna	Sí/No
Consumo de drogas de la madre	¿Utilizaba drogas en el momento de la concepción?	Ninguna	Sí/No

Uso de fármacos en el primer trimestre de gestación	¿Consumió algún tipo de fármaco en el primer trimestre de gestación?	¿Qué tipo de fármaco?	Sí/ No En caso de sí: Tabla 4
Accidentes perinatales	¿Tuvo algún accidente o complicación en el primer trimestre de gestación?	¿Qué tipo de accidente?	Sí/No En caso de sí: Tabla 5
Edad del padre en el momento de la concepción	¿Qué edad tenía el padre cuando se embarazó del niño en cuestión?	Ninguna	
Ocupación del padre en el momento de la concepción	¿A qué se dedicaba el padre en el momento de la concepción?	Ninguna	Tabla 3
Consumo de tabaco del padre	¿Fumaba usted en el momento de la concepción?	Ninguna	Sí/No
Consumo de alcohol del padre	¿Tomaba usted en el momento de la concepción?	Ninguna	Sí/No
Consumo de drogas del padre	¿Utilizaba drogas en el momento de la concepción?	Ninguna	Sí/No
Fuente: Elaboración propia.			

Tabla 2: Antecedentes Heredofamiliares	
Primer grado (padres/hijos)	1
Segundo grado (abuelos-nietos/hermanos)	2
Tercer grado (bisabuelo-bisnieto/tíos-sobrinos)	3
Cuarto grado (tatarabuelo-tataranieto/primos hermanos/tíos abuelos)	4
No especifica	5
Fuente: Grados de parentesco por consanguinidad según el actual Código Civil para el Estado de Guanajuato (42)	

Tabla 3: Ocupaciones	
Funcionarios, directores y jefes	1
Profesionistas, técnicos	2
Trabajadores auxiliares en actividades administrativas	3
Comerciantes, empleados en ventas y agentes de ventas	4
Trabajadores en servicios personales y vigilancia	5
Trabajadores en actividades agrícolas, ganaderas, forestales, caza y pesca	6
Trabajadores artesanales	7
Operadores de maquinaria industrial, ensambladores, choferes y conductores de	8
Trabajadores en actividades elementales y de apoyo	9
Desempleado	1
Calzado	1
Estudiante	1
Hogar	1
Desconoce	1
Inmigrante	1
Fuente: Clasificación de ocupaciones según el Catálogo del Sistema Nacional de Clasificación de Ocupaciones (SINCO- 2011) (43)	

Tabla 4: Fármacos			
Aines	1	Bactrim	11
Analgésicos	2	Fenazopiridina	12
Anestesia general	3	Ninguno	13
Antibióticos	4	No específico	14
Antiemético	5	Ranitidina	15
Antiespasmódico	6	Salicilatos	16
Antigripales	7	Vacunas	17
Antimicóticos/ antifúngicos	8	Espasmolítico	18
Antiparasitarios	9	Antihistamínico	19
Antivirales	10	Anticonvulsivo	20
Fuente: Elaboración propia			

Tabla 5: Complicaciones en el primer trimestre			
Accidentes/ traumatismos	1	Transfusión sanguínea	15
Anomalías obstétricas	2	Vómito severo	16
Apendicectomía	3	Amniocentesis	17
Desconocía su embarazo hasta tercer mes	4	Pérdida de peso	18
Diabetes gestacional/ has gestacional	5	Sífilis	19
Fiebre	6	Síncope	20
Gripe	7	Colecistitis	21
Infección de vías aéreas	9	Úlcera gástrica/ sagrado tubo digestivo	22
Infección de vías urinarias	10	Anemia	23
Infección vaginal	11	Exposición a sustancias tóxicas	24
Ninguno	12	No específico	25
Preclamsia	13	Reacción alérgica	26
Toxoplasmosis	14	Epilepsia	27
Fuente: Elaboración propia			

11. Análisis de datos

El análisis de datos se realizará en un Software estadístico SPSS 21 (IBM).

Se empleará un método estadístico con base a la razón de momios (razón de productos cruzados u odds ratio) = ad/bc

Tomando en cuenta los 10 factores de riesgo para HONS tanto en el grupo de casos (sujetos con HONS) y el grupo control (sujetos sin HONS).

Expuestos	Casos	Controles	Total
Sí	A	b	
No	C	d	

12. Recursos Humanos:

- Investigador (alumna de 4to. año de la licenciatura en Odontología)
- 2 Especialistas de la CAIPLPH

13. Consideraciones éticas:

En este estudio no se realizarán acciones en las que se generen riesgos o peligros ni procedimientos prohibidos para la investigación en seres humanos; el protocolo está apegado a los principios éticos básicos de la investigación clínica en seres humanos revisados al través del Código Internacional de Ética Médica, Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia; y sus revisiones posteriores en Tokio, Venecia, Hong Kong, Somerset West, en Sudáfrica; y Edimburgo Escocia, en Octubre del 2000; cumpliendo con lo señalado en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de investigación en salud, Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

CAPÍTULO 4

1. Resultados

La muestra estuvo conformada por un total de 269 pacientes que fueron registrados en la CAIPLPH en un periodo comprendido entre mayo de 2013 y marzo de 2016. De estos 269 pacientes se excluyeron 12 pacientes: 6 por presentar síndromes concomitantes y 6 por estar fuera del rango de edad requerido para el estudio, obteniendo así un grupo de casos de 257 pacientes. De los 257 pacientes del grupo de casos, 117 eran de sexo femenino (45.5%) y 140 de sexo masculino (54.4%), el rango de edad fue de 0 a 16 años y el promedio de edad fue de 7 años \pm 6.32 años.

El grupo control estuvo conformado por 270 pacientes, de los cuales 137 eran mujeres (50.7%) y 133 hombres (49.2%), con un rango de entre 0 y 16 años. La edad promedio de este grupo fue de 7 años \pm 4.86 años.

En el grupo de casos se encontró que 86 (33.4%) no tenían Acceso a Servicios Básicos de Vivienda, mientras que en el grupo control fueron 95 (35.18%) con una RM de 0.93 (IC 95%: 0.65 a 1.34; P=0.70).

En cuanto a los Antecedentes Heredofamiliares de HONS hubo 66 pacientes del grupo de casos que tuvieron familiares con HONS (25.6%) en tanto que en el grupo control fue de 37 (13.7%) con una RM de 2.18 (IC 95%: 1.39 a 3.40; p=0.0006). Al comparar de acuerdo al grado de parentesco, se encontró que antecedentes grado I tuvieron 5.05% de los casos, mientras que en el grupo control el 3.33% con una RM= 1.55; IC95%:0.6515 a 3.6946; P=0.3212). Para antecedentes grado II se encontró un 3.11% en el grupo de casos, y un 7.77% en el grupo de control (RM= 0.3825; IC95%:0.1663 a 0.8799; P = 0.0238). En cuanto a antecedentes grado III, el 10.1% de los casos lo tenía y el 1.11% de los controles, arrojando una RM=10.0609 (IC95%: .0060 a 33.6731 P=0.0002). De

antecedentes grado IV lo tuvo el 7.4% de los casos, mientras que del grupo control el 9.25% (RM= 0.7857; IC95%: 0.4215 a 1.4644; P = 0.4477) (ver tabla 7).

Tabla 7: Resultados por grado de AHF					
Grado de AHF	CASOS	CONTROLES	RM	IC95%	P=
Grado I	5.05%	3.33%	1.55	0.6515 a 3.6946	0.3212
Grado II	3.11%	7.77%	0.38 25	0.1663 a 0.8799	0.0238
Grado III	10.1%	1.11%	10.0 609	.0060 a 33.6731	0.0002*
Grado IV	7.4%	9.25%	0.78 57	0.4215 a 1.4644	0.4477
*Asociación entre factor de riesgo y HONS					

Al comparar ambos grupos tomando en cuenta el número de gestas de la madre al momento de concebir al producto con HONS, se halló que el 34.63% de las madres del grupo de casos eran primagestas, mientras el que el 32.22% de las madres del grupo control lo eran, dando así una RM= 1.1143 (IC95%: 0.7757 a 1.6007; P=0.5580). Al comparar los casos que eran cuarto producto o más de gestación, se identificó que el 23% del grupo de casos lo eran, mientras que en el grupo de controles el 26% lo eran, se encontró una RM=0.8557 (IC 95%: 0.9862 a 3.122: P= 0.4432). Del grupo de casos 26.4% eran producto de quinta gesta o más, mientras que del grupo control lo eran el 30% (RM=0.8395; IC95%=0.5740 to 1.2279; P = 0.3672). En el grupo de casos hubo 24 niños (9.3%) que eran el sexto producto o más y en el grupo control se encontraron 10 (3.7%) con una RM de 2.68 (IC 95%:1.25 a 5.71; p=0.01) (tabla 8).

Tabla 8: Resultados por número de producto					
Número de producto	Casos	Controles	RM	IC95%	P=
Primer producto	34.63%	32.22%	1.11 43	0.7757 a 1.6007	0.5580
4to o más	23%	26%	0.85 57	0.9862 a 3.122	0.4432
5to o más	26.4	30%	0.83 95	0.5740 a 1.2279	0.3672
6to o más	9.3%	3.7%	2.68	1.25 a 5.71	0.01*
*Asociación entre factor de riesgo y HONS					

Referente a la edad de la madre al momento de la concepción, se encontró que en el grupo de casos, 13 madres tenían más de 40 años (5.0 %) mientras que en el grupo control no se encontró ninguna madre con más de 40 años (0%) con una RM de 30 (IC 95%: 1.77 a 507.25; p=0.018). En cuanto a la edad de la madre, menor de 20 años se encontró que 21.01% de las madres de casos se encontraban en este grupo, mientras que del grupo control 21.85% (OR=0.9560; IC 95%: 0.6304 a 1.4500; P=0.8324).

En cuanto a la ocupación de la madre en el periodo periconcepcional, se encontró que el 74.31% de las madres de los casos se dedicaban al hogar, mientras que 74.04% de las madres de los controles se dedicaban a dicha actividad (OR=0.9723); CI 95%:0.6573 to 1.4383; P= 0.8883). Se encontró en el grupo de casos que 2 mujeres trabajaban en la industria del calzado (0.78%) en tanto que en el grupo control eran 16 (5.9%) con una RM de 0.12 (IC 95%:0.02 a 0.54; p=0.0058).

Del total de madres del grupo de casos, 18 de ellas dijeron haber consumido tabaco en el periodo periconcepcional (7%) y en el grupo control 12 (4.4%) con RM de 1.6 (IC 95%: 0.76 a 3.44; P=0.20). En el grupo de casos 25 madres consumían alcohol durante el periodo periconcepcional (9.72%) en tanto que en el grupo control 18 (6.7%) con una RM de 1.45 (CI 95%: 0.77 A 2.74; P= 0.2542). Se halló que el consumo de drogas en el periodo periconcepcional estuvo presente en 3 madres del grupo de casos (1.16%) y en 2 en el grupo control (0.74%) con una RM de 1.59 (IC 95%: 0.26 a 9.59; P = 0.61).

Del total de las madres del grupo de casos, el 36.18% dijo haber tenido algún tipo de accidente o complicación en el primer trimestre de gestación, mientras que en el grupo de casos lo dijeron el 21.11% de las madres (OR= 2.1321; IC 95%: 1.4469 a3.1418; P= 0.0001). Se encontró que 41 madres (15.9%) del grupo de casos presentaron infección de vías urinarias durante el primer trimestre de gestación, mientras que en el grupo de control se encontraron 21 (7.7%), con una RM de 2.26 (IC 95%: 1.29 a 3.94; p=0.0041).

Respecto al consumo de fármacos, se encontró que 85 madres (33.0%) del grupo de casos reportaron haber consumido algún tipo de medicamentos, mientras que en el grupo de control se reportaron 47 casos (17.4), con una RM de 2.36 (IC: 1.57 A 3.55; p= <0.0001). De estas madres que consumieron fármacos durante el periodo periconcepcional, el 9.33% del grupo de los casos dijeron haber consumido antibióticos, mientras que en el grupo control 8.15% lo revelaron, arrojando así una RM=1.1712 (IC 95%= 0.5391 a 2.1461; P=0.6091).

En cuanto a la edad avanzada del padre (más de 45 años), se registraron 12 padres del grupo de casos (4.6%), mientras que en el grupo de control se registraron solo 3 (1.1%), con lo que se encontró una RM de 4.38 (IC 95%: 1.22 a 15.70; P= 0.0235).

Tocante a la ocupación del padre, se encontraron 46 padres (17.9%) del grupo de casos que se dedicaban a la industria del calzado, mientras que en el grupo de

control se encontraron 63 (23.3%), arrojando una RM de 0.72 (IC 95%: 0.47 a 1.10; p= 0.1301). Dedicados a las actividades agrícolas, se registraron 42 (16.34%) padres del grupo de casos y 24 (8.9%) padres del grupo de control, encontrándose una RM de 2.01 (IC 95%: 1.1794 a 3.4312; p= 0.0103).

En lo concerniente al consumo de tabaco, 136 padres (52.9%) en el grupo de casos revelaron haber sido fumadores en el momento de la concepción mientras que en el grupo de control se registraron 99 (36.66%), con una RM de 1.96 (IC 95%: 1.3814 A 2.7741; p=0.0002).

Los padres que consumieron alcohol durante el periodo periconcepcional fueron 22 (8.6%) en el grupo de casos y 148 (54.9%) del grupo control, con una RM de 0.70 (IC 95%: 0.4971 a 0.9812; p= 0.0385).

En cuanto al consumo de drogas, en el grupo de casos se registró a 1 padre (0.38%), mientras que en grupo control se registraron 16 (5.92%), dada una RM= 0.06 (IC 95%:0.0082 a 0.47; p= 0.0073).

Tabla 6: Resultados					
Variable	Casos	Controles	RM	IC95%	P=
Falta de acceso a servicios básicos de vivienda	86 (33.4%)	95 (35.18%)	0.93	0.65 a 1.34	0.70
Antecedentes Heredo-Familiares Positivos	66 (25.6%)	37 (13.7%)	2.18	1.39 a 3.40	0.0006*
Edad de la madre mayor a 40 años	13 (5.0%)	0 (0%)	30	1.77 a 507.25	0.018*
Edad de la madre menor a	54 (21.01)	59 (21.85%)	0.95 60	0.6304 a 1.4500	0.8324

20 años	%)				
Ocupación: Hogar	191 (74.31 %)	200 (74.04%)	0.97 23	0.6573 a 1.4383	0.8883
Ocupación: calzado	2 (0.78%)	16 (5.9%)	0.12	0.02 a 0.54	0.0058
Consumo tabaco madre	18 (7%)	12 (4.4%)	1.6	0.76 a 3.44	0.20
Consumo alcohol madre	25(9.72 %)	18 (6.7%)	1.45	0.77 a 2.74	0.2542
Consumo drogas madre	3 (1.16%)	2 (0.74%)	1.59	0.26 a 9.59	0.61
Accidentes o complicaciones	93 (36.18 %)	57 (21.11%)	2.13 21	1.4469 a 3.1418	0.0001*
Infección de vías urinarias	41 (15.9%)	21 (7.7%)	2.26	1.29 a 3.94	0.0041*
Consumo de fármacos	85 (33.0%)	47 (17.4)	2.36	1.57 a 3.55	<0.0001*
Antibióticos	9.33%	8.15%	1.17 12	0.5391 a 2.1461	0.6091
Edad avanzada del padre (+45)	12 (4.6%)	3 (1.1%)	4.38	1.22 a 15.70	0.0235*
Ocupación del padre: calzado	46 (17.9%)	63 (23.3%)	0.72	0.47 a 1.10	0.1301
Ocupación del padre:	42 (16.34	24 (8.9%)	2.01	1.1794 a 3.4312	0.0103*

Agricultura	%)				
Consumo tabaco padre	136 (52.9%)	99 (36.66%)	1.96	1.3814 A 2.7741	0.0002*
Consumo alcohol padre	22 (8.6%)	148 (54.9%)	0.70	0.4971 a 0.9812	0.0385
Consumo drogas padre	1 (0.38%)	16 (5.92%)	0.06	0.0082 a 0.0073	0.0073
*Asociación entre factor de riesgo y HONS					

2. Discusión

Tipo de estudio

Se decidió realizar un Estudio de Casos y Controles para lograr el objetivo de esta investigación, ya que de los diferentes tipos de estudios viables, factibles y seguros, es el que cuenta con la suficiente capacidad de arrojar resultados que puedan orientarnos acerca de los factores que pueden afectar la incidencia de LPH. Es importante señalar que otros tipos de estudios más potentes para investigar causalidad o riesgo (como ensayo clínico controlado o cohortes) o no se justifican ya que el modificar los hábitos de los pacientes con el fin de realizar una investigación experimental causaría daño a los sujetos, lo cual no sería ético. Se consideraron casos los pacientes ya diagnosticados con HONS.

Para aumentar la validez del estudio se realizaron las siguientes acciones:

En la población estudiada

- Se completaron las bases de datos tanto de casos como de controles mediante entrevistas realizadas a las madres de ambos grupos, por la misma persona y con las mismas preguntas para todas las participantes.
- Sólo se realizaron entrevistas a las madres que acudían físicamente con sus hijos. En caso de que la madre no hubiera podido acudir, no se realizaba la entrevista a terceros, esto para garantizar un mínimo sesgo en la información.
- Se buscó un tamaño de muestra suficiente para que arrojara resultados confiables. A partir del 2013 se comenzaron a registrar los datos de los pacientes que acudían a las Clínicas de Odontología de la ENES, Unidad León de la UNAM. En marzo de 2016 se realizó la última entrevista y se excluyeron todos los pacientes que no cumplían con las características de inclusión. Finalmente, el estudio se realizó con 256 pacientes con LPH y 270 pacientes sin LPH.

- En ambos grupos se incluyeron pacientes de ambos sexos, con una edad de entre 0 a 16 años. Los mayores de 16 años no fueron incluidos debido a que los pacientes ya no acudían acompañados de la madre, o estas no recordaban los datos que se solicitaron para completar el registro.

En el grupo de casos

- Se enrolaron pacientes del estado de Guanajuato que acudían a las Clínicas de Odontología de la ENES, Unidad León de la UNAM, como parte del programa “tiENES que sonreír, UNAMos esfuerzos” para conformar el grupo de casos, en un periodo que comprendía del año 2013 al 2016.
- Se excluyeron de este grupo los pacientes que presentaban algún síndrome concomitante al que pudiera atribuirse la presencia de la hendidura orofacial. Esto debido a que algunos pacientes tienen características genéticas que son las responsables de la presencia de LH, PH o LPH junto a otras malformaciones congénitas.
- Se les realizó historia clínica completa a los pacientes que presentaban algún tipo de hendidura orofacial.
- Se realizó a las madres de los pacientes la entrevista necesaria para este estudio el mismo día del registro de los pacientes.
- No hubo necesidad de acciones ulteriores para completar los datos ya que la mayoría del grupo de casos tenían 1 año (con una mediana de 6 años y un promedio de 7 años) lo que indica que los embarazos eran relativamente recientes, por lo que recordar los datos que se preguntaron acerca del embarazo, no representó un gran problema, como pudiera haber ocurrido si los pacientes fuesen de mayor edad.

En el grupo de controles

- Se enrolaron pacientes sin hendiduras orofaciales que acudieron a las Clínicas de Odontología de la ENES Unidad León de la UNAM, en el

periodo del 2013 al 2016, para conformar el grupo control. Estos pacientes acudían a consulta en el área de odontopediatría.

- Se entrevistó a sus madres de forma directa. Una vez informadas del motivo de la realización de este estudio, las madres accedieron a contestar la entrevista.
- Se realizaron preguntas tales como si su hijo padecía algún síndrome o alguna malformación congénita, sólo si la respuesta era negativa, el paciente se incluía en el estudio.
- En este grupo tampoco hubo necesidad de acciones ulteriores para completar los datos ya que el promedio de edad fue de 7 años (con una mediana de 6 años y una moda de 4 años) siendo los embarazos también recientes.

Similitudes y diferencias situacionales (contextuales) entre ambos grupos

Vale la pena comentar que aunque todos los pacientes enrolados en este estudio fueron atendidos en las Clínicas de Odontología de la ENES, Unidad León de la UNAM, existen algunas diferencias contextuales que podrían haber influido en la calidad de las respuestas obtenidas durante la entrevista.

En estas Clínicas de Odontología se da atención integral a todos los pacientes que acuden a solicitarla, los cuales son atendidos por alumnos que cursan la licenciatura de Odontología. A tales clínicas llegan todo tipo de pacientes, de diferentes lugares del estado, brindándoseles atención especializada de acuerdo a sus necesidades. El hecho de que se hayan enrolado pacientes que acuden a la misma clínica para conformar los grupos de casos y controles constituyó una fortaleza, ya que se obtuvieron registros que tuvieron similitud en cuanto a características generales, permitiendo la comparación. Esto se decidió desde la planeación del estudio porque ningún otro grupo muestral tenía características tan similares, ni tenía más viabilidad en cuanto a la obtención de los datos solicitados por la investigación. Sin embargo, una diferencia que podría ser una limitación del estudio, es que el programa “tiENES que sonreír, UNAMos esfuerzos” solventa

todos los gastos para los pacientes que forman parte de él, mientras que los pacientes que acuden por su cuenta a la atención odontológica tienen que pagar por los tratamientos. Esta diferencia se traduce en que podrían existir distintas situaciones económicas entre los grupos de estudio; tal diferencia podría no ser extrema, pues al comparar el acceso de las familias a los servicios básicos de vivienda, lo cual es un indicador subrogado para este factor, no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos. La otra diferencia situacional que se debe considerar como una posible limitación, es el hecho de que las madres de los pacientes con HONS, al saber que sus hijos nacen con esta malformación, podrían haber analizado con mayor detenimiento las diferentes situaciones que vivieron durante el embarazo, por lo que pudieron estar más conscientes de los factores que afectaron el correcto desarrollo del feto y tenerlos más a la mano cuando se les interrogó acerca de ellos.

Antecedentes heredo familiares de HONS.

Se preguntó a las madres de los pacientes si sus hijos tenían algún antecedente heredofamiliar de labio y paladar hendido. En caso de que la respuesta fuera sí, también se registró si eran de grado I, grado II, grado III y grado IV, de acuerdo a los criterios que se muestran en la *tabla 2*. Las madres de los pacientes del grupo control no estaban muy conscientes de lo que eran las HONS, LH, PH o LPH, por lo que se trató de ser lo más claros posible en cuanto a la definición y la ejecución de las interrogantes. Las madres de los casos no solo conocían bien la anomalía, sino que además habían indagado previamente acerca de las posibles causas de la presencia de HONS en sus hijos, lo que podría haber impactado en la diferencia de porcentaje de presencia de AHF entre ambos grupos. La diferencia en cuanto al historial positivo de AHF de HONS fue estadísticamente significativa ($p = < 0.05$) lo que concuerda con el estudio realizado por Zarante y col. (41) en el que encontraron que tener antecedentes heredo-familiares de labio hendido con y sin paladar hendido, aumentaba el riesgo de presentar malformaciones craneofaciales congénitas. En cuanto al grado de parentesco no se encontró una diferencia

significativa entre los pacientes que reportaban tener familiares grado I, III y IV, sin embargo para los pacientes que reportaban algún familiar de grado III la diferencia fue significativa ($P=0.002$). Esto puede ser comparado con los resultados obtenidos por Xu y col. (4) quienes encontraron que un historial positivo de antecedentes heredo familiares en al menos 5 generaciones tuvo una influencia significativa en el riesgo de tener un hijo con HONS.

Factor de riesgo situación económica y acceso a servicios públicos.

La situación económica y de acceso a servicios públicos ha sido también evaluada como un posible factor de riesgo para la incidencia de HONS (13). La falta de estos servicios puede ser relacionada con el aumento de estrés, el cual ha sido reportado como un factor de riesgo importante, además de que puede ser indicador del nivel socioeconómico de las familias que tienen niños con HONS. Se preguntó a las madres de los pacientes si en el momento de la concepción y durante los primeros tres meses de gestación vivían en una zona con acceso a todos los servicios públicos de agua, luz, y drenaje. No se mostró diferencia significativa entre los casos y controles en cuanto a la zona de vivienda ($P=0.7010$). Esto descarta la existencia de una diferencia socioeconómica importante entre los dos grupos, y la posible limitación del estudio, atribuible a tal condición.

Número de producto

De acuerdo con Mejía y Suárez (2) y Shaw y Lammer (7) una madre multigesta puede ser factor de riesgo para la incidencia de HONS. Se preguntó a la madre qué número de producto era el paciente. No se encontraron diferencias significativas entre las madres que dijeron que el paciente era su segundo, tercero, cuarto o quinto producto. A partir del sexto parto y en adelante se encontró una diferencia significativa. Se halló que en el grupo de casos hubo 24 niños (9.3%) que eran el sexto producto o más, y en el grupo control se encontraron 10 (3.7%) con una RM de 2.68 estadísticamente significativa ($P=0.01$).

Edad de la madre

Se ha considerado la edad avanzada de la madre como un aumento en el riesgo de aberraciones cromosómicas, y la edad avanzada del padre como un aumento en las mutaciones de ADN del esperma (11). De acuerdo con Mejía y Suárez (2), también se ha asociado la incidencia de malformaciones congénitas con padres muy jóvenes. Se clasificó la edad materna en tres grupos: las madres cuya concepción fue antes de los 20 años, madres de 20 a 40 años y por último madres mayores de cuarenta años. Al establecer la relación para productos de padres jóvenes, se encontró que el 21% de las madres del grupo de casos dijeron tener menos de 20 años, mientras que en el grupo de controles 21.8%. Esto no mostró una diferencia significativa ($P=0.8324$). En el grupo de las madres que dijeron tener más de 40 años en el momento de la concepción, 5% del grupo de casos se encontraban en este rango y del grupo de control no se encontró ninguna madre, y lo cual mostró una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.5$).

La edad avanzada del padre en el momento de la concepción se consideró a partir de 45 años. En el grupo de casos 12 padres (4.6%) se registraron en esta categoría, mientras que del grupo de controles se registraron 3 (1.1%). Esto mostró una diferencia significativa ($P= 0.0235$).

Estos resultados concuerdan con los resultados reportados por Berg y col. (11) Y Xu y col. (4) quienes concluyeron que el aumento en la edad de ambos padres es un factor que puede considerarse como factor de riesgo para la incidencia de HONS. La edad avanzada está relacionada directamente con el número de gestas, lo que podría explicar que la mayoría de las madres que dijeron tener más de 40 años en el momento de la concepción también dijeron que sus hijos eran el sexto producto o más. Estos factores de riesgo al estar unidos podrían ser causa de un aumento en el riesgo a desarrollar algún tipo de HONS.

Ocupación de los padres

Se registró la ocupación de las madres en el momento de la concepción. La mayoría de ellas (200 en el grupo de casos y 191 en el grupo control) se dedicaban al hogar, lo que no es considerado como riesgo para la incidencia

HONS. No se mostró diferencia significativa en relación a si la madre trabajaba o se dedicaba al hogar en el momento de la concepción.

En cuanto a la ocupación del padre se encontró una diferencia significativa en cuanto a los padres que se dedicaban a la agricultura ($P = 0.0103$) lo cual concuerda con Mirilas y col. (2011) (12) quienes encontraron que dedicarse a la actividad agrícola es un factor de riesgo, debido a las sustancias a las que están expuestos y que pueden contaminar la ropa que llevan a casa. Ellos también mencionan que en Italia, donde la industria de la piel es muy común, dedicarse a dichas actividades es también considerado un factor de riesgo. Sin embargo, en este estudio no se encontró una diferencia significativa en cuanto a la ocupación del padre en esta industria, aun cuando es una práctica muy común en el estado y que involucra el contacto directo con sustancias tóxicas.

Consumo de tabaco, alcohol o drogas

Preguntar sobre el consumo de tabaco alcohol y drogas es un tema complicado, sobre todo en el grupo de casos, ya que las madres pueden sentirse culpables si lo hicieron y podrían ocultar este hecho. Se registró únicamente si la madre había consumido tabaco en el periodo periconcepcional, sin tomar en cuenta frecuencia o tiempo de evolución, lo que también puede considerarse una limitación del estudio. Del total de madres del grupo de casos, 18 de ellas dijeron haber consumido tabaco, mientras que en el grupo de control fueron 12. Esto no mostró una diferencia significativa, lo que concuerda con los estudios de Malloy y col. (1989) y Werler y col. (1990) (27, 29) aunque se difiere de muchos otros estudios que han relacionado la incidencia de HONS con el consumo de tabaco. Sin embargo, en la mayoría de estos estudios se tomó en cuenta la frecuencia y tiempo de consumo de tabaco, lo que podría incluirse en posteriores estudios.

En cuanto al consumo de alcohol, 25 madres del grupo de casos consumieron alcohol contra 18 del grupo control, lo que tampoco mostró una diferencia significativa. Este resultado concuerda con lo reportado por Natsume y col; Khoury

y col; y Werler y col. (8, 28, 40) quienes tampoco encontraron una asociación significativa del consumo de alcohol con la incidencia de HONS.

La diferencia en el consumo de drogas tampoco fue significativa, ya que únicamente 3 de las madres del grupo de casos utilizaron drogas, mientras que del grupo de control solo lo hicieron 2 madres.

El tabaquismo pasivo de la madre sí estuvo relacionado con la incidencia de HONS, ya que 136 padres del grupo de casos (52.9%) consumieron tabaco en el periodo periconcepcional, mientras que del grupo de controles se registraron 99 (36.66%)($P=0.0002$). Estos resultados son similares a los reportados por Hao y col. (2015) (19) quienes reportan que el consumo pasivo de tabaco de la madre estuvo asociado con los subtipos de HONS de su estudio.

El consumo de alcohol y drogas de los padres ha sido relacionado con un aumento en los niveles de estrés (Wallace y col., 13) pero en nuestro estudio ninguno de estos factores mostró una diferencia significativa.

Accidentes o complicaciones

Al investigar si las madres habían sufrido algún accidente o complicación en los primeros tres meses de gestación, se encontró una diferencia significativa ($P=0.0001$). Estas complicaciones son las que se encuentran en la *tabla 5*. Este aumento en los accidentes o complicaciones puede traducirse en un aumento de estrés en el primer trimestre de gestación, lo cual ha sido relacionado con la incidencia de HONS; Wallace y col. (13) y Poradowska y col. (20). Entre los diferentes accidentes o complicaciones que se registraron, se encontró una diferencia significativa con la presencia de infección de vías urinarias ($P=0.0041$). Estas infecciones fueron comunes en ambos grupos, sin embargo, la diferencia significativa nos habla de una relación combinada de factores, que bien podría estar aumentada por el estrés que conlleva la enfermedad y los fármacos utilizados para el tratamiento, que generalmente son antibióticos.

Fármacos

Se preguntó a las madres si habían consumido algún tipo de fármaco durante el primer trimestre de su embarazo. Se mostró diferencia significativa entre casos y controles en el consumo de fármacos ($P = <0.0001$). Los fármacos se clasificaron como se muestra en la *tabla 4*. Sin embargo muchas de las madres no recordaban el tipo de fármaco que habían consumido. El uso de antibióticos no mostró una diferencia significativa, sin embargo fue el fármaco más utilizado, lo cual es preocupante, ya que está considerado como teratógeno por la FDA. El uso indiscriminado de fármacos es el causante del 2% al 3% de todos los defectos del desarrollo Wilson (14), lo que nos lleva a la conclusión de que el uso de fármacos tiene que estar mejor regulado para evitar el uso innecesario durante el embarazo, y sobre todo en el primer trimestre de gestación.

3. Conclusiones

- Este estudio se basó en muchos otros realizados anteriormente por todo el mundo, que buscaban el mismo objetivo que el presente, y que dieron pauta para la elaboración de una metodología que pudo explotar los recursos a los que se tenía alcance en la población estudiada.
- Se estudiaron diferentes factores de riesgo reportados en la literatura, y de los cuales algunos mostraron una asociación con la incidencia de HONS, mientras que otros arrojaron resultados controversiales, por lo que la investigación de dichos factores deberá continuar en lo venidero.
- De acuerdo con las características de la población estudiada, factores como antecedentes heredofamiliares, edad materna mayor de 40 años, el ser sexto producto o más, tabaquismo del padre, haber tenido accidentes o complicaciones en el primer trimestre de gestación y la ingesta de fármacos en el primer trimestre de gestación se consideran como factores con potencial de riesgo para la incidencia de HONS en dicha población.

- El presente trabajo permitió realizar una investigación adecuada para evidenciar que la alta incidencia de HONS en la población del estado de Guanajuato puede estar relacionada con diferentes factores de riesgo, y las asociaciones encontradas son de gran valía para los diferentes Sistemas de Salud y todos los involucrados en el bienestar social, ya que la prevención debe estar basada en evidencias que permitan encaminar los esfuerzos dedicados a esta labor, de una manera más precisa y con más material para informar a la población. Esta investigación abre una línea a otras muchas que amplíen el conocimiento que se ha expuesto aquí, y que permita indagar más a fondo en cada uno de los factores de los que se ha hablado.

4. Bibliografía

1. Shaye D, Carrie L, Tollefson TT. Cleft lip and palate an evidence-based review. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2015;23(3):357-72.
2. Mejía A, Suárez D. Factores de riesgo materno predominantes asociados con labio leporino y paladar hendido en los recién nacidos. *Investigación Materno Infantil*. 2012; 4(2):55-62.
3. Wyszynsky D, Beaty T. Review of the role of potential teratogens in the origin of human nonsyndromic oral clefts. *Teratology*. 1996; 53 (5):309-17.
4. Xu LF, Zhou XL, Wang Q, Zhou JL, Liu YP, Qiang JU, Wang H, Zhang JP, Wu QR, Li YQ, Xia YJ, Peng X, Zhang MR, Yu HM, Xu LC. A case-control study of enviromental risk factors for nonsyndromic cleft of the lip and/or palate in Xuzhou, China. *Biomedical and Enviromental Sciences*. 2015; 28(7):535-38.

5. Messer LC, Luben TJ, Mendola P, Carozza SE, Horel SA, Langlois PH. Urban-Rural Residence and the occurrence of Cleft Lip and Cleft Palate in Texas, 1999-2003. *Annals of Epidemiology*. 2010;20(1):32-9.
6. Barbosa DR, Coletta R, Oliveira E, Oliveira M, Mendes L, Oliveira M, Martelli H. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2015;81(5):514-19.
7. Shaw G, Lammer E. Maternal periconceptional alcohol consumption and risk for orofacial clefts. *The Journal of Pediatrics*. 1999;134(3):298-303.
8. Natsume N, Kawai T, Ogi N, Yoshida W. Maternal risk factors in cleft lip and palate: case control study. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;38:23-25.
9. Hozyasz KK. The search for risk factors that contribute to the etiology of nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate (CL/P) in the Polish population. *Pediatrica Polska*. 2010;85(6):609-23.
10. Shaw G, Lammer E, Wasserman C, O'Malley C, Tolarova M. Risk of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid periconceptionally. *The Lancet*. 1995;345:393-96.
11. Berg E, Lie RT, Sivertsen A, Haaland OA. Parental age and risk of isolated cleft lip: a registry- based study. 2015;25:942-47.
12. Mirilas P, Mentessidou A, Kontis E, Asimakidou M, Moxham BJ, Petropoulos AS Emmanouil-Nikolousi. Parental exposures and risk of nonsyndromic orofacial clefts offspring: A case-control study in Greece. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011; 75:695-99.

13. Wallace GH, Arellano JM, Gruner TM. Non-syndromic cleft lip and palate: Could stress be a causal factor? *Women and Birth*. 2010; 24(1):40-46.
14. Wilson JG. Present status of drugs as teratogens in man. *Teratology*. 1973; 7(1):3-15.
15. Schwarz EB, Maselli J, Norton M, Gonzales R. Prescription of teratogenic medications in United States ambulatory practices. *The American Journal of Medicine* 2005;118:1240-49.
16. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2001;185(1):141-47.
17. Norma oficial mexicana NOM-034-SSA2-2002, para la prevencion y control de los defectos al nacimiento. *Diario oficial de la federación*, 17 de agosto de 2000.
18. Beaty TH, Wang H, Hetmanski JB, Fan YT, Zeiger JS, Liang KY, Chiu YF, Vanderkolk CA, Seifert KC, Wulfsberg EA, Raymond G, Panny SR, McIntosh I. A Case-Control Study of Nonsyndromic Oral Clefts in Maryland. *Annals of Epidemiology* 2015;11(6):434-42.
19. Hao Y, Tian S, Jiao X, Mi N, Zhang B, Song T, An L, Zheng X, Zhuang D. Association of parental environmental exposures and supplementation intake with risk of nonsyndromic orofacial clefts: a case-control study in Heilongjiang province, China. *Nutrients* 2015;7:7172-84.
20. Poradowska W, Jaworska M. Etiology of bilateral cleft lip and palate review. *International Journal of Plastic Surgery* 1963;5:175-80.

21. Andrews J, McGarry JM. A community study of smoking in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology* 1972;79:1057-73.
22. Kelsey JL, Dwyer T, Holford TR, Bracken MB. Maternal smoking and congenital malformations: An epidemiological study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1978;32:102-07.
23. Ericson A, Källén B, Westerholm P. Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1979;135:348-351.
24. Evans DR, Newcombe RG, Campbell H. Maternal smoking habits and congenital malformations: A population study. *British Medical Journal* 1979;2:71-73.
25. Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986;34:65-71.
26. Khoury MJ, Weisstein A, Panny S, Holtzman NA, Lindsay PK, Farrel K, Eisenberg M. Maternal cigarette smoking and oral clefts: A population-based study. *American Journal of Public Health* 1987;77:623-625.
27. Malloy MH, Kleinman JC, Bakewell JM, Schramm WF, Land GH. Maternal smoking during pregnancy: No association with congenital malformations in Missouri 1980-83. *American Journal of Public Health* 1989;79:1243-46.
28. Khoury MJ, Gomez-Farias M, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring?. *American journal of diseases of children* 1989;143:333-37.

29. Werler MM, Lammer ED, Rosenberg L, Mitchell AA. Maternal cigarette smoking during pregnancy in relation to oral clefts. *American Journal of Epidemiology*. 1990; 132:926-32.
30. Strauss OA. Predisposing causes of cleft palate and harelip. *Transactions of the Sixth International Dental Congress*. 1914; 470-471.
31. Pickerill HP. The anatomy and physiology of cleft palate and a new method of treatment. *Transactions of the Sixth International Dental Congress* 1914; 453-469.
32. Hale F. Pigs born without eyeballs. *Journal of Heredity* 1933;24:105-06.
33. Conway, H. Effect of supplemental vitamin therapy on the limitation of incidence of cleft lip and cleft palate in humans. *Plastic and reconstructive surgery and the transplantation bulletin*. 1958;22:450-53.
34. Briggs RM. Vitamin supplementation as a possible factor in the incidence of cleft lip palate deformities in humans. *Clinics in Plastic Surgery* 1976;3(4):647-52.
35. Tolarová M. Periconceptional supplementation with vitamins and folic acid to prevent recurrence of cleft lip. *Lancet*. 1982; 2(8297):217.
36. Naeye RL, Tafari N. Risk Factors in Pregnancy and Diseases of the Fetus and Newborn. *The Journal of Pathology* 1983;143(4):282.
37. Coffey VP, Jessop WJE. Congenital abnormalities. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1955;71(4):923-24.

38. Skuladottir H, Wicox A, McConnaughey R, Vindenes H, Lie R. First-trimester nonsystemic corticosteroid use and the risk of oral clefts in Norway. *Annals of Epidemiology*. 2014; 24(9):635-40.
39. Norgard B, Puhó E, Czeizel A, Skriver MV, Sorensen H. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: A population-based case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005;192:922-3.
40. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA . Maternal alcohol use in relation to selected birth defects. *American Journal of Epidemiology*. 1991; 134(7):691-98.
41. Zarante I, López MA, Caro A, García-Reyes JC, Ospina JC. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009; 73(10):1434-7.
42. XLVI Congreso constitucional del Estado libre y soberano de Guanajuato. Código Civil para el estado de Guanajuato. 2005; 6(1):346-54.
43. INEGI. Catálogo del Sistema Nacional de Clasificación de Ocupaciones. SINCO. 2011; 1-8.